

MUNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO

**SÍNDROME METABÓLICA E MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

São Luís

2016

CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO

**SÍNDROME METABÓLICA E MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Artigo Científico apresentado ao Curso de
Medicina da Universidade Federal do Maranhão
para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Bethânia da Costa
Chein

São Luís

2016

SÍNDROME METABÓLICA E MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Artigo Científico apresentado ao Curso de
Medicina da Universidade Federal do Maranhão
para obtenção do grau de Médico.

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Bethânia da Costa Chein – Orientadora

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito – Examinadora

Universidade Federal do Maranhão

Profa. MSc. Rosângela Maria Lopes de Sousa – Examinadora

Universidade CEUMA

Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria – Examinador

Universidade Federal do Maranhão

À Deus, à família e à vida.

AGRADECIMENTOS

Agradecer não é tarefa fácil. Ninguém chega a qualquer ponto sozinho, sempre precisamos uns dos outros e, por mais que eu liste aqui nomes e nomes, sempre esquecerei alguém foi de grande relevância em todo mérito que eu possa vir a alcançar, por isso, inicio pedindo desculpas a todos aqueles que aqui deixei de mencionar.

Deus foi muito generoso comigo e, de certo, tenho grande gratidão a todas às bênçãos que recebi ao longo dos 21 anos (quase 22) por mim vividos. Pela oportunidade de crescer em uma família tão valorosa quanto a minha e por ter posto pessoas tão especiais em meu caminho, obrigado, Deus, por tudo.

Aos meus pais, Clariano e Núbia, dedico todas as minhas vitórias, todos os meus méritos e tudo o que sou hoje e pretendo ser amanhã. Agradeço pelo imenso amor que recebi durante toda a minha criação, pelos exemplos e pelos valores que me passaram em cada momento meu de vida. Eu não poderia desejar pais melhores para mim.

À minha irmã, Ana Clara, companheira para todas as horas, agradeço por ter crescido junto comigo, por termos aprendido tantas coisas juntos e nunca nos sentirmos sós, mesmo quando às vezes éramos só nós dois. “Tu és para mim um chuchu que eu encontrei na vida”. Obrigado por cozinhar para mim e cuidar tão bem de mim, eu cuidarei de ti pelo resto da minha vida, te amo muito.

Agradeço aos meus avós, em vida e saudáveis, que me acompanharam de perto todos os meus passos. Ao vô Clariano pelas brincadeiras quando criança, ao vô Lafaete pelas lições ao longo da vida, à vô Stael pelas comilanças e carinho enorme (amor da minha vida) e à vô Maria pelo sonho vivido junto comigo e pela

emoção compartilhada em cada momento de minha vida. Vocês são os melhores avós do mundo.

Tive a melhor infância do mundo ao lado do Lucas, do Paulo, do Igor, da Iris, da Mylena, do Matheus, do Marcelo, da Anielle, da Grazielle, do Vitor, do Ian, da Daisy, da Drielle e da Clariana. Primos amigos, com quem compartilhei muitos sorrisos e que também são motivos dos sorrisos que hoje trago no rosto. Obrigado por todos os momentos de alegria.

Agradeço em especial ao Igor, à Iris, à Daisy e ao Lucas, primos com quem convivi mais de perto quando em busca dos meus sonhos tive que me distanciar de casa e vocês foram e continuam sendo minha casa. Sou muito grato a cada um de vocês.

A cada um dos meus tios que com tanto carinho me tratam, Moaci, Antônia, Alcir, Filomena, Miguel, Vanderlene, Dida, Kally, Claudiano, Claudieno, Claudiana, obrigado por todos os encontros, pelas palavras de força e pela presença. Vocês são muito especiais para mim.

À minha madrinha, minha segunda mãe, Clariene, faltam-me as palavras para agradecer. Bem como ao seu esposo, Francimar, um tio para mim. Todo o incentivo de vocês foi e tem sido muito importante na minha trajetória. Meu muito obrigado também à Maria Clara e Joaquim, essas crianças que são alegria para todos nós.

Agradeço ainda aos grandes mestres que tive a oportunidade de encontrar ao longo do caminho, em especial à minha Orientadora, Profa Bethânia e à minha Co-Orientadora, Profa Luciane, que me trouxeram para a pesquisa, despertaram meus potenciais e me mostraram o tanto que eu sou apaixonado pela Ginecologia.

Não poderia esquecer dos grandes amigos que cativei. Agradeço aos amigos de infância, Werdeson, Jessica, Andynara e Luan pelos raros encontros em que percebemos que continuamos os mesmo, como o mesmo carinho uns pelos outros.

Aos amigos do Ensino Médio que trouxe para a vida, Marina, Erica, Mayara, Lorena, Maria Thereza, Letícia, Julie, Marília e Thiago, meu muito obrigado por tornar minha adaptação em uma nova cidade tão mais fácil e prazerosa.

Aos amigos que o curso de Medicina me deu, à toda a turma 95 que tanta felicidade me traz, por toda treta, polêmica, votações, listas e momentos de descontração que tornaram esses 4 anos até agora percorridos tão gostosos de serem vividos junto com vocês. Agradeço em especial à Carótida Externa (Felipe, Maríla, José, Victor, Sergio, Patrícia, Carol, Mellanie e Bruna) e ao G-3 lindo (Ian, Sara, Isabella, Camila, Mariana e Lorrana), pessoas maravilhosas com quem tive a honra de conviver bem de perto e cultivar verdadeiras amizades.

À toda equipe do Biobanco de Tumores e DNA do Maranhão, em especial à Jucileide Costa, que sempre me estimulou a seguir meus sonhos e me ajudou a ficar de pé todas as vezes que eu ameacei cair. Meu muito obrigado.

E por fim à toda a Liga Acadêmica de Ginecologia Endócrina e Climatério (LAGEC), espaço onde tive o primeiro contato com a Ginecologia e onde descobri o pesquisador dentro de mim. Obrigado pela imensa contribuição na minha formação profissional.

*E se somos Severinos
iguais em tudo na vida,
morremos de morte igual,
mesma morte severina:
que é a morte de que se morre
de velhice antes dos trinta,
de emboscada antes dos vinte,
de fome um pouco por dia.”*

João Cabral de Melo Neto

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Caracterização sócio-demográfica e estilo de vida em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome	49
Tabela 2 – Caracterização do perfil antropométrico de mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome	50
Tabela 3 – Frequência dos componentes da síndrome metabólica de acordo com o NCEP – ATP III em mulheres com síndrome dos ovários policísticos	51
Tabela 4 – Frequências absolutas e relativas variáveis clínicas de acordo com a presença de síndrome dos ovários policísticos	52
Figura 1 – Avaliação do Índice de Ferriman em mulheres com síndrome dos ovários policísticos comparados a um grupo controle	53
Tabela 5 – Perfil glicêmico de mulheres com de síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome	54
Tabela 6 – Perfil androgênico mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome	55
Tabela 7 – Comparação das médias \pm desvio padrão de variáveis hormonais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome	56
Tabela 8 – Comparação das médias \pm desvio padrão de marcadores cardiovasculares em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome	57

SUMÁRIO

Introdução.....	14
Métodos.....	22
Resultados.....	27
Discussão.....	31
Conclusão.....	37
Referências Bibliográficas.....	38
Apêndice A – Ficha Protocolo da Pesquisa.....	58
Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	61
Anexo A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.....	62

ARTIGO A SER SUBMETIDO

**SÍNDROME METABÓLICA E MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

METABOLIC SYNDROME AND CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN
WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Clariano Pires de Oliveira Neto¹

Maria Bethânia da Costa Chein²

¹Acadêmico do quarto ano do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, UFMA.

E-mail: clarianoneto@gmail.com

²Doutora em Medicina (Ginecologia) pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP.

Professora Associada III do Departamento de Medicina III da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

E-mail: mbcchein@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a desordem endócrina mais prevalente no sexo feminino. A SOP tem sido correlacionada com a Síndrome Metabólica (SM), com características comuns quanto à alteração do perfil lipídico, obesidade, hipertensão e a ocorrência de doenças cardiovasculares. **Objetivo:** Estudar a prevalência de SM em pacientes com SOP e a relação com marcadores de risco cardiovascular. **Métodos:** Realizou-se estudo transversal com 100 pacientes atendidas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, em São Luís – MA, entre Setembro de 2014 e Junho de 2015. As pacientes foram divididas em dois grupos: um controle com 41 mulheres e o outro caso com 59 mulheres. Procedeu-se com triagem clínica, avaliação nutricional, exames bioquímicos e USG. Os dados coletados foram agrupados em tabelas para entendimento das variáveis. **Resultados:** Os dois grupos do estudo se mostraram semelhantes, compostos por mulheres jovens, com ensino médio completo, não tabagistas e sedentárias. Neste estudo, as variáveis clínicas significativas foram: obesidade, oligomenorreia, hiperandrogenismo e *acantose nigricans*. A SM esteve presente em 35,6% das pacientes com SOP e 7,3% do grupo controle, foram estatisticamente significantes, dentre os componentes da SM: circunferência da cintura, os valores de triglicerídeos e da pressão arterial, estando mais frequentemente alterados no grupo SOP. Em relação aos marcadores de risco cardiovascular, as mulheres portadoras de SOP possuíram valores mais elevados de triglicerídeos e baixos de HDL. Os marcadores pró-inflamatórios (Homocisteína, Interleucina – 6, TNF- α e PCR-us) mostraram-se estatisticamente relevantes, com valor de *p* inferior a 0,0001, apresentando-se maiores nas mulheres do grupo SOP. **Conclusão:** O presente estudo evidenciou maior vulnerabilidade de SM em mulheres com SOP, em sua maioria jovens em processo de ganho de peso. O risco das mesmas para doença cardiovascular associou-se à triglicerídeos elevados, HDL-colesterol com baixo valor e valores mais elevados de citocinas inflamatórias quando comparadas a um grupo controle.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico. Síndrome Metabólica. Doenças Cardiovasculares.

