



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA

**SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA
NÃO-ALCOÓLICA AVALIADA POR ELASTOGRAFIA**

FORTALEZA

2020

CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA

SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA
NÃO-ALCOÓLICA AVALIADA POR ELASTOGRAFIA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros.

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L99s Lustosa, Claruza Braga Holanda Lavor.
Síndrome metabólica em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sua correlação com doença hepática gordurosa não-alcoólica avaliada por elastografia / Claruza Braga Holanda Lavor Lustosa. – 2020.
48 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros.
1. Elastografia. 2. Ultrassonografia. 3. Ovários policísticos. 4. Síndrome metabólica. 5. Obesidade. I.
Título.

CDD 617

CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA

SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA
NÃO-ALCOÓLICA AVALIADA POR ELASTOGRAFIA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros.

Aprovada em: 10/07/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros (Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Eleutério Júnior

Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

A Deus, minha gratidão pela vida.

Aos meus pais, Rui e Graça, por me propiciarem as diversas oportunidades de estudo, pelo amor e dedicação de sempre.

À minha irmã, Maria Rita, com quem sempre pude contar, pela amizade, pelas conversas e dúvidas compartilhadas.

Ao meu filho, Felipe, meu presente de Deus, razão da minha vida, meu amor maior.

Ao meu orientador, Professor Medeiros, pela confiança, por acreditar em mim e no meu trabalho. Sua dedicação ao ensino é admirável.

Ao Professor Miguel Ângelo Nobre, pelas sugestões eficientes e seguras, pelo interesse e esforço em prol da minha pesquisa.

Ao Professor Jesus, referência da radiologia cearense, pela excelência na elastografia.

À amiga Renata Coelho, pelo apoio fundamental, e pela tão essencial presteza na coleta de dados para realização deste trabalho.

Ao Felipe, pelo incentivo para a iniciativa de cursar o mestrado.

À técnica de enfermagem Jacinta, que tão alegremente ajudou na condução dos exames.

Às amigas e colegas de mestrado Maitê, Lanuza e Josmara, pela ajuda e toque final desta dissertação.

Ao estatístico Brasil, pela disponibilidade e paciência.

RESUMO

Introdução: A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um dos distúrbios endócrinos mais comuns nas mulheres na menacme. A Síndrome Metabólica (SM) ocorre em cerca de 43% das pacientes com SOP, com a obesidade e a resistência insulínica desempenhando papel central no seu desenvolvimento, e a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) sendo considerada a expressão hepática da SM. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de SM e DHGNA, comparando mulheres com e sem SOP. Medir a rigidez e analisar a ecotextura hepática para avaliação de DHGNA através de exame de imagem, em mulheres com e sem SOP. **Métodos:** Foi realizado estudo transversal, onde foram estudadas 100 voluntárias com sobrepeso e/ou obesidade grau 1, sendo 50 com diagnóstico de SOP, e 50 sem SOP. Todas as voluntárias foram submetidas à avaliação antropométrica, laboratorial e à ultrassonografia transvaginal para diagnóstico ou exclusão da SOP, seguida de avaliação dos critérios para presença de SM. Para o diagnóstico de SOP adotamos os critérios de Rotterdam, e para o diagnóstico de SM, os critérios do *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII). Subsequentemente, realizou-se elastografia e ultrassonografia hepática, para avaliação da rigidez e ecotextura hepática, respectivamente. As diferenças de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significantes. **Resultados:** Foi demonstrado que mulheres com SOP têm um risco quatro vezes mais elevado de apresentarem SM, OR (IC95%) = 4,14, do que pacientes sem SOP. Mulheres com SOP apresentaram maior média de circunferência abdominal ($100,9 \pm 9,08$ cm vs $94,96 \pm 6,99$ cm) e de triglicérides ($162 \pm 54,63$ mg/dL vs $137,54 \pm 36,91$ mg/dL), e menor média para HDL-colesterol ($45,66 \pm 6,88$ mg/dL vs $49,78 \pm 7,05$), com diferença estatística significativa. Foi observada à ultrassonografia mais esteatose hepática nos casos (leve: 26% vs 13%; moderada: 10% vs 6%; acentuada: 4% vs 0, com $p 0,184$). A média da velocidade da ARFI em mulheres com SM do grupo SOP foi 1,12 m/s vs 1,12 m/s do grupo Não-SOP, $p 0,664$, não evidenciando, portanto, alteração para DHGNA. **Conclusões:** Observou-se frequência quatro vezes maior de síndrome metabólica em mulheres com SOP. A obesidade abdominal, a dislipidemia e a resistência insulínica foram os fatores mais relacionados ao risco para SM. Mulheres com SOP apresentaram mais esteatose hepática, porém sem diferença estatística significativa. Não foi observada alteração da rigidez hepática entre os grupos à elastografia.

Palavras-chave: Elastografia. Ultrassonografia. Ovários Policísticos. Síndrome Metabólica. Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. Metabolic Syndrome (MetS) occurs in about 43% of patients with PCOS, as obesity and insulin resistance develop a major role in its progress, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) being the hepatic expression of MetS. **Goals:** to evaluate the prevalence of MetS and NAFLD, comparing women with and without PCOS; to measure the hepatic stiffness and analyze the hepatic echotexture for NAFLD evaluation through imaging techniques in women with and without PCOS. **Methods:** Cross-sectional study, where 100 volunteers with overweight and/or obesity class 1, 50 with PCOS, 50 without. All of the volunteers were subject of anthropometric and laboratorial evaluation and transvaginal ultrasound for PCOS diagnosis or exclusion, followed by an evaluation of criteria for the presence of MetS. The Rotterdam Criteria were used for the PCOS diagnosis and the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) for MetS diagnosis. Afterwards, elastography and hepatic ultrasound were carried out, in order to evaluate hepatic stiffness and echotexture, respectively. Differences of $p < 0,05$ were considered statistically relevant. **Results:** Women with PCOS have a four times higher risk of having MetS, Odds Ratio (Reliability 95%) = 4,14, than patients without PCOS. Women with PCOS had greater abdominal circumference ($100,9 \pm 9,08$ cm vs $94,96 \pm 6,99$ cm), higher triglycerides ($162 \pm 54,63$ mg/dL vs $137,54 \pm 36,91$ mg/dL), and lower average for Colestherol-HDL ($45,66 \pm 6,88$ mg/dL vs $49,78 \pm 7,05$), with relevant statistical difference. Through transvaginal ultrasound, more hepatic steatosis was found in the cases (slight: 26% vs 13%; moderate: 10% vs 6%; severe: 4% vs 0, with $p 0,184$). Average speed of ARFI in women with MetS from the PCOS group was 1,12m/s vs 1,12 m/s from the non-PCOS group, $p 0,664$, thus, not pointing to NAFLD alteration. **Conclusions:** There was a fourfold higher frequency of MetS in women with PCOS. Abdominal obesity, Dyslipidemia and insulin resistance were the factors more related to risk of MetS. Women with PCOS had more hepatic steatosis, although without statistical relevance. No alteration of hepatic stiffness among the groups in the elastography occurred.

Keywords: Elasticity Imaging Techniques. Ultrasonography. Polycystic Ovaries. Metabolic Syndrome. Obesity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Fluxograma do diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos.....	12
Figura 2 –	Critérios de inclusão e exclusão das voluntárias no estudo.....	20
Quadro 1 –	Medidas das velocidades na elastografia ARFI correlacionadas para fibrose hepática, segundo Friedrich-Rust <i>et al.</i> , 2012.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Perfil de idade, IMC e história pessoal das voluntárias.....	25
Tabela 2 –	Valores numéricos de cada critério para Síndrome Metabólica entre os grupos.....	26
Tabela 3 –	Prevalência da síndrome metabólica de acordo com uma subdivisão da faixa etária e do IMC entre os grupos.....	26
Tabela 4 –	Prevalência dos componentes da síndrome metabólica entre os grupos....	27
Tabela 5 –	Avaliação para Hiperandrogenismo, pela prevalência de hirsutismo e/ou dosagem de testosterona total alterada. Avaliação para Resistência Insulínica pela prevalência de acantose nigricans e/ou alteração no insulina-HOMA.....	27
Tabela 6 –	Prevalência de Síndrome Metabólica entre os grupos.....	28
Tabela 7 –	Prevalência de Esteatose Hepática entre os grupos, avaliada por ultrassom abdominal.....	28
Tabela 8 –	Resultados dos valores das velocidades (m/s) e da dissiparidade (grau de confiabilidade dos resultados) na elastografia, em mulheres com Síndrome Metabólica, comprando os grupos SOP e controle (Não-SOP).	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AES	ANDROGEN EXCESS SOCIETY
ARFI	ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE
ASRM	AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE
CA	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL
DCV	DOENÇA CARDIOVASCULAR
DHGNA	DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA
DM	DIABETES MELLITUS
ESHRE	EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRIOLOGY
FSH	HORMÔNIO FOLÍCULO ESTIMULANTE
GNRH	HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINAS
HDL-C	COLESTEROL DE ALTA DENSIDADE
HH0	EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVÁRIO
IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA
IQR	INTERVALO INTERQUARTIL (CRITÉRIO DE CONFIABILIDADE)
LDL-C	COLESTEROL DE BAIXA DENSIDADE
LH	HORMÔNIO LUTEINIZANTE
NCEP	NATHIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAMS
NIH	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
PRL	PROLACTINA
RI	RESISTÊNCIA INSULÍNICA
RM	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
ROI	REGION OF INTEREST
SDHEA	SULFATO DE DEIDROEPIANDROSTERONA
SHBG	PROTEÍNA LIGADORA DE HORMÔNIOS SEXUAIS
SM	SÍNDROME METABÓLICA
SOP	SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS
TGC	TRIGLICERÍDEOS
TSH	HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE
TTGO	TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE
170HP	17 HIDROXIPROGESTERONA

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	Síndrome metabólica como componente da SOP.....	14
1.2	Doença hepática gordurosa não-alcoólica e avaliação elastográfica.....	15
1.3	Relevância e justificativa.....	16
2	OBJETIVOS.....	18
2.1	Geral.....	18
2.2	Específicos.....	18
3	MÉTODOS.....	19
3.1	Tipo de estudo.....	19
3.2	Local do estudo.....	19
3.3	População e amostra.....	19
3.4	Coleta de dados.....	20
3.5	Diagnóstico ultrassonográfico da DHGNA.....	21
3.6	Elastografia hepática.....	22
3.7	Análise estatística.....	23
3.8	Aspectos éticos.....	24
4	RESULTADOS.....	25
5	DISCUSSÃO.....	30
6	CONCLUSÕES.....	35
	REFERÊNCIAS.....	36
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE.....	41
	APÊNDICE B – FICHA DE DADOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E IMAGEM.....	43
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	44

