

## **Síndrome dos ovários policísticos e síndrome metabólica: uma associação significativa com implicações clínicas**

Rafael Gonçalves Nóbrega Gadelha<sup>1</sup>, Elvira Maria Mafaldo Soares<sup>2</sup>, Telma Maria Araújo Silva<sup>3</sup>, Tecia Maria de Oliveira Maranhão<sup>4</sup> e George Dantas de Azevedo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Aluno bolsista PPq/UFRN; <sup>2</sup>Colaboradora, Maternidade Escola Januário Cicco; <sup>3</sup>Colaboradora, Laboratório Integrado de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia; <sup>4</sup>Professora Orientadora, Departamento de Tocoginecologia do Centro de Ciências da Saúde; <sup>5</sup>Professor, Departamento de Morfologia do Centro de Biociências; Base de Pesquisa "Saúde da Mulher", Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN.

---

### **Resumo**

Para avaliar a prevalência e características da síndrome metabólica (SM) em portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP), foi realizado estudo transversal envolvendo 58 mulheres com SOP, com idades entre 15 e 35 anos, submetidas à avaliação clínico-laboratorial. A prevalência de SM foi de 25,4%. Os autores concluem que a SM e seus componentes são comuns em mulheres com SOP, denotando um risco aumentado para doenças cardiovasculares nessas mulheres.

*Palavras-chave:* síndrome dos ovários policísticos (SOP); síndrome metabólica (SM); doença cardiovascular.

---

### **Abstract**

To evaluate the prevalence and characteristics of metabolic syndrome (MBS) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), we conducted a cross-sectional study involving 58 women with PCOS aged 15-35 years old. Volunteers were submitted to clinical and laboratory evaluation. The prevalent of the MBS was 25.4%. The authors have concluded that the MBS and its components are common in women with PCOS, placing them at increased risk for cardiovascular disease.

*Keywords:* polycystic ovary syndrome (PCOS); metabolic syndrome (MBS); cardiovascular disease.

## Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) representa a endocrinopatia mais comum durante a vida reprodutiva da mulher. Na maioria das vezes, caracteriza-se por irregularidade menstrual do tipo oligo-amenorréia associada a um estado de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial. Pela sua elevada prevalência e freqüente associação com outros problemas clínicos, a SOP tem merecido especial atenção nos últimos anos. Isso porque há uma preocupação acerca das possíveis repercussões futuras sobre a saúde da mulher, não apenas relacionadas ao sistema reprodutivo, mas, sobretudo ao sistema cardiovascular.

Estudos diversos têm sido empreendidos, no sentido de esclarecer a fisiopatologia da SOP, procurando estabelecer critérios para o diagnóstico, e conseqüente intervenção terapêutica adequada. O Consenso de Rotterdam em 2003, onde foram definidos os critérios diagnósticos mais recentes para a SOP, reafirmou o conceito de que essa síndrome trata-se de uma disfunção ovariana, contando com distúrbio menstrual, sinais de excesso de andrógenos e morfologia ovariana policística, depois de afastadas possíveis situações com apresentação clínica semelhante, que possam mimetizar o quadro de SOP (*THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP, 2004*).

Dentre os aspectos fisiopatológicos envolvidos na SOP, aponta-se a associação de entidades clínicas que têm participação na instituição e manutenção da síndrome, tendo como componente mais relevante a resistência aumentada à insulina, observada em até 50% das mulheres com SOP (*DUNAIF et al, 1989*). O estado de hiperinsulinemia em mulheres portadoras da SOP, além das desordens causadas na função ovariana, cursa com anormalidades metabólicas inerentes à resistência à insulina em si. Comprovadamente, a intolerância à glicose e a dislipidemia, acometem com maior freqüência os indivíduos com quadro de resistência à insulina, sendo a dislipidemia especialmente caracterizada pelo aumento dos níveis de triglicérides e redução do HDL-colesterol (*PIATTI et al, 2000; MARANHÃO et al, 2000*).

A resistência à insulina integra o elenco de entidades que constituem a chamada “síndrome metabólica” (SM), apontada como importante fator de predisposição para a doença cardiovascular. São também considerados componentes dessa síndrome, as situações de intolerância à glicose, hipertensão, dislipidemia, obesidade central, hiperlipemia pós-prandial, microalbuminúria, hiperuricemia, hipofibrinólise e hiperandrogenismo (*REAVEN, 1993; ALBERTI e ZIMMET, 1998; ROSENBAUM e FERREIRA, 2003; APRIDONIDZE et al, 2005*).