Abstract

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most prevalent endocrine disorder in women. The PCOS has been correlated with metabolic syndrome (MetS), with common features like changing the lipid profile, obesity, hypertension and the occurrence of cardiovascular diseases. **Objective:** Study the prevalence of MetS in patients with PCOS and the relationship with cardiovascular risk markers. **Methods:** A cross-sectional study of 100 patients treated at the University Hospital of Federal University of Maranhão, São Luís - MA, between September 2014 and June 2015. The patients were divided into two groups: a control with 41 women and another case-group with 59 women with PCOS. All patients were conducted in clinical screening, nutritional evaluation, biochemical tests and USG. Data were grouped into tables for understanding the variables. **Results:** The two study groups were similar, composed of young women with secondary education, non-smokers and sedentary. In this study, significant clinical variables were obesity, oligomenorrhea, hyperandrogenism and acanthosis nigricans. MetS was present in 35.6% of PCOS patients and 7.3% of the control group and were statistically significant among the components of MetS the Waist Circumference, the Triglycerides values and Blood Pressure, most often changed in the PCOS group. In relation to cardiovascular risk markers, women with PCOS possessed higher levels of triglycerides and low HDL. The pro-inflammatory markers (Homocysteine, Interleukin - 6, TNF- α and CRP-hs) were statistically significant, with p-value less than 0.0001, presenting higher in women PCOS group. **Conclusion:** The present study showed greater vulnerability of MetS in women with PCOS, mostly young people in weight gain process. The risk of cardiovascular disease was associated with elevated triglycerides, HDL-cholesterol low-value and higher levels of inflammatory cytokines compared to a control group.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome. Metabolic Syndrome. Cardiovascular Diseases.

Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade reprodutiva, acometendo entre 6 e 15% dessas mulheres (1) (2). No Brasil, a SOP apresenta algumas variações regionais, no entanto, de maneira geral, sua prevalência é estimada em 13% das mulheres na menacme (3). Sua alta prevalência tem atraído atenção em termos de saúde pública, tendo em vista que nos Estados Unidos o custo médio anual para identificação e manejo dessas mulheres ultrapassa os \$ 4 bilhões (4). Não há valores referentes ao Brasil. A SOP é uma condição endocrinológica complexa em virtude da sua heterogeneidade e etiologia incerta, tornando a síndrome, ainda hoje, foco principal de muitos estudos (5).

A natureza diversa da SOP ficou evidente desde a primeira descrição da síndrome em 1935 por Stein e Leventhal, que descreveram sete mulheres com características diversas e, em comum, a presença de ovários aumentados, de padrão policístico (“colar de pérolas”) (6). Em 1990, um encontro promovido pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos recomendou para o seu diagnóstico a presença de anovulação crônica associada evidência clínica ou laboratorial de hiperandrogenismo, sem referência à morfologia ovariana (5).

A fisiopatologia da SOP permanece incerta apesar das intensas pesquisas (8). Estudos recentes sugerem que o mecanismo patológico da SOP inicia na vida fetal devido a elevados níveis séricos maternos de androgênios e/ou insulina, os quais influenciariam a programação genética e predisporia à SOP e outras doenças metabólicas associadas (9) (10) (11) (12) (13).

Frequentemente, embora não associado de forma consistente, a SOP está relacionada à resistência insulínica e compensatória hiperinsulinemia. Mais de 50%

das mulheres com SOP são insulinoresistentes, com uma estimativa entre 5 e 8 vezes de maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 (16). Muito se acredita que a etiologia da SOP pode estar relacionada a alguma desordem genética envolvendo o receptor de insulina, o que explicaria todas as manifestações da síndrome, já que é comprovado que a resistência insulínica estimula a produção de LH. Entretanto, esse campo ainda carece de estudos, tendo em vista que tanto resultados positivos quanto negativos foram relatados (17). Na qualidade de marcador de resistência insulínica, a *Acantose nigricans* é uma afecção cutânea bastante comum em mulheres com SOP, atingindo um número que ultrapassa 50%. Podem ser verificadas em regiões flexoras, sendo na maioria das vezes notadas na região cervical, mas também nas axilas, região cubital e virilhas (18).

Há evidência acumulada de que altos níveis de androgênios são um fator fundamental na patogênese da SOP (19). A hiperandrogenemia da SOP é atribuída a níveis elevados de LH, provavelmente aumentado em decorrência da resistência insulínica, o que regula positivamente a produção de androgênios pela célula da teca interna ovariana. Tal situação é contrastada com redução dos níveis de FSH, o que resulta em menor síntese de estrogênios na célula granulosa do folículo (20). O hiperandrogenismo pode ser constatado pelo aumento da testosterona livre sérica e de androstenediona, em que a relação entre essas duas variáveis tem sido bastante estudada ultimamente. Clinicamente, o hiperandrogenismo pode ser notado pela presença de acne e hirsutismo, o que muitas vezes interfere na qualidade de vida das mulheres com SOP (21). Além disso, o hiperandrogenismo tem sido frequentemente associado à obesidade e à síndrome metabólica (SM) presentes na SOP (22).

A SM pode ser definida como um distúrbio metabólico complexo caracterizado por obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (23). O quadro de SM representa hoje um grande desafio para a saúde pública pelo fato de seus fatores caracterizantes estarem estreitamente relacionados com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (24). Para a determinação da SM, o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) alerta para a presença de três ou mais das seguintes condições: obesidade abdominal, quantificada por valores de circunferência abdominal superiores a 102cm e 88cm, em homens e mulheres, respectivamente; HAS, definida por níveis pressóricos iguais ou maiores a 130/85mmHg, tolerância a glicose diminuída, hipertrigliceridemia e baixas concentrações plasmáticas de lipoproteína de alta densidade (25). Em mulheres com SOP, a prevalência de SM de acordo com os critérios do NCEP ATP III é de cerca de 33,4% (26).

Algumas condições encontradas em pacientes com diagnóstico concomitante de SOP e Síndrome Metabólica, como elevadas taxas de sobrepeso e obesidade, distribuição androide da gordura corporal, *Acantose nigricans*, redução dos níveis de HDL-colesterol e elevação dos níveis de LDL-colesterol e glicemia, estão diretamente relacionadas com o aumento do risco cardiovascular (27). Estudos atuais notificaram altas dosagens de homocisteína em mulheres com SOP, um recém-detectado marcador de risco cardiovascular (28). Uma recente meta-análise evidenciou um número aumentado de problemas cardiovasculares em mulheres com SOP quando comparadas com um grupo controle (29). Na intenção de prevenir complicações futuras, tratar as manifestações precoces e a resistência insulínica são cruciais no manejo da paciente com SOP (30).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, particularmente entre mulheres. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), tais doenças foram responsáveis por quase 32% das mortes em mulheres e 27% em homens em 2011 (31).

Outras afecções sistêmicas têm sido estudadas em relação à SOP. Pesquisas têm demonstrado uma forte associação entre SOP e tireoidite de Hashimoto, cujo mecanismo não é totalmente claro, embora corrobore para uma susceptibilidade genética (32). Outros estudos têm sugerido vias patofisiológicas comuns para a SOP e o hipotireoidismo, visto que as mesmas complicações estão presentes em ambas as situações (33). Também tem sido notada a deficiência de vitamina D em mulheres com SOP, o que interfere diretamente na homeostase óssea e mineral das mesmas (34). Outros estudos detectaram que a presença de esteatose hepática não-alcoolica se demonstra bastante comum em mulheres com SOP, sendo, portanto, a síndrome mais extensa do que se cogitava (35).

Sob o campo da saúde mental, a SOP afeta profundamente a qualidade de vida destas mulheres, principalmente no que diz respeito ao dano cosmético produzido pela acne, hirsutismo, alopecia e obesidade, bem como pelos dilemas que surgem em relação à infertilidade (36). Além do impacto na qualidade de vida, outros problemas psiquiátricos têm sido associados à síndrome, tais como distúrbios de personalidade, ansiedade, distúrbio bipolar e depressão (37).

Em se tratando de sexualidade, mulheres com SOP e seus parceiros são menos satisfeitos em suas vidas sexuais quando comparados a um grupo controle (38). Tal situação se mostra mais relevante quando envolve mulheres casadas, em

que muitas vezes a infertilidade decorrente da anovulação interfere na vida marital e na constituição de uma prole (39).

Há registros de que, a longo prazo, mulheres com SOP apresentam maior risco de desenvolver neoplasias relacionadas ao trato genital feminino (40). A SOP é relacionada ao aumento dos níveis de estrogênio e uma diminuição da apoptose, determinantes para que as mulheres com SOP possuam um até três vezes mais chance de desenvolver carcinoma de endométrio (41). Alguns estudos, também têm referido alguma associação entre a SOP e o carcinoma ovariano e sugerindo uma associação com o câncer mamário devido às alterações hormonais, muito embora a presença da síndrome por si só não tenha sido demonstrada como um fator de risco para o desenvolvimento do último (42).

Dessa maneira, diante dos riscos aos quais estão submetidas, as mulheres com SOP devem ser vistas, dentro da abordagem da saúde reprodutiva, como um grupo especial, de tal forma que possam ser efetivadas medidas que propiciem melhorias em relação ao risco cardiovascular, à questão reprodutiva e qualidade de vida no sentido mais amplo a que se refere (43, 44).

De caráter sistêmico e multifatorial, ainda predominam muitas dúvidas sobre a SOP (5). Segundo os critérios estabelecidos em 2003, em Rotterdam, pela ESHRE, quatro fenótipos diferentes para a SOP são possíveis, o que pode corresponder a quatro mecanismos diversos de instalação da síndrome, decorrentes de fatores genéticos e/ou ambientais a quais o indivíduo esteja submetido (7).

