

MARIANA DRECHMER ROMANOWSKI

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA EM
PORTADORAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E SUA
CORRELAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA**

Curitiba

2015

MARIANA DRECHMER ROMANOWSKI

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA EM
PORTADORAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E SUA
CORRELAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

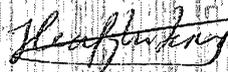
ORIENTADOR: Prof. Dr. Almir Antonio
Urbanetz

Curitiba
2015

DECLARAÇÃO

Declaro para fins curriculares que **MARIANA DRECHEMER ROMANOSKI**, apresentou e defendeu com aprovação pela banca examinadora composta pelos Professores: Dra. Adriane Maria Rodrigues (UFPR), Dr. José Maria Soares Junior (USP-SP), Dr. Almir Antonio Urbanetz (UFPR) e Dra. Marta Francis Benevides Rheme (UFPR) – suplente. Intitulada: “**PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PORTADORAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA**”. Nesta ocasião foi recomendado à Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, com a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 09 de abril de 2015.



Professor Dr. **Hélio Afonso Ghizoni Teive**
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

Aos pacientes, que me permitiram e me permitem ser útil no meio que escolhi atuar. A esperança em ajudá-los verdadeiramente motiva-me todos os dias.

Aos meus pais, Carlos e Vera, pela oportunidade da vida e pelo apoio incondicional em todas as empreitadas. A vocês, minha eterna gratidão.

A minha irmã Carolina, pela grande amizade e companheirismo.

Aos meus filhos, Vicente e o outro menininho já muito esperado, cujo senso de dever e utilidade espero ajudar a despertar.

Ao meu amigo e mestre, Dr. Celso Charuri, exemplo de conduta na medicina, na ginecologia e, principalmente, na Filosofia. Obrigada por me apresentar o real sentido da vida.

AGRADECIMENTOS

Às pacientes que me honram com a oportunidade de com elas aprender. Aprender medicina, aprender ginecologia, aprender a administrar o sofrimento, a alegria, a dúvida, a vida.

Ao meu esposo, Maurício Romanowski, pela longa parceria, nesta em tantas jornadas.

A minha sogra, Prof. Dra. Joana Paulin Romanowski, com sua vasta experiência acadêmica, por revisar o texto e a apresentação com muita paciência e carinho.

A minha professora e amiga, Prof. Dra. Maria Aparecida Barbato Frazão Vital, por me mostrar, desde a área básica do curso de Medicina, a beleza da ciência e do conhecimento. Foi um prazer ser sua aluna e bolsista no departamento de Farmacologia da UFPR.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Almir Antonio Urbanetz, por me mostrar a pesquisa desde meus anos de acadêmica, como bolsista da Iniciação Científica, e por continuar acreditando em mim. Obrigada por compreender minhas limitações e estar sempre disponível. Obrigada a me incentivar a trilhar os caminhos da Ginecologia e Obstetrícia. O senhor é um grande exemplo.

À Prof. Dra. Mônica Beatriz Parolin, pela assistência incansável com o projeto de pesquisa, com o protocolo adotado, e com todo o *background* em hepatologia de que precisávamos.

À Dra. Jorgete Basso, pelos exames de ultrassonografia, realizados com cuidado e técnica.

Ao Prof. Dr. Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas, pelo auxílio importante com a análise estatística.

Aos membros da banca, Prof. Dra. Adriane Maria Rodrigues e Prof. Dr. José Maria Soares Junior, pelo pronto aceite em cooperar com a análise desta dissertação.

Às acadêmicas de medicina, e agora médicas, Fernanda Almeida Leite e Tammy Almeida, por ajudar com a coleta e tabulação dos dados.

Aos docentes da Pós-Graduação em Medicina Interna, pelas aulas e esclarecimentos prestados.

Aos colegas da Pós-Graduação, em especial às alunas de doutorado Maria Valéria e Silvana, pela parceria, auxílio com as aulas e pela relação que construímos além da universidade.

À secretaria do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, nas pessoas de Lúcia e Valéria, pela disponibilidade, simpatia e eficiência.

“O homem pretende ser imortal e para isso defende princípios efêmeros. Um dia, inexoravelmente, descobrirá que para ser imortal deverá defender princípios absolutos. Neste dia morrerá para a carne, efêmera, e viverá para o espírito, eterno. Será imortal.”

Dr. Celso Charuri

RESUMO

Introdução: A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um dos distúrbios endócrinos mais comuns nas mulheres na idade fértil. A Síndrome Metabólica (SM) está presente em 28 a 46% das pacientes com SOP. A Doença Hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada a expressão hepática da SM. Existem poucos estudos publicados da associação SOP e DHGNA. **Objetivos:** Determinar a prevalência de DHGNA e SM em portadoras de SOP, verificar se existe correlação entre a ocorrência de DHGNA e SM nessa população. **Método:** Estudo realizado no Ambulatório de Ginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. O período de estudo foi de abril 2008 a janeiro de 2009. Participaram inicialmente do projeto 208 pacientes, sendo que foram excluídas 76. Foram incluídas no estudo 132 pacientes, sendo 101 com SOP e 29 controles. Subdividimos as pacientes com SOP em 2 Subgrupos: SOP + DHGNA e SOP. Todas foram submetidas a exame ultrassonográfico do fígado com transdutor convexo de 3,5 MHz, para rastreamento da esteatose hepática, a ecotextura do parênquima hepático foi comparada com a do baço. Para do diagnóstico da SM foram adotados os critérios propostos pelo National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III), além dos critérios propostos pela International Diabetes Federation (IDF). A análise estatística utilizou o teste t de student e teste U of Mann-Whitney para médias e qui quadrado para proporções. **Resultados :** No Grupo com SOP a DHGNA esteve presente em 23,8% e no Grupo Controle 3,3% com diferença estatística ($p=0,01$). A SM pelos critérios NCEP/ATP III, esteve presente em 32,7% no Grupo SOP e 26,6% no Grupo Controle (sem diferença estatística $p=0,5$) e pelo critério IDF a SM esteve presente em 44,6% no Grupo SOP e 36,6% no Grupo Controle ($p=0,4$). No Subgrupo SOP +DHGNA a idade, o peso, IMC, Circunferência abdominal , glicemia de jejum, glicemia após 2 horas, foram maiores e com diferença estatística ($p<0,01$) em relação ao grupo SOP. A SM pelo critério NCEP/ATPIII esteve presente em 75% e pelo IDF em 95,8% no Grupo SOP + DHGNA com $p<0,01$. O nível de Insulina no Grupo SOP + DHGNA foi maior que no Grupo SOP com $p<0,01$. **Conclusões:** Próximo a 25% das pacientes com SOP apresentam DHGNA. A SM esteve presente entre 32,7% a 44,6% nas pacientes com SOP, dependendo dos critérios utilizados para seu diagnóstico .No Subgrupo SOP + DHGNA a SM é altamente prevalente. São pacientes mais obesas, IMC maior , com níveis glicêmicos em jejum e após 2 horas também maiores.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico , Fígado Gorduroso , Síndrome X, Síndrome Metabólica .

ABSTRACT

Introduction: The polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of childbearing age. Metabolic syndrome (MS) is present from 28 to 46% of patients with PCOS. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered the hepatic expression of MS. There are few published studies that correlate PCOS and NAFLD. **Objective:** To determine the prevalence of NAFLD and MS in patients with PCOS, and to verify if there is a correlation between NAFLD and MS in this population. **Study Design:** Study developed at Gynecology Department of Clinicas Hospital of Federal University of Parana (UFPR). The sessions were conducted from April 2008 to January 2009. One hundred and thirty-two patients joined the analysis; 101 were diagnosed with PCOS and 29 formed the control group. We subdivided the PCOS patients into two subgroups: PCOS+NAFLD and PCOS. All the patients were submitted to hepatic sonography. For hepatoesteatosis screening, hepatic echotexture was compared do spleens. For diagnosis of MS, we adopted the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) criteria, as long as the criteria proposed by International Diabetes Federation (IDF). Statistical analyses were performed with t of student and U of Mann-Whitney test for means and quis quare for proportions. **Results:** At PCOS group, NAFLD was present in 23,8% of the population. At control group, it represented 3,3%, with statistical significance ($p=0,01$). MS, by NCEP/ATP III criteria, was diagnosed in 32,7% of the women with PCOS and in 26,6% of the women at control group (no statistical difference, $p=0,5$). At PCOS+DHGNA subgroup, age, weight, BMI, abdominal circumference and glucose tolerance test results were higher when compared to PCOS group ($p<0,01$). MS by NCEP/ATPIII criteria was present in 75% and by IDF criteria in 95,8% of women with PCOS + NAFLD with $p<0,01$. Insulin levels at SOP+DHGNA were higher than at PCOS group with $p<0,01$. **Conclusions:** Almost 25% of the patients with PCOS were diagnosed for NAFLD. MS was present between 32,7% and 44,6% of patients with PCOS. At subgroup PCOS+NAFLD, MS is highly prevalent. These patients are more obese, with higher BMI and higher glucose levels.

