ÉRIKA MENDONÇA DAS NEVES

**Síndrome dos ovários policísticos: correlação dos fenótipos
com as manifestações metabólicas**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientadora: Profa. Dra. Angela Maggio
da Fonseca

SÃO PAULO

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Neves, Érika Mendonça das

Síndrome dos ovários policísticos : correlação dos fenótipos com o risco metabólico / Érika Mendonça das Neves. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Angela Maggio da Fonseca.

Descritores: 1.Síndrome do ovário policístico 2.Síndrome X metabólica
3.Fenótipo 4.Hirsutismo 5.Paridade 6.Obesidade

USP/FM/DBD-160/13

*Dedico essa produção acadêmica às pacientes
que enfrentam os impactos dermatológicos,
reprodutivos e metabólicos, além de outros
agravos da Síndrome dos Ovários Policísticos.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À minha orientadora, Professora Dra. Angela Maggio da Fonseca, pela orientação exigente, vigilante e crítica, mesclada com pura ternura e acolhimento. Minha gratidão a ti, querida professora, pelo compartilhamento generoso de saberes e práticas tanto morais quanto científicas.

Semanalmente quando tuas portas se abrem, eu me sinto em casa e desfruto do convívio familiar e atividades próprias do ambiente privado.

Certamente, que a sua presença acadêmica no desenvolvimento dessa pesquisa e na construção do texto é uma das características do trabalho que ora apresento e defendo. Essa produção chancela uma grande amizade que frutificará em outros encontros.

“O que transforma qualquer ato extraordinário é o fato de fazermos com o coração e o que transforma qualquer vida numa experiência extraordinária é o fato de ser vivida com amor...”

(Mark Sanborn)

AGRADECIMENTOS

Ao **SENHOR Deus** de imperfectível amor e imperscrutáveis desígnios.

Ao meu pai **José Ferreira das Neves** e a minha mãe **Nazaré Mendonça das Neves**, que me agradam com um amor regado de atenção, disponibilidade e apoio providencial na minha formação profissional e moral. Mesmo que eu tente, quais são as palavras que comportariam narrar tanto amor?

Ao meu irmão **Eider José Mendonça das Neves**, admirável e sempre genial, cauteloso em tudo e com um espírito cheio de Graça.

Aos meus pais de ‘Belzont’ **Paulo Arcanjo** e **Maria da Conceição**, que me favorecem com amor e suporte afetivo desde os anos da Residência Médica.

As minhas **primas** e aos meus **primos** da família Fonseca, habilidosos na arte de fazer rir, cuidar e amar.

Ao **Prof. Dr. Vicente Renato Bagnoli**, incansável na tarefa de estimular a busca pelo conhecimento, e que também esteve ao meu lado, acompanhando o dia-a-dia do projeto, assegurando reflexões em conformidade com a pesquisa e a excelência no atendimento as pacientes do Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério do HC/FMUSP.

Ao **Prof. Dr. Edmund Chada Baracat** pela oportunidade de realizar essa tese e por valiosos comentários e sugestões oferecidas ao trabalho.

Ao **Prof. Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel**, cujas orientações ultrapassaram o âmbito restrito da pesquisa ou do exame de qualificação, contribuindo notoriamente para o meu crescimento pessoal e acadêmico.

Ao **Prof. Dr. José Maria Soares Jr** pela disponibilidade e precisas respostas às dúvidas relativas à escrita e análise dos resultados da pesquisa.

À **Sandra Dircinha Teixeira de Araújo Moraes** pela amizade que nasceu no HC e se estendeu aos encontros de família, Núcleo de estudo sobre violência e humanização da assistência a saúde (NEVHAS) e várias Instituições que atuamos juntas.

Aos meus **amigos** de trabalho e muitos risos, que entraram em minha vida durante o tempo em que construí essa pesquisa: **Ana Lúcia Cavalcanti, Cecília Del Giorno, Efrain Poveda Terceros, Eliana Guimarães Labes, Eli Mendes de Moraes, Elvira Rita Fernandes Gruppi, Joserita Serrano de Assis, Jucilene Sales da Paixão, Maria Hermínia Alegre Arie, Marilene Alícia Souza, Pêrsio Yvo Adri Cezarino, Rosely Aparecida Marques Ormundo e Prof. Wilson Maça Yuki Arie**. Obrigada pelo ambiente agradável que me proporcionaram e pela companhia durante esse percurso. Vou sentir saudades dos anos doces em que trabalhamos todos juntos.

À **Profa. Dra. Sylvia Asaka Yamashita Hayashida, Daniela De Grande Curi, Alvaro Anzai, Fúlvia Beretta** e toda equipe do Ambulatório de Hiperandrogenismo, pelo apoio recebido ao longo dessa jornada.

Ao **Valdeci Maggio** pelo impecável cuidado com os prontuários e o gostoso abraço, sempre pronto à minha espera.

À **Valeria Maria Moreno Jacintho** que se dedica a escrever lindas histórias de esforço acadêmico e pessoal. Ginecologista extremamente sensível à ausculta da dor feminina. Junto a ela, cada café da manhã é um encontro filosófico, um alvoreço alegre.

À **Alena Costa Marruaz** pelas magníficas e carinhosas contribuições na organização do banco de dados e sugestões ao longo da construção desta dissertação.

Ao **Marcos Storrelli** cujo auxílio apazigou as incertezas do caminho.

Às **pacientes** de todas as fases, desde as adolescentes até a mulher senil, que se entregaram voluntariamente aos cuidados nesses anos de trabalho no Ambulatório. Com amor, obrigada.

Aos **funcionários** do Hospital das Clínicas da USP, desde a portaria, biblioteca, secretarias da Ginecologia e do programa de Pós-graduação, laboratórios e Ambulatório. Obrigada pelo auxílio em assuntos administrativos e suporte no atendimento às usuárias.

À **Profa. Patrícia Emília Braga** pela competente consultoria em estatística.

À **Profa. Barbara Rzycki** que revelou profunda delicadeza e eficiência na correção ortográfica e formatação desta dissertação.

Um trabalho desta magnitude jamais poderia ter sido realizado por uma única pessoa.

Porque se chamava moço
Também se chamava estrada
Viagem de ventania
Nem lembra se olhou pra trás
Ao primeiro passo, aço, aço.

Porque se chamava homem
Também se chamavam sonhos
E sonhos não envelhecem
Em meio a tantos gases lacrimogênicos
Ficam calmos, calmos, calmos

(Milton Nascimento, Lô Borges, Márcio Borges)

SUMÁRIO

Lista de Figuras e Gráficos

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	05
3 REVISÃO DA LITERATURA	09
3.1 Fisiopatologia	15
3.2 Manifestações clínicas	18
3.3 Síndrome metabólica e Risco cardiovascular	19
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	23
4.1 Dados clínicos	27
4.2 Exames laboratoriais	30
4.2.1 Análises metabólicas	30
4.2.2 Dosagens hormonais	31
4.3 Dados morfológicos	33
4.4 Síndrome metabólica	33
4.5 Fenótipos	33
4.6 Análise estatística	34
4.6.1 Análises Descritivas	34
4.6.2 Análises Univariadas	34
4.6.3 Análises Multivariadas	35
4.6.4 Organização do banco de dados e <i>softwares</i> utilizados	36

5 RESULTADOS	37
5.1 Características epidemiológicas	39
5.2 Classificação dos fenótipos	41
5.3 Hiperandrogenismo e fenótipos	41
5.4 Hiperandrogenemia e fenótipos	42
5.5 Síndrome metabólica e fenótipos	43
5.6 Análise múltipla	51
 6 DISCUSSÃO	 55
6.1 Características epidemiológicas	57
6.2 Achados clínicos e exames	59
6.3 Fenótipos	62
6.4 Síndrome metabólica	64
6.5 Fatores associados à ocorrência da síndrome metabólica	65
 7 CONCLUSÕES	 69
 ANEXOS	 73
ANEXO A - Carta da Comissão de Ética	75
ANEXO B - Identificação das Pacientes	77
ANEXO C - Dosagens Hormonais	93
ANEXO D - Manifestações Clínicas e Fenótipos	95
ANEXO E - Síndrome Metabólica	109
 REFERÊNCIAS	 125

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Artigo enviado para Periódico

APÊNDICE 2 – Produção científica

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1	Fatores envolvidos na SOP	17
Figura 2	Casuística	26
Figura 3	Escala de Ferriman e Gallwey modificada	28
Figura 4	Alopecia androgênica de padrão feminino	29
Gráfico 1	Distribuição segundo as manifestações clínicas (N = 566)	40
Gráfico 2	Classificação dos fenótipos	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Fenótipos potenciais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos	15
Tabela 2	Análises metabólicas (Laboratório Central Hospital das Clínicas – FMUSP)	31
Tabela 3	Dosagens hormonais (Laboratório Central Hospital das Clínicas - FMUSP).....	32
Tabela 4	Dados Epidemiológicos	39
Tabela 5	Ocorrência das manifestações clínicas em cada fenótipo	42
Tabela 6	Média das dosagens hormonais	43
Tabela 7	Frequência de Dosagens Laboratoriais alteradas	44
Tabela 8	Frequência de dados antropométricos alterados	45
Tabela 9	IMC por fenótipos (N=308)	46
Tabela 10	Risco Metabólico nos fenótipos	47
Tabela 11	Relação entre características sócio demográficas e IMC com risco metabólico	48
Tabela 12	Relação entre características clínicas e ginecológicas e o risco metabólico	49
Tabela 13	Relação entre comorbidades familiares e o risco metabólico	50
Tabela 14	Estatística descritiva das variáveis quantitativas para o Risco Metabólico	51
Tabela 15	Variáveis com Nível Descritivo Inferior a 0,20 à Análise Univariada para Risco Metabólico	52
Tabela 16	Estimativas da Razão de Prevalência pelo Modelo de Regressão Múltipla De Cox para o Risco Metabólico (Modelo 1).....	53
Tabela 17	Estimativas da Razão de Prevalência para o Risco Metabólico pelo Modelo de Regressão Múltipla de Cox (Modelo 2)	53