1 INTRODUÇÃO

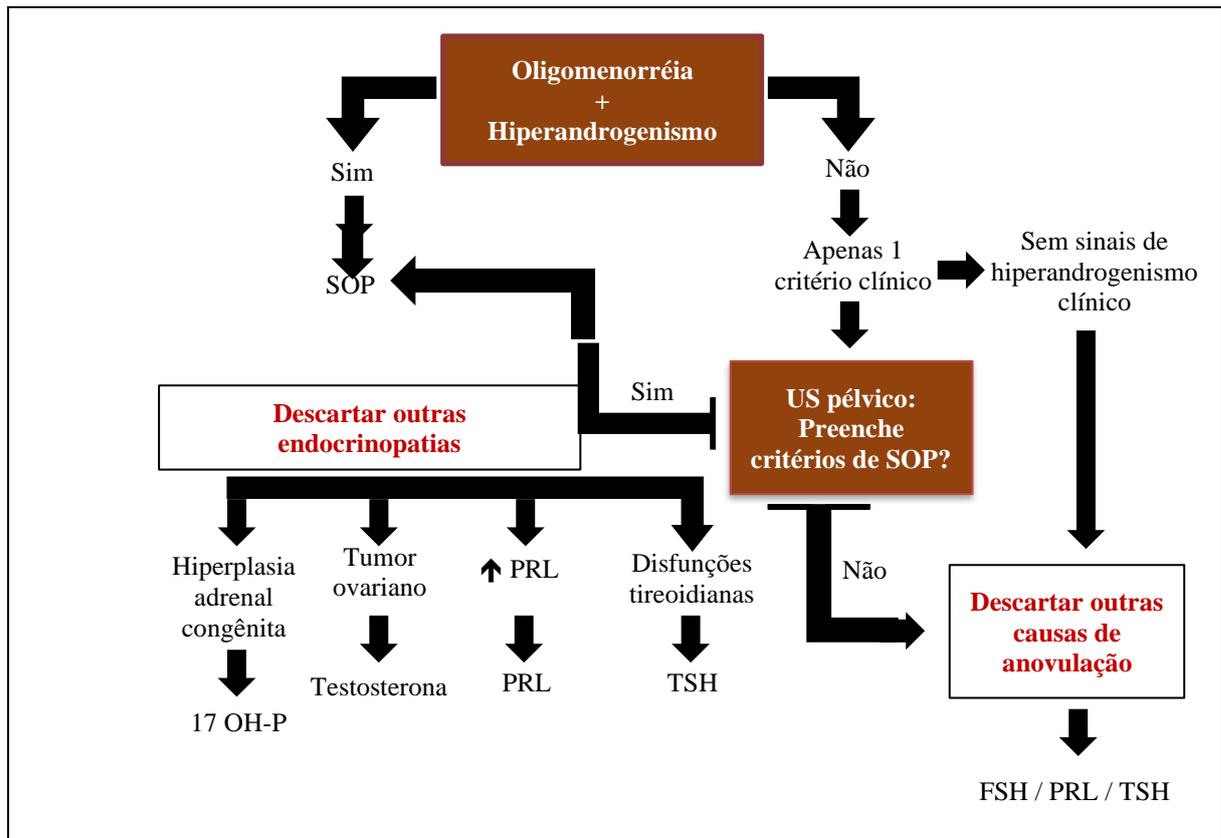
A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é o distúrbio endócrino mais comum entre mulheres na menacme, associado tanto a anormalidades reprodutivas como a alterações hiperandrogênicas e metabólicas. Sua etiologia permanece em grande parte desconhecida, mas a síndrome é considerada um distúrbio complexo, com fatores genéticos e ambientais associados. Dependendo dos critérios diagnósticos utilizados, a SOP afeta entre 4 e 19% das mulheres em idade reprodutiva (YILMAZ *et al.*, 2018).

Houve várias propostas de critérios diagnósticos para SOP. Em 1990, foram desenvolvidos pelo *National Institute of Health* (NIH) os primeiros critérios, que exigem a presença de: 1) hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; 2) anovulação crônica. Posteriormente, no seguimento do primeiro *Consensus Workshop Group* promovido pela *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), que se realizou em 2003, foram publicados os Critérios de Rotterdam, revistos para o diagnóstico do SOP, segundo os quais bastam dois dos três seguintes: 1) hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; 2) oligo/anovulação; 3) ovários policísticos à ultrassonografia. Por fim, em 2006, a *Androgen Excess Society* (AES) propôs novos critérios, que incluem obrigatoriamente a presença de: 1) hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; 2) oligo/anovulação e/ou ovários policísticos (YAU *et al.*, 2017; SKIBA *et al.*, 2018).

O consenso atualmente mais utilizado para o diagnóstico da SOP é o proposto por Teede *et al.*, publicado em 2018, no qual a presença de pelo menos dois dos três critérios diagnósticos - oligoamenorréia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ovariana policística ao ultrassom - determina o diagnóstico, desde que excluídas outras endocrinopatias que também cursam com hiperandrogenismo.

Todos estes critérios têm como premissa inicial a exclusão prévia de outros distúrbios hormonais ou de excesso de androgênios. O painel também sugeriu que a desordem deveria ser renomeada, de forma a refletir mais adequadamente o complexo metabólico, hipotalâmico-hipofisário, ovariano e adrenal que caracterizam a SOP. Por ser resultante de interações entre alguns fenômenos metabólicos, a SOP assume um papel central no desenvolvimento de todas as manifestações clínicas associadas e comorbidades (BOYLE *et al.*, 2016; COPP *et al.*, 2019).

Figura 1 – Fluxograma do diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos.



Fonte: elaborado pela autora.

Além dos fatores metabólicos imputados à própria síndrome, como a resistência insulínica e o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), há associação entre SOP e obesidade. Sendo assim, faz parte da propedêutica diagnóstica dessa síndrome a investigação metabólica e bioquímica, na busca de fatores de risco para doença cardiovascular, tais como avaliação do metabolismo glicídico e lipídico. Essa propedêutica é mais relevante em pacientes com SOP com sobrepeso e obesas, porém pacientes com SOP com peso adequado também devem ser avaliadas, uma vez que a própria síndrome predispõe às várias dessas alterações, principalmente aquelas com fenótipo hiperandrogênico proeminente (SIDRA *et al.*, 2019).

A estreita ligação entre obesidade e SOP tem base em dados epidemiológicos. A obesidade afeta a maioria das mulheres com SOP e estas apresentam uma maior prevalência de intolerância à glicose (BARBER *et al.*, 2019). A resistência à insulina está subjacente à grande parte da fisiopatologia e sintomatologia da doença e contribui para complicações a longo prazo. Intervenções no estilo de vida e gestão comportamental demonstraram melhorar as apresentações da SOP em todo o espectro reprodutivo, metabólico e psicológico (BLACKSHAW *et al.*, 2019).

Estão envolvidos fatores genéticos, alterações na pulsatilidade central do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e do hormônio luteinizante (LH), anormalidades intrínsecas da esteroidogênese ovariana e ação da hiperinsulinemia, que estimula a síntese de androgênios, aliada a fatores ambientais como atividade física e dieta. A hiperinsulinemia leva ao distúrbio metabólico, com intolerância a carboidratos e dislipidemia (aumento de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade - LDL-colesterol, além da diminuição de lipoproteínas de alta densidade - HDL-colesterol) (DUMESIC *et al.*, 2015; BOZDAG *et al.*, 2016).

A esteroidogênese ovariana é estimulada pelo aumento da insulina, tanto em ovários normais como policísticos, além da ação do LH, que aumenta a resposta da teca folicular às gonadotrofinas e conseqüente aumento na produção de androgênios. O excesso dos androgênios ovarianos, aumentados pela hiperinsulinemia, causa a atresia prematura dos folículos, e leva à formação de pequenos cistos e à anovulação (AZZIZ *et al.*, 2016). A hiperinsulinemia ainda inibe a síntese hepática da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), com elevação da testosterona livre e conseqüente hiperandrogenemia, que contribui na etiologia da SOP. É detectada em cerca de 60% dos casos, enquanto a resistência à insulina é diagnosticada em 50 a 80% das mulheres com SOP, independente do índice de massa corpórea (IMC), embora a obesidade do tipo central seja encontrada em até 80% das mulheres com SOP. Juntos, hiperandrogenemia e hiperinsulinemia prejudicam o desenvolvimento folicular ovariano (ROJAS *et al.*, 2014; TEEDE *et al.*, 2018).

O hiperandrogenismo está implicado em alterações na programação da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Dessa maneira, ocorre secreção atípica de GnRH, que determina a secreção de pulsos anárquicos de gonadotrofinas, caracterizada pela hipersecreção de LH. A anovulação secundária a esse processo gera atraso menstrual com ciclos longos. O histórico menstrual de oligomenorréia é caracterizado como a ausência de menstruação por 90 dias ou mais ou a ocorrência de menos de nove ciclos menstruais em um ano, sendo, portanto, um critério bastante objetivo (WITCHEL *et al.*, 2019).

O diagnóstico de hirsutismo pode ser feito pelo índice de Ferriman-Gallway. Trata-se de uma escala para quantificação de pêlos em áreas androgênio-dependentes, com nove áreas avaliadas., e cada localização pontuando de 0 a 4 pontos, em que 0 corresponde à ausência completa de pêlos, e 4 ao crescimento acentuado de pêlos terminais. Além do hirsutismo, o aumento da oleosidade da pele, presença de acne, queda de cabelos e, em alguns casos mais graves, sinais de virilização como a alopecia hiperandrogênica compõem as manifestações clínicas do hiperandrogenismo (DOKRAS *et al.*, 2018).

Nos casos em que as manifestações clínicas não forem tão exuberantes, avalia-se a característica morfológica dos ovários. A maneira mais simples e de baixo custo para essa avaliação é a ultrassonografia pélvica bidimensional, preferencialmente transvaginal. O critério ultrassonográfico padronizado, segundo as novas recomendações da ASRM/ESHRE de 2018, é: a presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou volume ovariano total maior ou igual 10 cm³ (exceto se houver cisto funcional; nesse caso deve-se repetir o exame no ciclo seguinte), em um ou ambos os ovários (TEEDE *et al.*, 2018). Também nos casos em que o fenótipo não é claramente hiperandrogênico, deve-se realizar o diagnóstico diferencial com outras causas de anovulação crônica, sendo as principais a hiperprolactinemia, a anovulação de origem hipotalâmica e a insuficiência ovariana prematura (NADERPOOR *et al.*, 2015).