Assim sendo, torna-se necessária uma avaliação da ocorrência desse conjunto de fatores para risco cardiovascular em mulheres com SOP, visando o direcionamento das ações a serem

desenvolvidas, com o intuito de prevenir aumento do risco e, desse modo, evitar o estabelecimento de enfermidades que venham a comprometer a qualidade de vida das mulheres na senectude.

## **Objetivo**

Avaliar a prevalência e características da síndrome metabólica em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos.

## **Metodologia**

*Modelo do estudo:* trata-se de um estudo transversal, envolvendo 58 pacientes com SOP atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, no período entre fevereiro de 2004 e março de 2005. O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN e todas as voluntárias assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

*Crítérios de inclusão:* para diagnóstico da SOP, foram utilizados os critérios estabelecidos no recente Consenso de Rotterdam, segundo os quais, a síndrome deve ser diagnosticada na presença de pelo menos dois dos seguintes parâmetros: (1) distúrbio menstrual, como oligomenorréia e/ou amenorréia, (2) quadro clínico e/ou laboratorial de hiperandrogenismo e (3) sinais ecográficos de ovários policísticos. (*THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP*, 2004). Adicionalmente, foram excluídas da casuística as pacientes que estavam em uma das seguintes condições: uso de medicação hormonal ou drogas sensibilizadoras da ação da insulina nos três meses que antecederam a coleta sanguínea, gravidez, hiperplasia adrenal congênita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e disfunção tireoidiana (*THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP*, 2004).

*Variáveis consideradas:* para fins de análise dos resultados, a variável dependente foi representada pela SM e seus componentes, sendo caracterizada de acordo com o Consenso NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*) (THIRD REPORT ON THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002), que define essa síndrome na presença de três ou mais das seguintes anormalidades: (1) circunferência da cintura em mulheres maior que 88cm, (2) glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dl

(modificado pelo último Consenso da *American Diabetes Association* (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2005), (3) triglicérides de jejum  $\geq 150$  mg/dl, (4) HDL-colesterol  $< 50$  mg/dl, e (5) pressão arterial  $\geq 130 \times 85$  mmHg. Como variáveis independentes foram utilizados parâmetros clínicos e laboratoriais associados à SOP, tais como características do ciclo menstrual, antecedentes gineco-obstétricos, antecedentes pessoais e familiares de diabetes mellitus, doença cardiovascular, dislipidemia e obesidade, presença de *acantose nigricans*, grau de hirsutismo e acne.

*Avaliação clínico-laboratorial:* a avaliação clínica constou das medidas de peso, estatura, circunferências da cintura e do quadril, pesquisa de *acantose nigricans* e mensuração do grau de hirsutismo através do escore semi-quantitativo de Ferriman-Gallwey. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado para cada paciente pela fórmula “peso (kg)/ altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)”, considerando-se “sobrepeso” o IMC entre 25 e 29kg/m<sup>2</sup> e obesidade um valor igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup>. A relação cintura/quadril (RCQ) foi calculada dividindo-se a medida da circunferência da cintura pela do quadril (ambas em cm). A circunferência da cintura foi determinada na menor medida entre o gradil costal e a crista ilíaca, ao passo que a circunferência do quadril foi mensurada no nível de maior protuberância glútea. Foi considerado indicador de distribuição andróide de gordura o RCQ superior a 0,85 e de risco metabólico, o índice superior a 0,90.

Para mensuração de parâmetros bioquímicos e hormonais, foram colhidas amostras de sangue em jejum e durante o teste oral de tolerância à glicose (TTGO). Os parâmetros hormonais avaliados foram: LH, FSH, prolactina e insulina (dados não apresentados). Os parâmetros bioquímicos incluíram: colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, gama-glutamilttransferase, aspartato-aminotransferase, alanina-aminotransferase, uréia e creatinina. Foi realizado TTGO com sobrecarga de 75g de glicose, para diagnóstico de eventual intolerância à glicose e *diabetes mellitus* nas pacientes estudadas. Prévio ao TTGO, foi orientado jejum noturno de 10 a 12 horas e, 30 minutos antes da coleta, estando a mulher sentada, foi instalada venóclise numa veia superficial do antebraço, com agulha tipo scalp número 21, a qual foi mantida entre as coletas com solução de heparina e água bidestilada (ABD) na proporção de 1:20, infundida na quantidade de 1ml, após a obtenção de cada amostra. Após a coleta basal, era feita a administração de 75g de glicose, sendo colhidas amostras após 30, 60, 90 e 120 minutos. Na amostra colhida no tempo zero, foram realizados os demais exames bioquímicos já especificados previamente.