LISTA DE ABREVIATURAS

CA	circunferência abdominal
CT	colesterol total
DCV	chance de um evento cardiovascular
DMG	diabetes <i>mellitus</i> gestacional
DP	desvio padrão
FSH	hormônio folículo estimulante
CHOD/PAP	<i>Enzymatic Colorimetric Determination of Serum Cholesterol</i>
GPO-PAP	glicerol-3-fosfato-oxidase
HDL-colesterol	lipoproteínas de alta densidade
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corpórea
LDL-colesterol	lipoproteínas de baixa densidade
LH	hormônio luteinizante
N	quantidade de pacientes
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
RP	razão de prevalência
R-X	raios X
SDHEA	sulfato de dehidroepiandrosterona
SHBG	globulina carreadora de hormônios sexuais
SM	síndrome metabólica
SOP	síndrome dos ovários policísticos

LISTA DE SÍMBOLOS

dL	decilitro
IU	unidade internacional
kg	quilograma
L	litro
m ²	metro quadrado
mg	miligrama
mm	milímetro
ng	nanograma
nmol	nanomol
pmol	picomol
®	marca registrada
%	porcento
/	por
>	maior
≥	maior ou igual
<	menor
≤	menor ou igual
±	mais ou menos

LISTA DE SIGLAS

AES	<i>Androgen Excess Society</i>
ASRM	<i>American Society of Reproductive Medicine</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
ESHRE	<i>European Society for Human Reproduction</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
NIH	<i>National Institute of Health</i>

RESUMO

Neves, EM das. Síndrome dos ovários policísticos: correlação dos fenótipos com as manifestações metabólicas. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é o distúrbio endócrino-metabólico mais frequente na menacme, com prevalência de 7 a 10 %, contribuindo com o aumento do risco cardiovascular e/ou diabetes *mellitus* tipo II nessas mulheres. **OBJETIVOS:** Identificar as características epidemiológicas e os diferentes fenótipos da SOP, a prevalência da síndrome metabólica encontrada em cada fenótipo e os fatores associados ao risco metabólico dessas pacientes. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Estudo observacional com 566 mulheres entre 14 e 39 anos portadoras de SOP, segundo o consenso de Rotterdam. O risco metabólico foi avaliado pela análise descritiva com intervalo de confiança de 95%. As variáveis quantitativas foram testadas pelo método de Shapiro-Wilk e teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para a análise multivariada usou-se a razão de prevalências entre as diversas variáveis independentes e o desfecho risco metabólico. Identificamos os fatores associados ao risco metabólico empregando a regressão de Cox com variância robusta. **RESULTADOS:** Das 566 pacientes, 27,9% tinham entre 20 e 24 anos; 84,5% eram afrodescendentes; 90,6% apresentavam irregularidade menstrual; 91,8% hirsutismo; 77,7% ovários aumentados e/ou policísticos; 15,7% com pelo menos um filho; IMC elevado em 66,5%; CA superior a 88 em 51%; pressão arterial sistólica e diastólica elevadas em 38,9% e 20% das pacientes respectivamente; 7,7% intolerância a carboidratos, 40,8% de HDL-colesterol reduzido, 8,8% de triglicerídeos elevados. Encontramos risco metabólico em 21%, com predomínio dos fenótipos E (28,4%), B (25%) e A (22%). Antecedentes familiares de diabete, hipertensão arterial, câncer ginecológico e câncer não ginecológico não contribuíram, com significância estatística, para o aumento de eventos metabólicos. O acréscimo de um ano na idade elevou o risco em 5%. A cada subida de uma unidade no IMC foram adicionados 8%. A presença de hirsutismo triplicou o risco. Pacientes com pelo menos um filho apresentaram duas vezes mais síndrome metabólica do que as sem filhos. **CONCLUSÕES:** Foi observada maior frequência de síndrome metabólica entre os fenótipos que apresentam em comum oligoanovulação e hirsutismo (E, B e A). Em pacientes com SOP a idade, a paridade, a presença de hirsutismo e obesidade foram os fatores independentemente relacionados ao aumento do risco metabólico.

Descritores: 1.Síndrome dos ovários policísticos 2.Síndrome metabólica 3.Fenótipos 4.Hirsutismo 5.Paridade 6.Obesidade

SUMMARY

Neves, EM das. *Polycystic ovary syndrome: correlation of phenotypes with metabolic manifestations*. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine and metabolic disorder that is more frequent in premenopausal, affecting 7 to 10% of women, contributing to the increase of cardiovascular and/or type II diabetes *mellitus* risk. **OBJECTIVES:** To identify the epidemiological characteristics and different phenotypes of PCOS, the prevalence of metabolic syndrome found in each phenotype and metabolic risk factors associated with these patients. **PATIENTS AND METHODS:** Observational study of 566 women between 14 and 39 years with PCOS according to the Rotterdam criteria. The metabolic risk was assessed by descriptive analysis with a confidence interval of 95%. Quantitative variables were tested by using Shapiro-Wilk method and nonparametric Mann-Whitney test. For the multivariate analysis the prevalence ratio between several independent variables and the outcome metabolic risk were used. Factors associated with the metabolic risk were identified by using Cox regression with a robust variance. **RESULTS:** Of 566 patients, 27.9% were between 20 and 24 years, 84.5% were of African descents; 90.6% had oligoanovulation; 91.8% hirsutism; 77.7% enlarged ovaries and/or polycystic, 15.7% with at least one child in high BMI 66.5%, CA 88 exceeding 51%; systolic and diastolic blood pressure elevated by 38.9% and 20% of patients, respectively, 7.7% carbohydrate intolerance, 40.8% HDL-cholesterol changed, 8.8% triglyceride levels. Metabolic risk found in 21%, with a predominance of E phenotypes (28.4%), B (25%) and A (22.1%). Family history of diabetes, hypertension, gynecological cancer and gynecological cancer does not contribute with statistical significance for increased metabolic events. The one-year increase in age raised the risk by 5%. Every increase of one unit in BMI 8% were added. Presence of hirsutism tripled the risk. Patients with at least one child were twice as metabolic syndrome than those without children. **CONCLUSIONS:** A higher frequency of metabolic syndrome phenotypes that have in common oligoanovulation and hirsutism (E, B and A) were observed. Independently associated factors with the metabolic risk in PCOS patients were age, parity, hirsutism and obesity.

Descriptors: 1. Polycystic ovaries syndrome 2. Metabolic syndrome 3. Phenotypes 4. Hirsutism 5. Parity 6. Obesity

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é distúrbio hiperandrogênico caracterizado por anovulação crônica, frequentemente associado à resistência insulínica e hiperglicemia. Embora diagnosticada em 10% das mulheres jovens, essa afecção sistêmica tem aspecto de doença crônica, pois ultrapassa os anos da menacme, antecipando complicações metabólicas como o diabetes tipo II e o acidente cardiovascular, agravos vistos duas vezes mais na SOP do que na população geral (TEEDE *et al.*, 2010).

De acordo com a definição estabelecida pelo Consenso de Rotterdam (2004), a SOP é diagnosticada na presença de pelo menos dois entre os três critérios: hiperandrogenismo clínico ou hiperandrogenemia, anovulação crônica e ovários policísticos à ultrassonografia, excluindo causas secundárias de hiperandrogenismo.

O diagnóstico de hiperandrogenismo clínico é feito na presença de hirsutismo ou acne associada à irregularidades menstruais. Caracterizam-se ovários de aspecto policístico quando presentes doze ou mais folículos com diâmetro entre 2mm e 9mm em um ou ambos os ovários ou volume da gônada a partir de 10cm³ (AZZIZ *et al.*, 2006).

Os critérios de Rotterdam permitem compor 10 arranjos fenotípicos diferentes para a SOP. Compreendem desde pacientes que apresentam as quatro manifestações (disfunção ovulatória e menstrual, hiperandrogenemia, hiperandrogenismo clínico e ovários policísticos) até aquelas com apenas duas (AZZIZ *et al.*, 2006).

A obesidade, frequente em metade das pacientes portadoras de SOP, é fator importante para o agravamento de distúrbios ovarianos e metabólicos, relacionados à maior causa de mortalidade feminina.

Esta pesquisa compreende estudo observacional com 566 prontuários de mulheres entre 14 e 39 anos de idade, com diagnóstico de SOP, segundo o critério de Rotterdam. A importância das manifestações metabólicas, presentes nos diferentes fenótipos, suscitou o presente trabalho.

Conhecer as características epidemiológicas de pacientes com SOP, frequência fenotípica, prevalência da síndrome metabólica em cada grupo e identificar fatores associados ao risco metabólico, foram os objetivos desta pesquisa.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Em mulheres com síndrome dos ovários policísticos propõe-se identificar:

- 1) As características epidemiológicas e clínicas;
- 2) Os diferentes fenótipos;
- 3) A prevalência da síndrome metabólica nos diferentes fenótipos;
- 4) Fatores associados ao risco metabólico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é o distúrbio endócrino-metabólico mais frequente na menacme, que afeta de 7 a 10 % das mulheres em idade reprodutiva. Atualmente, é considerada afecção sistêmica, pois, além das repercussões reprodutivas, psicológicas, cosméticas e oncológicas, pode apresentar alterações metabólicas, como a resistência insulínica e o diabetes que resultam em maior risco cardiovascular, e assume, portanto, aspecto de doença crônica, pois tais manifestações se estendem por todo o tempo de vida da paciente com potenciais encargos financeiros à saúde pública (AZZIZ *et al.*, 2006; TEEDE *et al.*, 2010).

Numerosas descrições morfológicas e critérios diagnósticos para a SOP foram elaborados ao longo da história. Os registros mais antigos são do século 18, quando Antonio Vallisneri, médico naturalista italiano descreveu, em 1721, a presença de ovários com volume aumentado, anatomicamente brilhantes e esbranquiçados, em jovens esposas de lavradores, moderadamente obesas e inférteis (BALEN *et al.*, 2003)

Em 1844, o médico francês Chereau e o patologista austríaco Rokitansky publicaram estudos descrevendo o enrijecimento de tecidos ovarianos em mulheres inférteis, semelhantes às alterações escleróticas (CHEREAU, 1844¹ apud AZZIZ, 2006; ROKITANSKY, 1844² apud AZZIZ, 2006).