Os fenótipos possíveis baseados na presença ou ausência de disfunção ovariana, hiperandrogenemia, hirsutismo e ovários policísticos estão classificados segundo cada um dos critérios diagnósticos: Fenótipo A) Hiperandrogenismo + Anovulação + Morfologia ovariana policística; Fenótipo B) Hiperandrogenismo + Anovulação; Fenótipo C) Hiperandrogenismo + Morfologia ovariana policística; Fenótipo D) Anovulação + Morfologia ovariana policística. As principais manifestações clínicas dessa síndrome são: oligomenorréia, infertilidade, hirsutismo, acne, obesidade, acantose *nigricans*, distúrbios psicológicos e comportamentais. À longo prazo, também pode se instalar a síndrome metabólica, com lesões potenciais sobre o endotélio vascular e maior risco de neoplasias do trato reprodutivo como hiperplasia e carcinoma de endométrio (FAZLEEN *et al.*, 2018).

O diagnóstico da SOP inclui anamnese, exame físico criterioso, capaz de favorecer a seleção fenotípica dessas pacientes. O hirsutismo é considerado o parâmetro mais confiável como expressão de hiperandrogenismo. A acne ou alopecia androgênica, isoladamente, não correspondem aos indicadores de hiperandrogenismo, exceto na presença de oligo/anovulação associada ao quadro. A presença de morfologia ovariana policística ao ultrassom, isoladamente, sem associação à oligo/anovulação com hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, consiste no quadro de ovário policístico assintomático, e estão presentes em até 25% das adolescentes e adultas jovens (CONWAY *et al.*, 2014).

1.1 Síndrome metabólica como componente da SOP

A síndrome metabólica é uma associação de fatores de risco, dentre os quais a obesidade, que predispõe à maior morbidade e mortalidade por doença cardiovascular e

Diabetes Mellitus 2 (DM 2). A definição da SM proposta pelo *National Cholesterol Education Program* (NCEP) é a mais recomendada para utilização na clínica, por sua simplicidade e praticidade. De acordo com esta definição, são classificados como portadores de SM aquelas que apresentam dois ou mais dos seguintes critérios: circunferência abdominal ($CA \geq 88\text{cm}$), aumento dos níveis de triglicérides séricos ($>150\text{mg/dL}$), redução do HDL-C ($< 50\text{mg/dL}$), hipertensão arterial sistêmica ($PA \geq 135 \times 85\text{mmHg}$) e hiperglicemia ($\geq 110\text{mg/dL}$) (YILMAZ *et al.*, 2018; DEWAILLY *et al.*, 2014).

A prevalência da Síndrome metabólica (SM) é quase duas vezes maior na SOP do que em mulheres da população em geral, além de elevar em sete vezes o risco de doença cardiovascular (COONEY *et al.*, 2018). Entre pacientes com SOP, o diagnóstico de SM pode acontecer a partir da terceira década de vida, com 23% de prevalência entre mulheres com menos de 19 anos, 45% entre 20 e 29 anos e 53% entre 30 e 39 anos, contra 0%, 6% e 15% das mulheres-controle, respectivamente (ROCHA *et al.*, 2019).

O padrão de obesidade na SOP é abdominal (gordura visceral). A resistência à insulina tem mais correlação com a gordura de localização abdominal, quando comparada a segmentos inferiores, como quadris e coxas. A gordura visceral libera concentrações elevadas de ácidos graxos livres, acumulando lipídeos em outras localizações, como fígado e músculos, que parecem favorecer a resistência à insulina e a dislipidemia (COONEY *et al.*, 2018).

1.2 Doença hepática gordurosa não-alcoólica e avaliação elastográfica

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é uma entidade clínica patológica na qual ocorre excessivo acúmulo de triglicérides no fígado. Inclui, em seu espectro, desde a esteatose simples até esteatohepatite com ou sem fibrose, cirrose e até carcinoma hepatocelular (ZHANG *et al.*, 2018). A DHGNA está comumente associada à obesidade, ao diabetes mellitus tipo 2, à dislipidemia e à resistência à insulina. Atualmente, tem sido considerada a desordem hepática mais prevalente no mundo, motivo pelo qual é considerada um problema de saúde pública (ROMANOWSKI *et al.*, 2018).

Testes laboratoriais de função hepática, como avaliação das transaminases, devem ser avaliados. Métodos de imagem como o ultrassom podem detectar a presença de esteatose, mas sem quantificar o grau de atividade inflamatória ou avaliar o nível de eventual fibrose. Por ser um método rápido, de baixo custo e não invasivo, o ultrassom tem sido usado em muitos estudos epidemiológicos e também na prática médica (CHEN *et al.*, 2016). O fígado apresenta propriedades viscoelásticas específicas, que são modificadas pelos processos patológicos. A

elastografia hepática consiste em um método não invasivo para o diagnóstico e estadiamento de fibrose hepática, através da análise da rigidez do parênquima hepático, possível inferir através da aferição da velocidade de propagação de ondas de cisalhamento. Quanto maior a rigidez do tecido hepático maior a velocidade de propagação das ondas de cisalhamento (DULAI *et al.*, 2016).

A Elastografia ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) é um método para quantificar as propriedades mecânicas de um determinado órgão/tecido, através da medição da velocidade da onda de cisalhamento induzida por radiação e propagação acústica no tecido. Consiste de um software acoplado ao equipamento de ultrassonografia, que através de um transdutor de ultrassom específico, emite ondas que se propagam por um órgão para avaliar sua elasticidade. A tecnologia ARFI excita o tecido através de pulso acústico de alta intensidade numa região de interesse (ROI), enquanto ultrassom convencional (modo B) é usado para acessar a elasticidade do tecido, avaliando a resposta mecânica. Ondas de cisalhamento perpendiculares se propagam e geram o deslocamento dos tecidos na área localizada sob a ação do impulso. A velocidade da onda de cisalhamento é registrada em m/s, e é proporcional ao grau de rigidez hepática. Entre as vantagens, é uma técnica não-invasiva, bem tolerada, rápida, de baixo custo, que utiliza ultrassonografia convencional, e pode ser inclusive usada em obesos (FERRAIOLI *et al.*, 2018).

1.3 Relevância e justificativa

A SOP é a doença endocrinológica mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo. Obesidade e Síndrome metabólica são epidemias mundiais que levaram ao aumento da prevalência de doenças metabólicas crônicas, tais como DM2, doenças cardiovasculares e doença gordurosa hepática (LI *et al.*, 2016). A obesidade e a síndrome metabólica contribuem de forma independente para o desenvolvimento de doenças metabólicas crônicas. O fígado tem uma função reguladora importante em vários processos metabólicos, e a alta prevalência de obesidade e resistência insulínica em pacientes com SOP é o principal condutor do risco aumentado de DM2 nessa população (DULAI *et al.*, 2016).

A resistência à insulina e o hiperandrogenismo são fatores de risco para esteatose hepática em mulheres com SOP. Os altos níveis de androgênios em mulheres com SOP, mesmo sem obesidade, levam à maior probabilidade de desenvolver doença hepática gordurosa (HUH *et al.*, 2016). Considerando-se a alta prevalência de SOP na população geral de mulheres em idade reprodutiva, faz-se necessária uma boa investigação diagnóstica, considerando-a não

apenas como uma desordem reprodutiva, mas como uma desordem metabólica ao longo da vida.

A obesidade é fator de risco importante para a clínica e as manifestações laboratoriais da SOP em mulheres predispostas geneticamente. A associação entre obesidade e SOP é multifatorial. Com a futura projeção da epidemia de obesidade, é provável que a prevalência geral de SOP continue a aumentar (MELO *et al.*, 2017). É incumbente que todos os profissionais de saúde reconheçam a situação de mulheres e adolescentes com SOP, e a complexidade de sua patogênese.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a prevalência de SM e DHGNA em mulheres com SOP, comparando com mulheres sem SOP, no mesmo perfil de idade e IMC.

2.2 Específicos

- a) Analisar a prevalência dos critérios da Síndrome Metabólica entre os grupos de mulheres com SOP e sem SOP;
- b) Medir a rigidez hepática e comparar as médias das velocidades das ondas de cisalhamento à elastografia, para avaliação de DHGNA entre os grupos;
- c) Avaliar a ecotextura hepática através da ultrassonografia, para avaliação de DHGNA entre os grupos.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Estudo transversal.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Ginecologia-Endócrina da Maternidade Escola Assis Chateaubriand - Universidade Federal do Ceará (MEAC- UFC) e no Setor de Ultrassonografia do Hospital das Clínicas Walter Cantídio (UFC).

3.3 População e amostra

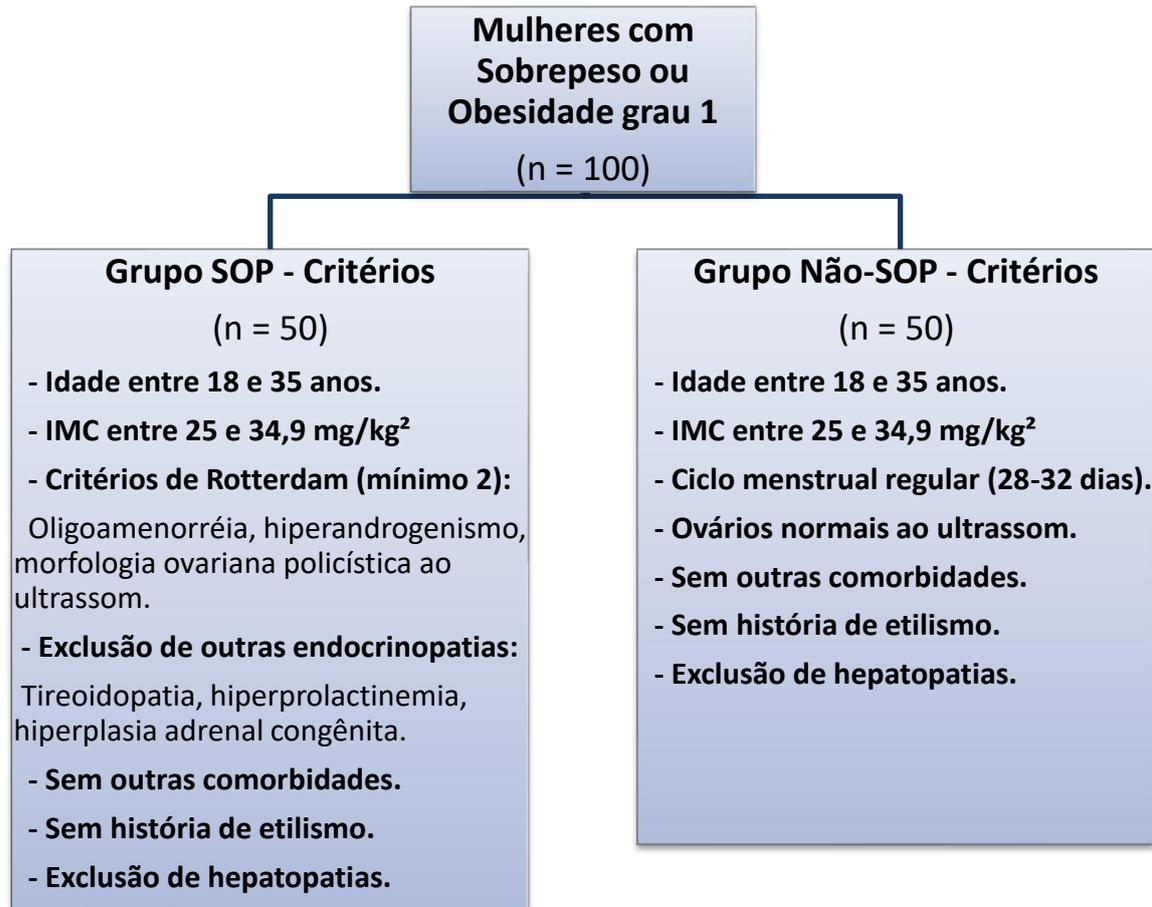
O estudo incluiu um total de 100 mulheres pareadas por idade e Índice de Massa Corporal (IMC), recrutadas através de amostragem consecutiva, que preencheram os critérios de inclusão, no período de abril a outubro de 2019, sendo 50 voluntárias com diagnóstico de SOP (grupo SOP) e 50 sem SOP (grupo Não-SOP), que foram submetidas à análise metabólica. O tamanho da amostra foi calculado utilizando o software Gpower 3.1, adotando um poder de 80% e nível de significância 5%, chegando a um $n = 50$.