As dosagens hormonais foram feitas por método de quimioluminescência, em aparelho “Immulite” (DPC Medlab), com kits da marca MedLab<sup>®</sup>. As dosagens bioquímicas foram

realizadas no Laboratório Integrado de Análises Clínicas, da Faculdade de Farmácia da UFRN, utilizando kits da marca Labtest<sup>®</sup>, de acordo com a rotina padronizada nesse serviço.

*Análise estatística:* para verificação da normalidade dos valores paramétricos amostrais, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov. Para comparações entre variáveis quantitativas foi utilizado o teste de “t” de Student e para variáveis qualitativas o teste de qui-quadrado. Para as análises de correlação foi utilizado o teste de correlação de Pearson. O nível de significância adotado em todos os procedimentos estatísticos foi de 5%.

## Resultados

*Prevalência de síndrome metabólica:* na amostra considerada de mulheres com SOP, a prevalência de síndrome metabólica de acordo com os critérios NCEP ATP III foi de 25,4%, ocorrendo em 13 das 51 mulheres em que todos critérios puderam ser avaliados. De acordo com a quantidade de critérios presentes, foi observada a seguinte distribuição: nenhum critério (n=7; 13,7%), 1 (n=16; 31,4%), 2 (n=15; 29,4%), 3 (n=7; 13,7%) e 4 (n=6; 11,7%). Avaliando-se as freqüências de anormalidade na tolerância à glicose nos subgrupos com e sem síndrome metabólica, observamos freqüência aumentada dessa alteração no primeiro grupo (33,3 e 20,6%, respectivamente).

Avaliando-se a freqüência de SM em função do índice de massa corporal, observamos a seguinte distribuição: 7,0% em mulheres de IMC normal, 27,0% nas mulheres com sobrepeso e 40% naquelas com obesidade, no entanto, sem diferenças do ponto de vista estatístico.

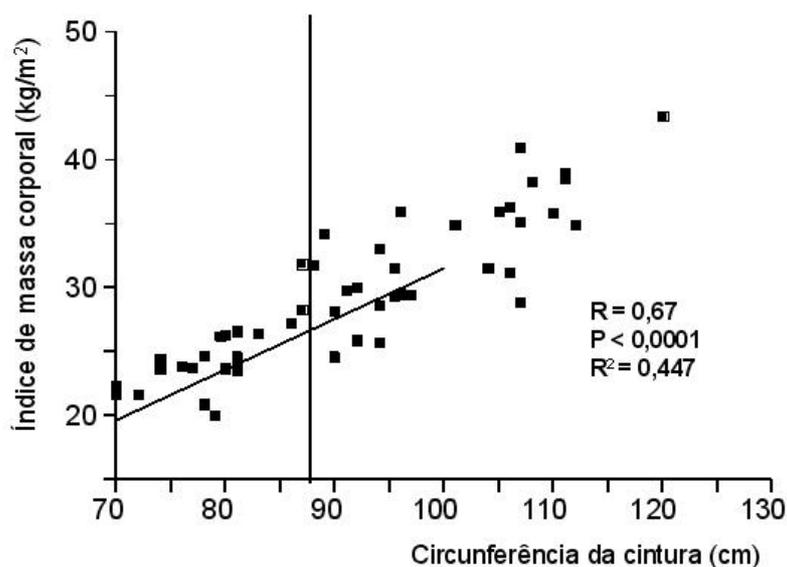
*Características clínicas e antropométricas da síndrome metabólica na SOP:* a tabela 1 mostra a freqüência de diversos fatores de risco cardiovascular na amostra estudada. Foram evidenciadas taxas elevadas de sobrepeso e obesidade, distribuição andróide da gordura corporal, *acantose nigricans* e redução dos níveis de HDL-colesterol, todas essas condições, implicadas com o aumento do risco cardiovascular.

Analisando-se a prevalência desses fatores de acordo com os subgrupos de mulheres com e sem síndrome metabólica (SM+ e SM-, respectivamente), observamos que alguns marcadores de risco como sobrepeso, obesidade, *acantose nigricans* e intolerância à glicose permanecem altamente prevalentes nas pacientes com SOP, a despeito do preenchimento ou não de critérios para SM.