A elucidação das vias fisiopatológicas da SOP tem sido fonte inesgotável de pesquisas nos últimos anos. Entender esses aspectos é de extrema importância na

determinação de fatores de risco relacionados e, estabelecimento de tratamentos diferenciados às diferentes apresentações fenotípicas da síndrome (45).

Um estudo recente não comprovou uma diferença significativa na prevalência de resistência insulínica entre os diferentes fenótipos da SOP, mas a diferença se mostrou relevante quando comparada a um grupo controle. Esse mesmo estudo ainda constatou que os fenótipos completo e sem ovário policístico da SOP apresentaram pior prognóstico que os demais, sendo necessárias outras pesquisas que avaliem outras variáveis desencadeantes desse pior prognóstico nesses fenótipos (16). Além disso, outro estudo destaca a importância da busca e rastreio de acantose nigricans por sua associação a fenótipos mais graves da SOP, fortemente relacionada à predisposição a doenças cardiovasculares (18).

Sendo um dos critérios diagnósticos da SOP, a hiperandrogenemia tem sido assunto recorrente em diversos estudos sobre a síndrome. Uma pesquisa realizada em 2014 comprovou que níveis séricos elevados de androstenediona estão relacionados a fenótipos mais severos da SOP (21). Outro estudo sugeriu a relação entre os níveis de testosterona livre e a apresentação da síndrome, muito embora ainda careça de estudos com maior rigor científico (19).

Também não tem sido verificada uma diferença significativa em relação à prevalência de síndrome metabólica nos diferentes fenótipos da SOP. Um estudo publicado em 2015 constatou que a síndrome metabólica em mulheres com SOP está mais fortemente relacionada ao índice de massa corpórea (IMC), à presença de marcadores de risco cardiovascular e de elevação no índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance) (16). A heterogeneidade da apresentação clínica da síndrome metabólica na SOP e a presença de obesidade tornam difícil o

manejo da síndrome (46), ainda que haja comprovação científica de que medicamentos como metformina e flutamide acelerem a normalização de índices antropométricos e laboratoriais em mulheres com SOP, embora sejam escassos os estudos que relacionem o uso desses medicamentos em diferentes fenótipos da síndrome (47).

A presença de marcadores de risco cardiovascular vem sendo largamente abordada pelos grupos de pesquisa em SOP. A maioria deles revela uma associação entre a elevação de marcadores e a presença da SOP, mas poucos são os estudos que avaliam essa associação com as diferentes manifestações da síndrome. Em uma vasta pesquisa bibliográfica, apenas um estudo relevante foi encontrado, o qual relacionava os marcadores de risco cardiovascular ao índice HOMA-IR em mulheres com SOP, mostrando uma forte correlação (48). Estudos mais claros têm sido sugeridos para avaliar o status da Homocisteína como marcador de risco cardiovascular na SOP (28).

Pesquisas sobre etiologia, patogênese e consequências clínicas relacionando SOP e alterações tireoideanas são escassas. São sugeridos possíveis mecanismos que envolvam a ação de estrogênios, do cortisol e da vitamina D (32, 33). Algumas afecções hepáticas têm se mostrado relevantes na SOP, em que mulheres com SOP têm apresentado maior risco de desenvolver esteatose hepática não-alcoólica, embora ainda seja necessária uma avaliação mais minuciosa relacionando hábitos de vida, IMC, marcadores de função hepática e resistência insulínica (35).

A relação entre a SOP e o aparecimento de neoplasias é proposta devido as alterações hormonais próprias da síndrome. Já existe evidência significativa do maior risco de desenvolvimento de câncer de endométrio, no entanto, o maior risco

de desenvolvimento de outros cânceres hormônio-dependentes ainda não possui comprovação científica, sendo, por isso pesquisas sobre o tema de grande relevância (42).

Durante os últimos 5 anos, mais de 3000 artigos foram publicados relacionando a SOP e esse número só tem aumentado a cada ano. Nesses artigos, tópicos tais como: resistência insulínica e síndrome metabólica têm sido largamente usados, em busca de respostas às incertezas da síndrome.

Métodos

Trata-se de um estudo analítico transversal. Foi realizado no Hospital Universitário Unidade Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão, no período de Setembro de 2014 a Agosto de 2015. Tal estudo compõe o projeto de pesquisa intitulado “Avaliação de marcadores de risco cardiovascular em mulheres entre 20 e 35 anos com Síndrome dos Ovários Policísticos”.

A população do estudo foi composta por 100 pacientes, as quais foram distribuídas em dois grupos: um grupo controle, formado por mulheres sem SOP composto por 41 pacientes e outro grupo formado por 59 mulheres com SOP. As pacientes foram enquadradas em cada grupo segundo os critérios de inclusão e não inclusão estabelecidos.

Foram incluídas na pesquisa mulheres entre 20 e 35 com diagnóstico clínico e/ou ultrassonográfico de SOP para o grupo caso; e mulheres com episódios menstruais regulares (intervalo de 24 a 32 dias e duração de 3 a 7 dias) sem diagnóstico de SOP ou outra anovulação crônica para o grupo controle.

O diagnóstico de SOP baseou-se no proposto pelo *The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group - 2004*, que estabelece a presença de pelo menos duas das três seguintes condições: oligomenorreia e/ou anovulação, sinais clínicos ou de exames laboratoriais de hiperandrogenismo e ovários policísticos pelo exame ultrassonográfico.

Não foram incluídas grávidas ou que estivessem amamentando nos últimos 12 meses, diabéticas, com distúrbios da tireoide, endocrinopatias associadas a anovulação, presença de doenças autoimunes, hiperplasia adrenal congênita, suspeita clínica de endometriose, usuárias de métodos contraceptivos hormonais,

implantes ou dispositivo intrauterino a menos de seis meses antes da entrevista para seleção e puerpério menor ou igual a 12 semanas.

Foram excluídas aquelas que não realizaram todos os exames laboratoriais ou de imagem.

Para o diagnóstico de Síndrome Metabólica, utilizou-se os critérios estabelecidos pelo National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) que determina a presença de três ou mais das seguintes condições: obesidade abdominal, quantificada por valores de circunferência abdominal superiores a 88cm para mulheres; HAS, definida por níveis pressóricos iguais ou maiores a 130/85mmHg, tolerância a glicose diminuída determinada por valores de glicemia em jejum superiores a 110mg/dL; hipertrigliceridemia, constatada por valores de triglicerídeos superiores a 150mg/dL; e baixas concentrações plasmáticas de lipoproteína de alta densidade, evidenciadas por valores de HDL inferiores a 50mg/dL.

Na amostra selecionada foram avaliadas as variáveis sócio-demográficas, a medida da pressão arterial (PA) sistólica (PAS) e diastólica (PAD), a avaliação de peso e altura para cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC), a aferição da circunferência da cintura (CC) e do quadril (CQ), bem com a coleta de 20 ml de sangue total em jejum de 12 horas para avaliação de marcadores séricos.

A PA foi aferida com estetoscópio e esfigmomanômetro de aneroide no braço esquerdo. Localizou-se a artéria braquial por palpação, colocou-se o manguito cerca de 2-3 cm acima da fossa cubital, centralizou-se a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. A PAS é aquela que se ausculta no momento do aparecimento do primeiro som (fase I de Korotkoff), que se intensifica com aumento da velocidade de deflação

e a PAD no desaparecimento completo dos sons (fase V de Korotkoff), exceto em condições especiais. Ausculta-se cerca de 20 mmHg a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e depois proceder à deflação rápida e completa.

Quanto à verificação do peso corporal e altura, foi utilizada balança antropométrica mecânica com medidor de altura em centímetros acoplado, com capacidade máxima de 160 kg, com intervalos a cada 100 gramas, em que as pacientes estavam vestidas com o avental disponível no consultório e descalças. Para aferição da circunferência da cintura (na porção de menor circunferência entre o gradil costal e a crista ilíaca) e do quadril (ao nível dos grandes trocânteres) foi utilizada uma fita métrica em centímetros.

A coleta do sangue foi realizada na fase folicular (entre o 1º e o 7º dia do ciclo) nas mulheres com ocorrência de menstruação e em qualquer dia nas amenorreicas. Após a coleta, o mesmo foi armazenado em freezer a -80°C para posterior análise de variáveis bioquímicas, hormonais e fatores séricos de risco cardiovascular.

Na amostra sanguínea foram avaliados: lipidograma (HDL, triglicérides, colesterol total e LDL); insulina e glicemia basal; testosterona total e dosagens hormonais de 17 alfa-hidroxiprogesterona, SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais) e sulfato de DHEA (dehidroepiandrosterona). Com esses dados foram calculados o índice de HOMA-IR (*Homeostais Model Assessment* determinante de resistência insulínica) e o Índice de Androgênio Livre. O processamento do sangue para extração do soro foi realizado com o acondicionamento das amostras por 20 minutos com temperatura média de 22°C (18-24°C) e posterior centrifugação por 5

minutos a 3000 rpm. O soro separado foi distribuído em criotubos, que foram congelados e estocados em freezer (-80°C) para dosagem em um mesmo momento de todas as variáveis séricas.

O método de dosagem laboratorial da amostra sanguínea se deu de acordo com a variável. Ou seja, lipidograma foi dosado pelo método calorimétrico e enzimático; glicemia pelo método hexoquinase, utilizando-se o aparelho Cobas Miras; a insulina pelo método eletroquimioluminescência; a testosterona total pelo método de radioimunoensaio (duplicata); o SHBG, o S-DHEA, o TNF-alfa, a IL-6 e a homocisteína pelo método quimioluminescência; a 17-OH-progesterona pelo método enzimaimunoensaio; e a PCR-ultrassensível pelo método imunotubometria.