Keywords: PCOS, NASH, MS, Steatohepatitis

LISTA DE QUADROS E ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Manifestações clínicas da SOP.....**20**

Quadro 2. Critérios diagnósticos para SOP propostos pela Sociedade de Excesso de Androgênios (*Androgen Excess Society Guidelines*)²**20**

Gráfico 1. Curvas típicas do balanço dos níveis plasmáticos de insulina e glicose em indivíduos resistentes à insulina, sensíveis a ela ou portadores de Diabetes Mellitus²⁶**22**

Figura 1. Mecanismos que conectam DHGNA com SOP.....**27**

Fluxograma 1. Distribuição das mulheres atendidas de acordo com diagnóstico de SOP, critérios de exclusão e não-seguimento. ACH: anticoncepção hormonal. DHGNA: Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica.....**32**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre o grupo de portadores de síndrome do ovário policístico e o grupo controle.....**33**

Tabela 2. Comparação da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica entre o grupo de portadores de síndrome do ovário policístico e o grupo controle. DHGNA – doença hepática gordurosa não alcoólica; grupo SOP – grupo de portadores de síndrome do ovário policístico.....**34**

Tabela 3. Comparação entre o subgrupo de pacientes com síndrome do ovário policístico e doença hepática gordurosa não alcoólica com o subgrupo de portadores somente de síndrome do ovário policístico.....**35**

LISTA DE ABREVIATURAS

SOP – Síndrome dos ovários policísticos

DM tipo 2 – Diabete Melito tipo 2

SM – Síndrome metabólica

NCEP ATP III - *National Cholesterol Education Programm Adult Treatment*

Panel III

ESHRE/ASRM – *European Society of Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine*

TOTG – Teste oral de tolerância a glicose

DHGNA – Doença hepática gordurosa não-alcoólica

EHNA – Esteato-hepatite não-alcoólica

LH – Hormônio luteinizante

IMC – Índice de massa corpórea

IDF – *International Diabetes Federation*

WHO – *World Health Organization*

AAS – Ácido acetilsalicílico

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

HDL – Lipoproteínas de alta densidade

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

HC/UFPR – Hospital de Clínicas/Universidade Federal do Paraná

RI – Resistência insulínica

HOMA-IR – *Homeostatic model assessment for insulin resistance* ou modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica

QUICK – *Quantitative insulin sensitivity check index*

TOTG – Teste oral de tolerância a glicose

GTT – *Glucose tolerance test*

ACH – Anticoncepção hormonal

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
2.1 HIPÓTESES A SEREM TESTADAS	18
3 REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1. Síndrome dos Ovários Policísticos	19
3.1.1SOP: Definição	19
3.1.2SOP: Manifestações Clínicas	19
3.1.3SOP: Diagnósticos	20
3.2 Resistência Insulínica	21
3.3 Síndrome Metabólica	23
3.3.1 SM: Definição	23
3.3.2 SM: Epidemiologia	23
3.3.3 SM: Diagnóstico	24
3.3.4 SM: Tratamento	24
3.4 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	24
3.4.1 DHGNA: Epidemiologia.....	25
3.4.2 DHGNA: Tratamento.....	26
3.4.3 DHGNA: Correlação com SOP	27
4 PACIENTES E MÉTODOS	27
4.1 Critérios de Inclusão	28
4.2 Protocolo.....	28
4.3 Análise Estatística.....	31
5 RESULTADOS	31
6 DISCUSSÃO	36
7 CONCLUSÕES	40
8 REFERÊNCIAS	41
9 ANEXOS	47
9.1 Folha de Coleta de Dados.....	47
9.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	51
9.3 Carta de Aceite da Publicação	56

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença comum, afetando de 4 a 12% das mulheres em idade reprodutiva¹. Apesar de sua natureza heterogênea, os marcadores da doença são o hiperandrogenismo e a anovulação crônica.

Desde a sua descrição por Stein e Leventhal, em 1935, muito se tem aprendido sobre a fisiopatologia da SOP, principalmente no que se refere a sua relação com a obesidade.

A presença de resistência insulínica nas pacientes afetadas pela SOP faz com que as consequências desse distúrbio endócrino ultrapassem em muito a esfera reprodutiva. Sendo a resistência insulínica uma das bases fisiopatológicas da síndrome metabólica tais pacientes apresentam risco substancial de desenvolver complicações metabólicas e cardiovasculares como obesidade, intolerância à glicose e diabetes melito tipo 2 (DM tipo 2), dislipidemia, e doença coronariana. De fato, diversos estudos apontam para maior frequência de síndrome metabólica (SM) ou de alguns de seus componentes isoladamente nas portadoras de SOP quando comparadas à população normal.²⁻⁶ Marcondes e colaboradores (2007)⁷ publicaram estudo retrospectivo sobre a prevalência de SM em portadoras de SOP em acompanhamento no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, no qual encontraram índices elevados, da ordem de 38%, empregando os critérios modificados da NCET ATP III recomendados pelo ESHRE/ASRM-PCOS Consensus Workshop Group⁸.

Recentemente publicou-se um estudo procurando relacionar geneticamente a SOP e a DM tipo 2. Como os indivíduos portadores do gene TCF7L2 (*transcription factor 7-like 2*) têm maior risco relativo de desenvolver DM tipo 2 e também de converter a resistência insulínica em DM, talvez esse gene seja um forte candidato a participar também da gênese da SOP. Dessa forma, questiona-se se SOP, SM e DM tipo 2 seriam manifestações fenotípicas distintas para uma mesma origem genética⁹.

A abordagem atual das pacientes portadoras de SOP deve incluir necessariamente rastreamento para os fatores de risco que compõem a SM. O Colégio Americano de Cardiologia recomenda que em mulheres com SOP sejam

avaliadas do modo mais minucioso em relação a possíveis distúrbios metabólicos incluindo a realização de glicemia em jejum e 2 horas após sobrecarga (Teste Oral de Tolerância à Glicose ou TOTG), níveis de insulina basal, hemoglobina glicosilada e lipidograma.¹⁰ O TOTG é o método mais sensível para se detectar intolerância à glicose em mulheres com SOP¹¹.

À semelhança do que ocorre na SOP e na SM, a resistência insulínica também emerge na base da patogênese da forma mais comum de doença hepática na atualidade: a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Assim, não causa surpresa que pacientes com resistência insulínica apresentem maior risco de desenvolver DHGNA. Com o propósito de investigar tal associação começam a surgir mais recentemente os primeiros estudos os quais confirmam a maior prevalência da doença hepática nesses subgrupos. Um desses estudos, de 2010, mostrou que pacientes portadoras de SOP parecem apresentar maiores índices de esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) ao estudo histológico. O mesmo estudo evidenciou que até um baixo consumo de álcool por essas pacientes correlacionou-se com maiores taxas de EHNA¹². Outros estudos apontam a SOP como fator de risco para a progressão da DHGNA em EHNA^{13,14}. Portanto, devido ao potencial evolutivo da DHGNA, particularmente nos indivíduos com síndrome metabólica, o diagnóstico precoce e intervenção terapêutica são de grande valia para tais pacientes.

O padrão-ouro para diagnóstico da DHGNA é a biopsia hepática, porém tal método apresenta limitações como a variabilidade da amostragem (comprometimento heterogêneo do parênquima), custo mais elevado e a possibilidade de complicações por se tratar de procedimento invasivo. Os exames bioquímicos conhecidos como provas de função hepática podem apresentar-se dentro dos limites da normalidade ou ter curso flutuante nos portadores de DHGNA. De fato, formas graves de DHGNA já foram descritas em pacientes com enzimas normais. Os métodos de imagem como a ultrassonografia podem detectar a presença de esteatose sem no entanto quantificar o grau de atividade inflamatória ou estadiar a fibrose que eventualmente já esteja instalada. A ultrassonografia carece de sensibilidade nos casos em que as quantidades de gordura depositada são mínimas, habitualmente inferiores a 30%. Mas, por se tratar de método rápido, pouco oneroso e não invasivo tem sido empregado em muitos estudos epidemiológicos e no rastreamento da DHGNA na prática médica. A ressonância

magnética, embora seja mais sensível na detecção e quantificação de esteatose, tem custo elevado e por isso, o que restringe sua aplicabilidade como *teste de screening*.¹⁵

O conhecimento mais profundo das anormalidades metabólicas presentes nas pacientes com SOP mostra que tais indivíduos são portadores de uma condição com repercussões sistêmicas, muitas associadas a considerável morbimortalidade, merecendo atenção especial da equipe médica assistente e abordagem multidisciplinar. Embora a avaliação metabólica já seja incorporada ao acompanhamento rotineiro dessas pacientes, a compilação de tais dados será valiosa para traçar o perfil das complicações metabólicas da SOP em mulheres brasileiras, cujo *background* genético e hábitos de vida são distintos das populações já estudadas.

2 OBJETIVOS

- 1) Determinar a prevalência de DHGNA e SM em portadoras de SOP;
- 2) Verificar se existe correlação entre ocorrência de DHGNA e SM nessa população.

2.1 HIPÓTESE A SER TESTADA

Pacientes com SOP têm prevalência aumentada de DHGNA e de SM.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um dos distúrbios endócrinos mais comuns, afetando 5 a 11% das mulheres em idade fértil.¹⁶⁻¹⁹ A SOP classicamente se caracteriza por irregularidade nos ciclos menstruais (oligo/amenorreia) e evidência clínica e/ou laboratorial de hiperandrogenismo com hirsutismo, acne, alopecia de padrão androgênico e achados ultrassonográficos de ovários policísticos, na ausência de outras condições médicas que cursem com excesso de androgênios (p. exemplo: hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita não clássica, síndrome de Cushing, neoplasia produtora de androgênio e acromegalia).