Critérios de inclusão: Em ambos os grupos a idade variou de 18 a 35 anos e o IMC de 25 a 34,9 kg/m² (sobrepeso ou obesidade grau 1), para evitar vieses. No grupo SOP foram incluídas mulheres com diagnóstico de SOP (baseado nos Critérios de Rotterdam – Figura 2), apresentando ou não critérios para síndrome metabólica, e que não faziam uso de contraceptivo hormonal por pelo menos 3 meses. Já no grupo Não-SOP foram incluídas mulheres sem diagnóstico de SOP, com ciclos menstruais regulares (28-32 dias), ultrassonografia transvaginal com morfologia ovariana normal (< 12 folículos em cada ovário, ou volume ovariano < 10cm³), e sem sinais clínicos de hiperandrogenismo.

Foram excluídas aquelas mulheres que apresentaram as seguintes características: mulheres grávidas; mulheres com histórico de etilismo crônico; mulheres com hepatopatia crônica conhecida, HBV (hepatite B) ou HCV (hepatite C) positivos, ou alteração de transaminase glutâmico-oxalacética – TGO e transaminase glutâmico pirúvica – TGP; mulheres que realizaram procedimento cirúrgico no fígado; mulheres que fizeram uso de

medicamentos que sejam fatores de risco para DHGNA (corticóides, tamoxifeno, amiodarona), que interfiram nos níveis glicêmicos (metformina), ou para tratamento de dislipidemia (estatinas); pacientes que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); pacientes que não realizaram todos os exames necessários.

Figura 2 – Critérios de inclusão e exclusão para definição dos grupos SOP e Não-SOP.



Fonte: elaborado pela autora.

3.4 Coleta de dados

Definiu-se os grupamentos ponderais pelo Índice de Massa Corpórea (IMC), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO): IMC sobrepeso (25 - 29,9Kg/m²) e IMC obesidade grau 1 (30 - 34,9Kg/m²) (ZHANG *et al.*, 2018). Foram obtidos a altura e o peso das pacientes, e o IMC calculado com o peso em kg, e dividido pelo quadrado da altura em metro. A pressão arterial foi medida pela média dos resultados de duas aferições de pressão em mmHg, em posição sentada, cada uma após pelo menos 10 min de descanso. Foram ainda avaliadas

com relação à presença de sinais de hiperandrogenismo (principalmente presença de hirsutismo – face, seios, abdômen, raiz das coxas, nádegas, dorso) e de acantose *nigricans* (nuca, axilas). Amostras de sangue foram solicitadas para serem coletadas no período da manhã, após 12 horas de jejum noturno.

Com relação aos exames laboratoriais, as pacientes em investigação para SOP realizaram exames para exclusão de outras endocrinopatias (hiperprolactinemia, hipotireoidismo e hiperplasia adrenal congênita) como: Prolactina, TSH e 17 OH Progesterona. Some-se a esses, solicitou-se FSH, LH, estradiol, testosterona total e SHBG para avaliação do perfil hormonal relacionado à anovulação e ao hiperandrogenismo ligados à SOP (KARAKAS *et al.*, 2017).

O diagnóstico da SOP foi definido na entrevista pela presença de no mínimo 2 critérios de Rotterdam (oligo/amenorréia; hiperandrogenismo; morfologia ovariana policística ao ultrassom transvaginal), excluídas outras endocrinopatias. A anovulação foi definida pela presença de oligo/amenorréia (intervalo menstrual de mais de 35 dias), e o hiperandrogenismo pela apresentação clínica de hirsutismo. A morfologia ovariana ao ultrassom teve como padrão a presença de 12 ou mais folículos, medindo 2-9mm, em pelo menos um ovário, e/ou volume ovariano > 10cm³. A morfologia ovariana policística constituiu em apenas um dos critérios usados para realizar o diagnóstico da SOP (FRANKS *et al.*, 2017). A definição da SM escolhida para esse estudo foi a proposta pelo NCEP – ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Program III*), 2005, a mais recomendada para utilização clínica (ANAGNOTIS *et al.*, 2017; FAZLEEN *et al.*, 2018).

3.5 Diagnóstico ultrassonográfico da DHGNA

Todas as pacientes foram submetidas à ultrassonografia do fígado com transdutor convexo de 3,5 MHz, marca Philips Affiniti 70. Para a triagem de esteatose hepática, a ecogenicidade do parênquima hepático foi avaliada e comparada com a textura do eco do baço. Quando isoecogênico, o parênquima hepático foi considerado normal, isto é, sem evidência de esteatose. A presença de parênquima hepático hiperecótico foi considerada uma característica da esteatose hepática (KARANJIA *et al.*, 2016). A esteatose foi classificada em:

- Nível I (leve) quando ocorre um aumento difuso de ecogenicidade no parênquima hepático, mas permite uma boa visão das paredes dos vasos;
- Nível II (moderado) quando há aumento difuso da ecogenicidade do parênquima hepático dificultando a visualização dos vasos e diafragma;

- Nível III (grave) quando há um aumento significativo da ecogenicidade com ecos finos e intensa atenuação posterior, impedindo a visualização das paredes vasculares e diafragma.

3.6 Elastografia hepática

A elastografia foi realizada em Aparelho de Ultrassom Philips Affiniti 70, com software para Elastografia ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse). Foi quantificada as propriedades mecânicas do fígado através de pulso acústico de alta intensidade, enquanto o ultrassom convencional (modo B) foi usado para acessar a elasticidade do tecido, avaliando a resposta mecânica. A velocidade da onda de cisalhamento foi registrada em m/s, e é proporcional ao grau de rigidez hepática (FERRAIOLI *et al.*, 2018).

As voluntárias tiveram um preparo com jejum de 6 horas. O exame foi realizado com a mulher em decúbito dorsal, com o membro superior direito abduzido. A região de interesse (ROI) é um retângulo de 10×5 milímetros, posicionada no interior do parênquima hepático, especificamente no segmento V do lobo direito, livre de vasos, e sob controle visual pelo modo-B, que pode ser movido livremente. As medições foram feitas através de uma abordagem intercostal, com amostra de aquisição a 2 a 3 cm abaixo da cápsula hepática. Dez medidas foram obtidas de imagens independentes, no mesmo local, com a paciente realizando apnéia expiratória suave para captura das medidas de velocidade. A variabilidade, que é o intervalo interquartil (IQR) entre as medidas, devia ser $< 30\%$, sendo o critério mais importante de confiabilidade do resultado, uma vez que avalia a dissiparidade dos valores (KUMARENDRAN *et al.*, 2018).

A fibrose hepática é correlacionada com as medidas das velocidades (m/s) da elastografia ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), de acordo com os resultados e valores apresentados por *Friedrich-Rust et al.*, 2012, sendo: F0 (sem fibrose); F1 (fibrose inicial); F2 (fibrose intermediária); F3 (fibrose avançada) e F4 (nódulos de fibrose ou cirrose). Os resultados obtidos da ARFI foram descritos pela mediana dos valores das velocidades e intervalo interquartil (IQR), conforme Quadro 1:

Quadro 1 – Medidas das velocidades na elastografia ARFI correlacionadas para fibrose hepática, segundo Friedrich-Rust *et al.*, 2012.

ARFI	Cut-off (Velocidade)
F0/F1	< 1,34m/s
F \geq 2	\geq 1,34m/s
F \geq 3	\geq 1,55m/s
F = 4	\geq 1,80 m/s

Fonte: adaptado de Friedrich-Rust *et al.* (2012).

A presença de valores de velocidade < 1,34m/s excluiu a presença de fibrose clinicamente significativa (F0/F1), desde que a paciente não apresentasse nenhuma outra evidência clínica e laboratorial de doença hepática (HUH *et al.*, 2016).

3.7 Análise estatística

Foi realizada análise estatística dos dados: dados clínicos; dados antropométricos; diagnóstico ultrassonográfico transvaginal em modo B; exames laboratoriais; os achados da elastografia hepática, com o registro da velocidade de propagação das ondas, e o escore de fibrose do fígado em pacientes com SOP e SM, além da avaliação ultrassonográfica da ecogenicidade do parênquima hepático, para diagnóstico de possíveis alterações para esteatose hepática. Os dados foram digitados na Plataforma Red Cap, e realizada análise de concordância diagnóstica. A análise estatística foi no *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22.0 (USA) e software R 3.3.1.

Nas variáveis numéricas, os dados foram apresentados em média, mediana e desvio-padrão. Nas variáveis categóricas os dados foram expostos em frequência e taxa de prevalência (porcentagem) de modo a investigar associações entre SOP e SM. Na análise das características dos grupos foi utilizado o teste t de Student e o teste U de Mann-Whitney, condicionado à aderência dos dados à distribuição gaussiana. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizou-se teste de qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher. Adotou-se um nível de significância de 5% (valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico software R 3.3.1 e Jamovi 0.9.2.8.