¹ Chereau A. *Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires*. Paris: Fortin, Masson, Cie 1844.

² Rokitansky C. *A manual of pathological anatomy*. Philadelphia: Blanchard & Lea; 1855, v. 2.

Irving Stein e Michael Leventhal (1935) descreveram a associação entre aumento ovariano bilateral a pneumopelvigrafia, em sete pacientes adultas com obesidade, hirsutismo e amenorreia. A partir da investigação histológica, após a ressecção bilateral cuneiforme dos ovários, foi inferido que a patologia tratava-se de um defeito primário do ovário, com excessiva quantidade de folículos antrais, além de hipertrofia com luteinização das células da teca. O desfecho clínico dessa pesquisa corroborou com os primeiros achados, visto que a restauração dos ciclos menstruais foi observada em todas as sete mulheres após o procedimento e duas dessas obtiveram sucesso gestacional (STEIN, LEVENTHAL, 1935).

A síndrome dos ovários policísticos, até então identificada como doença esclerocística dos ovários, em 1949, foi denominada por Meigs como Síndrome de Stein e Leventhal, (BALEN *et al.*, 2003).

A ressecção em cunha dos ovários permaneceu como método de diagnóstico e tratamento até a década de 70 (FONSECA, 1974). Desde o início dos anos 80, procurou-se novos critérios para definir a síndrome por meio de parâmetros laboratoriais como a relação entre LH e o FSH, que durante alguns anos foi considerado diagnóstico laboratorial positivo se maior ou igual a três, pois o hiperandrogenismo relaciona-se com a elevação do LH (POLSON *et al.*, 1988).

Em razão dos avanços da ultrassonografia na detecção de ovários policísticos, como visto nos clássicos estudos de Adams *et al.*, (1985), o que antes era um diagnóstico baseado apenas em aspectos clínicos e anatômicos adotou critérios ultrassonográficos na investigação diagnóstica. Embora pesquisas subsequentes tenham descrito prevalência alta de ovários com aspecto policístico (20 a 25%) ao exame ecográfico de mulheres consideradas saudáveis, a ecografia foi

incorporada aos critérios de diagnóstico, juntamente com os aspectos clínicos e bioquímicos (POLSON *et al.*, 1988).

Posteriormente, por causa da heterogeneidade dos achados histológicos e das características fenotípicas e clínicas, a nomenclatura foi modificada com a adoção do termo “síndrome dos ovários policísticos”. (AZZIZ, 2006)

A definição dos critérios diagnósticos da SOP foi objetivo de alguns consensos. O primeiro, elaborado, em 1990, pelo *National Institute of Health* (NIH), baseou-se na presença de hiperandrogenismo associado ou não a hiperandrogenemia e anovulação crônica, excluindo outras causas de hiperandrogenismo, sem considerar os aspectos ecográficos do ovário como parte essencial ao diagnóstico (AZZIZ *et al.*, 2006).

Do encontro entre a *European Society for Human Reproduction* (ESHRE) e a *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM), em 2003, foi sugerido o Consenso de Rotterdam, que baseia o diagnóstico da SOP pela presença de dois desses três critérios: hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, anovulação crônica (oligomenorreia ou amenorreia) e ovários policísticos em exames de ultrassonografia, excluindo, também, as causas secundárias de hiperandrogenismo. O padrão ultrassonográfico desse consenso é a presença de 12 ou mais folículos com diâmetro, entre 2mm e 9mm em um ou ambos os ovários, ou volume ovariano a partir de 10cm³ (ROTTERDAM, 2004).

A *Androgen Excess Society* (AES), em 2006, apontou uma nova diretriz por adoção do critério da NIH acrescido de algumas modificações. Considerou a presença do hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia obrigatoriamente associado

à anovulação crônica e/ou ovários policísticos, excluindo as causas secundárias de hiperandrogenismo. Esse critério inclui fenótipos diferentes de pacientes portadoras da SOP, e todos se relacionam com prevalência aumentada ao risco de desenvolver resistência insulínica e anormalidades metabólicas (CARMINA, AZZIZ, 2006).

Segundo Teede *et al.* (2010) a síndrome dos ovários policísticos é considerada como diagnóstico de exclusão para todos os consensos.

Em janeiro de 2012, a Sociedade Europeia de Endocrinologia resumiu os últimos consensos em um conjunto de posicionamentos e recomendações que foi denominada *Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group* (Terceiro Consenso ou Consenso de Amsterdam). O documento resume os conhecimentos mais recentes sobre as repercussões da SOP e identifica lacunas do conhecimento sobre diagnóstico, aspectos clínicos, abordagem na adolescência, advertências em contracepção, novas drogas do arsenal terapêutico, o futuro da doença metabólica, saúde cardiovascular e gravidez, além do risco de câncer (FAUSER *et al.*, 2012) .

Os fenótipos possíveis baseados na presença ou ausência de disfunção ovariana, hiperandrogenemia, hirsutismo e ovários policísticos estão classificados segundo cada um dos critérios diagnósticos (AZZIZ *et al.*, 2006), como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Fenótipos potenciais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

Características	Fenótipos															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hiperandrogenemia	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutismo	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligoanovulação	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Ovários policísticos	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Critérios NIH (1990)	√	√	√	√	√	√										
Critérios Rotterdam (2003)	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
Critérios AES (2006)	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						

Fonte: AZZIZ *et al.* (2006); + Presente; - Ausente

3.1 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia exata dessa síndrome é complexa e obscura. Estão envolvidos fatores genéticos, alterações na pulsatilidade central do hormônio liberador de gonadotrofinas-GnRH e do LH, anormalidades intrínsecas da esteroidogênese ovariana e ação da hiperinsulinemia que estimula a síntese de androgênios, aliada a fatores ambientais como atividade física e dieta. A hiperinsulinemia favorece o distúrbio metabólico, com a intolerância a carboidratos, aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) e triglicérides, além da diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) (TEEDE *et al.*, 2010; CARMINA *et al.*, 2012).

A insulina exerce efeito estimulatório sobre a esteroidogênese em ovários normais e policísticos. Assim também age o LH, que aumenta a resposta da teca folicular as gonadotrofinas e consequente incremento na produção de androgênios e esteroidogênese. O excesso local dos androgênios ovarianos, aumentados pela hiperinsulinemia, causa atresia prematura dos folículos formando cistos pequenos e anovulação (AZZIZ *et al.*, 2006, 2009).

A hiperinsulinemia também inibe a síntese hepática da globulina carreadora de hormônios sexuais-SHBG, e gera aumento da testosterona livre. A hiperandrogenemia é contribuinte fisiopatológico bem estabelecido na etiologia da SOP, detectada em 60% dos casos, ao passo que a resistência à insulina é diagnosticada em 50 a 80% das mulheres com SOP e independe do excesso de peso ou índice de massa corpórea (IMC), embora a obesidade do tipo central seja encontrada em até 80% das portadoras de SOP. Juntos, hiperandrogenemia e hiperinsulinemia prejudicam o desenvolvimento folicular ovariano. As alterações encontradas no ovário são: aumento de volume, aumento do número de folículos primordiais e primários, numerosos cistos foliculares dispostos lado a lado e espessamento da cortical externa ou cápsula, além de hiperplasia e luteinização das células da teca (FONSECA, 1974; SPECA *et al.*, 2007; TEEDE *et al.*, 2010).

Trabalhos recentes confirmaram o aumento da reserva folicular ovariana em mulheres com SOP por meio da dosagem do hormônio anti-mülleriano (AMH). Esse apresentou elevação sérica expressivamente maior na SOP quando comparada com a de mulheres normais (ELDAR-GEVA *et al.*, 2005; NARDO *et al.*, 2009).

O mecanismo da resistência à insulina está relacionado com a fosforilação

excessiva da serina do receptor da insulina, que inibe as ações do hormônio na célula-alvo e, também, depende da ocorrência de polimorfismo desse receptor. Tal distúrbio na ação da insulina, denominado pós-receptor, está limitado ao metabolismo da glicose porque outras ações biológicas do hormônio, inclusive relacionadas à esteroidogênese, continuam a ser observadas. A fosforilação da serina constitui fator agravante da hiperandrogenemia, pois estimula a enzima P450c17 presente nos ovários e nas glândulas suprarrenais, e aumenta a síntese de androgênios. Pacientes com receptor íntegro quanto à morfologia, mas que apresentam fosforilação excessiva da serina, também podem desencadear resistência à insulina e a hiperandrogenemia (AZZIZ *et al.*, 2006), como se vê na Figura 1.

Figura 1 – Fatores envolvidos na SOP (adaptado de HALBE *et al.*, 2004)

IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)

IGFBP (Proteína carreadora do fator de crescimento semelhante à insulina)

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Clinicamente as principais manifestações dessa síndrome são: irregularidades menstruais, infertilidade, hirsutismo, acne, obesidade, *acanthosis nigricans*, distúrbios psicológicos e comportamentais, associadas à piora global da qualidade de vida. O fenótipo varia dependendo da fase da vida, etnia e fatores ambientais, incluindo estilo de vida e peso corporal (CARMINA, AZZIZ, 2006).

Em longo prazo, também pode se instalar a síndrome metabólica, com lesões potenciais sobre o endotélio vascular e maior risco de neoplasias do trato reprodutivo como hiperplasia e carcinoma de endométrio (STROWITZKI *et al.*, 2010).

A prevalência alta de obesidade na população mundial favorece a resistência à insulina e repercute sobre a síndrome como fator de agravamento do quadro clínico. Em pesquisa que envolveu coorte com 728 mulheres na Austrália, os autores encontraram prevalência de obesidade igual a 28% contra 5% de pacientes com peso normal (MARCH *et al.*, 2010)

A resistência à insulina, bem como a hiperglicemia desempenham papel crítico na patogênese da SOP e estão associadas a risco alto para *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e doença cerebrovascular, além de maior morbidade cardiovascular. Essas alterações metabólicas, possivelmente, podem resultar em aumento do risco de complicações obstétricas, incluindo *diabetes mellitus* gestacional (DMG), hipertensão arterial induzida pela gravidez e pré-eclâmpsia. Por esse motivo, a SOP é considerada afecção sistêmica (AZZIZ *et al.*, 2006; DIAMANTI-KANDARAKIS, DUNAIF, 2012).