A associação da SOP com estado de resistência insulínica, resultando em repercussões sobre a saúde reprodutiva, metabólica e cardiovascular das pacientes afetadas, reacendeu o interesse da comunidade científica a respeito dessa condição endocrinológica visto que ela identifica um subgrupo de indivíduos que merecem abordagem mais ampla e mais profunda do que meramente o tratamento das manifestações mais corriqueiras como hirsutismo, acne e oligo/amenorréia.¹⁷

3.1.1 SOP: DEFINIÇÃO

A principal definição para SOP é a presença de hiperandrogenismo (clínico e/ou biológico) e/ou anovulação crônica, na ausência de doenças adrenais ou hipofisárias.²⁰

Como principais diagnósticos diferenciais da doença, temos a gestação, seguida de hipotireoidismo, hiperprolactinemia, tumores ovarianos, hipertecose, tumor adrenal e Síndrome de Cushing.²¹

3.1.2 SOP: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SOP apresenta manifestações clínicas variadas, a maioria correlacionada com o hiperandrogenismo, conforme apresentado na TABELA 1.²¹

Quadro 1 - Manifestações clínicas da SOP

Oligo/amenorreia

Infertilidade / abortamento do 1º trimestre

Obesidade

Hirsutismo

Acne

Acantose nigra

Alopecia de padrão masculino

Dessa forma, é fundamental que sejam reconhecidos aspectos da SOP na história clínica (como o crescimento de pelos no queixo, por exemplo) e/ou em exame físico detalhado, já que não existe nenhum método específico para a detecção dessa doença.

3.1.3 SOP: DIAGNÓSTICO

Embora em sua forma mais típica a SOP curse com hiperandrogenismo e anovulação crônica, critérios diagnósticos recentemente propostos^{2,8} consideram que a SOP pode ser encontrada em pacientes com ciclos ovulatórios, mas que apresentem hiperandrogenismo (clínico ou biológico) e ovários policísticos^{2,8} e em pacientes com anovulação crônica, ovários policísticos, porém sem excesso de androgênios.²

Quadro 2 – Critérios diagnósticos para SOP propostos pela Sociedade de Excesso de Androgênios (*Androgen Excess Society Guidelines*)²

Hiperandrogenismo clínico ou biológico

Clínico: hirsutismo, acne, alopecia androgênica

Biológico: aumento testosterona sérica ou do índice de Androgênio livre ou do sulfato de deidroepiandrosterona

+

Anovulação crônica

Oligomenorréia ou amenorréia ou ciclos mensais porém com níveis séricos baixos de progesterona nos dias 22 a 24 do ciclo

Ovários policísticos ao ultrassom (ESHRE/ASRM - 2004)¹⁹

*Achado de pelo menos 12 folículos de 2-9 mm em um ovário
e/ou aumento de volume ovariano*

3.2 RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A insulina é um peptídeo hormonal secretado pelas células beta das ilhotas pancreáticas de Langerhans e tem por função manter níveis normais de glicemia plasmática. Tal efeito é alcançado porque a insulina favorece a entrada de glucose no interior das células, regula o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas e, ainda, promove crescimento e multiplicação celular através de seus efeitos mitogênicos.²²

A resistência insulínica ocorre quando níveis normais ou elevados de insulina produzem uma resposta biológica reduzida, ou seja, quando células somáticas apresentam sensibilidade reduzida à insulina, apesar dos altos níveis de glucose circulantes.²³

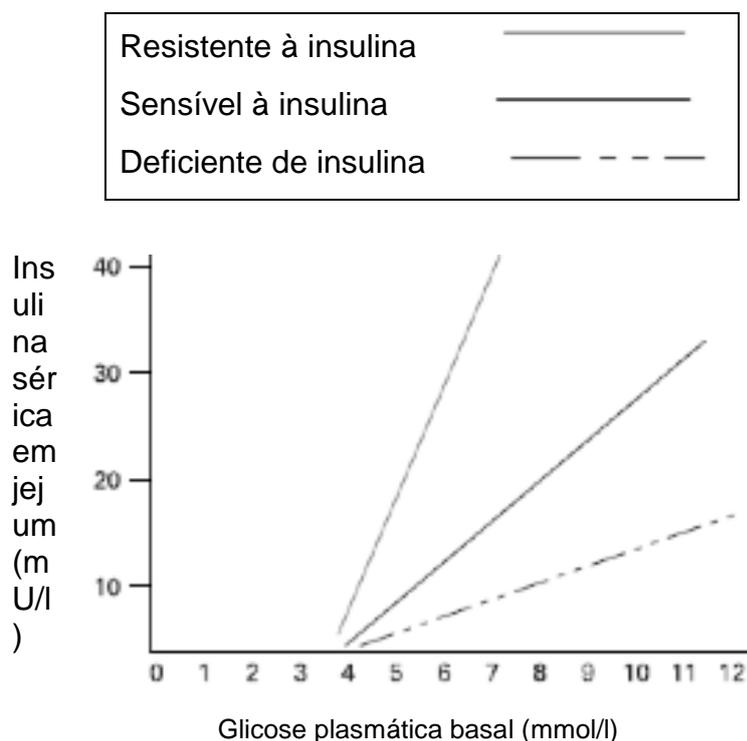
A hiperinsulinemia compensatória ocorre quando a sua secreção pancreática pelas células beta aumenta para manter níveis séricos adequados de glucose, acarretando em resistência periférica à insulina em músculos e tecido adiposo.

Já a síndrome da resistência insulínica refere-se ao conjunto de alterações e repercussões clínicas que ocorrem mais comumente em indivíduos com resistência insulínica. Dentre tais repercussões destaca-se a síndrome metabólica (SM), entidade diagnóstica que identifica indivíduos com alto risco de morbidade cardiovascular relacionada com a resistência insulínica existente.²⁴

A insulina desempenha papel direto e indireto na patogênese do hiperandrogenismo nas portadoras da SOP. Ela age sinergicamente com o hormônio luteinizante (LH) aumentando a síntese de androgênio pelas células da teca ovariana. Além disso, a insulina inibe a síntese hepática da globulina que se liga à testosterona, aumentando a quantidade de testosterona livre e biologicamente ativa

na circulação. Como as pacientes com SOP habitualmente apresentam hiperinsulinemia, a concentração de testosterona livre está aumentada, ainda que a quantidade total de testosterona encontre-se dentro do limite superior da normalidade ou modestamente elevada.¹⁷

O gráfico 1 mostra o reflexo da resistência insulínica e da sua evolução fisiopatológica, a deficiência de insulina, sobre os níveis deste hormônio no plasma e sua correlação com a concentração de glicose²⁵.



1. Gráfico 1 – Curvas típicas do balanço dos níveis plasmáticos de insulina e glicose em indivíduos resistentes à insulina, sensíveis a ela ou portadores de Diabetes Mellitus²⁵. (Adaptado de Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. J Clin Pathol 2008; 61:697-706.)

Rong Ruan e colaboradores²⁶ (2015) analisaram uma população de 229 mulheres com diagnóstico de SOP e dividiram esse grupo em quatro fenótipos distintos, de acordo com presença ou ausência de hiperandrogenismo, de oligo/anovulação e de ovários micropolicísticos. Os autores observaram que as pacientes com mais características definidoras de SOP (fenótipos 1 e 2) apresentavam também os piores índices metabólicos (IMC – Índice de Massa

Corpórea, glicemia de jejum, perfil lipídico). Além disso, o hiperadrogenismo, particularmente quando em níveis aumentados de testosterona livre, costuma ser um fator-chave que contribui para a resistência insulínica e para o agravamento de outros aspectos metabólicos.

3.3 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) representa um dos maiores desafios em saúde pública no mundo todo, desde a consolidação do processo de urbanização, com aumento da obesidade e vida sedentária. A SM aumenta em 5 vezes o risco de DM tipo 2 e dobra o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular num período de 5 a 10 anos. Também aumenta consideravelmente as chances de doença vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e dobra o risco de morte por essas causas, quando comparada a indivíduos que não a possuem.^{27,28}

3.3.1 SÍNDROME METABÓLICA: DEFINIÇÃO

A Síndrome Metabólica é definida por um conjunto de fatores fisiológicos, bioquímicos, clínicos e metabólicos, que interconectados, aumentam diretamente o risco de doença cardiovascular aterosclerótica, diabetes melito tipo 2 e todas as causas de mortalidade a ela relacionadas.²⁹

A SM é um estado de inflamação crônica, como consequência de uma inter-relação complexa entre fatores ambientais e genéticos. Resistência insulínica, adiposidade visceral, dislipidemia aterogênica, disfunção endotelial, suscetibilidade genética, elevada pressão arterial, estado de hipercoagulabilidade e estresse crônico são os múltiplos fatores que compõem a síndrome.³⁰

3.3.2 SÍNDROME METABÓLICA: EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial de SM varia de menos de 10% a mais de 84%, a depender da região (rural ou urbana) analisada, além de fatores como sexo, idade, raça, etnia. Também depende da definição utilizada (conforme critérios diagnósticos distintos, apresentados abaixo). Em geral, o *International Diabetes Federation (IDF)* estima que um quarto da população mundial apresenta SM. Níveis socioeconômicos

mais elevados, estilo de vida sedentário e aumento do Índice de Massa Corpórea (IMC) estão significativamente associados com SM.³¹

3.3.3 SÍNDROME METABÓLICA: DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SM inclui alterações em diversas medidas corporais e resultados laboratoriais, a saber: dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose, resultando em estado proinflamatório e estado protrombótico crônicos. Existem muitos critérios definidores de SM, e dentre eles destacam-se o da World Health Organization (WHO)³², o da National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)³³ e ainda o do International Diabetes Federation (IDF).³¹ Os critérios utilizados nessa pesquisa (NCEP ATP III e IDF) serão detalhados na seção “Pacientes e Métodos”.

3.3.4 SÍNDROME METABÓLICA: TRATAMENTO

Ainda que não seja objetivo específico deste estudo discutir o tratamento da Síndrome Metabólica, considera-se importante o conhecimento de seus pilares, uma vez que incluem, primariamente, mudanças no estilo de vida.