Todas as pacientes foram submetidas à anamnese e exame físico, os dados coletados foram registrados em uma ficha protocolo, em que previamente foram registrados os dados referentes ao diagnóstico da SOP e acrescidos os exames sanguíneos realizados posteriormente à seleção da amostra.

Os dados foram tabulados em um Banco de Dados, em que foi utilizado o programa da Microsoft Office 2007® para prosseguimento com a análise estatística e inferencial. Os dados são expressos por meio de tabelas e gráficos. As variáveis quantitativas (contínuas) são apresentadas em médias e desvio-padrão, enquanto as variáveis qualitativas (categóricas) são apresentadas em porcentagem e frequência. Nas variáveis contínuas utilizou-se o teste T de Student e para variáveis categóricas os testes do qui quadrado. Foi utilizado o software GraphPad® para determinação do valor de p, para estudo da significância. Foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Foi elaborado, pelo pesquisador responsável, um *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* em forma de texto contínuo, usando linguagem acessível à compreensão dos interessados, independentemente de seu grau de instrução.

As pacientes que aceitaram participar da pesquisa receberam informações sobre a finalidade do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012 e suas complementares.

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, processo Nº 006212/2008-60, parecer consubstanciado Nº 313/09.

Resultados

Foram selecionadas 100 pacientes, das quais 59 pertencentes ao grupo de mulheres com o diagnóstico de SOP e 41 sem diagnóstico de SOP, todas cumprindo os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

Dentre as 59 mulheres com SOP, houve maior frequência de mulheres entre 18 a 25 anos de idade com (54,2%), com a média de 25,615 anos, solteiras (67,8%), que concluíram o ensino médio (62,7%), não tabagistas (93,2%) e sedentárias (83,1%). O grupo controle, composto de 41 mulheres, guarda semelhanças com o grupo SOP com 41,4% das mulheres entre 18 e 25 anos, apresentado média de 28,51 anos, solteiras (65,9%), que concluíram o ensino médio (53,7%) e sedentárias (78%), sem registro de mulheres tabagistas, como se observa na Tabela 1.

A variável peso foi aferida em todas as pacientes. O peso médio no grupo SOP foi de 69,64kg, com o IMC médio de $28,03\text{kg/m}^2$, estando 32,2% delas com algum grau de obesidade. No grupo controle, o peso médio foi de 54,28kg, com IMC médio de $22,73\text{kg/m}^2$, com 19,5% dessas mulheres com algum grau de obesidade (Tabela 2).

Em relação às medidas antropométricas, os valores médios da CC e da CQ registrados no grupo SOP foram de 88,92 e 99,23, respectivamente, resultando em um valor da Relação Cintura Quadril (RCQ) médio de 0,89. No grupo controle, o valor médio de CC foi de 78,41 enquanto que o de CQ foi de 97,32, com valor da RCQ médio de 0,81 (Tabela 2).

A Síndrome Metabólica se mostrou presente em 35,6% das mulheres com SOP e em 7,3% das mulheres sem diagnóstico de SOP. No grupo SOP, dentre os componentes da (SM), obteve-se a prevalência de 76,2% de mulheres com valores

de HDL inferiores a 50mg/dL, 54,2% de mulheres com valores de CC superiores a 88cm, 47,4% das mulheres com valores de triglicérides superiores ou iguais a 150mg/dL, 27,1% de mulheres com valores pressóricos superiores ou iguais a 130 por 85mmHg e 6,7% de mulheres com valores glicêmicos superiores ou iguais a 110mg/dL. As prevalências de HDL inferior a 50mg/dL, CC superior a 88cm, triglicérides superiores ou iguais a 150mg/dL, valores pressóricos superiores ou iguais a 130 por 85mmHg no grupo controle foram, respectivamente, de 60,9%, 21,9%, 7,3% e 4,9%. Não houve registro, no grupo controle, de paciente com glicemia em jejum superior ou igual a 110mg/dL (Tabela 3).

As variáveis clínicas oligomenorreia, hiperandrogenismo, ovário policístico à ultrassonografia e *Acantose Nigricans* possuíram prevalências, no grupo SOP, respectivamente de 86,4%, 77,9%, 96,6% e 50,8%. No grupo controle, as prevalências foram. Respectivamente, de 19,5%, 26,8%, 7,3% e 7,3% (Tabela 4).

Para a análise do Índice de Ferriman, foi realizada a estratificação em três grupos: 0 – 5, 6 – 12 e maior que 12. Para o grupo SOP, as prevalências foram de 28,8%, 42,4% e 28,8% respectivamente. Para o grupo controle, os valores inferiores a 6 tiveram prevalência de 85,4% enquanto que os valores iguais ou maiores que 6 estiveram presentes em 14,6% das pacientes. Não houve registros, no grupo controle, de valores superiores a 12 (Figura 1).

Em se tratando do perfil glicêmico, foram analisadas a glicemia em jejum e a insulinemia e calculado o Índice HOMA-IR de todas as pacientes. No grupo de mulheres com SOP a glicemia média foi de 91,59mg/dL, a insulinemia média foi de 16,20µg/mL e o Índice HOMA-IR médio calculado foi de 3,84. Os mesmos valores,

para o grupo controle, foram, respectivamente, de 86,29,g/dL, 6,97µg/mL e 1,48 (Tabela 5).

O perfil androgênico foi determinado pela mensuração dos valores séricos de testosterona total, SHBG, S-DHEA e quantificação do Índice de Androgênio Livre. Os valores médios dessas variáveis para o grupo SOP foram, respectivamente, de 0,74nmol/L, 28,44nmol/L, 166,06µg/dL e 3,23%. Para o grupo de mulheres sem diagnóstico de SOP, esse valores foram, respectivamente, de 0,21nmol/L, 75,13nmol/L, 137,29µg/dL e 0,31% (Tabela 6).

Os valores do Hormônio Luteinizante (LH) e do Hormônio Folículo Estimulante (FSH), tiveram valores médios, respectivamente, de 17,22mUI/mL e 5,24mUI/mL para o grupo de mulheres com SOP; e de 8,16mUI/mL e 7,72mUI/mL para o grupo de mulheres sem diagnóstico de SOP (Tabela 7). Do grupo SOP, apenas 3,4% apresentaram valores da relação LH/FSH inferiores a 2, enquanto que no grupo controle, a prevalência da relação LH/FSH superior a 2 foi de apenas 12,2% (Tabela 7).

A pressão arterial foi aferida em todas as pacientes. A PAS média nos grupos SOP e controle foi, respectivamente, de 118,47mmHg e 110,37mmHg, com registros de 13 pacientes no grupo SOP com PAS superior a 120mmHg e apenas 1 paciente no grupo controle na mesma situação. A PAD média no grupo SOP foi de 77,28mmHg, com 10 registros de pacientes com PAD superior a 80mmHg, enquanto que no grupo controle foi de 72,68mmHg, com 2 registros de PAD superior a 80mmHg (Tabela 8).

Quanto ao perfil lipídico, foram quantificados os valores de Colesterol Total, Triglicerídeos, HDL e LDL, os quais obtiveram valores médios, respectivamente, de

198,41mg/dL, 160,97mg/dL, 122,81mg/dL e 43,41mg/dL para o grupo SOP; e de 171,71mg/dL, 102,02mg/dL, 100,72mg/dL e 50,59mg/dL para o grupo controle (Tabela 8).

O estudo das variáveis séricas de risco cardiovascular Homocisteína, PCR us, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6), apresentou valores médios, para o grupo SOP, de 10,15umol/L, 4,00mg/dL, 12,29pg/mL e 4,91pg/mL, respectivamente; e, para o grupo controle, de 6,62umol/L, 1,32mg/dL, 6,98pg/mL e 2,28pg/mL, respectivamente (Tabela 8).

Discussão

A SOP permanece sendo caracterizada como uma doença complexa e heterogênea, cuja resistência insulínica (RI) e hiperinsulinemia compensatória desempenham um papel importante em sua etiopatogenia, o que se observa de forma semelhante na SM, gerando atributos clínicos e laboratoriais comuns (51).

Obesidade Central é um achado comum em mulheres com SOP. Comparadas com um grupo controle, mulheres com diagnóstico de SOP possuem maior quantidade de gordura abdominal, o que é associado à RI e disfunções metabólicas (52,53). O valor da Circunferência da Cintura (CC) quando relacionado com o valor da Circunferência do Quadril (CQ), oferece uma razão que é boa preditora do acúmulo abdominal de gordura. Em um estudo realizado por Costa e colaboradores, buscou-se determinar as características da SOP em mulheres brasileiras. Em se tratando de medidas antropométricas, tal estudo apresentou resultados semelhantes aos encontrados em nossas análises, com valor da Relação Cintura Quadril (RCQ) igual a 0,88, enquanto encontramos uma média de 0,89 (54).

A SM compartilha diversas semelhanças com a SOP, incluindo a presença frequente de obesidade e RI (8). Assim, inúmeros estudos avaliaram a presença de SM em mulheres com SOP e relataram taxas mais elevadas nessa população quando comparada a um grupo controle. A maioria dos estudos infere que a SOP está intrinsecamente associada a um maior risco de SM independente da obesidade (55). Neste estudo, a prevalência de SM foi de 35,7% no grupo SOP e de 7,3% no grupo controle, com um valor de p igual a 0,0016, corroborando com os achados da literatura referente ao assunto. Em relação à prevalência dos fatores definidores de SM em mulheres com SOP, nosso estudo apresentou resultados semelhantes aos

encontrados por Panidis et al (56), com valores estatisticamente significativos de CC superior ou igual a 88 cm e valores e triglicérides superiores ou iguais a 150 mg/dl.