O diagnóstico da SOP inclui anamnese, história clínica e antecedentes pessoais, mormente eventos ginecológicos e obstétricos relevantes e exame físico criterioso, capaz de favorecer a seleção fenotípica dessas pacientes (KHOURY *et al.*, 1996).

O hirsutismo é considerado mais confiável como expressão de hiperandrogenismo. A acne ou alopecia androgênica, isoladamente, não correspondem aos indicadores de hiperandrogenismo, exceto na presença de oligoanovulação associada ao quadro (FAUSER *et al.*, 2012).

A presença de ovário policístico isolado, sem associação à oligoanovulação com hiperandrogenismo clínico ou laboratorial consiste no quadro de ovário policístico assintomático, descrito pelo Consenso de Rotterdam e estão presentes em até 25% das adolescentes e adultas jovens. Esses casos podem evoluir de modo favorável para gestações espontâneas no futuro, segundo o desejo reprodutivo dessas mulheres, em metade dos casos. A outra metade mostra futuro reprodutivo comprometido pela má resposta às técnicas de indução de ovulação (MORTENSEN *et al.*, 2006; MURPHY *et al.*, 2006).

3.3 SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR

Entende-se por síndrome metabólica a presença de fatores indicadores de maior chance de um evento cardiovascular (DCV), diabetes *mellitus* tipo 2 e maior mortalidade nos anos que se seguem (GRUNDY *et al.*, 2005).

Encontra-se estritamente relacionada a má dieta e sedentarismo, além do frequente aumento nos níveis de colesterol e hiperglicemia, que respondem pelo dano inflamatório crônico caracterizado pela formação de ateromas e obstrução vascular (GRUNDY *et al.*, 2005).

A presença do distúrbio metabólico não é necessária para caracterizar a SOP, porém, em face da prevalência da síndrome metabólica (SM) e de suas implicações prognósticas o Consenso de Rotterdam determina que a coexistência entre ambas deve ser investigada. O diagnóstico de SM é orientado pelas recomendações do *National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel Third* (NCEP-ATP III), e necessita da presença de três dos cinco critérios (GRUNDY *et al.*, 2005; SOARES *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2012) seguintes:

1. Obesidade abdominal (perímetro da cintura abdominal > 88 cm);
2. Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL;
3. HDL-colesterol <50mg/dL;
4. Pressão arterial ≥ 130 mmHg e/ou ≥ 85 mmHg ou em tratamento;
5. Glicemia de jejum intolerante (entre 100 e 126mg/dL)

O consenso de Rotterdam recomenda que se realize, ainda, o teste de tolerância oral à glicose-GTTo, que indica glicemia intolerante se o valor estiver entre 140mg/dL e 199mg/dL, após 2 horas da ingestão de 75g de dextrosol e diagnóstico de diabetes se ≥ 200 mg/dL. Os autores advertem que a glicemia em jejum é um indicador inadequado de disfunções glicêmicas em mulheres com excesso de peso e SOP (ROTTERDAM, 2004; ESPINÓS-GÓMEZ *et al.*, 2012).

A prevalência da SM é quase duas vezes maior na SOP, que em mulheres da população em geral, ajustadas para idade e IMC, além de elevar em sete vezes o risco de doença cardiovascular. Entre pacientes com SOP, o diagnóstico de SM pode acontecer a partir da terceira década de vida, com 23% de prevalência entre mulheres com menos de 19 anos, 45% entre 20 e 29 anos e 53% entre 30 e 39 anos, contra 0%, 6% e 15% das mulheres-controle, respectivamente (APRIDONIDZE *et al.*, 2005).

Estudos de Ehrmann *et al.* (2006) com 368 mulheres não-diabéticas portadoras da SOP mostram que 80% apresentam aumento do perímetro da cintura, 66% diminuição dos níveis de HDL-colesterol, 32% aumento dos triglicerídeos, 21% hipertensão arterial e 5% aumento da glicemia em jejum. O excesso de peso, a resistência à insulina ou a SM são condições associadas que impõem riscos à saúde em longo prazo para as mulheres com SOP, sobretudo os riscos cardiovascular e cerebrovascular, mais comuns entre a sexta e oitava décadas de vida.

O padrão de obesidade na SOP é abdominal, e essa pode acumular-se tanto em peritônio (gordura visceral) como em subcutâneo (gordura troncular). A resistência à insulina tem muito mais correlação com a gordura de localização abdominal, quando comparada a segmentos inferiores, como quadris e coxas. A gordura visceral libera concentrações elevadas de ácidos graxos livres, acumulando lipídeos em outras localizações, como fígado e músculos, que parecem favorecer a resistência à insulina e dislipidemia, segundo dados do American Heart Association, 2005 (APRIDONIDZE *et al.*, 2005).

Em geral, as mulheres com SOP apresentam aumento do perímetro da cintura e do tamanho dos adipócitos em comparação com mulheres normais,

independentemente do excesso de peso ajustadas para o IMC. O tecido adiposo visceral secreta interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), citocinas pró-inflamatórias que participam da gênese da resistência à insulina. O TNF-alfa determina hiperfosforilação pós-transcricional dos resíduos de serina tanto do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) como da enzima esteroidogênica CYP17. Isso acarreta menor transdução do efeito da insulina e ativação seletiva da esteroidogênese, que mostra, portanto, um elo comum entre os distúrbios ovariano e metabólico. (FRANKS, 2006).

O distúrbio metabólico, a resistência à insulina e a elevação do LDL-colesterol podem também estar presentes, independente do peso, no entanto as alterações de triglicerídeos e HDL-colesterol, bem como a própria resistência à insulina são mais acentuados em mulheres com excesso de peso (CARMINA *et al.*, 2010)

Diante da bem sucedida perda de peso ocorre a regularização dos ciclos menstruais, diminuição dos androgênios circulantes, além de melhora do perfil metabólico geral e aumento da ocorrência de gravidez espontânea, com condições metabólicas mais favoráveis ao crescimento fetal saudável e com menor risco materno (MARCONDES *et al.*, 2011)

A importância das manifestações metabólicas presentes nos diferentes fenótipos da SOP e que se relacionam à maior causa de mortalidade feminina motivaram o presente estudo.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Este é um estudo observacional realizado a partir de dados extraídos de prontuários médicos de 1408 mulheres com síndrome dos ovários policísticos admitidas para a primeira consulta no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de junho de 1964 a novembro de 2011.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 0746/10, em 08/12/2010 (Anexo A).

Os prontuários foram selecionados de acordo com os critérios seguintes:

Critérios de inclusão: pacientes com idade entre 14 e 39 anos, diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos segundo o Consenso de Rotterdam (2004), prontuários com dados de anamnese, exames físico e complementar em conformidade com o diagnóstico da síndrome.

Critérios de exclusão: idade superior a 39 anos, hiperprolactinemia, disfunção tireoideana, medicamentos esteroides sexuais e psicotrópicos nos últimos seis meses, outras causas de hiperandrogenismo como: hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing, neoplasia adrenal ou ovariana virilizante.

Obedecendo aos critérios de exclusão, foram eliminados 677 prontuários de pacientes por apresentarem dados incompletos de anamnese ou exame físico, e parte dos mesmos também continham registros insuficientes de exames complementares para o diagnóstico da SOP. Outros 145 prontuários apresentavam como única alteração ovários policísticos ao exame ecográfico, 20 com hirsutismo isolado ou associado à hiperandrogenemia e hirsutismo. Portanto, permaneceram neste estudo, 566 prontuários de pacientes com SOP que atendiam aos critérios de inclusão, como mostra a Figura 2 (Anexo B).

Figura 2 - Casuística

4.1 DADOS CLÍNICOS

Menstruação foi considerada normal quando o intervalo entre os fluxos foi de 25 a 35 dias e duração de 3 a 5 dias. Amenorreia secundária quando ocorreu ausência de menstruações por dois ou mais ciclos consecutivos e espaniomenorreia foi definida quando ocorreram espaços de tempo sem menstruações e, oligoanovulação como anovulação crônica em pacientes com alterações menstruais (KHOURY *et al.*, 1996; FONSECA, 1974).

Considerou-se hiperandrogenismo clínico presença de hirsutismo ou acne associado à irregularidade menstrual

Hirsutismo foi quantificado segundo a escala de Ferriman e Gallwey que avalia nove áreas de crescimento de pelos hormônio-dependentes, que foram quantificadas em escalas de 0 a 4, e que podem receber valor total de até 36. Classificou-se como hirsutismo: leve escore de 7 a 15; moderado 16 a 25 e severo acima de 25 (FERRIMAN, GALLWEY, 1961; ESCOBAR-MORREALE *et al.*, 2012), Figura 3.

Figura 3 - Escala de Ferriman e Gallwey modificada (FERRIMAN, GALLWEY, 1961; YILDIZ, 2008)

Acne foi classificada, segundo Vexiau *et al.* (2002), em não inflamatória na presença de comedões e acne inflamatória que ainda diferencia pela extensão, intensidade e aspecto das lesões em: grau 1 (comedônica); grau 2 (pápulo-pustulosa); grau 3 (nódulo-cística) e grau 4 (conglobata: presença de grande reação infecciosa com abscesso e fístulas).

Acanthosis nigricans caracteriza-se quando há espessamento hiperpigmentado e acentuação das linhas da pele com aspecto grosseiro e aveludado nas áreas acometidas como região cervical posterior, axilas, inframamária, superfícies flexoras dos membros superiores e inferiores, bem como virilha (DONG, *et al.*, 2013).

Alopecia androgênica de padrão feminino foi considerada como rarefação difusa em todo o topo do couro cabeludo ou acentuada rarefação de cabelos em forma triangular a partir da linha frontal com a ponta do triângulo voltada para o vértice da cabeça (LUDWIG, 1977; OLSEN *et al.*, 2005), Figura 4.