3.8 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da MEAC aprovado sob parecer nº 3.206.487. Esse estudo seguiu os aspectos éticos que envolvem a pesquisa com seres humanos, com a garantia da confidencialidade, do anonimato, da não utilização das informações em prejuízo dos indivíduos e do emprego das informações somente para os fins previstos na pesquisa. Seguindo, dessa forma, as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012).

4 RESULTADOS

Foram incluídas neste estudo um total de 100 mulheres no mesmo perfil de IMC (sobrepeso ou obesidade grau 1), sendo 50 com diagnóstico de SOP e 50 sem SOP, e submetidas à análise metabólica. As mulheres do grupo SOP tinham oligoamenorréia (100%) e morfologia ovariana policística ao ultrassom (100%). As mulheres do grupo Não-SOP tinham ciclo menstrual regular (entre 28-32 dias) e ovários normais ao ultrassom.

A amostra consistiu em mulheres com idade entre 18 e 35 anos, com média de 29,1 ($\pm 5,3$) anos para o grupo SOP, e 30,54 ($\pm 4,39$) anos para o grupo Não-SOP. O perfil ponderal mostrou um IMC médio de 31,54 ($\pm 2,3$) Kg/m² para o grupo SOP, e 30,78 ($\pm 1,86$) Kg/m² para o grupo Não-SOP. Não houve diferença estatística para idade e IMC (p 0,072 e p 0,083, respectivamente). Nenhuma paciente apresentava comorbidades ou história de etilismo, assim como também foram excluídas hepatopatias após avaliação laboratorial, em casos e controles (Tabela 1).

Tabela 1 - Perfil de idade e IMC das voluntárias

Variáveis	Grupo		p
	Não-SOP	SOP	
	Média \pm dp	Média \pm dp	
Idade (anos)	30,53 \pm 4,39	29,06 \pm 5,30	0,072^b
IMC (Kg/m ²)	30,78 \pm 1,86	31,54 \pm 2,30	0,083^b

Nota: Dados expostos em n (%). (b) Teste de Mann-Whitney.

Fonte: elaborado pela autora.

Análise dos critérios para Síndrome Metabólica: Para pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) não houve diferença entre os grupos (p 0,66 e 0,537, respectivamente). Já para a circunferência abdominal, foi detectada diferença estatística significativa entre os grupos SOP e Não-SOP (p 0,001), em que o grupo SOP apresentou maior média de circunferência abdominal (100,9 \pm 9,08 cm vs 94,96 \pm 6,99 cm). Também foi observada diferença na análise das medidas de glicemia de jejum (p 0,011), na qual o grupo SOP apresentou maior glicemia de jejum, com média de 92,6 \pm 12,06 mg/dL vs 87,0 \pm 10,27 mg/dL. As medidas dos triglicerídeos e HDL-colesterol foram avaliadas e mostrou diferença estatística significativa (p 0,010 e p 0,004, respectivamente), conforme observado na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores numéricos de cada critério para Síndrome Metabólica entre os grupos.

Variáveis	Não-SOP			SOP			P
	Desvio			Desvio			
	Média	Padrão	Mediana	Média	Padrão	Mediana	
PAS (mmHg)	115,00	8,39	120,00	116,30	10,82	120,00	0,660 ^b
PAD (mmHg)	74,00	7,82	75,00	75,40	9,52	80,00	0,537 ^b
C. abdominal (CA) (cm)	94,96	6,99	93,00	100,90	9,08	99,00	0,001^b
Glicemia jejum (mg/dL)	87,00	10,27	85,50	92,60	12,06	91,00	0,011^b
Triglicerídeos (mg/dL)	137,54	36,91	130,00	162,20	54,63	159,50	0,010^a
HDL-colesterol (mg/dL)	49,78	7,05	51,00	45,66	6,88	45,50	0,004^a

Nota: (a) Teste t de Student. (b) Teste de Mann-Whitney. PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; HDL: Lipoproteína colesterol de alta densidade.

Fonte: elaborado pela autora.

A prevalência da Síndrome Metabólica entre os grupos, de acordo com idade e IMC são demonstradas na tabela 3. Entre o total de mulheres com SM (n= 47), observou-se que existe uma associação entre SOP e a faixa etária, $p = 0,05$, onde as mulheres com SOP + SM foram mais prevalentes em faixa etária menor (entre 18 - 29,9 anos), 56,2%. Com relação ao IMC, não houve diferença estatística entre mulheres com sobrepeso (25 -29,9) e obesidade grau 1 (30 - 34,9) para SM entre os grupos ($p 0,078$). Tabela 3.

Tabela 3 - Prevalência da síndrome metabólica de acordo com uma subdivisão da faixa etária e do IMC entre os grupos.

Variável	SOP + SM	Não-SOP + SM	p
	(n = 32)	(n = 15)	
Idade (anos)			0,050^d
18 - 29,9	18 (56,2%)	4 (27,0%)	
30 - 34,9	14 (43,8%)	11 (73,0%)	
IMC (Kg/m ²)			0,078 ^d
25 - 29,9	8 (25,0%)	6 (40,0%)	
30 - 34,9	24 (75,0%)	9 (60,0%)	

Nota: Valores expressos em n e %. SOP: Síndrome dos ovários policísticos; SM: Síndrome metabólica. (d) Teste exato de Fisher.

Fonte: elaborado pela autora.

Entre os componentes da SM, observou-se maior prevalência significativa dos componentes HDL-colesterol, circunferência abdominal e triglicerídeos no grupo SOP (Tabela 4).

Tabela 4 – Prevalência dos componentes da síndrome metabólica entre os grupos.

Componente da SM	Prevalência %(n)			p
	SOP (n = 50)	Não-SOP (n = 50)	Total (n = 100)	
HDL-C < 50 mg/dL	39 (78,0%)	19 (38,0%)	58 (58,0%)	< 0,001 ^c
CA ≥ 88 cm	50 (100,0%)	41 (82,0%)	91 (91,0%)	0,003 ^c
TGC ≥ 150 mg/dL	30 (60,0%)	19 (38,0%)	49 (49,0%)	0,028 ^c
GLIC ≥ 110 mg/dL	4 (8,0%)	2 (4,0%)	6 (6,0%)	0,678 ^d
PA ≥ 130x85 mmHg	7 (14,0%)	2 (4,0%)	9 (9,0%)	0,160 ^d

Nota: Valores expressos em n e %. SOP: Síndrome dos ovários policísticos; HDL-C: Lipoproteína colesterol de alta densidade; CA: Circunferência abdominal; TGC: Triglicerídeos; GLIC: glicemia jejum; PA: Pressão arterial. (c) Teste quiquadrado de Pearson. (d) Teste de Fisher.

Fonte: elaborado pela autora.

A resistência insulínica foi avaliada clinicamente pela presença de acantose *nigricans* no exame físico, e pela análise laboratorial dos níveis de glicemia de jejum e insulina. As pacientes do grupo SOP apresentaram mais acantose *nigricans* (54% vs 6%) e resistência insulínica pelo índice insulina-HOMA (18% vs 0%), com diferença estatística significativa (p < 0,001 e p 0,003, respectivamente). A Tabela 5 mostra dados de resistência insulínica e o percentual de hiperandrogenismo, no qual o hiperandrogenismo clínico, representado pelo hirsutismo, foi discrepantemente maior no grupo SOP (52% vs 0%; p < 0,001).

Tabela 5 – Avaliação para achado de hiperandrogenismo, pela frequência de hirsutismo e/ou dosagem de testosterona total alterada. Avaliação para achado de resistência insulínica pela frequência de acantose *nigricans* e/ou alteração no insulina-HOMA.

Variáveis	Grupo		P
	Não-SOP (n=50)	SOP (n=50)	
Hirsutismo	0 (0,0%)	26 (52,0%)	<0,001 ^c
Testosterona total alterada	0 (0,0%)	3 (6,0%)	0,242 ^d
Acantose <i>nigricans</i>	3 (6,0%)	27 (54,0%)	<0,001 ^c
Insulina - HOMA-IR alterado	0 (0,0%)	9 (18,0%)	0,003 ^d

Nota: Dados expostos em n (%). (c) Teste quiquadrado de Pearson. (d) Teste exato de Fisher. HOMA-IR: Modelo de avaliação homeostática – Resistência insulínica

Foi demonstrado que as pacientes com sobrepeso ou obesidade grau 1 com diagnóstico de Síndrome dos Ovários Policísticos têm um risco quatro vezes mais elevado de apresentarem Síndrome Metabólica, OR (IC95%) = 4,14 (1,79 – 9,57) do que pacientes com sobrepeso ou obesidade grau 1 sem SOP, conforme Tabela 6.

Tabela 6 – Prevalência de Síndrome Metabólica entre os grupos.

Grupo	Variáveis		P
	Com SM	Sem SM	
SOP	32 (68,1%)	18 (34,0%)	0,001^c
Não-SOP	15 (31,9%)	35 (66,0%)	

Nota: OR (IC95%) = 4,14 (1,79 - 9,57); (c) Teste quiquadrado de Pearson.

Fonte: elaborado pela autora.

Foi observada à ultrassonografia mais esteatose hepática no grupo SOP vs Não-SOP (esteatose leve: 26% vs 13%; esteatose moderada: 10% vs 6%; esteatose acentuada: 4% vs 0%), sem diferença estatística significativa (p 0,184), conforme mostrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Prevalência de esteatose hepática entre os grupos, avaliada por ultrassom abdominal.

Variáveis	Grupo		P
	Não-SOP	SOP	
Alteração hepática			0,184 ^d
Esteatose hepática leve	9 (18,0%)	13 (26,0%)	
Esteatose hepática moderada	3 (6,0%)	5 (10,0%)	
Esteatose hepática acentuada	0 (0,0%)	2 (4,0%)	
Sem alterações	38 (76,0%)	30 (60,0%)	

Nota: Dados expostos em n (%). (d) Teste exato de Fisher.

Fonte: elaborado pela autora.

Os resultados da elastografia ARFI das participantes foram expressos pela velocidade da onda de cisalhamento na avaliação dos estágios de fibrose hepática. Não houve alteração para DHGNA à elastografia em ambos os grupos, com a média das velocidades sendo igual nos grupos SOP e Não-SOP ($1,12 \pm 0,13$ m/s vs $1,12 \pm 0,09$ m/s, respectivamente; p 0,664), conforme Tabela 8. Para interpretação dos resultados, o valor da velocidade foi

correlacionado com o grau de fibrose da classificação de *Friedrich-Rust* (2012). Todas as mulheres foram estágio F0/F1 (velocidade < 1,34 m/s – ausência de fibrose ou fibrose inicial), e o IQR (índice de dissiparidade dos resultados) foi < 30 em 100% das pacientes.