**Tabela 1** – Frequências dos fatores de risco cardiovasculares em portadoras da síndrome dos ovários policísticos

Parâmetro avaliado	Amostra total	Subgrupo SM+	Subgrupo SM-	p*
Circunferência da cintura > 88 cm	32/58 (55,2%)	11/13 (84,6%)	21/45 (46,6%)	0,0154
Relação cintura/quadril $\geq 0,85$	31/58 (53,4%)	10/13 (76,9%)	21/45 (46,6%)	0,0541
Relação cintura/quadril $\geq 0,90$	21/58 (36,2%)	8/13 (61,5%)	13/45 (28,8%)	0,0310
Sobrepeso ( $25 \leq \text{IMC} < 30$ )	16/55 (29,1%)	4/12 (33,3%)	12/43 (27,9%)	0,7144
Obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )	22/55 (40,0 %)	7/12 (58,3%)	15/43 (34,8%)	0,1426
Hipertensão arterial (TA $\geq 130 \times 85$ mmHg)	9/51 (17,6%)	5/13 (38,5%)	4/38 (10,5%)	0,0137
<i>Acantose nigricans</i>	26/58 (44,8%)	7/12 (58,3%)	19/46 (41,3%)	0,2908
Glicemia de jejum elevada ( $\geq 100$ mg/dl)	6/53 (11,3%)	6/13 (46,1%)	0/40	<0.0001
Intolerância à glicose (glicose 2h após 75 g $\geq 140$ mg/dl)	11/49 (22,4%)	4/12 (33,3%)	7/37 (18,9%)	0,2984
Hipertrigliceridemia ( $\geq 150$ mg/dl)	12/53 (22,6%)	9/13 (69,2%)	3/40 (7,5%)	<0.0001
HDL-colesterol baixo ( $\leq 50$ mg/dl)	33/51 (64,7%)	13/13 (100,0%)	20/38 (52,6%)	0,0058

Avaliando-se as correlações entre os diversos fatores, observamos correlações positivas entre o índice de massa corporal e os seguintes parâmetros avaliados: circunferência da cintura (coeficiente de correlação de Pearson  $r = 0,67$ ;  $p < 0,0001$ ) (Figura 1), glicemia 2h após 75g de glicose ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,01$ ) e *acantose nigricans* ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,04$ ).



**Figura 1** – Correlação entre o índice de massa corporal e a circunferência da cintura em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.

### Discussão e conclusões

O objetivo deste estudo foi o de avaliar a prevalência de SM em mulheres jovens portadoras de anovulação crônica hiperandrogênica, condição clínica mais comumente conhecida como síndrome dos ovários policísticos. Em nossa amostra, a prevalência observada foi de 25,4%, taxa essa considerada bastante elevada para mulheres na faixa etária de 15 a 35 anos. Não existem relatos publicados acerca da prevalência de SM na população geral brasileira, no entanto, analisando-se dados de outras populações, observamos que a taxa observada é bastante superior às frequências relatadas para a população geral feminina dos EUA de 20 a 29 (5,9%) e 30 a 39 anos (14,6%) (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES – DHHS, 1996). Adicionalmente, a frequência observada em nossas mulheres foi também superior à taxa de 22,2% observada em mulheres entre 45 e 64 anos da população geral da Finlândia (ILANNE-PARIKKA *et al*, 2004). Em população americana, a prevalência de SM na SOP é bastante superior à evidenciada no presente estudo (43%), fato que pode ser justificado por diferenças nos hábitos alimentares e elevada prevalência de obesidade nessa população (FORD *et al*, 2002; APRIDONIDZE *et al*, 2005).

Tendo em vista a hipótese de que o aumento do peso corporal poderia responder isoladamente pela elevada prevalência de SM observada na amostra estudada, os autores analisaram as prevalências em cada faixa de IMC, observando taxas para IMC normal,

sobrepeso e obesidade da ordem de 7,0; 27,0 e 40,0%, respectivamente. Para estimar se a alta prevalência observada para a amostra total era devida unicamente ao viés do aumento do peso, os resultados foram comparados com aqueles provenientes do NHANES III (FORD *et al*, 2002), sendo constatado que em todas as faixas de IMC, as prevalências observadas foram superiores àquelas relatadas para a população normal americana.

Considerando-se o fato de que a presença de SM se correlaciona com o risco aumentado para doenças cardiovasculares, este achado de elevada prevalência de SM em mulheres jovens com SOP vem apoiar os relatos prévios de que esse subgrupo relevante de mulheres manifesta alta frequência de aterosclerose e um risco sete vezes maior de eventos cardiovasculares. (ZAVARONI *et al*, 1989; DAHLGREN *et al*, 1992).