Figura 4 - Alopecia androgênica de padrão feminino (LUDWIG, 1977; OLSEN *et al.*, 2005).

Dados antropométricos: índice de massa corpórea de Quetelet (IMC) obtido pelo quociente do peso (quilogramas) pela altura (metros) elevada ao quadrado é expresso em kg/m^2 (GARROW, WEBSTER, 1985).

A circunferência abdominal (em centímetros) foi aferida com fita métrica flexível e inextensível posicionada na menor curvatura localizada entre o último arco costal e a crista ilíaca com a paciente em posição supina e em expiração. Foram considerados normais os valores inferiores a 88cm (MACHADO, SICHIERI, 2002; ESPINÓS-GÓMEZ *et al.*, 2012).

A pressão arterial (PA) foi aferida com auxílio de esfigmomanômetro com manômetro de coluna de mercúrio ou do tipo aneróide. A aferição foi realizada com a paciente na posição sentada com o braço posicionado na altura da região precordial repousado sobre uma superfície firme. Após colocação do manguito a 2-3cm acima da fossa antecubital, procedeu-se a insuflação desse, seguida de deflação para ausculta dos sons da artéria braquial. Determinou-se a pressão sistólica quando houve aparecimento do primeiro som (fase 1 de Korotkoff) e diastólica no desaparecimento completo dos sons, na chamada fase 5 de Korotkoff (FARINATTI, ASSIS, 2000).

4.2 EXAMES LABORATORIAIS

4.2.1 Análises metabólicas

As análises metabólicas foram: colesterol total (CT), lipoproteína de densidade alta (HDL), lipoproteína de densidade baixa (LDL), triglicerídeos e glicemia. As coletas de sangue foram realizadas em jejum de 12 horas.

A glicose foi determinada pelo método Teste UV (ultravioleta) enzimático com hexoquinase e o Colesterol total, assim como HDL pelo método enzimático colorimétrico CHOD/PAP (*Enzymatic Colorimetric Determination of Serum Cholesterol*). Triglicerídeos pelo teste colorimétrico enzimático utilizando glicerol-3-fosfato-oxidase (GPO-PAP). O LDL colesterol foi calculado a partir da fórmula de Friedewald: $LDL = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{triglicerídeos}/5)$, quando valores de triglicerídeos não ultrapassam 400mg/dL. Acima desse número o LDL colesterol foi

dosado pelo método direto (enzimático colorimétrico). O equipamento utilizado para realizar todos os ensaios é o Modular PP - Roche/Hitachi com insumos da Roche Diagnostics. Os valores de referência e unidades podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 - Análises metabólicas (Laboratório Central Hospital das Clínicas – FMUSP)

ANÁLISES METABÓLICAS	VALOR DE REFERÊNCIA (mg/dL)	MÉTODO
Glicose	70 a 100	Hexoquinase
Colesterol Total	Desejável: <200	Enzimático colorimétrico automatizado
Colesterol HDL	Sem risco: >65	Enzimático colorimétrico automatizado
Colesterol LDL	Sem risco: <130	Cinético automatizado
Triglicerídeos	Desejável: <150	Enzimático colorimétrico automatizado

HDL = lipoproteínas de alta densidade; LDL = lipoproteínas de baixa densidade

4.2.2 Dosagens hormonais

As dosagens hormonais foram: testosterona total e livre, globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH). Coletas de sangue realizadas na primeira fase do ciclo em pacientes com ciclos regulares ou em qualquer fase naquelas em amenorreia. Valores de referência e unidades podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 - Dosagens hormonais (Laboratório Central Hospital das Clínicas - FMUSP)

DOSAGENS HORMONAIS	VALOR DE REFERÊNCIA /Unidade	METODOLOGIA	MARCA/ MODELO
Testosterona total	Até 98ng/dL	Fluoroimunoensaio	AutoDELFIA®*
Testosterona livre	2 a 45pmol/L	Cálculo baseado na testosterona total e SHBG dosados por fluorimetria	AutoDELFIA®*
SHBG	22 a 130nmol/L	Imunofluorométrico	AutoDELFIA®*
SDHEA	Até 3370ng/mL	Eletroquimioluminométrico CO	Cobas® 411 – Roche
FSH	Fase folicular 2,4 a 9,3 IU/ L Fase lútea Até 8,0 IU/L	Imunofluorométrico	AutoDELFIA® - 1235 Automatic Immunoassay System Perkin Elmer–Wallac
LH	Fase folicular 2,2 a 6,8 IU/ L Fase lútea Até 12,8 IU/L	Imunofluorométrico	AutoDELFIA® - 1235 Automatic Immunoassay System Perkin Elmer–Wallac

* System Perkin Elmer –Wallac - 1235 Automatic Immunoassay

A hiperandrogenemia foi definida como níveis de testosterona total maior ou igual a 98nmol/L ou testosterona livre maior ou igual a 45nmol/L.

Outras dosagens hormonais utilizadas para a seleção de pacientes estão expostas no Anexo C.

4.3 DADOS MORFOLÓGICOS

O exame ultrassonográfico pélvico suprapúbico ou transvaginal avaliou o volume uterino, ovariano e do endométrio. A pneumopelvigrafia, que infundia gás carbônico ou dióxido de nitrogênio por via transabdominal seguida de R-X de abdome para visualização de órgãos pélvicos, consta como elemento no diagnóstico de uma parte das pacientes atendidas antes dos anos 80 (FONSECA, 1974).

4.4 SÍNDROME METABÓLICA

Os critérios que definem a síndrome metabólica em mulheres foram obedecidos segundo recomendações do *National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel Third* (NCEP-ATP III). Foram consideradas portadoras de síndrome metabólica pacientes que apresentaram três ou mais dos cinco valores alterados: perímetro da cintura abdominal >88cm; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; HDL-colesterol <50mg/dL; pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou em uso de drogas anti-hipertensivas; glicemia em jejum de 12 horas entre 100 e 126mg/dL (GRUNDY *et al.*, 2005; SOARES *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2012).

4.5 FENÓTIPOS

A divisão dos fenótipos obedeceu a classificação proposta por Azziz *et al.*, (2006), como mostrado na Tabela 1.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.6.1 Análises Descritivas

Inicialmente efetuou-se a análise descritiva das variáveis do estudo. Os resultados foram apresentados em tabelas de frequências para as variáveis qualitativas. No que tange às variáveis quantitativas, foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão. Calculou-se a prevalência de risco metabólico e seu respectivo intervalo com 95% de confiança.

4.6.2 Análises Univariadas

Considerando a elevada prevalência de risco metabólico, estimaram-se a razão de prevalências e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) à análise univariada sobre a relação entre diversas variáveis independentes e o desfecho risco metabólico.

A estimativa do risco relativo pela razão de chances (*Odds Ratio*-OR) foi evitada pela possibilidade de estar superestimada por causa de prevalência de alteração metabólica superior a 20%. Para isso o estudo que tem característica transversal foi aproximado de um Coorte, no qual a associação entre exposição e desfecho foi estimada pela razão de prevalências (DAVIES *et al.*, 1998; BARROS, HIRAKATA, 2003; COUTINHO *et al.*, 2008).

Para as variáveis quantitativas empregou-se, após verificação de não

normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, o teste não paramétrico de Mann-Whitney comparando as médias dessas variáveis entre indivíduos com e sem risco metabólico.

4.6.3 Análises Multivariadas

A fim de identificar os possíveis fatores associados ao risco metabólico testou-se a relação entre esse desfecho e todas as variáveis do estudo.

As variáveis que, à análise univariada, apresentaram valor de p inferior a 0,20 foram selecionadas para análise múltipla. O modelo empregado nessa etapa foi o modelo de regressão de Cox com variância robusta, que tem sido sugerido como boa alternativa para obter estimativas das razões de prevalência ajustadas para variáveis de confusão. Entretanto, esse modelo geralmente é usado para analisar o tempo em desenhos longitudinais. Em estudos de corte transversal é possível atribuir o valor unitário ao tempo de seguimento de cada participante como estratégia para obtenção da estimativa por ponto da razão de prevalência, pois não há seguimento real dos participantes nesse tipo de estudo. (LIN, WEI, 1989).

O processo de modelagem foi iniciado com a variável que apresentava o menor valor de p pelo teste de *log-rank* e, em seguida, foram acrescentadas sucessivamente as demais com valor de p inferior a 0,20 (processo de modelagem *stepwise forward*). As variáveis foram mantidas no modelo final quando apresentaram valor de $p < 0,05$, de acordo com o teste da razão da máxima verossimilhança. Finalmente foram estimadas as razões de prevalência para cada uma dessas variáveis com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%).

4.6.4 Organização do banco de dados e *softwares* utilizados

Os dados foram inseridos no *software* Excel e analisados no programa estatístico STATA versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Dos prontuários analisados, 478 eram de pacientes afrodescendentes, 86 da etnia branca e duas da etnia amarela. A idade variou de 14 a 39 anos, média $26,4 \pm 5,9$ anos. A menarca ocorreu entre 9 e 13 anos em 376 pacientes (66,5 %) e entre 14 a 18 anos em 190 pacientes (33,5%) com média de $12,9 \pm 1,8$ anos. Vida sexual ativa foi referida por 396 mulheres, 242 com desejo reprodutivo e 89 tiveram um ou mais filhos (Tabela 4, Anexo B).

Tabela 4 - Dados Epidemiológicos

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	N	%
Idade (anos)		
14 a 19	72	12,7
20 a 24	158	27,9
25 a 29	152	26,9
30 a 34	126	22,3
35 a 39	58	10,2
média (dp)	26,4 (5,9)	
mediana (mín. – máx.)	26 (14 - 39)	
Etnia		
afrodescendente	478	84,5
branca	86	15,2
asiática	2	0,3
Menarca (anos)		
9 a 13	376	66,4
≥ 14	190	33,6
média (dp)	12,9 (1,8)	
mediana (mín. – máx.)	13 (9 - 18)	
Paridade		
0	477	84,3
1	57	10,1
2	21	3,7
3 ou mais	11	1,9
TOTAL	566	100

N = quantidade de pacientes; % = por cento; dp = desvio padrão; mín. = mínimo; máx. = máximo

A análise do tipo de menstruação evidenciou que 53 pacientes (9,4%) apresentavam ciclos de característica regular, 168 (29,7%) amenorreia, 259 (45,7%) espaniomenorreia e 86 (15,2%) hipermenorreia. Segundo o tempo de alteração menstrual, 192 (51%) alegaram até 5 anos de irregularidades, enquanto 186 (49,2%) 6 anos ou mais. Alteração ultrassonográficas compatíveis com ovários policísticos pode ser demonstrada em 440 pacientes (77,7%), Anexo D.