Uma grande proporção das mulheres com SOP (40-80%) irá desenvolver RI. Aproximadamente 40% das mulheres com SOP desenvolvem Diabetes Mellitus tipo 2 antes dos 40 anos (57). Os valores de glicemia, insulina e o cálculo do índice HOMA-IR foram estatisticamente significantes nesse estudo, com valores de p inferiores a 0,05, corroborando com resultados encontrados em outros estudos (58). A AN tem sido apontada como outro fator importante de determinação da presença de RI. Em nosso estudo, foi encontrada a presença de AN em 50,8% das mulheres com SOP, valor estatisticamente relevante, quando comparado ao grupo controle, com valor de p inferior a 0,0001, valores estes que ratificam os resultados de Ávila et al (18).

Alterações androgênicas são características da SOP, incluídas nos critérios diagnósticos da síndrome. Os fenótipos hiperandrogênicos têm apresentado risco maior para o desenvolvimento de RI e alterações metabólicas cardiovasculares. O hiperandrogenismo vem sendo apontado ainda como mediador adicional no desenvolvimento da SM nas mulheres com SOP, agravando a adiposidade central e, conseqüentemente, perpetuando a RI (59).

Os valores de testosterona total, da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e do sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) são os principais indicadores séricos de hiperandrogenismo. Em nosso estudo, encontramos valores médios de testosterona, SHBG e S-DHEA, respectivamente, de 0,74 nmol/L, 28,44 nmol/L e 166,06 μ g/dL para o grupo SOP, resultados estes semelhantes aos encontrados em um estudo brasileiro conduzido por Rehme et al (59) e em um

estudo grego conduzido por Panidis et al (56), que, em nosso estudo, apresentaram-se significativos estatisticamente, com valores de p inferiores a 0,0001.

Outro valor utilizado na interpretação do hiperandrogenismo é a mensuração o índice de androgênio livre. Para este estudo, o índice de androgênio livre foi de 3,23% para o grupo SOP e 0,31 para o grupo controle, com p valor inferior a 0,0001.

Em se tratando da variável clínica para determinação do hiperandrogenismo, foi utilizado o índice de Ferriman (IF) para especificação do hirsutismo. Em nosso estudo, o grupo SOP apresentou valores para o IF bem maiores que o grupo controle, apresentando média de 10,10 contra 2,76 com um valor de p inferior a 0,0001. Esses valores confirmam o que foi encontrado por Lerchbaum et al (19), ainda que em nosso estudo tenham sido encontrados valores do IF superiores.

Por se tratar de uma endocrinopatia, as variações hormonais são esperadas nas mulheres com SOP, bem como justificam a oligo/amenorreia nas mulheres que desenvolvem este quadro (57). Durante muito tempo a relação LH/FSH superior a 2 foi utilizada como um dos direcionamentos para o diagnóstico da SOP e, ainda que ainda seja observada com frequência em mulheres com a síndrome, deixou de ser utilizada com esse fim (16). Nossos resultados corroboraram com o de outros estudos realizados por Jamil et al (16) e por Panidis et al (56) com valores de LH elevados no grupo SOP, quando comparados a um grupo controle, resultando em uma relação LH/FSH superior a 2, com valores de p , respectivamente, de 0,0039 e inferior a 0,0001.

Por se tratar de um diagnóstico de exclusão, deve-se, na investigação para a SOP, excluir outras patologias com curso semelhante tais como tireoidopatias, hiperprolactinemias e Síndrome de Cushing (32). Essas patologias foram

investigadas em todas as pacientes deste estudo, em que nenhuma das participantes foi diagnosticada com um desses distúrbios.

Estando a SOP diretamente ligada ao desenvolvimento de SM, implica-se um aumento da incidência de alterações cardiovasculares em mulheres com a síndrome. Diversos achados têm sido implicados no aumento do risco cardiovascular tais como valores da pressão arterial, da circunferência da cintura, do HDL colesterol, do LDL colesterol, do triglicérideo e de citocinas pro-inflamatórias (46).

A literatura presente reforça que mulheres com SOP, principalmente, mas não somente, aquelas com SM, possuem níveis pressóricos maiores em decorrência das alterações metabólicas provocadas pela síndrome (60). Em nosso estudo, foram encontrados valores de pressão arterial semelhantes àqueles da literatura, com valores médios de PAS e PAD de 118,47 mmHg e 77,28 mmHg para o grupo SOP e valores de p iguais a 0,0002 e 0,0097, respectivamente, quando comparados a um grupo controle.

A dislipidemia também é outro achado comum à SM, estando com frequência relacionada à SOP. Um estudo realizado em 2006 por Chen et al sugeriu que valores baixos de SHBG estariam relacionados a valores mais baixos de HDL colesterol e ao desenvolvimento de SM em mulheres com SOP (61). De uma maneira geral, os valores de HDL colesterol, LDL colesterol e triglicérides estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de eventos ateroscleróticos, aumentando a morbimortalidade cardiovascular em mulheres com SOP. Os resultados encontrados em nosso estudo corroboram com os encontrados na literatura, com valor de p inferior a 0,0001 para as variáveis LDL colesterol e

triglicerídeos, e valor de p igual a 0,0009 para a variável HDL controle, comparando-se o grupo SOP a um grupo controle (51).

Citocinas são moléculas solúveis que estão envolvidas na comunicação intercelular, a qual acontece entre uma grande variedade de células do corpo incluindo adipócitos, e estando envolvida em vários processos biológicos, incluindo a aterosclerose (62, 63, 64). Há inúmeras subfamílias de citocinas, entre elas a Interleucina 6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α).

A IL-6 é preditora de doença cardiovascular e, experimentalmente, contribui para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas precoces (65, 66, 67). Outro efeito da IL-6 é a indução da produção hepática de Proteína C Reativa (PCR), a qual é conhecida por ser um marcador de risco para complicações cardiovasculares, mesmo em indivíduos sem doença cardiovascular (68). Mulheres com níveis elevados de PCR-ultrassensível (PCR-us) têm cinco vezes mais risco de desenvolver algum evento vascular e sete vezes o risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC) (69).

O TNF- α é um importante mediador de RI e é relatado como componente da síndrome metabólica, assim como tolerância aumentada a glicose, diabetes *melitus* tipo 2, aumento da pressão arterial e dislipidemia (70, 71, 72, 73, 74, 75, 76).

Nos últimos anos, vários estudos têm sido publicados relativos às citocinas em pacientes com SOP, embora com resultados contraditórios. Um viés importante é o critério de diagnóstico empregado para o diagnóstico da síndrome. No entanto, uma questão que continua seria se citocinas circulantes são marcadores úteis do estado pró-inflamatório e se este estado poderia ser devido à própria SOP ou à presença concomitante de obesidade e/ou de fatores de risco cardiovascular (77, 78).

Homocisteína tem sido reconhecida recentemente como um fator de risco para doenças cardiovasculares (79). Os possíveis fatores determinantes da elevada concentração de homocisteína ainda são debatidos entre os autores que encontraram correlações significativas entre homocisteína, RI e hiperandrogenismo (80, 81, 82).

Em nosso estudo, as variáveis séricas de risco cardiovascular Homocisteína, PCR-us, IL-6 e TNF- α possuíram valores maiores no grupo SOP quando comparadas a um grupo controle, todas significativas estatisticamente com valor de p inferior a 0,0001, resultados, estes, semelhantes aos encontrados na literatura.

Conclusão

Com o presente estudo evidencia-se que dentre os dois grupos estudados, o grupo de mulheres com SOP apresentou maior predileção para manifestação da Síndrome Metabólica segundo os critérios da NCEP – ATP III, em sua maioria jovens, solteiras, sedentárias e em processo de ganho de peso.

O risco das mesmas para doença cardiovascular associou-se à triglicérides elevados, HDL-colesterol com baixos valores e citocinas inflamatórias com maiores valores quando comparadas a um grupo controle, além das alterações no perfil androgênico que acabam afetando o perfil lipogênico.

Diante do apresentado, ressalta-se a importância da atenção à saúde das mulheres com SOP, bem como o desenvolvimento de estudos mais abrangentes com a finalidade de esclarecer e buscar alternativas terapêuticas às implicações da síndrome, tendo em vista o caráter sistêmico e multifatorial da mesma, bem como suas repercussões reprodutivas e psicológicas.

Referências Bibliográficas

1. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013 Dec;98(12):4565-92.
2. Whigham LD, Butz DE, Dashti H, Tonelli M, Johnson LK, Cook ME, et al. Metabolic Evidence of Diminished Lipid Oxidation in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Current Metabolomics*. 2014;2(4):269-78.
3. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa ESAC, Silva AA, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Human reproduction*. 2010 Aug;25(8):2124-31.
4. Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Aug;90(8):4650-8.
5. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2014 Oct;171(4):P1-29.
6. Stein IFL, M. L. Amenorrhea associated with bilateral polycystics ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1935;29:181.
7. Group TREA-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004 January;81(01):19-25.

8. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews Endocrinology*. 2011 Apr;7(4):219-31.
9. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006 May;91(5):1660-6.
10. Dumesic DA, Richards JS. Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2013 Jul;100(1):23-38.
11. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2007 Jun;8(2):127-41. PubMed PMID: 17659447.
12. Franks S, Berga SL. Does PCOS have developmental origins? *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):2-6.
13. Welt CK, Carmina E. Clinical review: Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013 Dec;98(12):4629-38.
14. de Zegher F, Lopez-Bermejo A, Ibanez L. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2009 Nov;20(9):418-23.
15. Welt CK, Duran JM. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Seminars in reproductive medicine*. 2014 May;32(3):177-82.
16. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. A case-control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of

polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *Reproductive health*. 2015 Jan 16;12(1):7.

17. Feng C, Lv PP, Yu TT, Jin M, Shen JM, Wang X, et al. The Association between Polymorphism of INSR and Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(2):2403-25.