Dentre as bases do tratamento da SM, destaca-se: (a) o uso de ácido acetilsalicílico (AAS), a depender do grau de risco cardiovascular (escore de Framingham)³⁴; (b) controle da pressão arterial; (c) controle da hipercolesterolemia, tendo por primeiro objetivo a redução do LDL, seguido pela redução do colesterol não-HDL e finalmente pelo aumento do HDL; (d) prevenção do DM tipo 2; e (e) estímulo à prática de atividade física.

3.4 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é definida como uma infiltração gordurosa no parênquima hepático que exceda 5 a 10% de sua massa. Compõe um conjunto de alterações que variam desde esteatose sem disfunção hepática, passando por esteato-hepatite não-alcoólica até fibrose/cirrose que lembra

aquela induzida pelo álcool, porém que acomete indivíduos com baixo ou nenhum consumo de álcool.³⁵

A falta de testes não invasivos com boas sensibilidade e especificidade limita o diagnóstico precoce dessa doença. Geralmente, o diagnóstico é presuntivo, baseado em elevação de enzimas hepáticas notadas em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem outros fatores de risco para doença hepática. Além disso, são utilizados exames de imagem que sugiram esteatose hepática.

A DHGNA é considerada um componente da síndrome de resistência insulínica e da síndrome metabólica.³⁶

3.4.1 DHGNA: EPIDEMIOLOGIA

A DHGNA é a causa mais comum de doença hepática crônica em muitos países. Ela pode ser agravada por danos causados por outros agentes como álcool, toxinas industriais e vírus hepatotópicos. Sua prevalência mundial ainda não foi determinada, mas estudos em diversas regiões mostram valores entre 10 e 24%³⁷, com aumento nas últimas décadas.

Tal doença afeta todos os grupos raciais e étnicos e não tem predileção por sexo ou idade. Estima-se que 2,6% da população infantil esteja acometida, e esses valores aumentam consideravelmente na população de crianças obesas.³⁸

O diagnóstico da DHGNA envolve muito pouco o reconhecimento de sintomas. Na verdade, 48 a 100% dos pacientes são assintomáticos. Dessa forma, a maioria dos diagnósticos são suspeitados quando, em exames de rotina, existe uma elevação das enzimas hepáticas persistente, mesmo com hepatite C e outras doenças hepáticas crônicas tenham sido descartadas.³⁹

Quando há sintomas, esses são geralmente inespecíficos e incluem dor em hipocôndrio direito, fadiga e mal-estar.

Não há sinais patognomônicos da doença. Entretanto, obesidade é encontrada em 30 a 100% dos pacientes em vários estudos.^{40,41} Cerca de 75% dos pacientes podem apresentar hepatomegalia ao diagnóstico. São menos comuns sinais como hipertensão portal, esplenomegalia e eritema palmar.⁴²

O aumento dos valores das aminotransferases séricas (ALT e AST) é a alteração mais comum, e, muitas vezes, a única encontrada nesses pacientes. Não

há uma correlação significativa entre os níveis séricos das aminotransferases e a gravidade histológica da inflamação ou fibrose hepática.⁴²

Em relação aos exames de imagem, a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética podem identificar graus variados de esteatose hepática. Dentre eles, a ultrassonografia se mostra o exame menos oneroso, o que facilita seu emprego. Ao ultrassom, a ecotextura hepática da DHGNA encontra-se hiperecoica quando comparada a dos rins ou do baço.⁴³

Como o aumento desses níveis séricos das enzimas hepáticas, associado a esteatose observada nos exames de imagem, pode ocorrer em um grande número de doenças hepáticas, fundamental se faz descartar outras causas. Deve-se excluir (a) o consumo de mais de 20g de álcool ao dia; (b) história de uso de drogas ou medicações; (c) hepatite B ou C; (d) doenças metabólicas (alfa-1-antitripsina, hemocromatose, doença de Wilson), e (d) positividade para marcadores autoimunes.³⁶

A opção por realização de biópsia hepática, método padrão-ouro para o diagnóstico, deve levar em conta uma série de riscos e benefícios; desaconselha-se este método se o paciente apresenta melhora laboratorial e de imagem em 6 meses, após instaurado tratamento.⁴⁴

3.4.2 DHGNA: TRATAMENTO

O manejo da DHNA inclui primariamente modificação dos fatores de risco para a EHNA, sua principal complicação. Dentre os fatores de risco, destacam-se obesidade, dislipidemia, *disglicemia* (resistência insulínica) e hipertensão. A modificação do estilo de vida (dieta e atividade física), resultando em perda de peso, tem mostrado redução dos níveis das enzimas hepáticas. Terapias farmacológicas incluem: orlistate, metformina, pioglitazona e atorvastatina.⁴⁵ Também é preconizado o uso de drogas que protejam os hepatócitos, tais como o ácido ursadesoxicólico⁴⁶, vitaminas C e E⁴⁷ e betaína.⁴⁸ Revisão da Cochrane concluiu que os dados coletados são insuficientes para refutar ou suportar o uso de conduta farmacológica para a melhora da resistência insulínica.⁴⁹ Medicamentos que reduzam a resistência insulínica no manejo da SOP são provavelmente efetivos no tratamento da DHGNA.⁴⁵

O transplante hepático mostra-se como alternativa final aos casos progressivos e refratários ao tratamento clínico. Ainda assim, parece que a DHGNA costuma reincidir em fígados pós-transplantados se os fatores de risco não forem manejados.⁵⁰

3.4.3 DHGNA: correlação com SOP

O artigo de revisão de Evangelina Vassilatou (2015)⁵¹ procurou explicar quais seriam os mecanismos que correlacionariam a SOP com a DHGNA. A figura utilizada pela autora é didática, no sentido de colocar o hiperandrogenismo com papel central, tanto agindo diretamente no parênquima hepático, quanto modulando a sensibilidade insulínica e favorecendo a adiposidade visceral. A hiperinsulinemia, por sua vez, afetaria a produção, o metabolismo e a biodisponibilidade dos androgênios ovarianos, o que favoreceria o predomínio do hiperandrogenismo.

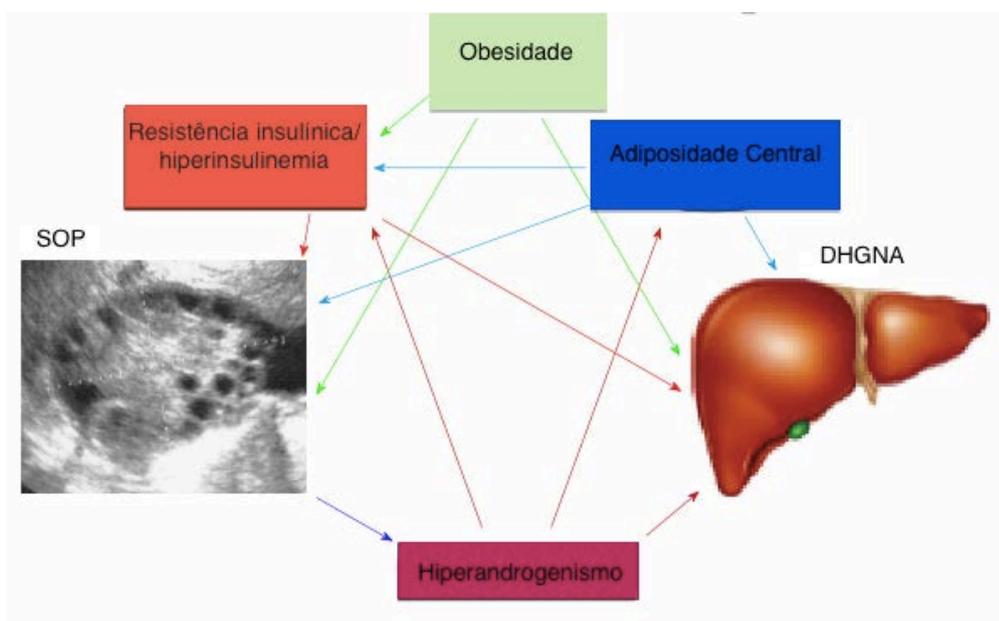


Figura 1 - Mecanismos que conectam DHGNA com SOP.⁵¹

4 PACIENTES E MÉTODOS

Foi desenvolvido estudo transversal para determinar a prevalência de DHGNA e SM em mulheres adultas portadoras de SOP. O presente estudo foi aprovado no Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade

Federal do Paraná (UFPR), e pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da UFPR (Registro no BANPESQ: 2007022168). As pacientes são provenientes do Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Hospital de Clínicas da UFPR ou então vieram por procura direta após veiculação em imprensa leiga. Os atendimentos foram realizados de abril de 2008 a janeiro de 2009, e neste período, 132 pacientes foram incluídas no estudo, entre portadoras de SOP (n=103) e controles (n=29). Todas as pacientes que participaram da pesquisa foram devidamente esclarecidas sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas mulheres com idade maior ou igual a 18 anos e menor ou igual a 40 anos com diagnóstico firmado de SOP a partir dos critérios estabelecidos pela *Androgen Excess Society Guidelines*¹², não estando utilizando contracepção hormonal há pelo menos 3 meses. Foram excluídas as pacientes que preencheram pelo menos um dos seguintes critérios:

- a) história prévia de doença hepática crônica;
- b) portadoras de condições que sabidamente possam cursar com alterações das enzimas hepáticas;
- c) pacientes em uso de medicamentos que possam favorecer instalação de DHGNA como corticosteroides, tamoxifeno, amiodarona, diltiazem, inibidores das proteases (antirretrovirais);
- d) pacientes em uso de metformina para hirsutismo, pois poderá haver interferência nos níveis de glicemia;
- e) consumo diário de etanol \geq 20 gramas;
- f) não concordância em participar do estudo ou que não permaneceram no mesmo.