As manifestações clínicas observadas no momento do atendimento nas 566 pacientes estão expostas no Gráfico 1.

GRÁFICO 1- Distribuição segundo as manifestações clínicas (N = 566)

5.2 CLASSIFICAÇÃO DOS FENÓTIPOS

Baseado nos estudos de Azziz *et al.* (2006), predominaram os fenótipos A e J com 204 e 90 mulheres, respectivamente (Gráfico 2 e Anexo D).

GRÁFICO 2 - Classificação dos fenótipos

5.3 HIPERANDROGENISMO E FENÓTIPOS

Da Tabela 5 constam as ocorrências de manifestações clínicas de hiperandrogenismo para os diferentes fenótipos.

Tabela 5 - Ocorrência das manifestações clínicas em cada fenótipo.

FENÓTIPO	HIRSUTISMO		ACNE		ACANTHOSIS		ALOPÉCIA	
	N	%	N	%	N	%	N	%
A	201	83,7	131	64,2	47	23	56	27,4
B	36	100	21	56,4	3	12,8	6	17,9
D	0	0	1	50	0	0	2	100
E	81	100	45	55,5	20	24,6	17	20,9
F	85	96,5	43	50	20	20	18	19,7
G	39	100	22	56,4	2	0,05	10	25,5
H	13	100	7	58,3	4	33,3	4	33,3
J	65	72,2	40	44,4	13	14,4	19	21,1

N = quantidade de pacientes; % = por cento

5.4 HIPERANDROGENEMIA E FENÓTIPOS

A hiperandrogenemia foi observada em prontuários de 294 pacientes (51,9%), e era ausente em 272 mulheres (48,1%). As médias dessas e de outras dosagens hormonais estão expostas na Tabela 6.

Tabela 6 - Média das dosagens hormonais.

FENÓTIPO	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	SHBG (nmol/L)	SDHEA (ng/mL)	TESTOSTERONA	
					LIVRE (pmol/L)	TOTAL (ng/dL)
A	14,7	5,5	47,7	2079,6	50,9	105,0
B	26,7	6,9	46,6	1940,3	31,7	125,3
C	9,1	4,5	51,4	1591,0	38,5	91,0
D	11,5	5,3	40,0	1760,0	49,0	93,0
E	11,5	5,6	55,9	1452,8	21,9	54,0
F	20,9	5,7	58,3	2008,5	20	76,5
G	18,8	7,2	56,5	1631,1	31,6	121,0
H	11,4	6,56	60,9	1556,5	24	59,2
I	10,7	6,2	43,0	220,0	47	153,0
J	20,6	4,6	51,2	1366,0	27,7	67,3

LH = hormônio luteinizante; FSH = hormônio folículo estimulante; SHBG = globulina carreadora de hormônios sexuais; SDHEA = sulfato de dehidroepiandrosterona

5.5 SÍNDROME METABÓLICA E FENÓTIPOS

A pesquisa identificou 44 pacientes (7,7%) com glicemia intolerante, 231 (40,8%) com HDL-colesterol reduzido, e 50 (8,8%) com hipertrigliceridemia. A frequência de dosagens laboratoriais alteradas de: colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e glicemia está exposta na Tabela 7 e Anexo E.

Tabela 7 - Frequência de Dosagens Laboratoriais Alteradas

FENÓTIPO	GLI		CT		HDL		LDL		TRI	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
A	20	10	64	31,3	88	28,9	151	74	20	10
B	6	16	15	41,6	16	44,5	10	27,7	4	11,1
C	0	0	3	25	2	16,6	0	0	0	0
D	0	0	1	50	0	0	1	50	0	0
E	5	6,1	7	8,6	37	38,2	18	22,2	10	12,3
F	4	4,5	36	40,9	35	40,9	21	23,8	10	11,3
G	2	5,1	13	33,3	14	35	8	20,5	2	5,1
H	0	0	5	58,4	3	23	4	30	0	0
I	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0
J	7	7,7	39	43,3	36	40	15	16,3	4	4,4

GLI = glicemia; CT = colesterol total ; HDL = lipoproteína de alta densidade ; LDL = lipoproteínas de baixa densidade ; TRI = triglicerídeos; N = quantidade de pacientes; % = por cento

Valores de pressão arterial sistólica maiores ou iguais a 130mmHg foram encontradas em 220 mulheres (38,9%) e diastólica acima de 85mmHg em 113 (20%). Os valores podem ser vistos na Tabela 8.

Tabela 8 - Frequência de dados antropométricos alterados

FENÓTIPO	PAS		PAD		CA	
	N	%	N	%	N	%
A	130	63,7	48	23,5	94	46
B	12	33,3	8	22,2	23	63,8
C	1	8,8	1	8,8	7	58,3
D	1	50	1	50	0	0
E	23	28,3	16	19,7	42	51,8
F	27	30,6	18	20,4	45	51,1
G	10	25,6	10	25,6	16	41
H	3	23	4	30	7	53
I	1	100	0	0	0	0
J	12	13,3	7	7,7	35	38,8

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; CA = circunferência abdominal; N = quantidade de pacientes; % = por cento

A pesquisa mostrou que 290 mulheres (51%) apresentaram circunferência abdominal superior a 88cm e das 308 mulheres em que foi avaliado o IMC, 88 (28,5%) tinham sobrepeso e 117 (38%) obesidade, e o grupo A apresentou a maior ocorrência de obesidade N=50 (38,4%) e sobrepeso N=38 (29%). Tabela 9 e Anexo D.

Tabela 9 – IMC por fenótipos (N=308)

FENÓTIPO	N, %	Baixo peso	Normal	Sobrepeso	Obesidade 1 e 2	Obesidade mórbida
A	N	-	41	38	37	13
	%	-	31,5	29	28,4	10
B	N	-	2	1	4	-
	%	-	28	14	57	-
C	N	1	3	3	4	1
	%	8	25	25	33	8
D	N	-	-	1	-	-
	%	-	-	100	-	-
E	N	3	13	15	11	5
	%	6,6	27	32	23,4	10
F	N	-	2	-	1	1
	%	-	50	-	25	25
G	N	-	6	4	1	-
	%	-	66,6	44,9	11	-
H	N	-	3	1	1	-
	%	-	60	20	20	-
I	N	-	-	1	-	-
	%	-	-	100	-	-
J	N	2	27	24	30	7
	%	2,2	30	26,6	33,6	7,7

N = quantidade de pacientes; % = por cento; Nos grupos de fenótipos D e I apresentam uma paciente em cada grupo, ambas em sobrepeso

Verificou-se que 119 das 566 mulheres encontravam-se em risco metabólico. Assim, obteve-se uma prevalência de risco igual a 21% (IC95%: 17,7 – 24,6). Os fenótipos que apresentaram maior prevalência da síndrome metabólica foram E com 28,4% (N= 23), seguido por B com 25% (N=9) e A com 22,1% (N=45), Tabela 10.

Tabela 10 – Risco Metabólico nos Fenótipos

FENÓTIPO	N	RISCO METABÓLICO	PREVALÊNCIA (%)
A	204	45	22,1
B	36	9	25
C	12	1	8,3
D	2	0	0,0
E	81	23	28,4
F	88	18	20,5
G	39	8	20,5
H	13	2	15,4
I	1	0	0,0
J	90	13	14,4
TOTAL	566	119	21,0

N = quantidade de pacientes; % = por cento.

Nas pacientes com idade superior a 30 anos ($p= 0,006$), com filhos ($0,002$) e obesidade ($<0,001$), o risco metabólico foi estatisticamente significativo. O que não ocorreu quando comparadas as diferenças étnicas, $p=0,191$, Tabela 11.

Tabela 11 - Relação entre características sócio demográficas e IMC com risco metabólico.

VARIÁVEIS	N	PREVALÊNCIA DO RISCO METABÓLICO (%)	RP	IC95% (RP)	<i>p</i>
Idade (anos)					0,006
< 30	382	68 (17,8)	1		
≥ 30	184	51 (27,7)	1,56	1,13 - 2,14	
Etnia					0,191
branca e asiática	88	23 (26,1)	1		
afrodescendentes	478	96 (20,1)	0,77	0,52 - 1,14	
Paridade					0,020
não se aplica (virgens)	84	11 (13,1)	1		
sem filhos	393	81 (20,6)	1,57	0,88 - 2,82	
com filhos	89	27 (30,3)	2,32	1,22 - 4,37	
IMC (kg/cm²)					<0,001
< 30	191	17 (8,9)	1		
≥ 30	117	43 (36,8)	4,13	2,47 - 6,90	

N = quantidade de pacientes; RP = razão de prevalência; IC = Intervalo de confiança; *p* = valor de *p*

Pacientes com hirsutismo apresentaram elevado risco metabólico quando comparadas as demais sem a manifestação, $p=0,029$. Características clínicas como menarca, tempo de desejo reprodutivo, ocorrência de irregularidade menstrual e tempo de irregularidade menstrual não alteraram o risco, Tabela 12.

Tabela 12 - Relação entre características clínicas e ginecológicas e o risco metabólico.