Tabela 8 – Resultados dos valores das velocidades (m/s) e do IQR (grau de dissiparidade) na elastografia, em mulheres com Síndrome Metabólica, comprando os grupos SOP e controle (Não-SOP).

Variáveis	Grupo						
	Não-SOP + SM			SOP + SM			p
	Média	Dp	Mediana	Média	Dp	Mediana	
Velocidade	1.12	0.09	1.12	1.12	0.13	1.13	0,664^b
IQR	10.32	5.12	9.00	11.60	6.10	10.00	0,299^b

Nota: IQR: intervalo interquartil. Medidas das velocidades em m/s. Medidas do IQR em porcentagem (%). (b) Teste de Mann-Whitney.

Fonte: elaborado pela autora.

5 DISCUSSÃO

A Síndrome Metabólica é caracterizada por três principais anormalidades: hiperglicemia, dislipidemia e obesidade, que diretamente contribuem para um estado pró-inflamatório, predispondo ao desenvolvimento de DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica. Hiperinsulinemia e resistência insulínica são alterações metabólicas presentes na SOP e SM (ZHIAO ZHANG *et al.*, 2020). Resistência insulínica com elevados níveis circulantes de insulina induz mudanças desfavoráveis no metabolismo dos lipídeos e aumenta a produção de androgênios pelas células da teca ovariana. O excesso de androgênios na SOP promove dislipidemia e adiposidade abdominal, que contribui para o desenvolvimento da SOP e SM. Isso leva a um círculo vicioso de hiperinsulinemia, hiperandrogenismo, obesidade central e anormalidades metabólicas (FAUSER *et al.*, 2012).

O presente estudo, com voluntárias na faixa etária de 18 a 35 anos, e IMC variando do sobrepeso à obesidade grau 1, mostra uma prevalência de SM de 68% em mulheres com SOP, evidenciando um risco 4 vezes mais elevado quando comparadas às sem o diagnóstico de SOP. Em comparação com estudo feito por Dargham *et al* (2017), que envolveu mulheres na mesma faixa etária e IMC, e os mesmos critérios diagnósticos para SOP (Critério de Rotterdam) e SM (NCEP-ATP III), observou prevalência significativa de 58% para SM. No mesmo estudo, também observaram que mulheres com SOP apresentaram mais resistência insulínica, maior índice de massa corpórea, maior circunferência abdominal e menores níveis de HDL-colesterol, resultados estatisticamente significantes, e similares a este estudo. Não houve diferença para LDL-colesterol e níveis de glicemia.

Echiburú *et al.* (2016) também mostraram que mulheres com SOP tiveram mais SM (5x maior) na faixa etária dos 18 aos 35 anos, principalmente às custas de adiposidade abdominal, resistência insulínica e colesterol aumentado. Panidis *et al* (2013) realizaram um estudo para evidenciar a diferença no diagnóstico de SM em pacientes com SOP pelos critérios NIH e Rotterdam, o qual mostrou uma prevalência maior de SM em mulheres com diagnóstico de SOP pelos critérios NIH. Mulheres com SOP tinham mais obesidade abdominal que os controles, e esta foi a principal característica para síndrome metabólica, condizente com nossos resultados.

Ferns *et al.* (2018) realizaram estudo coorte com vários grupos de mulheres de diferentes faixas etárias em regiões do Irã, utilizando critérios de Rotterdam para o diagnóstico de SOP. A prevalência de SM na SOP foi 28,8%, e foram consideradas como população de alto

risco para SM. Sugeriram-se estratégias especiais, como mudança de estilo de vida, para prevenção de SM e suas complicações associadas com a SOP. Seus resultados para os critérios da SM foram semelhantes aos desta pesquisa, como: 72% com circunferência abdominal \geq 88cm; 6% com glicemia \geq 110 mg/dL; 47% com triglicérideo $>$ 150 mg/dL; 86% com HDL-colesterol $<$ 50 mg/dL.

Nesse sentido, Melo *et al* (2017) concluíram que mulheres com SOP apresentaram mais SM, e o principal critério definidor de SM foi o HDL-colesterol $<$ 50 mg/dL e a obesidade abdominal (CA $>$ 88cm), tais critérios também observados neste estudo, com os valores de p muito significativos (p 0,004 e p 0,001, respectivamente – conforme observado na Tabela 2). Alvez *et al* (2017) acrescentaram a obesidade central e o hiperandrogenismo como fatores importantes para dislipidemia e outras alterações metabólicas, contribuindo negativamente para a saúde a longo-termo das mulheres com SOP.

A resistência à insulina e a dislipidemia podem também estar presentes, independente do peso, no entanto as alterações de triglicédeos e HDL-colesterol, bem como a própria resistência à insulina são mais acentuadas em mulheres com excesso de peso. Diante da ocorrência de perda de peso ocorre a regularização dos ciclos menstruais, diminuição dos androgênios circulantes, além de melhora do perfil metabólico geral (ANAGNOSTIS *et al.*, 2017). De fato, existe uma maior frequência de síndrome metabólica ou alguns de seus componentes isoladamente em mulheres com SOP quando comparadas à população em geral. A abordagem atual de pacientes com SOP deve incluir necessariamente a triagem dos fatores de risco da SM (FRANKS *et al.*, 2017).

Cerca de 30% das mulheres com SOP apresentam resistência insulínica, e aproximadamente 10% delas têm DM2, taxas de prevalência muito maiores do que as observadas em mulheres saudáveis, em idade reprodutiva. A obesidade está possivelmente relacionada ao metabolismo de esteróides, com uma maior expressão de receptores androgênicos no tecido adiposo e redução da lipólise (HUH *et al.*, 2016). O excesso de gordura visceral fornece grande quantidade de ácidos graxos livres ao sistema porta, contribuindo para o aumento da produção de glicose pelo fígado e de insulina pelo pâncreas. Pacientes obesas demonstraram maior supressão da SHBG e maiores níveis de testosterona total, índices de androgênios livres, glicose e insulina, além de perfil lipídico mais desfavorável (maior supressão do HDL-colesterol e elevação do LDL-colesterol e triglicédeos) quando comparadas a pacientes com IMC normal (ROMANOWSKI *et al.*, 2015).

Embora este estudo não tenha sido elaborado para esclarecer a relação causal entre SOP, esteatose e fibrose hepática, algumas hipóteses podem ser apresentadas diante das

evidências da literatura. A DHGNA e a SOP compartilham o mesmo fundo patogênico dismetabólico, ou seja, obesidade e resistência insulínica (RI). O hiperandrogenismo relacionado à SOP também pode contribuir para a doença hepática, promovendo a inflamação sistêmica, levando à diminuição da sensibilidade à insulina e fibrogênese hepática. Por outro lado, a DHGNA poderia implementar ainda mais esse círculo vicioso, contribuindo para a resistência insulínica, um elemento-chave na patogênese da SOP (TARGHER *et al.*, 2016).

Do ponto de vista clínico, sugere-se que as pacientes com SOP devem ser avaliadas quanto à presença de esteatose hepática, especialmente aquelas com sensibilidade à insulina reduzida e/ou hiperandrogenismo. Em nosso estudo, nenhuma paciente apresentou elastografia sugestiva de fibrose moderada ou grave, provavelmente devido à nossa população ser jovem e sem diabetes. No entanto, é plausível que a persistência da resistência insulínica e do hiperandrogenismo ao longo do tempo possam levar à progressão da fibrose hepática e, consistentemente, essas pacientes devem ser acompanhadas para correção dos fatores de risco citados acima (KUMARENDRAN *et al.*, 2018).

A principal limitação deste estudo reside em sua natureza transversal, impossibilitando determinar a relação temporal entre Síndrome dos Ovários Policísticos, resistência insulínica, hiperandrogenismo e esteatose/lesão hepática. Uma outra questão é o uso de métodos não invasivos para detecção de esteatose e fibrose hepática. No entanto, a elastografia é atualmente bastante validada para a avaliação não invasiva da Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica, enquanto a biópsia hepática é invasiva e com potenciais complicações que ameaçam a vida, e não pode ser amplamente proposta em pacientes jovens com SOP e pacientes controle saudáveis (ROMANOWSKI *et al.*, 2015).

Nosso estudo incluiu uma população de pacientes com SOP e obesidade leve, que pode ser diferente em termos de características metabólicas e gravidade da doença hepática da maioria dos casos de SOP na população geral. Nestas mulheres com SOP e controles pareados por idade e IMC, observou-se que a SOP quadruplicou o risco de síndrome metabólica, e os seus principais determinantes foram a obesidade central e a resistência insulínica. Dados disponíveis em uma metanálise recente de Ramenazi *et al.* (2014), observou que a prevalência de esteatose hepática, avaliada por US ou ressonância magnética, é maior em pacientes com SOP em comparação aos controles. Observamos, no entanto, que em pacientes com SOP, o risco de esteatose foi maior em comparação aos nossos controles pareados por idade e IMC, entretanto não houve diferença estatística.

A SOP pode ser um fator de risco para esteatose, sendo a resistência insulínica e o hiperandrogenismo os principais fatores de danos hepáticos na SOP. Estudos publicados sobre

a associação entre SOP e DHGNA ainda são muito escassos e recentes, e eles avaliam populações com estilo de vida e antecedentes genéticos diferentes da população brasileira. Observa-se que pacientes com SOP apresentam maior incidência de SM, hiperinsulinemia, sobrepeso, aumento da circunferência abdominal, e já começam a apresentar alterações das lipoproteínas. Resistência insulina é um mecanismo patogênico comum dessas duas entidades e, portanto, espera-se que essas mulheres, se monitoradas e tratadas, podem desenvolver SM e até DHGNA, no futuro (MACUT *et al.*, 2017).

A Elastografia ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) é um método para quantificar as propriedades mecânicas de um determinado órgão/tecido, através da medição da velocidade da onda de cisalhamento induzida por radiação e propagação acústica no tecido. Consiste de um software acoplado ao equipamento de ultrassonografia, que através de um transdutor de ultrassom convencional, emite ondas que se propagam por um órgão para avaliar sua elasticidade, enquanto o ultrassom convencional (modo B) é usado para acessar a elasticidade do tecido, avaliando a resposta mecânica. A velocidade da onda de cisalhamento é registrada em m/s, e é proporcional ao grau de rigidez hepática. Entre as vantagens, é uma técnica não-invasiva, bem tolerada, rápida, de baixo custo, que utiliza ultrassonografia convencional, e pode ser inclusive usada em obesos (FERRAIOLI *et al.*, 2018).