4.2 PROTOCOLO

Todas as pacientes incluídas foram submetidas a anamnese e exame físico para coleta das seguintes variáveis (ver ficha de coleta de dados):

- a) idade, padrão menstrual, antecedentes de hipertensão arterial em tratamento, antecedentes de diabetes em tratamento, antecedentes de dislipidemia em tratamento;
- b) raça, peso, altura (cm), circunferência abdominal (cm), presença de acne, hirsutismo, alopecia androgênica, acantose nigra (sinal indireto de resistência insulínica) e pressão arterial sistêmica na posição supina (após 20 minutos de descanso).

Em relação ao diagnóstico já estabelecido de SOP os seguintes dados foram levantados dos prontuários: padrão dos ciclos menstruais; achados ultrassonográficos em ovários; nível sérico de testosterona; nível de androgênio livre; nível de sulfato de deidroepiandrosterona; evidência de exclusão de outras causas de irregularidades de ciclos menstruais ou excesso de androgênio incluindo hiperprolactinemia, doença da tireoide não-controlada, hiperplasia adrenal congênita, insuficiência ovariana precoce, síndrome de Cushing, tumor secretor de androgênio ou gravidez.

Após a entrevista, as pacientes receberam requerimentos para realizar ultrassonografia de hipocôndrio direito, com um dos pesquisadores e coleta dos seguintes exames laboratoriais que integram a avaliação de rotina nessa população (após 12 horas de jejum):

- a) teste de tolerância à glicose (glicemia de jejum e 2 horas após sobrecarga de 75 gramas de glicose via oral, em mg/dl)
- b) triglicérides (mg/dl), colesterol total e colesterol HDL (mg/dl), insulina basal (μ UI/ml).

Para cálculo do IMC foi empregada a fórmula: peso (Kg)/ altura (cm)². Para medição da circunferência abdominal a paciente era colocada na posição supina e a fita métrica posicionada paralelamente ao solo ao nível do topo da crista ilíaca, ao final do movimento normal de expiração.²¹ Para determinação da resistência à insulina foi empregado o método HOMA-IR (*homeostatic model assessment*), o qual é calculado de acordo com a fórmula abaixo²². Valores de HOMA-IR acima de 1,5 são indicativos de resistência insulínica.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glicemia de jejum (mg/dl)} \times \text{insulina basal } (\mu\text{UI/ml})}{20}$$

Para diagnóstico de SM foram empregados os seguintes critérios:

a) Critérios propostos pelo National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) e adaptados para uso nas pacientes com SOP pelo Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop²⁰.

Presença de pelo menos 3 dos critérios abaixo:

- Circunferência abdominal > 88 cm
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou
- Glicemia 2 horas após sobrecarga ≥ 140 mg/dl (teste de tolerância oral à glicose)
- Triglicerídeos em jejum ≥ 150 mg/dl
- HDL colesterol < 50 mg/dl
- Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg

b) Critérios propostos pela International Diabetes Federation (IDF)²³, os quais reduzem valores limítrofes para a glicemia de jejum (≥ 100 mg/dl) e para a circunferência abdominal (> 80 cm para as mulheres asiáticas e sul-americanas) associados à proposta pela American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Criteria for Diagnosis of the Metabolic Syndrome²¹, em que o critério de hipertensão arterial é alcançado pela presença de PA sistólica ≥ 130 e/ou PA diastólica ≥ 80 mmHg, e que os triglicerídeos, HDL-c e PA são considerados anormais nos pacientes que estejam sob medicação para controle desses fatores.

Presença de pelo menos 3 dos critérios abaixo:

- Circunferência abdominal > 80 cm
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou
em tratamento para hiperglicemia
- Triglicerídeos em jejum ≥ 150 mg/dl ou
em tratamento para hipertrigliceridemia
- HDL colesterol < 50 mg/dl ou
em tratamento para HDL-c reduzido
- Pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou diastólica ≥ 80 mmHg
histórico de hipertensão arterial e em uso de anti-hipertensivos

Para o diagnóstico ultrassonográfico da DHGNA, todas as pacientes foram submetidas pelo mesmo examinador com grande experiência em ecografia ao exame ultrassonográfico do fígado com transdutor convexo de 3,5MHz. Para rastreamento de esteatose hepática a ecotextura do parênquima hepático foi avaliada e comparada com a ecotextura do baço. Quando isoecogênicos, o parênquima hepático é considerado normal, ou seja, sem evidência de esteatose. A presença de parênquima hepático hiperecótico (*bright liver*) é considerada característica de esteatose hepática²⁴. Na presença de esteatose, a mesma foi classificada em:

1. Grau I (leve) quando há aumento difuso de finos ecos no parênquima hepático mas permitindo boa visualização das paredes dos vasos.
2. Grau II (moderada) quando o aumento difuso da ecogenicidade do parênquima hepático dificultando a visualização das paredes vasculares e do diafragma.
3. Grau III (grave) quando há aumento significativo dos ecos finos e atenuação posterior intensa impedindo a visualização das paredes vasculares e do diafragma.

A presença de esteatose, em qualquer dos graus, classificava a paciente como positiva para DHGNA em teste de triagem.

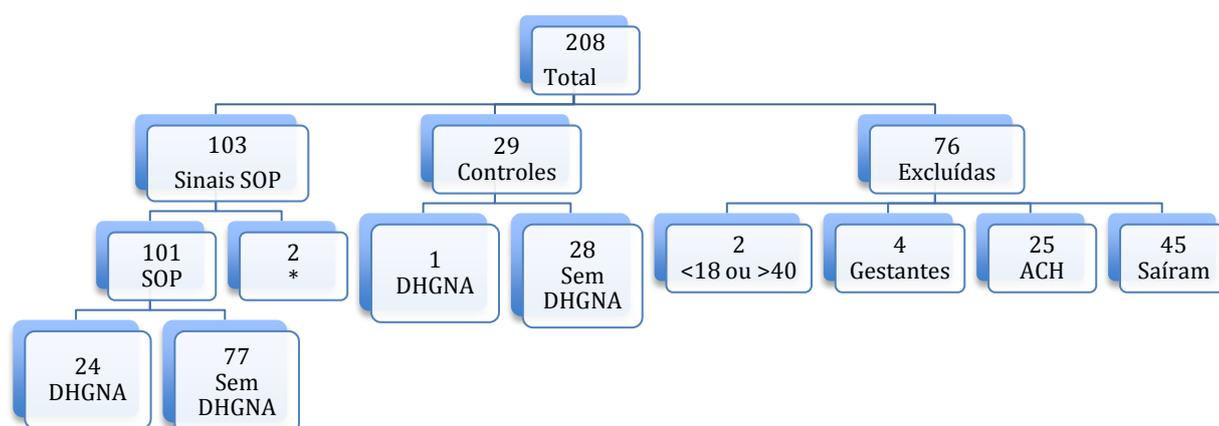
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o teste t de Student (distribuição normal) e o teste U de Mann-Whitney (distribuição não-normal) para médias e o teste do qui quadrado para proporções. Foi considerado nível de significância de 5% ($p < \text{ou igual } 0,05$).

5 RESULTADOS

Duzentas e oito mulheres compareceram ao Ambulatório de Ginecologia HC/UFPR para triagem de SOP, SM e DHGNA. Destas, 101 foram diagnosticadas com SOP, 2 apresentaram apenas hiperandrogenismo clínico, sem outros critérios de

SOP. Vinte e nove obtiveram outros diagnósticos, como insuficiência ovariana prematura e hipotireoidismo. Setenta e seis mulheres foram excluídas do estudo, porque estavam fora da faixa etária prevista nos métodos (n=2), porque foi diagnosticada gravidez (n=4), porque estavam em uso de anticoncepção hormonal e não pararam o uso para viabilizar os exames laboratoriais (n=25), ou porque não deram continuidade às consultas e exames (n=45).



Fluxograma 1 – Distribuição das mulheres atendidas de acordo com diagnóstico de SOP, critérios de exclusão e não-seguimento. ACH: anticoncepção hormonal. DHGNA: Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica.

* Apenas hiperandrogenismo clínico.

As pacientes foram primeiramente divididas em grupo SOP e grupo controle. Esses grupos foram comparados em diversos critérios como mostra a tabela 2. Observa-se que as pacientes com SOP, ainda que mais novas que as pacientes do grupo controle, apresentam maior peso, maior IMC e maior circunferência abdominal. Com relação aos critérios laboratoriais, não se observou diferença na maioria dos itens, porém as pacientes com SOP mostram pior índices de HDL quando comparadas ao controle. Além disso, como apresentam maiores níveis de insulina (o que é esperado na resistência insulínica), as pacientes do primeiro grupo têm maior índice HOMA do que o segundo grupo. Com relação à prevalência do diagnóstico de SM (critérios NCEP/ATP III e IDF), não houve diferença entre os grupos analisados.