VARIÁVEIS	Total	Risco metabólico N (Prevalência)	RP	IC95% (RP)	<i>p</i>
Menarca (anos)					0,991
< 14	376	79 (21,0)	1		
≥ 14	190	40 (21,0)	1,00	0,71 - 1,41	
Tempo de desejo reprodutivo (anos)					0,415
sem desejo reprodutivo	324	63 (19,4)	1		
≤ 2	161	35 (21,7)	1,12	0,77 - 1,61	
> 2	81	21 (25,9)	1,33	0,87 - 2,05	
Irregularidades menstruais					0,640
não	53	11 (18,6)			
sim	513	108 (21,3)	1,14	0,653 - 2,00	
Tempo de irregularidade menstrual (anos) (N=437)					0,343
≤ 5	192	33 (17,2)	0,92	0,50 - 1,71	
> 5	186	43 (23,1)	1,24	0,68 - 2,25	
Hirsutismo					0,029
não	46	3 (6,5)	1		
sim	520	116 (22,3)	3,42	1,13 - 10,35	
Hiperandrogenemia					0,807
não	272	56 (20,6)	1		
sim	294	63 (21,4)	1,04	0,76 - 1,43	
Ovários policísticos					0,900
não	126	27 (21,4)	1		
sim	440	92 (20,9)	0,98	0,67 - 1,43	

N = quantidade de pacientes; RP = razão de prevalência; IC = Intervalo de confiança; *p* = valor de *p*

Observa-se na Tabela 13 que nenhum dado de antecedente familiar, como diabetes (*p*=0,394), hipertensão arterial (*p*=0,639), câncer ginecológico (*p*=0,329) e câncer não ginecológico (*p*=0,704) pode explicar o aumento do risco ou conferir proteção metabólica.

Tabela 13 - Relação entre comorbidades familiares e o risco metabólico.

ANTECEDENTES FAMILIARES	Total	Risco metabólico N (Prevalência)	RP	IC95% (RP)	<i>p</i>
Diabetes					0,394
não	38	10 (26,3)	1		
sim	528	109 (20,6)	0,78	0,45 - 1,37	
Hipertensão Arterial					0,639
não	506	105 (20,7)	1		
sim	60	14 (23,3)	1,12	0,69 - 1,83	
Câncer Ginecológico					0,329
não	554	118 (21,3)	1		
sim	12	1 (8,3)	0,39	0,06 - 2,58	
Câncer não Ginecológico					0,704
não	541	113 (20,9)	1		
sim	25	6 (24,0)	1,15	0,56 - 2,35	

N = quantidade de pacientes; RP = razão de prevalência; IC = Intervalo de confiança; *p* = valor de *p*

A Tabela 14 apresenta o resumo e a comparação das medidas de tendência central das variáveis: idade, IMC, menarca e tempo de irregularidade menstrual, na qual apenas os dois primeiros tiveram relevância estatística.

Tabela 14 - Estatística descritiva das variáveis quantitativas para o Risco Metabólico.

VARIÁVEIS	Risco Metabólico				<i>p</i> *
	NÃO		SIM		
	Média (dp)	Mediana (mín. - máx.)	Média (dp)	Mediana (mín. - máx.)	
Idade (anos)	26,1 (5,8)	25,0 (14 - 39)	27,7 (6,1)	28,0 (14 - 39)	0,006
IMC (kg/cm ²) (N=308)	27,5 (6,9)	26,9 (16,8 - 59,0)	36,1 (7,8)	34,9 (25,1 - 56,9)	<0,001
Menarca	13,0 (1,8)	13 (9 - 18)	12,8 (1,9)	13 (9 - 18)	0,619
Tempo de desejo reprodutivo (anos)	1,3 (2,2)	0 (0 - 14)	1,9 (3,2)	0 (0 - 16)	0,195
Tempo de irregularidade menstrual (anos)	6,3 (5,8)	5 (0 - 28)	7,6 (6,3)	5 (0 - 24)	0,101
N = 437					

N = quantidade de pacientes; dp = desvio padrão; mín. = mínimo; máx. = máximo; *p* = valor de *p*; * teste de Mann-Whitney

5.6 ANÁLISE MÚLTIPLA

No intuito de identificar as variáveis independentemente associadas ao risco metabólico, procedeu-se à análise com a regressão múltipla de Cox (com variância robusta), utilizando-se as variáveis que apresentaram valores de *p* menores que 0,20 à análise univariada.

Na Tabela 15 encontram-se as variáveis que foram analisadas para o modelo final.

Tabela 15 - Variáveis com Nível Descritivo Inferior a 0,20 à Análise Univariada para Risco Metabólico.

VARIÁVEIS	<i>p</i>
IMC (kg/cm ²) (N = 308)	<0,001
Idade (anos)	0,006
Paridade	0,020
Hirsutismo	0,029
Tempo de irregularidade (anos)	0,062
Etnia	0,191

N = quantidade de pacientes; *p* = valor de p

Dois modelos foram encontrados na análise múltipla desses dados. Identificou-se que o risco metabólico esteve independentemente associado à idade e ao IMC (Modelo 1) e, também, à idade, à paridade e à ocorrência de hirsutismo, Tabelas 16 e 17.

Notou-se que, independentemente do IMC, para cada aumento de um ano na idade, o risco de ocorrer um evento metabólico aumentava em 5% e, independentemente da idade, para cada aumento de uma unidade no IMC (kg/cm²), houve um aumento de 8% na ocorrência desse evento.

Tabela 16 - Estimativas da Razão de Prevalência pelo Modelo de Regressão Múltipla De Cox para o Risco Metabólico (Modelo 1).

VARIÁVEIS	RP _{br}	RP _{aj} (IC95%)	<i>p</i>
Idade (anos)	1,04	1,05 (1,01 - 1,09)	0,006
IMC (kg/cm ²)	1,08	1,08 (1,05 - 1,10)	<0,001

RP_{br}= razão de prevalência bruta; RP_{aj} = razão de prevalência ajustada; IC = Intervalo de Confiança; *p* = valor de p

Tabela 17 - Estimativas da Razão de Prevalência para o Risco Metabólico pelo Modelo de Regressão Múltipla de Cox (Modelo 2).

VARIÁVEIS	RP _{br}	RP _{aj} (IC95%)	<i>p</i>
Idade (anos)	1,04	1,03 (1,00 - 1,06)	0,047
Paridade			
não se aplica (virgens)	1		0,015
sem filhos	1,57	1,43 (0,80 - 2,56)	
com filhos	2,32	2,03 (1,08 - 3,82)	
Hirsutismo			0,036
não	1		
sim	3,42	3,31 (1,08 - 10,17)	

RP_{br} = razão de prevalência bruta; RP_{aj} = razão de prevalência ajustada; IC = Intervalo de Confiança; *p* = valor de p

Paralelamente, verificou-se que, independentemente da paridade e da ocorrência de hirsutismo, houve incremento no risco metabólico com o aumento da idade nessas mulheres (*p*=0,047). Além disso, para pacientes em qualquer idade e

com filhos, independentemente da ocorrência de hirsutismo, foi calculado que o risco para o evento metabólico foi o dobro daquele observado nas mulheres virgens. Enquanto que pacientes com hirsutismo, independentemente da idade e da paridade, apresentaram, aproximadamente, o triplo de risco metabólico quando comparadas àquelas sem hirsutismo ($p=0,036$), Tabela 17.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

A SOP é a endocrinopatia crônica, entre mulheres na menacme, que mais eleva o risco de doenças cardiometabólicas precoces, e que demanda relevante investimento público em tratamento, além de ações que minimizem a mortalidade feminina (ANAFOROGLU *et al.*, 2011).

Após analisar 1408 prontuários de pacientes com anovulação crônica, com idade entre 14 e 39 anos, procedentes do Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 566 foram selecionadas de acordo com o Consenso de Rotterdam e classificadas segundo as variedades fenotípicas porpostas por Azziz, *et al.* (2006).

A prevalência da SOP é tradicionalmente estimada em 4 a 8% a partir de estudos realizados na Grécia, Espanha e EUA, porém tem aumentado com a utilização de diferentes critérios diagnósticos, e foi recentemente mostrado ser de $18 \pm 2,8\%$ em estudos apoiados nos critérios diagnósticos de Rotterdam (TEEDE *et al.*, 2010; YILDIZ *et al.*, 2012). Outro fator que também altera a prevalência são as características clínicas da população em estudo. Pesquisa feita no Reino Unido com 122 pacientes inférteis chegou à incidência de 12,9% pelos critérios da AES (BARTH *et al.*, 2010). Já na Turquia estudo feito com 392 mulheres deixou bem clara a diferença, quando relevou 6,1% de incidência pelo NIH, 15,3% AES e 19,9% Rotterdam, pois esse consenso amplia o espectro fenotípico da SOP (YILDIZ *et al.*,

2012). Para Zhang *et al.*, (2013), que usaram o consenso de Rotterdam para selecionar 719 pacientes com SOP de um universo de 1404 mulheres chinesas, a decisão pela escolha do critério deve considerar características populacionais. Para esses autores Rotterdam é aplicável à população referida, pois apresenta menores taxas de hiperandrogenemia, bem como, hirsutismo, obesidade e resistência à insulina.

A prevalência da SOP entre mulheres de 18 a 45 anos de idade, segundo critério de Rotterdam, foi 8,5% em Salvador-Ba (GABRIELLI, AQUINO, 2012), 15,2% entre mulheres iranianas (MEHRABIAN *et al.*, 2011), 13,9% no Reino Unido, 6,7% na Grécia (DIAMANTI-KANDARAKIS, *et al.*, 2012) e 6% entre mexicanas (MORAN *et al.*, 2010).

Na pesquisa ora apresentada encontrou-se faixa etária predominante de 20 a 24 anos (27,9%), com média geral de $26,4 \pm 5,9$ anos. Na Croácia, Okoroh *et al.* (2012) identificaram faixa etária de 25 a 34 anos, enquanto Baldani *et al.* (2012) uma média etária de $26,1 \pm 5,9$ anos entre pacientes com SOP.

Gabrielli e Aquino (2012), ao estudarem 859 mulheres no nordeste brasileiro, descreveram que 88,5% eram afrodescendentes. A casuística desta pesquisa também apresentou características semelhantes (84,5%). Baldani *et al.* (2012) citaram que a etnia influencia sinais clínicos e sintomas referidos na SOP, por isso é possível encontrar diversidade clínica relevante entre os diferentes países e grupos étnicos. Outros estudos, que procuram explicar a influência da etnia sobre o fenótipo, mostram que pacientes negras com SOP apresentam maior propensão a desfechos reprodutivo, vascular e metabólico mais graves do que as pacientes brancas,

inclusive com maior probabilidade de experimentar eventos cardiovasculares fatais relacionados ao diabetes (LEGRO *et al.*, 1999, 2006; LLOYD-JONES *et al.*, 2010; LADSON *et al.*, 2011)

Menarca entre 9 e 13 anos, foi identificada em 376 mulheres (66,4%) no presente trabalho. Achado que concorda com média brasileira descrita por Álvaro Bastos (1994).