18. de Avila MA, Borges LP, Paez MS, Bruno RV, Nardi AE, de Pessoa AC, et al. Acanthosis nigricans: metabolic interrelations inherent to the polycystic ovary syndrome. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2014 Sep;36(9):410-5.

19. Lerchbaum E, Schwetz V, Rabe T, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype. *PloS one*. 2014;9(10):e108263. PubMed PMID: 25310562.

20. Ferreira JASF, C. E.; Melo, N. R.; Azevedo, L. H.; Peixoto, S. Síndrome dos ovários policísticos: uma visão atual *Femina*. 2008;36(8):477-83.

21. Georgopoulos NA, Papadakis E, Armeni AK, Katsikis I, Roupas ND, Panidis D. Elevated serum androstenedione is associated with a more severe phenotype in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones*. 2014 Apr-Jun;13(2):213-21.

22. Barber TM, Vojtechova P, Franks S. The impact of hyperandrogenism in female obesity and cardiometabolic diseases associated with polycystic ovary syndrome. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2013 Sep;15(3):91-103.

23. Scherer F, Vieira JLdC. Estado nutricional e sua associação com risco cardiovascular e síndrome metabólica em idosos. *Revista de Nutrição*. 2010;23:347-55.
24. Pedroso DCCM, A. S.; Carolo, A. L.; Vieira, C. S.; Silva. A. C. J. S. R.; Reis, R. M. Frequência e fatores de risco para síndrome metabólica em mulheres adolescentes e adultas com síndrome dos ovários policísticos *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2012;34(8):357-61.
25. Santos CRB, Portella ES, Avila SS, Soares EdA. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Revista de Nutrição*. 2006;19:389-401.
26. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006 Jan;91(1):48-53.
27. Huang G, Coviello A. Clinical update on screening, diagnosis and management of metabolic disorders and cardiovascular risk factors associated with polycystic ovary syndrome. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2012 Dec;19(6):512-9.
28. Maleedhu P, M V, S SBS, Kodumuri PK, Devi DV. Status of Homocysteine in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2014 Feb;8(2):31-3.
29. Anderson SA, Barry JA, Hardiman PJ. Risk of coronary heart disease and risk of stroke in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2014 Sep 20;176(2):486-7.

30. Spritzer PM. Primary and secondary prevention of metabolic and cardiovascular comorbidities in women with polycystic ovary syndrome. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2015 Jan;37(1):1-4.
31. World Health Organization. *The Global Burden of Disease*, 2011.
32. Gaberscek S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015 Jan;172(1):R9-21.
33. Singla R, Gupta Y, Khemani M, Aggarwal S. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: An emerging relationship. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2015 Jan-Feb;19(1):25-9.
34. Sahin S, Eroglu M, Selcuk S, Turkgeldi L, Kozali S, Davutoglu S, et al. Intrinsic factors rather than vitamin D deficiency are related to insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014 Oct;18(19):2851-6.
35. Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-Sari H, Rezaee-Zavareh MS, Alavian SM. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepatitis monthly*. 2014 Nov;14(11):e23235.
36. Li Y, Li Y, Yu Ng EH, Stener-Victorin E, Hou L, Wu T, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related quality of life: evidence from a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):452-8.
37. Scaruffi E, Gambineri A, Cattaneo S, Turra J, Vettor R, Mioni R. Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:185.

38. Eftekhar T, Sohrabvand F, Zabandan N, Shariat M, Haghollahi F, Ghahghaei-Nezamabadi A. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome and its affected domains. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2014 Aug;12(8):539-46.
39. Bazarganipour F, Ziaei S, Montazeri A, Foroozanfard F, Kazemnejad A, Faghihzadeh S. Sexual Functioning among Married Iranian Women with Polycystic Ovary Syndrome. *International journal of fertility & sterility*. 2014 Oct;8(3):273-80.
40. Spritzer PM, Morsch DM, Wiltgen D. Polycystic ovary syndrome associated neoplasms. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2005 Oct;49(5):805-10.
41. Tokmak A, Kokanali MK, Guzel AI, Kara A, Topcu HO, Cavkaytar S. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial cancer: a mini-review. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(17):7011-4.
42. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014 Sep-Oct;20(5):748-58.
43. Usadi RU, Legro RS. Reproductive impact of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19(6): 505-11.
44. Cirik, DA, Dilbaz B. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? *J Turk Ger Ginecol Assoc*. 2014; 15(1):49-55.
45. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers in bioscience*. 2014;6:104-19.
46. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2014 Mar;58(2):182-7.

47. Amiri M, Golsorkhtabaramiri M, Esmaeilzadeh S, Ghofrani F, Bijani A, Ghorbani L, et al. Effect of Metformin and Flutamide on Anthropometric Indices and Laboratory Tests in Obese/Overweight PCOS Women under Hypocaloric Diet. *Journal of reproduction & infertility*. 2014 Oct;15(4):205-13.
48. Lee da E, Park SY, Park SY, Lee SR, Chung HW, Jeong K. Clinical and Biochemical Profiles according to Homeostasis Model Assessment-insulin Resistance (HOMA-IR) in Korean Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of menopausal medicine*. 2014 Dec;20(3):104-10.
49. Machado LV. Sangramento uterino disfuncional. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2001;45:375-82.
50. Martins WPM-F, F.; Araújo, C. H. M.; Ferriani, R. A.; Reis, R. M. Polycystic Ovary Syndrome. *Femina*. 2006;34(10):659-65.
51. El-Mazny A et al. Insulin resistance, dyslipidemia and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010;109:239-41.
52. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, Di Fede G, Rini G, Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2500-2505.
53. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The effect of metformin on fat distribution and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome – a randomised double-blind placebo controlled trial. *BJOG*. 2006;113:817-824.
54. Costa EC, Sá JCF, Soares EMM, Lemos TMAM, Maranhão TMO, Azevedo GD. Anthropometric indices of central obesity how discriminators of metabolic

syndrome in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(1):12-15.

55. Hosseinpanah, F et al. The lack of association between polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome: Iranian PCOS prevalence study. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2011;75:692-97.

56. Panidis, D et al. Prevalence of metabolic syndrome in womwn with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2013;78:586-92.

57. Norman, RJ et al. Polycystic ovary syndrome – diagnosis and etiology. *International Congress Series*. 2004;1266:225-32.

58. Celik, C et al. Progression to impaired glucose or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1123-8.

59. Rehme MFB et al. COntribution of hyperandrogenism to the development of metabolic syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *Ver Bras Ginecol Obstet*. 2013;35(12):562-8.

60. Cussons AJ et al. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison off different approaches to defining the metabolic syndrome. *Human Reproduction*. 2008;23(10):2352-8.

61. Chen MJ et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in women with PCOS. *Human Reproduction*. 2006;21(9):2266-71.

62. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrose factor, other cytokines and disease. *Annu Ver Cell Biol*. 1993;9:317-343.

63. Miller AM, McInner IB. Cytokines as therapeutic targest to reduce cardiovascular risk in chronic inflammation. *Curr Pharm Des*. 2011;17:1-8.

64. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Ver.* 2006;86:515-581.
65. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-72.
66. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffer. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2000;102:42-7.
67. Sarwar N, Thompson AJ, Di Angelantonio E. Markers of inflammation and risk of coronary heart disease. *Sis Markers.* 2009;26:217-25.
68. Clerarfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J AM Osteopath Assoc.* 2005;105:409:16.
69. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently health women. *Circulation.* 1998;98:731-33.
70. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:4854-58.
71. Indulekha K, Surendar J, Mohan V. High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5:982-88.
72. Olson NC, Calla PW, Hanley AJ, et al. Circulating levels of TNF- α are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and

ethnicity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1032-40.

73. Musialik K. The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiol Pol.* 2012;70:1237-42.

74 Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Dsprés JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension.* 2009;53:577-84.

75. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6 and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005;19:149-54.

76 Popa C, Netea MG, Van Riel PL, Van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res.* 2007;48:751-62.

77. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2010;80:20-78.

78. Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Dantas WS, Yance VRV, Marcondes JAM. Obesity, but not polycystic ovary syndrome, affects circulating marker of low-grade inflammation in young women without major cardiovascular risk factors. *Hormones.* 2015;14(2):251-57.

79. Maleedhu P, Vijaybhaskar M, Sharma SSB, Kodumuri P, Vasundhara DD. Status of homocysteine in Polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014;8(2):31-33.

80. Schachter M, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-EL R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod.* 2003;18:721-27.
81. Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Barth JH, Sheriff R, Belchetz PE. Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *CLin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:560-67.
82. Yilmaz N, Pektas M, Tonguc E, Kilic S, Gulerman C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The correlation of plasma homocysteine with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:384-91.

Tabela 1 – Caracterização sócio-demográfica e estilo de vida em mulheres com síndrome dos ovários policísticos com e sem a síndrome. São Luís - MA, 2016.

Variáveis	SOP	Controle
	(n=59)	(n=41)
	N (%)	N (%)
Idade (anos)		
18 a 25	32 (54,2)	17 (41,4)
26 a 32	20 (33,9)	12 (29,3)
33 a 42	7 (11,9)	12 (29,3)
Média	25,61	28,51
Cor		
Branca	10 (16,9)	6 (14,6)
Parda	44 (74,6)	32 (78,0)
Preta	5 (8,5)	3 (7,4)
Estado civil		
Solteira	40 (67,8)	27 (65,9)
Casada	19 (32,2)	14 (34,1)
Escolaridade		
Fundamental Completo	3 (5,1)	6 (14,6)
Médio Completo	37 (62,7)	22 (53,7)
Superior Completo	19 (32,2)	13 (31,7)
Tabagismo		
Sim	4 (6,8)	0
Não	55 (93,2)	41 (100)
Etilismo		
Sim	25 (42,4)	19 (46,3)
Não	34 (57,6)	22 (53,7)
Sedentarismo		
Sim	49 (83,1)	32 (78)
Não	10 (16,9)	9 (22)

Tabela 2 – Caracterização antropométrica em mulheres com síndrome dos ovários policísticos com e sem a síndrome. São Luís - MA, 2016.