Tabela 1 – Comparação entre o grupo de portadores de síndrome do ovário policístico e o grupo controle

	Grupo SOP (n=101)	Grupo controle (n=29)	p
Idade (anos) ± DP	26,8±5	33,7±7	0,01
Peso (kg) ± DP	74±20	67,5±13	0,03
IMC(kg/m²) ± DP	28,5±6	26,1±4	0,02
Circunferência abdominal (cm) ± DP	91,6±16	86,4±12	0,05
Teste oral de tolerância à glicose			
Glicemia de jejum (mg/dl) ± DP	95,6±8	97,6±8	0,2
Glicemia após 2 horas (mg/dl) ± DP	109,8±28	107,3±21	0,6
Área abaixo da curva TOTG	1335,9±216	1332,2±169	0,7
Triglicerídeos (mg/dl) ± DP	103,3±60	101,7±41	0,8
HDL (mg/dl) ± DP	45,6±11	49,9±10	0,05
PAS (mmHg) ± DP	116±13	114±13	0,6
PAD (mmHg) ±DP	74±12	72±12	0,3
PAM (mmHg) ± DP	129,6±15	128,7±14	0,7
Insulina (µUI/ml)± DP	12,2±10	8±7	0,02
HOMA ± DP	2,9±2	2±2	0,03
Síndrome metabólica (critério NCEP/ATP III)			
Presente n(%)	33 (32,7%)	8 (26,6%)	0,5
Ausente n(%)	68 (67,3%)	22 (73,4%)	
Síndrome metabólica (critério IDF)			
Presente n(%)	45 (44,6%)	11 (36,6%)	0,4
Ausente n(%)	56 (55,4%)	19 (63,4%)	

6

Grupo SOP – grupo de portadores de síndrome do ovário policístico; DP – desvio padrão; IMC – índice de massa corporal; TOTG – teste de tolerância oral à glicose; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PAM – pressão arterial média; NCEP/ATP III - *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III*; IDF – *International Diabetes Federation*.

Os grupos SOP e controle também foram comparados com relação à prevalência de DHGNA (Tabela 3). O grupo SOP apresentou DHGNA à ultrassonografia em 23,8% das pacientes, o que é significativamente maior do que a prevalência de 3,3% no grupo controle.

Tabela 2 – Comparação da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica entre o grupo de portadores de síndrome do ovário policístico e o grupo controle. DHGNA – doença hepática gordurosa não alcoólica; grupo SOP – grupo de portadores de síndrome do ovário policístico.

	Grupo SOP (n=101)	Grupo controle (n=29)	p
DHGNA			
Presente n(%)	24 (23,8%)	1 (3,3%)	0,01
Ausente n(%)	77 (76,2%)	28 (96,7%)	

Por fim, as pacientes com SOP foram divididas em outros dois grupos: SOP com DHGNA e SOP isolada. Os grupos foram comparados de acordo com os mesmos critérios clínico-laboratoriais da Tabela 1. Neste caso, a tabela 3 mostra que as pacientes com DHGNA têm mais idade que o segundo grupo, além de apresentarem maior gravidade em quase todos os critérios definidores de SM, ou seja, têm maior peso, IMC, circunferência abdominal, maior glicemia ao TOTG, níveis de triglicérides mais elevados e hiperinsulinemia mais importante. Dessa forma, facilmente se compreende porque essas pacientes mostraram maior índice HOMA e maior prevalência de SM, independentemente dos critérios adotados, quando comparadas às pacientes livres de doença hepática.

Tabela 3 – Comparação entre o subgrupo de pacientes com síndrome do ovário policístico e doença hepática gordurosa não alcoólica com o subgrupo de portadores somente de síndrome do ovário policístico.

	Subgrupo SOP+DHGNA (n=24)	Subgrupo SOP (n=77)	p
Idade (anos) ± DP	28,6±5	26,2±5	0,03
Peso (kg) ± DP	89,3±18	69,8±18	<0,01
IMC(kg/m ²) ± DP	34,2±5	26,7±5	<0,01
Circunferência abdominal (cm) ± DP	106,7±12	86,9±14	<0,01
Teste oral de tolerância à glicose			
Glicemia de jejum (mg/dl) ± DP	100,6±7	86,9±7	<0,01
Glicemia após 2 horas (mg/dl) ± DP	121,9±27	106,1±27	<0,01
Área abaixo da curva TOTG	1446,7±200	1301,4±211	<0,01
Triglicerídeos (mg/dl) ± DP	155,5±83	87±40	<0,01
HDL (mg/dl)± DP	41,7±8	46,8±11	0,06
PAS (mmHg) ± DP	118,2±13	115,3±13	0,2
PAD (mmHg) ±DP	76,2±12	74,5±12	0,4
PAM (mmHg) ±DP	141,3±16	125,9±13	<0,01
Insulina(μUI/ml) ± DP	18,5±10	10,3±9	<0,01
HOMA ± DP	4,6±2	2,4±2	<0,01
Síndrome metabólica (critério NCEP/ATP III)			
Presente n(%)	75%	19,5%	<0,01
Ausente n(%)	25%	80,5%	
Síndrome metabólica (critério IDF)			
Presente n(%)	95,8%	28,6%	<0,01
Ausente n(%)	4,2%	71,4%	

Subgrupo SOP+DHGNA – subgrupo de portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica associada a síndrome do ovário policístico; subgrupo SOP – subgrupo de portadores de somente síndrome do ovário policístico; DP – desvio padrão; IMC – índice de massa corporal; TOTG – teste de tolerância oral à glicose; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PAM – pressão arterial média; NCEP/ATP III - *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III*; IDF – *International Diabetes Federation*.

6 DISCUSSÃO

Legro e colaboradores³ observaram que 78% das pacientes com SOP tinham sobrepeso. Além disso, observaram que 30% delas apresentavam resistência insulínica e 7,3%, diabetes. Apridonidze e colaboradores (2005)⁵ concluíram em seu estudo que as pacientes com SOP têm prevalência duas vezes maior de SM do que o já relatado na literatura (no estudo, houve prevalência de 43% de SM nas pacientes com SOP), o que as deixariam mais suscetíveis aos riscos cardiovasculares. No presente estudo, também foi encontrada prevalência de SM na SOP na faixa de 32,7 e 44,6%, dependendo do critério diagnóstico utilizado.

Pesquisa realizada no Brasil, na cidade de Natal, numa população de 91 mulheres com SOP, com idade entre 14 e 35 anos, a prevalência de SM, de acordo com o NCEP foi de 27.9% .⁵²

As pacientes com SOP não apresentaram maiores taxas de SM quando comparadas ao grupo controle no presente estudo. Isso pode ser explicado pela faixa etária do grupo SOP, significativamente menor que a do grupo controle. Especulamos se, em alguns anos, ou se pareadas com um grupo homogêneo com relação a idade, as pacientes com SOP poderiam apresentar maior prevalência de SM.

O presente estudo recrutou as pacientes através de chamada em rede de televisão, convidando mulheres com acne, hirsutismo e aumento de peso a participarem de pesquisa no Hospital de Clínicas. Dessa forma, não conseguimos evitar que os grupos apresentassem diferença com relação a idade. Entretanto, interessante é observar que, mesmo mais jovens, as pacientes com SOP já apresentam piores taxas de IMC, circunferência abdominal, níveis de insulina e HDL, dados esses que se alinham com os apresentados por Legro e colaboradores³.

Observamos que o grupo SOP apresentou maior índice de resistência insulínica, tanto pela dosagem de insulina basal quanto pelo índice HOMA, quando comparado ao grupo controle. Também o grupo SOP + DHGNA apresentou maiores taxas de resistência insulínica quando comparado com o grupo SOP isolado. Sabemos que, laboratorialmente, o diagnóstico da RI é tema complexo. O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é considerado padrão-ouro para avaliação da sensibilidade à insulina, mas, por ser invasivo, complexo, demorado e dispendioso,

não é viável para uso na prática clínica. Métodos indiretos são empregados, mas não há consenso sobre a melhor metodologia. Tais métodos são: insulinemia de jejum, relação entre glicemia e insulina de jejum, índice HOMA-IR, QUICK (*quantitative insuline sensitivity check index*), curva de insulinemia com cálculo de área sobre a curva, teste de tolerância à glicose oral (TOTG ou GTT), mas se discute quais os pontos de corte fidedignos para classificar determinada paciente como apresentando RI.⁵³

Apridonidze e colaboradores⁵ também observaram que as mulheres com SOP e SM apresentam maiores taxas de androgênios circulantes, maior prevalência de acantose nigra e menores níveis de SHBG. Para isso, revisaram 106 casos de SOP, dos quais 46 apresentavam também SM e 60 apresentavam somente SOP.

Dessa forma, é visível nos resultados do presente estudo a importância da resistência insulínica como mecanismo fisiopatogênico comum a essas duas entidades. Espera-se que essas jovens, se não acompanhadas e tratadas adequadamente, apresentem SM franca no futuro. Além disso, estas pacientes estão mais sujeitas a desenvolverem a expressão hepática da SM, a DHGNA, já que a resistência insulínica já está instalada.

Brzowska e colaboradores (2009)⁵⁴ mostram, em estudo com pacientes portadoras de DHGNA, que 71% delas também tinham diagnóstico de SOP. Outro estudo escandinavo¹² encontrou em seus resultados que pacientes com SOP apresentam maior número de diagnósticos histológicos de esteato-hepatite à biópsia hepática do que as demais mulheres. Em meta-análise de 2015, Ramezani-Binajab e colaboradores⁵⁵ conseguiram demonstrar, através de sete estudos incluídos, que a SOP eleva o risco de desenvolver DHGNA. Para isso, o rastreamento foi feito com a presença de achados ultrassonográficos de esteatose hepática. Também em nosso estudo, as pacientes com SOP tinham maior prevalência de DHGNA quando comparadas ao controle. Assim, os dados encontrados tendem a correlacionar SOP e DHGNA.

Quanto ao método utilizado no rastreamento de DHGNA, uma revisão de Evangelina Vassilatou⁵¹, corroborou que a biópsia hepática continua sendo o padrão-ouro para diagnóstico de DHGNA. Porém, devido ao custo e aos riscos incluídos no procedimento, o estudo concluiu que as pacientes com SOP, particularmente as obesas ou com fatores que predisponham a SM, devem ser submetidas a avaliação hepática de triagem, que inclui dosagem de

aminotransferases (especialmente a alanina aminotransferase) e ultrassom abdominal. Uma vez com resultados sugestivos de DHGNA, essas mulheres podem ter a biópsia hepática considerada no seu seguimento.