Mulheres com diagnóstico concomitante de SOP e SM também apresentaram mais frequentemente distribuição andróide da gordura corporal, hipertensão arterial, elevação da glicemia de jejum e dos níveis de triglicérides, além de redução do HDL-colesterol. Tendo em vista o fato de que todos esses marcadores representam fatores de risco independentes para ocorrência de doenças cardiovasculares, confirma-se a hipótese de que as mulheres com SOP representam um grupo particular dentro da abordagem em saúde reprodutiva, para quem as estratégias de intervenção devem contemplar medidas visando à modificação do perfil de risco cardiovascular.

A despeito de limitações motivadas pela reduzida casuística, o presente estudo tem importantes aplicações clínicas e os resultados podem ser considerados representativos da morbidade cardiovascular a que essas mulheres estão submetidas. Os dados demonstram que numa amostra não selecionada de mulheres com SOP foi observada elevada prevalência de SM e seus componentes, uma associação que foi independente da obesidade. Considerando-se que a SOP pode afetar até 10% da população feminina em idade reprodutiva e que, com base nos resultados deste trabalho, cerca de um quarto delas poderá ter associação com SM, denotam-se as sérias implicações para a saúde pública e a conseqüente necessidade de rastreamento dos fatores de risco cardiovascular em todas as mulheres jovens com quadro clínico da síndrome dos ovários policísticos.

### **Agradecimentos**

Às voluntárias do estudo pela disponibilidade em participar da pesquisa e à Prof<sup>a</sup>. Tereza Neuma de Souza Brito, pelo apoio técnico na realização dos ensaios laboratoriais.

## Referências

- ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. **Diabetes Medicine**, v. 15, p. 539-53, 1998.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, suppl. 1, S37-S42, 2005.
- APRIDONIDZE, T.; ESSAH, P.A.; IUORNO, M.J.; NESTLER, J.E. Prevalence and characteristics of the Metabolic Syndrome in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 90, p. 1929-35, 2005.
- DAHLGREN, E.; JANSON, P.O.; JOHANSSON, S.; LAPIDUS, L.; ODEN, A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. **Acta Obstetrics Gynecology Scandinavian**, v. 71, p. 599-604, 1992.
- DUNAIF, A.; SEGAL, K.R.; FUTTERWEIT, W.; *et al.* Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v. 38, p. 1165-74, 1989.
- FORD, E.S.; GILES, W.H.; DIETZ, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, v. 287, p. 356-9, 2002.
- ILANNE-PARRIKA, P.; ERIKSSON J.G.; LINDSTRÖM J.; *et al.* Prevalence of the Metabolic Syndrome and its Components. **Diabetes Care**. v. 27, n. 9, p. 2135-40, 2004.
- MARANHÃO, T.M.O.; SOARES, E.M.M.; SOARES, G.M.; AZEVEDO, G.D.; MENDONÇA, H.C.; SILVA DE SÁ, M.F. Short-term effects of Metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. **Gynecology and Endocrinology**, v.14, suppl. 2, p. 31-1, 2000.
- PIATTI, P.M.; MONTI, L.D.; GALLI, G.; FRAGASSO, G.; VALSECCHI, G.; CONTI, M.; *et al.* Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. **Metabolism**, v. 49, p.748-52, 2000.
- REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease( syndrome X): an expanded definition. **Annual Review of Medicine**, v. 44, p.121-31, 1993.
- ROSENBAUM, P.; FERREIRA, S.R.G. An up-date on cardiovascular risk of metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 47, p.220-27, 2003.
- THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertility & Sterility**, v. 81, p. 19-25, 2004.

THIRD REPORT ON THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) 2002. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-421, 2002.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS) 1996 **National Center for Health Statistics**. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. Hyattsville, MD: Center for Disease Control and Prevention.

ZAVARONI, I.; BONORA, E.; PAGLIARA, M.; DALL'AGLIO, E.; LUCHETTI, L.; BUONANNO, G.; BONATI, P.A.; BERGONZANI, M.; GNUDI, L.; PASSERI, M.; REAVEN, G.M. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. **New England Journal of Medicine**, v. 320, p. 702-6, 1989.

Rafael Gonçalves Nóbrega Gadelha

**Endereço eletrônico:** rafael.gadelha@ig.com.br

**Base de pesquisa:** Saúde da Mulher

**Endereço postal:** Departamento de Morfologia do Centro de Biociências Universidade Federal do Rio Grande do Norte Campus Universitário Natal RN – Brasil