Variáveis	SOP	Controle	Valor de <i>p</i>
	(n=59)	(n=41)	
	N (%)	N (%)	
Circunferência da Cintura (cm)			
≤ 80	19 (32,2)	25 (60,7)	0,0074
> 80	40 (67,8)	16 (39,3)	
Média	88,92	78,4	
Relação Cintura Quadril (cm)			
< 0,85	4 (6,8)	33 (80,5)	0,0001
≥ 0,85	55 (93,2)	8 (19,5)	
Média	0,89	0,81	
Índice de Massa Corpórea (kg/m²)			
≤ 18,5	-	2 (4,9)	0,0023
> 18,5 e ≤ 25	24 (40,7)	31 (75,6)	
> 25 e ≤ 30	16 (27,1)	5 (12,2)	
> 30	19 (32,2)	3 (7,3)	
Média	28,03	22,73	
Peso (kg)			
Média	69,54	54,28	0,0001

Tabela 3 - Frequência dos componentes da síndrome metabólica de acordo com NCEP – ATP III, em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. São Luís, Maranhão, 2016.

Componentes da Síndrome Metabólica - NCEP / ATP III	SOP(n=59) N (%)	Controle(n=41) N (%)	Valor de p
HDL < 50 mg / dl	45 (76,2)	25 (60,93)	0,1227
Circunferência da cintura ≥ 88 cm	32 (54,2)	9 (21,9)	0,0018
Triglicerídeos ≥ 150 mg / dl	28 (47,4)	3 (7,3)	0,0001
Pressão arterial ≥ 130 x 85 mmHg	16 (27,1)	2 (4,9)	0,0068
Glicemia de jejum ≥ 110 mg / dl	4 (6,7)	-	0,1419
Diagnóstico de Síndrome Metabólica	21 (35,6)	3 (7,3)	0,0016

Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas de variáveis clínicas de acordo com a presença de síndrome dos ovários policísticos. São Luís, Maranhão, 2016.

Variáveis	SOP		P
	Sim (n=59) N (%)	Não (n=41) N (%)	
Sobrepeso/Obesidade*			
Sim	35 (59,3)	8 (19,5)	0,0001
Não	24 (40,7)	33 (80,5)	
Oligomenorreia			
Presença	51 (86,4)	8 (19,5)	0,0001
Ausência	8 (13,6)	33 (80,5)	
Hiperandrogenismo			
Presença	46 (77,9)	11 (26,8)	0,0001
Ausência	13 (22,1)	30 (73,2)	
Ovário Policístico			
Presença	57 (96,6)	3 (7,3)	<0,0001
Ausência	2 (3,4)	38 (92,7)	
Acantose nigrans			
Presença	30 (50,8)	3 (7,3)	0,0001
Ausência	29 (49,2)	38 (92,7)	

* Foi considerado Sobrepeso/Obesidade valores de IMC maiores ou iguais a 25kg/m²

Figura 1 – Avaliação do Índice Ferriman em mulheres com síndrome dos ovários policísticos comparados a um grupo controle. São Luís, 2016.

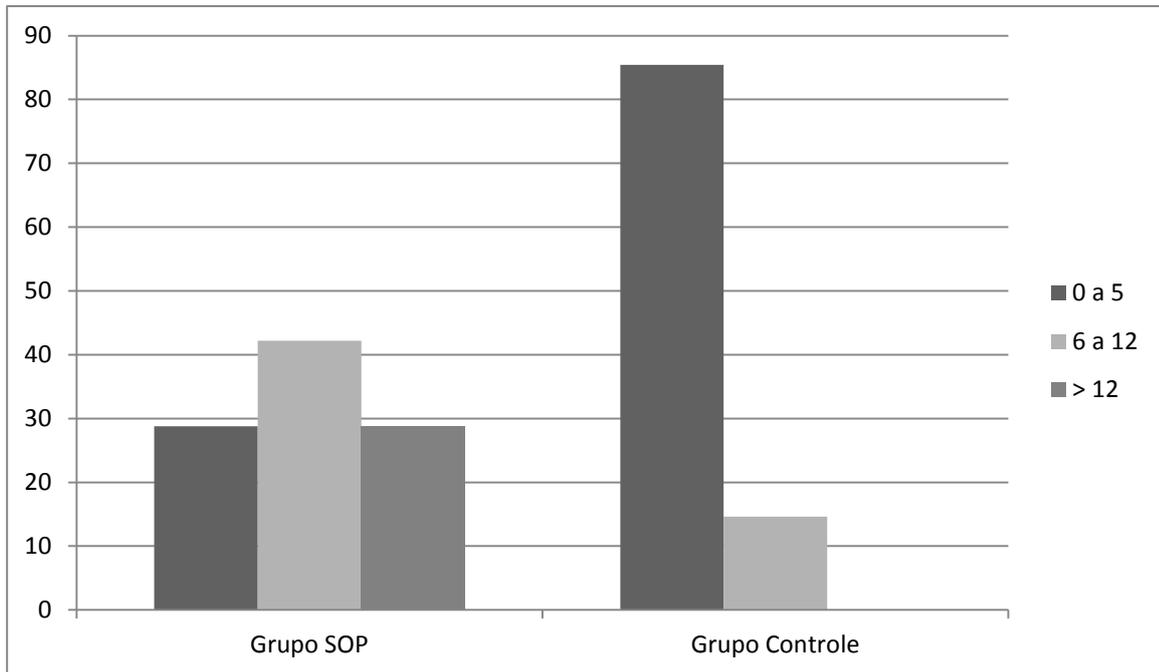


Tabela 5 – Perfil glicêmico de mulheres com de síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome. São Luís - MA, 2016.

Variáveis	SOP		IC95%	P
	Sim	Não		
Glicemia de jejum (mg/dL)	91,59±13,58	86,29±6,42	0,76-9,83	0,0223
Insulina (µg/mL)	16,20±18,15	6,97±3,46	3,52-14,93	0,0018
HOMA-IR*	3,84±4,72	1,48±0,72	089-3,84	0,0020

*Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance = $\frac{\text{insulina jejum (mU/mL)} \times \text{glicose jejum (mg/dL)}}{22,5}$

Tabela 6 – Perfil androgênico mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome. São Luís - MA, 2016.

Variáveis	SOP		IC95%	P
	Sim	Não		
Testosterona (nmol/L)	0,74±0,17	0,21±0,13	0,46-0,59	< 0,0001
S-DHEA (µg/dL)	166,06±67,75	137,29±29,19	6,43-51,10	0,0121
SHBG (nmol/L)	28,44±16,92	75,13±24,01	(-54,81)-(-38,57)	< 0,0001
%ANDR*	3,23±1,63	0,31±0,25	2,40-3,43	< 0,0001

*Índice de Androgênio Livre = Testosterona Total (nmol/L) x 100 / SHBG (nmol/L)

Tabela 7 - Comparação das médias \pm desvio padrão de variáveis hormonais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome. São Luís - MA, 2016.

Variáveis	SOP		IC95%	P
	Sim	Não		
Hormônios				
LH (mUI/mL)	17,22 \pm 15,23	8,16 \pm 9,94	3,67-14,46	0,0039
FSH (mUI/mL)	5,24 \pm 2,80	7,72 \pm 9,98	(-5,20)-0,23	0,0727
LH/FSH	3,23 \pm 1,42	1,13 \pm 0,72	1,62-5,28	< 0,0001
Prolactina (mUI/mL)	16,73 \pm 10,19	12,2 \pm 5,43	1,07-7,99	0,0108
TSH (mUI/mL)	2,42 \pm 1,28	2,02 \pm 1,39	(-0,13)-0,94	0,1364

Tabela 8 - Comparação das médias \pm desvio padrão de marcadores cardiovasculares em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome. São Luís - MA, 2016.

Variáveis	SOP		IC95%	P
	Sim	Não		
Marcadores cardiovasculares				
CC (cm)	88,92 \pm 11,61	78,41 \pm 8,85	6,23-14,76	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	28,03 \pm 5,32	22,73 \pm 2,10	3,56-7,04	< 0,0001
Colesterol Total (mg/dL)	198,41 \pm 29,38	171,71 \pm 24,97	15,53-37,86	< 0,0001
Triglicerídeos (mg/dL)	160,97 \pm 71,07	102,02 \pm 34,68	35,13-82,74	< 0,0001
HDL – colesterol (mg/dL)	43,41 \pm 8,90	50,54 \pm 12,05	(-11,33)-(-3,02)	0,0009
LDL – colesterol (mg/dL)	122,81 \pm 25,53	100,72 \pm 20,81	12,51-31,66	< 0,0001
Pressão arterial Sistólica (mmHg)	118,47 \pm 10,95	110,37 \pm 9,38	3,93-12,28	0,0002
Pressão arterial Diastólica (mmHg)	77,28 \pm 8,26	72,68 \pm 9,02	1,14-8,06	0,0097
Homocisteína (μ mol/L)	10,15 \pm 3,03	6,62 \pm 2,21	2,42-4,62	< 0,0001
PCR-us (mg/dL)	4,00 \pm 3,84	1,32 \pm 0,75	1,47-3,89	< 0,0001
TNF- α (pg/mL)	12,29 \pm 6,76	6,98 \pm 2,00	3,19-7,52	< 0,0001
IL-6 (pg/mL)	4,91 \pm 1,81	2,28 \pm 0,64	2,04-3,21	< 0,0001