Assim, observamos que nosso estudo é válido quanto ao protocolo de rastreio para DHGNA, uma vez que tal metodologia foi encontrada em dois outros estudos.^{56,57} Ainda assim, a triagem para DHGNA poderia ter sua sensibilidade e especificidade aumentadas se, à ultrassonografia, fossem acrescentadas as dosagens de alanina aminotransferase. Um fato, entretanto, que aumenta a credibilidade do presente estudo é o de que os exames ultrassonográficos foram realizados pelo mesmo pesquisador, com vasta experiência em avaliar lesões hepáticas.

Uma vez que apresentem a DHGNA, é de se esperar os resultados obtidos: piores escores em praticamente todos os critérios definidores de SM. Entretanto, deve-se lembrar que a própria DHGNA já é fator de risco cardiovascular isoladamente, não devendo o médico assistente, dessa forma, aguardar manifestações na glicemia ou lipidemia para iniciar tratamento.

Assim, mostrando a correlação entre estas condições, e atentando para a elevada morbimortalidade que apresentam, o presente estudo cumpre seu objetivo inicial. Espera-se que o médico assistente, em especial, o ginecologista, atente não somente para os efeitos reprodutivos e estéticos, que, no mais das vezes, são motivos da consulta ginecológica, mas principalmente para as consequências metabólicas e hepáticas da SOP, que poderão se manifestar em idade mais avançada.

Uma vez observada maior incidência de DHGNA nas pacientes com SOP, comparadas ao grupo controle, e as implicações dessa doença hepática, faz-se presente uma nova questão: é válido rastrear todas as pacientes com SOP para doença hepática gordurosa não-alcoólica? Kelley e colaboradores⁵⁸, em revisão publicada em 2014, preconizam que o rastreio é muito importante, principalmente por permitir intervenção precoce nessas pacientes. Os autores encontraram prevalência de DHGNA em pacientes com SOP estimada entre 15 e 55%, a depender dos critérios diagnósticos utilizados tanto para uma quanto para outra doença.⁵⁹⁻⁶¹ Em nosso estudo, encontramos prevalência de 23,8% de DHGNA em pacientes com SOP, dados compatíveis com o encontrado na literatura.

Embora estudos sugiram que mulheres com SOP tenham risco aumentado de

DHGNA, em muitos deles não se sugere ainda investigação rotineira desta doença, uma vez que não há certeza quanto ao melhor teste diagnóstico a ser utilizado. Deve-se considerar que as enzimas hepáticas podem ser normais, embora alguns estudos mostrem que, especialmente em mulheres obesas ou com sobrepeso e com SOP, frequentemente há elevação de enzimas hepáticas, que se correlacionam com os níveis de testosterona.⁶²

O estudo de Dawson e colaboradores⁴⁵ incluiu 25 pacientes oligoanovulatórias com SOP (13 pacientes SOP + DHGNA, com IMC médio de 43.9 e 12 pacientes com SOP isolada, com IMC médio de 37.6), que foram investigadas para DHGNA (incluindo biópsia hepática se necessário) e analisadas quanto ao risco cardiovascular, cuja mensuração incluiu: marcador inflamatório (Proteína C Reativa), função endotelial (endoPAT 2000 e marcadores séricos, como molécula de adesão intracelular 1, molécula de adesão celular vascular, E-selectina e P-selectina), estrutura do coágulo e sua função, potencial lise e absorbância imune. Observaram que pacientes com SOP+DHGNA eram mais obesas quando comparadas com pacientes com SOP isolada. O estudo não foi capaz de demonstrar diferenças nos marcadores inflamatórios, função endotelial e estrutura do coágulo, sugerindo que a gravidade da esteatose hepática não é a mais importante determinante do risco cardiovascular em pacientes com SOP. Também concluíram que mulheres com SOP +DHGNA são mais obesas e têm maior circunferência do quadril e cintura, mas não apresentam maior risco cardiovascular, quando comparadas com SOP isolada. Nesse estudo foram incluídas pacientes com obesidade mórbida (que é fator de risco importante para evento cardiovascular), com idade média de 28 anos no grupo SOP + DHGNA e 26 anos no grupo SOP. A limitação desse estudo é a pequena amostra analisada, embora o poder estatístico tenha sido calculado. A falta de diferença nos fatores de risco cardiovascular, entre os dois grupos, é achado negativo verdadeiro, ou resultado falso negativo. Isso poderá ser melhor esclarecido com outros estudos com casuística maior.

No presente estudo, em ambos os grupos, as pacientes não eram obesas, e, sim, apresentavam sobrepeso. Ainda que não seja possível comparar nossos dados aos do estudo de Dawson e colaboradores⁴⁵ é interessante observar que mesmo pacientes com menor IMC podem apresentar maior prevalência de DHGNA, quando existe SOP.

Dessa forma, por ser a DHGNA relativamente comum dentre as mulheres com SOP, põe-se em questão se o rastreamento pode ou não alterar o curso da doença hepática e reduzir o risco cardiovascular, se as pacientes forem precocemente orientadas. Pesquisas quanto a forma de rastreamento e as medidas terapêuticas poderiam esclarecer essa questão, que já se trata de agravo mundial. São necessários mais estudos para corroborar que a investigação da DHGNA deva fazer parte da rotina de atendimento nas pacientes com SOP, notadamente as obesas.

7 CONCLUSÕES

- A prevalência de DHGNA em portadoras de SOP na população estudada, considerando-se o método de rastreamento da ultrassonografia, foi de 23,8%, significativamente maior que no grupo controle;
- Observou-se que, em pacientes com SOP + DHGNA, houve aumento da prevalência de SM, quando comparadas ao grupo SOP isolado. Entretanto, quando comparadas com o grupo controle, as pacientes com SOP não apresentaram maior prevalência de SM.
- Rastrear todas as pacientes com SOP para DHGNA persiste sem embasamento na literatura, ainda que as portadoras de SM possam ter maior indicação de seguimento quanto à doença hepática.

8 REFERÊNCIAS

1. Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med* 1999;44:870-874.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgenic excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006;91:4237-4245.
3. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:165-9.
4. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RI, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
5. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristic of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005;90:1929-35.
6. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome(PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of the criteria for the diagnosis of PCOS. *European Journal of Endocrinology* 2006;154:141-5.
7. Marcondes JAM, Hayashida SAY, Barcellos CRG, Rocha MP, Maciel GAR, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51/6:972-9.
8. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
9. Biyasheva A, Legro RS, Dunaif A, Urbanek M. Evidence for association between polycystic ovary syndrome (PCOS) and TCF7L2 and glucose intolerance in women with PCOS and TCF7L2. *J Clin Endocrin Metab* 2009, Jul;94(7):2617-25. doi: 10.1210/jc.2008-1664.

10. Srikanthan P, Korenman S, Davis S. Polycystic ovarian syndrome: the next cardiovascular dilemma in women? *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2006;35(3): 611-31, x.
11. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2009; 36:129-152.
12. Hossain N, Stepanova M, Afendy A, Nader F, Younossi Y, Rafiq N, Goodman Z, Younossi ZM. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Scand J Gastroenterol.* 2011 Apr;46(4):479-84.
13. Tan S, Bechmann LP, Benson S, Dietz T, Eichner S, Hahn S, Janssen OE, Lahner H, Gerken G, Mann K, Canbay A. Apoptotic Markers Indicate Nonalcoholic Steatohepatitis in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2010, 95(1):343–348.
14. Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;6(4):236-47.
15. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1-16.
16. Franks S. Polycystic ovary syndrome. (review) *N Eng J Med* 1995;333:853-61.
17. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. (review) *N Engl J Med* 2005;352:1223-6.
18. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots FR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:3078-82.
19. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol metabol* 2004;89:2745-9.
20. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401-419.
21. Sheehan, MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res.* 2004 Feb;2(1):13-27.
22. Wilcox, G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005 May; 26(2): 19–39.

23. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001;226:13-26.
24. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:283-303.
25. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol* 2008; 61:697-706.
26. Huang R, Zheng J, Li S, Tao T, Ma J, Liu W. Characteristics and contributions of hyperandrogenism to insulin resistance and other metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 May;94(5):494-500.
27. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al., "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity," *Circulation* 2009, vol. 120, no. 16, pp. 1640–1645.
28. Olijhoek JK, Van Der Graaf Y, Banga JD et al. "The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm," *European Heart Journal* 2004, vol. 25, no. 4, pp. 342–348.
29. S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels et al., "Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement," *Circulation* 2005, vol. 112, no. 17, pp. 2735–2752.
30. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
31. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Available from:<http://www.idf.org>.
32. Alberti KG, Zimmet PZ, "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation," *Diabetic Medicine* 1998, vol. 15, no. 7, pp. 539–553.

33. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III), *Journal of the American Medical Association* 2001, vol. 285, no. 19, pp. 2486–2497.
34. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. National Institutes of Health, "Obesity Research 1998, vol. 6, supplement 2, pp. 51S–209S.
35. Salt WB 2nd. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a comprehensive review. *J Insur Med.* 2004;36(1):27-41.
36. Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Digestive Diseases and Sciences*, 2005;50(1):171-180.
37. Angulo P, Lindor KD: Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 17 (Suppl) 2002:S186–S190.
38. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al.: Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci.* 1995 Sep;40(9):2002-9.
39. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003 98(5):960–967.
40. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steato-hepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980 55(7):434–438.
41. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA: Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994 107(4):1103–1109.
42. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990 11(1):74–80.
43. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M: Ultrasono-graphical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983 139(1):43–50.
44. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002 123(5):1705–1725.