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é uma entidade clínica patológica na qual ocorre excessivo acúmulo de triglicerídeos no fígado. Inclui, em seu espectro, desde a esteatose simples até esteatohepatite com ou sem fibrose, cirrose e até carcinoma hepatocelular (ZHANG *et al.*, 2018). A DHGNA está comumente associada à obesidade, ao diabetes mellitus tipo 2, à dislipidemia e à resistência à insulina. Atualmente, tem sido considerada a desordem hepática mais prevalente no mundo, motivo pelo qual é considerada um problema de saúde pública (ROMANOWSKI *et al.*, 2015).

Semelhante ao que ocorre na SOP e SM, resistência à insulina também surge na base da patogênese de indivíduos com DHGNA, a forma mais comum de doença hepática atualmente. Assim, pacientes resistentes à insulina têm maior risco de desenvolver DHGNA devido ao seu potencial evolutivo, principalmente em indivíduos com síndrome metabólica (PASTORA *et al.*, 2020). Intervenções para diagnóstico precoce e terapêutico são de grande valia para essas pacientes. O diagnóstico é realizado através de achados clínicos, laboratoriais (transaminases hepáticas) e ultrassonográficos (esteatose/fibrose). A biópsia hepática pode ser realizada, mas esse método apresenta algumas limitações, como variabilidade da amostragem (envolvimento heterogêneo do parênquima), maiores riscos, custos e complicações, e por ser um procedimento invasivo (KUMAREDRAN *et al.*, 2018; ROSATO *et al.*, 2019).

Deve-se lembrar que a própria DHGNA já é um fator de risco cardiovascular isolado e o médico assistente, portanto, não deve esperar alterações nos níveis de glicose ou lipídios para começar o tratamento (DULAI *et al.*, 2017). Espera-se que o médico, principalmente o ginecologista, observe não apenas os efeitos estéticos e reprodutivos, mas especialmente as consequências metabólicas e hepáticas da SOP. Mais estudos para responder se é válido monitorar todos os pacientes com SOP para DHGNA são necessárias para futuras referências

6 CONCLUSÕES

Observou-se frequência quatro vezes maior de síndrome metabólica em mulheres com SOP. A obesidade abdominal, a dislipidemia e a resistência insulínica foram os componentes e os fatores mais relacionados ao risco de doenças metabólicas crônicas. Com relação à avaliação ultrassonográfica para DHGNA, mulheres com SOP apresentaram mais esteatose hepática, porém sem diferença estatística significativa. Não houve diferença entre as médias das velocidades à elastografia hepática entre os grupos.

REFERÊNCIAS

- ALVEZ, C. *et al.* Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveal interactions with abdominal obesity. **Int J Obes.**, [s. l.], v. 41, n. 9, p. 1331-1340, set. 2017.
- ANAGNOSTIS, P.; TARLATZIS, B. C.; KAUFFMAN, R. P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): long-term metabolic consequences. **Metabolism journal**, [s. l.], v. 86, n. 1, p. 33-43, jan. 2017.
- AZZIZ, R.; CARMINA, E.; CHEN, Z.; DUNAIF, A.; LAVEN, J. S.; LEGRO, R. S.; YILDIZ, B. O. Polycystic ovary syndrome. **Nat Rev Dis Primers**, [s. l.], v. 2, n. 16057, p. 1-8, jan. 2016.
- BARBER, T. M.; HANSON, P.; WEICKERT, M. O.; FRANKS, S. Obesity and polycystic ovary syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies. **Clin Med Insights Reprod Health**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1-9, jan. 2019.
- BLACKSHAW, L. C. D.; CHHOUR, I.; STEPTO, N. K.; LIM, S. S. Barriers and facilitators to the implementation of evidence-based lifestyle management in polycystic ovary syndrome: a narrative review. **Med. Sci.**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 1-18, jul. 2019.
- BOYLE, J. A.; TEEDE, H. J. PCOS: refining diagnostic features in PCOS to optimize health outcomes. **Nat. Rev. Endocrinol.**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 630-641, jan. 2016.
- BOZDAG, G.; MUMUSOGLU, S.; ZENGIN, D.; KARABULUT, E.; YILDIZ, B. O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reprod.**, [s. l.], v. 31, n. 12, p. 2841-2855, dez. 2016.
- BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 dez. 2012. Seção 1, p. 47. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 10 jan. 2019.
- CHEN, M. J.; HO, H. N. Hepatic manifestations of women with polycystic ovary syndrome. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 119-128, jan. 2016.
- COONEY, L. G.; DOKRAS, A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. **Fertil Steril.**, [s. l.], v. 110, n. 5, p. 794-810, maio 2018.
- CONWAY, G.; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E. *et al.* The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. **Eur J Endocrinol.**, [s. l.], v. 171, n. 4, p. 1-29, abr. 2014.
- COPP, T.; HERSCH, J.; MUSCAT, D. M.; MCCAFFERY, K. J.; DOUST, J.; DOKRAS, A.; JANSEN, J. The benefits and harms of receiving a polycystic ovary syndrome diagnosis: a qualitative study of women's experiences. **Hum Reprod.**, [s. l.], v. 4, n. 10, p. 1-8, out. 2019.

- DARGHAM, S. R.; AHMED, L; KILPATRICK, E. S.; ATKIN, S. K. The prevalence and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome in the Qatari population. **Plos one**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 1-7, jul. 2017.
- DEWAILLY, D.; LUJAN, M. E.; CARMINA, E. *et al.* Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. **Hum Reprod Update**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 334-352, mar. 2014.
- DING, T.; HARDIMAN, P. J.; PETERSEN, I.; WANG, F.F.; QU, F.; BAIQ, G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. **Onco target**, [s. l.], v. 8, n. 56, p. 96351-96358, dez. 2017.
- DOKRAS, A. *et al.* Androgen excess-polycystic ovary syndrome society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, [s. l.], v. 109, n. 1, p. 888-899, jan. 2018.
- DULAI, P. S. *et al.* Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. **Hepatology**, [s. l.], v. 65, n. 5, p. 1557-1565, maio 2016.
- 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.**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 487-525, jan. 2015.
- ECHIBURÚ, B. *et al.* Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life. **Metabolism**, [s. l.], v. 65, n. 5, p. 776-782, maio 2016.
- FAUSER, B. C. *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM – Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. **Fertil Steril**, [s. l.], v. 97, n. 1, p. 28-38, jan. 2012.
- FAZLEEN, N. E.; WHITTAKER, M.; MAMUN, A. Risk of metabolic syndrome in adolescents with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Metab Syndr.**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 1083-1090, jun. 2018.
- FERNS, G. A.; GHAYOUR, M. Metabolic syndrome in Iran: a review. **Translational Metabolic Syndrome Research**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 10-22, jan. 2018.
- FERRAIOLI, G. *et al.* Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. **Ultrasound in Medicine & Biology**, [s. l.], v. 44, n. 12, p. 2419-2440, set. 2018.
- FRANKS, S. Polycystic ovary syndrome. **Medicine**, [s. l.], v. 45, n. 9, p. 527-531, set. 2017.
- FRIEDRICH-RUST, M. *et al.* Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. **J Vir Hepat.**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 212-219, fev. 2012.

HUH, J. H.; KIM, K. J.; KIM, S. U.; HAN, S. H.; HAN, K. H.; CHA, B. S.; CHUNG, C. H.; LEE, B. E. Obesity is more closely related with hepatic steatosis and fibrosis measured by transient elastography than metabolic health status. **Metabolism J.**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 23-31, jan. 2016.

JAMIL, A. S.; ALALAF, S. K.; TAWIL, N. G.; SHAWAF, T. A. A case-control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. **Reprod Health**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 1-9, jul. 2015.

KARANJIA, R. N. *et al.* Hepatic steatosis and fibrosis: non-invasive assessment. **World J Gastroenterol.**, [s. l.], v. 22, n. 45, p. 9880-9897, dez. 2016.

KARAKAS, S. E. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 471, n. 1, p. 248-253, jan. 2017.

KITE, C. *et al.* Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Syst Rev**, [s. l.], v. 8, n. 51, p. 1-28, jan. 2019.

KUMARENDRAN, B. *et al.* Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. **PLoS Med**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 1-20, mar. 2018.

LI, H.; GU, J.; LI, Y.; CHEN, X.; YANG, D. Should all women with polycystic ovary syndrome be screened for metabolic parameters: a hospital-based observational study. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 11, p. 1-12, nov. 2016.

MACUT, D.; BOŽIĆ-ANTIĆ, I.; BJEKIĆ-MACUT, J.; TZIOMALOS, K. Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. **Europ J Endocrin**, [s. l.], v. 177, n. 1, p. 145-158, jan. 2017.

MELO, A. S.; MACEDO C. S.; ROMANO, L. G.; FERRIANI, R. A.; NAVARRO, P. A. Mulheres com SOP apresentam maior frequência de SM independentemente do IMC. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 4-10, jan. 2017.

NADERPOOR, N. *et al.* Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. **Human Reprod.**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 560-574, maio 2015.

PASTORA, N. S. *et al.* Polycystic ovary syndrome with feasible equivalence to overweight as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease development and severity in Mexican population. **Annals of Hepatology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 251-257, jan. 2020.

RAMEZANI-BINABAJ, M.; MOTALEBI, M.; KARIMI-SARI, H.; REZAEI-ZAVAREH, M. S.; ALAVIAN, S. M. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. **Hepat Mon.**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 1-6, nov. 2014.

- ROCHA, A. L. *et al.* Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. **F1000Res**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1-11, abr. 2019.
- ROJAS, J. *et al.* Polycystic ovary syndrome insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. **Int J Reprod Medicin**, [s. l.], v. 2014, n. 1, p. 1-18, jan. 2014.
- ROMANOWSKI, M. D.; PAROLIE, M. B.; FREITAS, A. C. T.; PIAZZA, M. J.; BASSO, J.; URBANETS, A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in women with Polycystic ovary syndrome and its correlation with Metabolic syndrome. **Arq Gastroenterol.**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 117-123, fev. 2015.
- ROSATO, V. *et al.* NAFLD and extra-hepatic comorbidities: current evidence on a multi-organ metabolic syndrome. **Int J Environ Res Public Health**, [s. l.], v. 16, n. 18, p. 1-26, jan. 2019.
- SATYARADDI, A. *et al.* Body composition, metabolic characteristics, and insulin resistance in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. **J Hum Reprod Sci.**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 78-84, fev. 2019.
- SIDRA, S.; TARIQ, M. H.; FARRUKH, M. J.; MOHSIN, M. Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 14, n. 10, p. 1-17, out. 2019.
- SKIBA, M. A.; ISLAM, R. M.; BELL, R. J.; DAVIS, S. R. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 694-709, jun. 2018.
- TARGHER, G.; ROSSINI, M.; LONARDO, A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? **Endocrine**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 211-221, jan. 2016.
- TEEDE, H. J.; MISSO, M. L.; COSTELLO, M. F.; DOKRAS, A.; LAVEN, J. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril.**, [s. l.], v. 110, n. 3, p. 364-379, mar. 2018.
- TEHRANI, F. R.; AMIRI, M. Polycystic ovary syndrome in adolescents: challenges in diagnosis and treatment. **Int J Endocrinol Metab.**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 1-9, mar. 2019.
- WITCHEL, S. F.; TEEDE, H. J.; PEÑA, A.S. Curtailing PCOS. **Pediatr Res.**, [s. l.], v. 87, n. 2, p. 353-361, fev. 2019.
- YAU, T. T. L. *et al.* Polycystic ovary syndrome: a common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences. **Hong Kong Med Journal**, Hong Kong, v. 23, n. 6, p. 622-634, jun. 2017.
- YILMAZ, B.; VELLANKI, P.; ATA, B.; YILDIZ, B. O. Metabolic syndrome hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 109, n. 2, p. 356-364, fev. 2018.