Apêndice A – Ficha Protocolo da Pesquisa

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS		
Nº do Prontuário:	Instituição:	Ficha de Registro:
Nome da Paciente:		
IDENTIFICAÇÃO		
Cor: () branca () parda () preta () outra: _____	Data da coleta: ___/___/___	
Naturalidade:	Data de Nascimento: ___/___/___	
Residência:	Telefone: ()	
Endereço:		
Estado Civil: () casado () solteiro () união consensual () viúvo () divorciado		
Renda familiar:	Nível de Educação:	
1ª pessoa: _____, _____	() Analfabeto () 1º grau () 2º grau () 3º grau	
2ª pessoa: _____, _____	() Completo () Incompleto	
3ª pessoa: _____, _____	Nº de cômodos na casa:	
4ª pessoa: _____, _____	Água encanada na residência: () sim () não	
Renda total: _____, _____	Tratamento de esgoto: () sim () não	
HÁBITOS E ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES		
Tabagismo: () sim () não	Etilismo: () sim () não	D. Ilícitas: () sim () não
Tempo de tabagismo: _____	Frequência/sem: _____	Tipo: _____
() Ex-tabagista	() Ex-etilista	Quantidade: _____
Há quanto tempo parou: _____	Há quanto tempo parou: _____	Frequência: _____
() Passivo	Tipo: _____	Atv. Física: () sim () não
Tipo: _____	Doses/dia: _____	Tipo: _____
Cigarros/dia: _____		Frequência: _____
		Há quanto tempo: _____
ANTECEDENTES PESSOAIS		
() Diabetes Mellitus	() Doença Cardiovascular	() IAM
() Angina	() AVC	() AIT
Endocrinopatia: _____	() Dislipidemia	() Trombose venosa
() HAS	() Hipertensão Gestacional	() Depressão
() Depressão pós-parto	() Distúrbios psiquiátricos	() Outro: _____
() Lúpus	() Infecção HIV	() Outra infecção
() Dor infra-umbilical + 6 meses		
ANTECEDENTES FAMILIARES		
() Diabetes Mellitus	() Doenças Cardiovasculares	() IAM
() Angina	() AVC	() AIT
Endocrinopatia: _____	() SOP	() Dislipidemia
() Trombose venosa	() HAS	() Depressão
() Depressão pós-parto	() Distúrbios psiquiátricos	() Outro:

HISTÓRIA GINECOLÓGICA	
() Menarca Idade: _____	Ciclos menstruais: () Regulares () Irregulares
	Tempo de irregularidade: _____
Tipo de irregularidade: () Oligomenorreia () Amenorreia () Polimenorreia () Outro: _____	
Hiperandrogenismo Clínico: () sim () não () Acne () Hirsutismo () Alopecia androgênica Índice de Ferriman: _____ Acantose Nigricans: () sim () não Local: _____	Hiperandrogenismo Laboratorial: () sim () não Testosterona (___/___/___): _____ DHEA-S (___/___/___): _____ 17-OH-progesterona (___/___/___): _____
US com padrão de ovário policístico () sim () não Data: ___/___/___ Volume ovariano: OD: ___ cm ³ OE: ___ cm ³ Contagem folículos antrais: OD: ___ OE: ___	Gestações: _____ Partos: _____ Abortos: _____ Data do último parto: ___/___/___
Métodos anticoncepcionais: () sim () não () Prostágeno oral () Injetável (AMP trimestral) () DIU-LNG () DIU-Cu () preservativo masculino () preservativo feminino () outro: _____ Tempo de uso: _____	Último método anticoncepcional utilizado: () ACO () Injetável combinado () Vaginal () Transdérmico () Prost. Oral () implante () DIU-LNG Início do uso: ___/___/___ T.U.: _____ T. Interrupção: _____
Infertilidade: () sim () não Duração: _____	Tratamento prévio: () sim () não Tipo: () citrato de clomifeno () Gonadotrofinas () Drilling ovariano () IUI () FIV () ICSI
COLETA BASAL	
DUM: ___/___/___	
Queixas:	
Uso de medicação: () sim () não Medicação: _____ Dose: _____ Tempo de uso: _____ Indicação: _____	Metformina: () sim () não Indicação: () RI prévia Data: ___/___/___ Dose: _____ Tempo de uso: _____
EXAME FÍSICO	
Peso: _____ kg	Data: ___/___/___ Local: _____
Estatura: _____ m	Data: ___/___/___ Local: _____
IMC: _____ kg/m ²	Data: ___/___/___ Local: _____
Cintura: _____ cm	Data: ___/___/___ Local: _____
Quadril: _____ cm	Data: ___/___/___ Local: _____
PA sistólica: _____ mmHg	Data: ___/___/___ Local: _____
PA diastólica: _____ mmHg	Data: ___/___/___ Local: _____
Índice de Ferriman: _____	Data: ___/___/___ Local: _____
Acantose Nigricans: _____	Data: ___/___/___ Local: _____
EXAMES LABORATORIAIS	
PERFIL LIPÍDICO	
Variável	Data: ___/___/___
Colesterol Total	
HDL	
LDL	

VLDL	
Triglicérides	
HEMOGRAMA COMPLETO	
Variável	Data: ___/___/___
Eritrócitos	
Hemoglobina	
Hematócrito	
Linfócitos	
Eosinófilos	
Basófilos	
Monócitos	
Neutrófilos	
Plaquetas	
MARCADORES DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA	
Variável	Data: ___/___/___
PCR ultrasensível	
IL-6	
TNF- α	
Homocisteína	
DOSAGEM HORMONAL	
Variável	Data: ___/___/___
LH	
FSH	
Prolactina	
TSH	
17-OH-Progesterona	
DHEA-S	
Testosterona Livre	
Testosterona Total	
SHBG	
DOSAGEM GLICÊMICA	
Variável	Data: ___/___/___
Glicemia em Jejum	
Insulina	

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezada senhora,

Você está sendo convidada a participar deste trabalho de pesquisa chamado: **SÍNDROME METABÓLICA E MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**, que pretende conhecer-avaliar se existe nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos, uma maior chance ou não de ter no futuro doenças no coração e vasos sanguíneos (doenças cardiovasculares).

Para se fazer este estudo, será necessário contar com sua participação para realizar além da consulta clínica, para responder algumas perguntas sobre seus hábitos de vida, um exame físico onde será anotado (registrado) dentre outros dados, o seu peso, a altura, sua pressão arterial, sua circunferência da barriga. A seguir, será solicitado a realização da ultrasonografia transvaginal e de exames de sangue.

Com a sua participação neste projeto de pesquisa, a Sra. ajudará o melhor entendimento do comportamento do “corpo” das mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos em relação ao risco do aparecimento ou não das doenças que atingem o coração e os vasos sanguíneos. Desta forma você estará contribuindo para melhorar a qualidade de vida de todas as mulheres que apresentam essa síndrome.

Você poderá entrar em contato com qualquer um de nós, desta equipe de pesquisa a qualquer momento para tirar dúvidas, queixar-se ou sobre quaisquer problemas que você poderá apresentar. Garantimos também a certeza de que você poderá abandonar esta pesquisa em qualquer momento bastando para isso, comunicar aos responsáveis pela investigação, sem prejuízo algum para o seu atendimento.

No final da pesquisa, todas as informações serão organizadas de tal maneira que será mostrada para a comunidade científica, sob a forma por exemplo de artigos científicos, onde o nome das pessoas que participarem da pesquisa será mantido em sigilo.

Após as informações acima fornecidas, **EU DECLARO** ter entendido tudo o que me foi explicado e que aceito, **de LIVRE e ESPONTÂNEA VONTADE**, participar desta pesquisa, submetendo-me a tudo o que me foi explicado acima.

Paciente: _____ Data do aceite: ___/___/___

Nomes dos Pesquisadores:

Dr^a. Maria Bethânia da Costa Chein /Dra. Luciane Maria Oliveira Brito

Praça Gonçalves Dias, 21, 2º andar – Prédio do ILA Telefone: 3232-0286

Nome do Orientando:

Clariano Pires de Oliveira Neto

Av. General Arthur Carvalho, Bloco 14, Apto 201. Turu. São Luís-MA

Telefone: (98) 98286-5836

Comitê de Ética em Pesquisa – Hospital Universitário – UFMA

Rua Barão de Itapary, 227, 4º andar – Centro Telefone: 2109-1223

Anexo A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa



**Universidade Federal do Maranhão
Hospital Universitário
Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa**

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer N° 313/09

Registro CEP: 405/08 Processo N°: 006212/2008-60

Pesquisador(a) Responsável: Maria Bethania da Costa Chein

Equipe executora: André do Lago Pinheiro e Deborah Rocha de Araújo

Tipo de pesquisa: Projeto de Pesquisa

Instituição onde será desenvolvido: HUUFMA – Unidade Materno Infantil

Grupo: III

Situação: APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Federal do Maranhão analisou a solicitação de inclusão da aluna **Deborah Rocha de Araújo** no dia **12.09.2011** referente ao Processo N°: **006212/2008-60** do projeto de pesquisa intitulado: **"Avaliação de marcadores de risco cardiovascular em mulheres entre 20 e 35 anos com Síndrome dos Ovários Policísticos"**, tendo como pesquisador (a) responsável: **M^a Bethania da Costa Chein**, cujo objetivo geral é **"Avaliar os múltiplos marcadores séricos da função endotelial de mulheres com SOP"**. **Aprovado em 04 de setembro de**

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / MS.

Solicita-se ao (à) pesquisador (a) o envio a este CEP, de relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD-ROM.

São Luís, 12 de setembro de 2011


Profª Drª Dorlene Mª Cardoso de Aquino
Coordenadora do CEP-HUUFMA
Ethica homini habitat est

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão

Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 222-5508 / Fax: (98) 231-1161 e 231-4595
E-mail huufma@huufma.br

ADM-14