45. Dawson AJ et al. A comparison of cardiovascular risk indices in patients with polycystic ovary syndrome with and without coexisting nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Endocrinology* 2014, 80, 843–849.
46. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al.: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004 39(3):770–778.
47. Adams LA, Angulo P: Vitamins E and C for the treatment of NASH: duplication of results but lack of demonstration of efficacy. *Am J Gastroenterol* 2003 98(11):2348–2350.
48. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I: Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000, 50(8):722–727.
49. Angelico F, Burattin M et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD005166.
50. Charlton M, Kasparova P, Weston S, et al.: Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001 7(7):608–614.
51. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 July 14; 20(26): 8351-8363.
52. Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, Lemos TM, Maranhão TM. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 649-55.
53. Manucci E, Bardini G, Rotella F, Rotella CM. Comparison among different insulin sensitivity indices in obese patients. *Diabet Med* 2003; 20(6):462-6.
54. Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman, MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastr & Hepat*; 2009; 24:243-247.
55. Ramezani-Binabaj M et al. Are Women With Polycystic Ovarian Syndrome at a High Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; A Meta-Analysis. *Hepat Mon.* 2014 November; 14(11): e23235.

56. Ma RC et al. Sonographic measurement of mesenteric fat predicts presence of fatty liver among subjects with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):799-807.
57. Zueff LF, Martins WP, Vieira CS, Ferriani RA. Ultrasonographic and laboratory markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 341-347.
58. Kelley CE et al. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 October 21; 20(39): 14172-14184.
59. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 494-497.
60. Sejti TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1741-47.
61. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; (4):496-501. Epub 2007 Feb 6.
62. Huang G, Coviello A. Clinical update on screening, diagnosis and management of metabolic disorders and cardiovascular risk factors associated with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19:512-19.

9 ANEXOS

9.1 Folha de Coleta de Dados

FOLHA DE COLETA DE DADOS

Prevalência de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos e sua correlação com Síndrome Metabólica

Pesquisadores:

Dra. Mônica Beatriz Parolin, Dr. Almir Antônio Urbanetz, Acadêmica Mariana Drechmer, Dr. Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas, Dr. Mauri Piazza, Dr. Jorgette Basso

Identificação

Nome _____ Registro HC

Idade _____ Raça caucasiana mulata negra asiática

Endereço:

Fone _____ para _____ contato:

Dados Clínicos e Exame Físico

Diagnóstico de SOP

Hiperandrogenismo clínico:

1. Hirsutismo sim não (padrão _____)
2. Acne sim não
3. Alopecia androgênica sim não

Hiperandrogenismo biológico:

- a) Aumento *testosterona sérica* sim
(valor _____)
- b) Aumento *do índice de Androgênio livre* sim
(valor _____)
- c) Aumento *do sultafo de deidroepiandrosterona* sim
(valor _____)

+

Anovulação crônica:

- a) Oligomenorréia ou amenorréia ou ciclos mensais porém com níveis séricos baixos de progesterona nos dias 22 a 24 do ciclo sim não (padrão ciclo _____)

ou

Ovários policísticos ao ultrassom:

- b) Achado de pelo menos 12 folículos de 2-9 mm em um ovário e/ou aumento de volume ovariano sim não

Antecedentes de HAS em tratamento sim não

Antecedentes de hiperglicemia em tratamento sim não

Antecedentes de hipertrigliceridemia em tratamento sim não

Antecedentes de HDL-colesterol reduzido em tratamento sim não

Peso (Kg) _____ Altura(cm) _____ IMC _____ CA (cm)

PA sistólica _____ PA diastólica _____

Acantose nigra sim não

História Familiar (1º grau)

Diabetes Mellitus pai mãe irmãos

Dislipidemia pai mãe irmãos

Obesidade pai mãe irmãos

Dados Bioquímicos

Glicemia de jejum _____ 2 horas _____ Insulina basal

HOMA-IR : $\frac{\text{glicemia de jejum (mg/dl)} \times \text{insulina basal (\mu\text{UI/ml})}}{405}$:

Triglicerídeos _____ HDL-c _____

Ultrassonografia

Achados compatíveis com esteatose sim não

Se positivo: leve moderada severa

9.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: "Prevalência de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos e sua correlação com Síndrome Metabólica".

Investigador: Dr. Almir Urbanetz

Local da Pesquisa: Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Hospital de Clínicas - UFPR. Endereço e telefone: 3360-1800 Ramal: 6177, às terças feiras, das 8 às 11 horas.

1 PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos é um desequilíbrio hormonal, presente em 5 a 10% das mulheres em idade fértil. Estudos recentes mostram que as pacientes com síndrome dos ovários policísticos apresentam "resistência" a ação de um hormônio produzido pelo pâncreas chamado de insulina. Por isso o pâncreas precisa produzir uma quantidade muito maior de insulina para que ele consiga agir nas células do organismo. A presença de quantidades maiores de insulina na circulação e a dificuldade desse hormônio em conseguir agir nas células favorecem o aparecimento de níveis aumentados de glicose no sangue, aumento de gorduras como os triglicerídeos, aumento da pressão arterial e ganho de peso (principalmente na região do abdome). O conjunto dessas complicações recebe o nome de síndrome metabólica e aumentam o risco do aparecimento de diabetes e doenças cardiovasculares graves.

Como a presença da síndrome dos ovários policísticos causa desequilíbrio no metabolismo do corpo favorecendo entre outras

coisas o acúmulo de gordura, parte dessa gordura pode se acumular no fígado. Esse acúmulo de gordura no fígado geralmente não causa sintoma e o paciente só descobre se fizer um exame de ecografia. Embora na maioria dos casos a gordura não causa agressão séria ao fígado, em algumas pacientes essa gordura pode causar lesões graves que vão precisar de tratamento e acompanhamento. Os poucos estudos sobre esse assunto estudaram mulheres de outros países, que têm hábitos de vida diferente das mulheres brasileiras.

PROPÓSITO DO ESTUDO

O estudo se propõe a investigar qual a porcentagem de mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam depósito de gordura no fígado e as alterações conhecidas como síndrome metabólica (nível aumentado de glicose ou diabetes, aumento de triglicerídeos, aumento da pressão arterial, obesidade localizada mais no abdome). O estudo quer também avaliar se as pacientes com síndrome metabólica têm maior risco de desenvolver depósitos de gordura no fígado do que aquelas sem essas complicações.

SELEÇÃO

1.1.1.1 Para ser incluída no estudo, a paciente deverá ter diagnóstico clínico, laboratorial e por ultra-som de síndrome dos ovários policísticos, apresentar-se em boa saúde, incluindo funcionamento normal de tireóide e não estar em uso de medicamentos que possam afetar o controle dos níveis de glicose no sangue. Não serão incluídas as pacientes com doença da tireóide sem tratamento adequado, história de doença crônica do fígado e consumo diário de álcool maior que 1 dose de etanol (1 taça de vinho ou 1 latinha de cerveja ou 1 dose de uísque).

2 PROCEDIMENTOS

Serão avaliadas as pacientes do ambulatório de ginecologia endócrina do Hospital de Clínicas da UFPR portadoras de síndrome dos ovários policísticos e que desejem participar da pesquisa. Além de responder um questionário simples, a paciente será submetida a exame físico incluindo a medida de peso, altura, circunferência abdominal, pressão arterial, e análise para verificar presença de sinais como excesso de pêlos, acne (espinhas), distribuição do cabelo e presença de manchas mais escuras nas axilas e no pescoço.

Ainda no mesmo dia irá realizar ecografia do fígado para verificar se existe sinal de depósito de gordura nesse órgão. No dia seguinte irá colher uma amostra de sangue no Laboratório do Hospital de Clínicas para dosagem de exames que já fazem parte da rotina como glicemia de jejum e glicemia 2 horas após consumir xarope com açúcar (teste sensível para verificar se existe maior risco de diabetes), dosagem de triglicerídeos e colesterol total e colesterol HDL (conhecido como colesterol "bom" ou "protetor") além de colher o nível de insulina basal e um exame chamado "ALT", que é uma enzima do fígado que pode aumentar quando há algum tipo de agressão sobre o fígado.

O presente estudo trará muitos benefícios como o diagnóstico precoce de problemas como aumento do nível de glicose no sangue, aumento de colesterol ou triglicerídeos ou pressão alta, bem como a presença de gordura no fígado. Todas essas complicações precisam de tratamento e acompanhamento. Caso você apresente alguma dessas alterações será esclarecida e encaminhada para seguir acompanhamento com especialistas nos ambulatórios do Hospital de Clínicas ou nas Unidades de Saúde.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o

assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (Dr Almir Antônio Urbanetz tel 33601800, ramal 6195/ 6161, celular 99711789). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP é composto por grupo de profissionais médicos e não médicos com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu, _____
_____, declaro que li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito . Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____ NOME DO PACIENTE	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO RESPONSÁVEL (Se menor ou incapacitado)	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que tomou o TCLE)	_____ ASSINATURA	_____ DATA

9.3 Carta de Aceite da Publicação

Arquivos de Gastroenterologia

Preview

From: rviebig@gmail.com

To: marianaromanowski@gmail.com

CC:

Subject: Arquivos de Gastroenterologia - Decision on Manuscript ID AG-2014-0102.R2

Body: 01-Dec-2014

Dear Mrs. Drechmer Romanowski:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Prevalence of Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Women with Polycystic Ovary Syndrome and its Correlation with Metabolic Syndrome" in its current form for publication in the Arquivos de Gastroenterologia.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos de Gastroenterologia, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. Ricardo Viebig
Associate Editor, Arquivos de Gastroenterologia
rviebig@gmail.com

Date Sent: 01-Dec-2014