ZHANG, J.; HU, J.; ZHANG, C.; JIAO, Y.; KONG, X.; WANG, W. Analyses of risk factors for polycystic ovary syndrome complicated with non-alcoholic fatty liver disease.

Experimental and Therapeutic Medicine, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 4259-4264, maio 2018.

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.**, [s. l.], v. 287, n. 3, p. 525-513, mar. 2013.

ZHANG, Z. *et al.* Serum metabolomics reveals metabolic profiling for women with hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. **Metabolomics**, [s. l.], v. 16, n. 20, p. 1-20, jan. 2020.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Prezada senhora,

1) Você está sendo convidada por mim, Claruza Braga Holanda Lavor Lustosa, médica da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), a participar voluntariamente da Pesquisa que estamos desenvolvendo, intitulada: **SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA AVALIADA POR ELASTOGRAFIA.**

2) Sua participação consiste inicialmente em coleta de dados em ambulatório de ginecologia da MEAC, para obtenção da história clínica e exame físico: medidas do peso e altura, da circunferência abdominal e da pressão arterial; procurar sinais de hiperandrogenismo clínico, como aumento de pêlos corporais, acne ou queda de cabelo, e a presença de acantose nigricans em locais como nuca e axila, sinal de resistência insulínica. Posteriormente será solicitada a avaliação complementar através da ultrassonografia transvaginal e de exames de sangue, com a finalidade de confirmarmos o diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos, distúrbio que provoca alteração dos níveis hormonais, sendo caracterizada por menstruação irregular, alta produção do hormônio masculino (testosterona), presença de microcistos nos ovários, e bastante associada à Síndrome Metabólica. Esta é uma desordem metabólica que inclui desde alterações dos níveis de glicemia, triglicerídeos e colesterol, obesidade e prováveis alterações hepáticas, como fibrose e esteatose hepática (gordura no fígado).

3) Caso a senhora concorde em participar, subseqüentemente realizaremos a elastografia hepática no Setor de Ultrassonografia do Hospital das Clínicas Walter Cantídio (HUWC-UFC). Consiste em um exame que avalia a rigidez do fígado, na tentativa de pesquisa para doença hepática gordurosa, e assim agregarmos mais conhecimento sobre Síndrome dos Ovários Policísticos e Síndrome Metabólica. A elastografia hepática será realizada com a senhora em posição deitada, semelhante a uma ultrassonografia abdominal, com duração de aproximadamente 15 minutos (com algumas poucas variações dependendo da dificuldade de realizar algumas medidas). O exame não provocará danos a você e não lhe causará dor. Enfatizamos que durante o processo, a

sua privacidade será preservada, e poderá ter a presença de seu acompanhante de livre escolha, com a minha presença e de alguém da equipe assistencial do serviço que prestará ajuda.

4) Você poderá desistir de participar, a qualquer momento, sem qualquer prejuízo de seu atendimento médico. Será permitido o acesso às informações sobre procedimentos relacionados à pesquisa. Somente depois de devidamente esclarecida e ter entendido o que foi explicado deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para participar da pesquisa. Este termo de consentimento está sendo elaborado em duas vias, para a participante da pesquisa e para o arquivo dos pesquisadores.

5) Em caso de dúvidas, você poderá se comunicar com a pesquisadora Claruza Braga Holanda Lavor Lustosa, nos telefones 33668506 e 997072500. O Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola encontra-se disponível para reclamações pertinentes a pesquisa pelo telefone 33668569 ou no endereço Rua Coronel Nunes de Melo S/N Rodolfo Teófilo - CEP 60430-270.

Eu, _____, portador de documento de identidade (RG) de número _____, cujo número de prontuário na MEAC é _____, declaro ter sido devidamente esclarecida verbalmente e por escrito, sobre a pesquisa “SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA AVALIADA POR ELASTOGRAFIA”.

” que está sendo realizada pela Dra. Claruza Braga Holanda Lavor Lustosa, e dou o meu livre consentimento para o referido estudo.

Fortaleza, _____ de _____ de 20____

Assinatura da paciente

Assinatura do(a) Pesquisador(a)

APÊNDICE B – FICHA DE DADOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E IMAGEM

1. Nome:
2. Idade:
3. Ciclo menstrual: Regular () Oligoamenorréia ()
4. Contraceptivo: Não () Sim () Qual:
5. Comorbidades: Não () Sim () Qual:
6. História de etilismo ou hepatopatia crônica: Sim () Não ()
7. Exame físico:
• Pressão arterial: PAS: PAD:
• Circunferência abdominal:
• IMC: Peso: Altura:
• Hirsutismo: Sim () Não ()
• Acantose nigricans: Sim () Não ()
8. Exames laboratoriais:
• Glicemia jejum:
• Triglicérides:
• Colesterol total:
• HDL: LDL:
• Anti HCV: HBSAG:
• TGO: TGP:
• FSH LH Estradiol PRL TSH
• Testosterona livre 17OH progesterona
9. Ultrassonografia transvaginal:
10. Ultrassonografia e Elastografia e hepática

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS A LONGO TERMO

Pesquisador: CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 07477019.0.0000.5050

Instituição Proponente: Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.206.487

Apresentação do Projeto:

Os autores pretendem desenvolver um estudo transversal, descritivo, com pacientes recrutadas nos Ambulatórios de Ginecologia da MEAC, no período de fevereiro/2019 a outubro/2019. Este estudo contará com a participação de mulheres atendidas neste serviço, com diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos, e que concordarem em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Inicialmente, será realizada a anamnese e exame físico das pacientes, solicitados a ultrassonografia transvaginal e os exames laboratoriais para diagnóstico da SOP e avaliação dos critérios para SM. Subsequentemente, será realizada a aquisição das imagens elastográficas do fígado, para avaliação da rigidez hepática. A elastografia hepática será realizada no setor de ultrassonografia do HUWC. Os achados serão anotados em ficha de dados e realizada a análise do perfil das pacientes, dentro de um mesmo perfil de idade e IMC.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação da Síndrome dos Ovários Policísticos e Síndrome Metabólica, em mulheres no mesmo perfil de idade e IMC (sobrepeso/obesidade grau 1). Determinar a prevalência de Síndrome Metabólica em um conjunto de mulheres com SOP, relacionadas às mulheres sem SOP. Analisar a prevalência dos componentes da Síndrome Metabólica entre mulheres com SOP e sem SOP. Medir a rigidez hepática de mulheres com SOP, através da elastografia, comparando com mulheres sem SOP.

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 65.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8569

Fax: (85)3366-8538

E-mail: cepmeac@gmail.com

**UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO**



Continuação do Parecer: 3.266.487

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores justificaram por meio das citações a seguir:

A prevalência da obesidade entre mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é estimada entre 20-85%, com o Índice de Massa Corpórea (IMC) correlacionado à elevação dos androgênicos e à diminuição da SHBG (proteína ligadora dos hormônios sexuais). A obesidade também parece modificar as características de severidade de disfunção metabólica, e então explicar a heterogeneidade observada nas mulheres com SOP e Síndrome Metabólica (SM) (COONEY et al., 2018).

Considerando-se a alta prevalência da SOP na população de mulheres em idade reprodutiva (6 a 12%), faz-se necessária uma boa investigação diagnóstica, uma vez que não se trata apenas de uma desordem reprodutiva, mas de uma desordem metabólica ao longo da vida. Tendo a obesidade como principal fator de risco e que predispõe a maior morbidade e mortalidade por Diabetes Mellitus 2 e doença cardiovascular, devemos aprofundar nossos conhecimentos no assunto para atuarmos na tentativa de uma abordagem para diagnóstico e tratamento mais precoces, com seguimento cada vez mais adequado, e assim podermos diminuir esses riscos (MAHALINGAIJAH et al., 2016).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e inédita. Sem pendências.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores apresentaram todos os termos e esclarecimentos solicitados, bem como atualização do cronograma.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer ad referendum, por tratar-se de atendimento de pendências, devidamente analisadas pelo relator do projeto, sobre o seguinte:

- 1-Explicar os benefícios da pesquisa;
- 2-Explicar como se dará a comparação com as mulheres que não tem SOP. Como serão recrutadas as

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n	CEP: 60.430-270
Bairro: Rodolfo Tedillo	
UF: CE	Município: FORTALEZA
Telefone: (85) 3366-8500	Fax: (85) 3366-8528
	E-mail: cepmesc@gmail.com

**UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO**



Continuação do Parecer: 3.206.487

mulheres que não tem a patologia? Explicar, pois estão descritos nos objetivos específicos e não consta no método.

3-Atualizar cronograma.

4-Definir síndrome metabólica e SOP referindo se a pesquisa engloba realmente SOP ou apenas pacientes portadoras de ovários policísticos.

Uma vez atendidas as pendências, liberamos a pesquisa para execução.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1284321.pdf	13/03/2019 15:03:13		Aceito
Outros	PED_CLARUZA.doc	13/03/2019 15:02:55	CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	10/02/2019 13:57:11	CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	claruzaautores.pdf	10/02/2019 13:51:51	CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	clarusaushuwc.pdf	10/02/2019 13:51:32	CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	claruzaanuencia.pdf	10/02/2019 13:51:17	CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	claruzaciencia.pdf	10/02/2019 13:51:04	CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	10/02/2019 13:50:46	CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA	Aceito
Folha de Rosto	claruzafr.pdf	10/02/2019 13:50:32	CLARUZA BRAGA HOLANDA LAVOR LUSTOSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-8529 Fax: (85)3366-8538 E-mail: cexpmasc@gmail.com

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Processo: 3.208.487

Não

FORTALEZA, 18 de Março de 2019

Assinado por:
Maria Sidneuma Melo Ventura
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8569 **Fax:** (85)3366-8528 **E-mail:** cepmesec@gmail.com