Paridade baixa foi observada nos prontuários de 412 mulheres com vida sexual ativa da amostra analisada (menos de um filho por paciente), destas 236 apresentavam desejo reprodutivo. Gabrielli e Aquino (2012) encontraram, entre as mulheres brasileiras com SOP, dados semelhantes de paridade.

A fim de testar o risco metabólico a que estão sujeitos os antecedentes familiares de mulheres com SOP, além de investigar possível impacto da idade sobre fenótipos reprodutivas e metabólicas, Sam *et al.* (2006) avaliaram mães de mulheres com SOP, identificando que a glicemia e os níveis de insulina em jejum foram mais altos quando comparados aos controles. Compatível com os dados da pesquisa de Sam *et al.*, (2006), na análise ora apresentada foi identificada uma frequência de 93,3% de diabéticos entre os antecedentes familiares de primeiro grau.

6.2 ACHADOS CLINICOS E EXAMES

A forma clínica clássica da SOP, como descrita por Speca *et al.* (2007) é caracterizada por anovulação crônica, comumente sugerida pelas irregularidades

menstruais (80%), e hiperandrogenismo, que pode estar associada com o hirsutismo (60%), acne (30%), a seborreia e obesidade (40%).

As características clínicas observadas nesta análise foram: irregularidade menstrual (90,6%), tempo de irregularidade menstrual por até 5 anos (43,9%), hirsutismo (91,8%), acne (54,9%) e presença de ovários aumentados de volume e/ou policísticos (77,7%).

Os dados de Baldani *et al.*(2012) não foram muito diferentes: oligoanovulação (90,7%), hirsutismo (75%), acne (49,6%) e presença de ovários policísticos à ultrassonografia (97,3%). Brassard *et al.* (2008) descreveram em revisão a oligomenorreia prevalente em 70 a 80% de mulheres com SOP. Azziz *et al.* (2006), ao estudar hirsutismo, descreveram ser essa manifestação, comum em 60% das pacientes com SOP, mas varia segundo a etnia e grau de obesidade.

A respeito do tipo de irregularidade menstrual, a presente pesquisa identificou amenorreia (29,7%), espaniomenorreia (45,7%), hipermemorreia (15,2%) entre as 566 pacientes. Azziz *et al.* (2009) descreveram 40% de amenorreia entre pacientes com SOP.

No presente estudo, a prevalência de sobrepeso foi de 28,5%, obesidade 38%, CA superior a 88cm em 51% das pacientes e PAS e PAD elevadas em 220 (39%) e 113 (20%) pacientes, respectivamente.

Ao estudar um grupo de 446 mulheres caucasianas com SOP, entre 15 e 49 anos, Glintborg *et al.* (2012) observaram que os parametros: IMC, cintura, Ferriman-Gallwey, níveis de glicose, pressão arterial e perfil lipídico desfavoravel seguido de obesidade, eram mais elevados nos grupos etários de 30 a 49 anos, enquanto ovários

policísticos e hiperandrogenemia prevaleciam em pacientes com idades entre 15 a 29 anos.

Ao investigar o perfil laboratorial das pacientes na presente pesquisa observou-se que a média glicêmica foi igual a $87,3 \pm 9,4$ mg/dL, e que 44 pacientes (7,8%) apresentaram glicemia ≥ 100 mg/dL, que é considerado critério para intolerância a carboidratos segundo NCEP-ATP III (GRUNDY *et al.*, 2005). HDL-colesterol < 50 mg/dL, LDL-colesterol > 130 mg/dL e triglicérides ≥ 150 mg/dL foram observados respectivamente em 242 (43%), 131 (23%) e 50 (9%) pacientes.

Em estudo de Legro *et al.* (1999) a prevalência de anormalidades da glicose encontrada em pacientes com SOP é de 31,1% de mulheres com tolerância reduzida e 7,5% de diabetes *mellitus* tipo 2, enquanto em pacientes saudáveis os autores encontraram os mesmos agravos em 14% e 0%, respectivamente. Vaggopoulos *et al.* (2012) encontraram 11,7% de intolerância a carboidratos entre pacientes com SOP.

A resistência à insulina foi descrita por autores, como presente em 50 a 80% das mulheres com SOP, especialmente entre aquelas com sobrepeso e as que correspondem aos fenotipos de A-F (que correspondem a todos os classificados dentro do critério NIH). Mulheres com IMC normal, classificadas segundo o consenso de Rotterdam, parecem ter menor incidência de resistência à insulina, além de complicações metabólicas menos severas. Inclusive, discussões apontam o critério NIH como tendo sido capaz de identificar a maior quantidade de mulheres com risco alto para a resistência à insulina e síndrome metabólica. A maioria desses debates usava Rotterdam para estabelecer uma comparação, alegando que esse último critério

envolve pacientes com futuro metabólico mais favorável (VRBIKOVA *et al.*, 2004; ANAFOROGLU *et al.*, 2011).

6.3 FENÓTIPOS

O fenótipo varia muito, dependendo da fase da vida, etnia, genótipo e fatores ambientais, incluindo o estilo de vida e peso corporal.

Autores admitem que a subclassificação da SOP permite o reconhecimento precoce e maior vigilância de mulheres cujo perfil metabólico indica riscos potenciais para resultados de saúde adversos (AZZIZ *et al.*, 2006; VAGGOPOULOS *et al.*, 2012).

O consenso de Rotterdam (2004) é tido por alguns autores como um passo importante no delineamento dos critérios diagnósticos, pois ampliou a expressão clínica do que se entendia como SOP e que fora, até então, estabelecida na primeira conferência internacional sobre o tema, conhecida como NIH, 13 anos antes. (VAGGOPOULOS *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2013)

Após Rotterdam foi possível reconhecer que mulheres com ciclos regulares e hiperandrogenismo associado ou não a ovários policísticos (fenótipos H, I e J) também se ajustavam ao conceito e, portanto, requeriam igual atenção terapêutica concedida a síndrome. Porém, quando comparadas às pacientes com anovulação crônica e hiperandrogenismo associados ou não a ovários policísticos (fenótipos de A a F), essas últimas apresentaram risco substancialmente maior de resistência à

insulina e desfechos metabólicos graves (VAGGOPOULOS *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2013).

Na presente casuística, foi constatada prevalência dos fenótipos A (hiperandrogenemia, hirsutismo, oligoanovulação e ovários policísticos) em 204 mulheres (36%) e J (oligoanovulação e ovários policísticos) em 90 mulheres (15,9%), seguidos do fenótipo F (hirsutismo e oligoanovulação) em 88 mulheres (15,5%). Esses dados se aproximaram dos encontrados por Okoroh *et al.* (2012) e Głuszek *et al.* (2012), que identificaram prevalência de 65% e 60,2%, respectivamente, do fenótipo A e da pesquisa de Zhang *et al.* (2013) na qual foi constatada predominância do fenótipo J.

Pesquisa realizada no Brasil por Melo *et al.* (2011) e na Suécia por Hudecova *et al.* (2011), descreveram o predomínio fenotípico dos mesmos grupos A (58% e 22,7%) seguidos de J (22,5% e 22,2%), respectivamente.

Estudo longitudinal de Carmina *et al.* (2012) apresentou 57% de prevalência do fenótipo A, 26% do fenótipo C (hiperandrogenemia, oligoanovulação e ovários policísticos), 9% do fenótipo B (hiperandrogenemia, hirsutismo e oligoanovulação) e 7% do fenótipo D (hiperandrogenemia e oligoanovulação). Segundo a Tabela 1 (AZZIZ *et al.*, 2006) essas pacientes fazem parte dos fenótipos com maior ocorrência de manifestações clínicas.

6.4 SÍNDROME METABÓLICA

Entende-se a síndrome metabólica como conjunto de fatores clínicos que se relacionam ao aumento potencial do risco de doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 e mortalidade precoce. Embora a presença do distúrbio metabólico não seja necessária na caracterização da SOP, o Consenso de Rotterdam determina que a coexistência entre ambas deva ser sempre investigada (ROTTERDAM, 2004; SOARES *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2012).

A obesidade, embora não seja a causa provável da SOP, exacerba muitos aspectos do fenótipo e dos fatores de risco cardiovasculares, especialmente a intolerância à glicose e dislipidemia. A mesma também está associada à má resposta durante o tratamento da infertilidade e, provavelmente, a um maior risco de complicações maternas e fetais no curso da gestação. Pelo menos 50% das mulheres com SOP apresentam obesidade. Por isso, melhorias nas manifestações da SOP são estimuladas pela perda de peso em pacientes obesas (APRIDONIDZE *et al.*, 2005; MEYER *et al.*, 2005).

O estudo ora apresentado revelou prevalência de 21% na associação entre SOP e disfunção metabólica para as 566 mulheres, especialmente entre os fenótipos previstos no critério do NIH: A (22,1%), B (25%), E (28,4%) e F (20,5%). O hirsutismo e a oligoanovulação são características comuns entre esses quatro fenótipos, como mostrado por Azziz *et al.* (2006) e Vaggopoulos *et al.* (2012), que descreveram maior risco de desenvolver disfunções metabólicas entre as pacientes pertencentes aos fenótipos descritos NIH (A-F).

As diferenças entre etnia, meio ambiente e de hábitos alimentares, embora possam alterar a prevalência das anormalidades metabólicas relacionadas à SOP, possivelmente, a incidência de obesidade e o impacto da idade são as que determinam a maior variação das taxas de síndrome metabólica entre diferentes populações. Por isso, ao comparar mulheres adultas com SOP por meio do consenso de Rotterdam, a prevalência de síndrome metabólica foi de: 47,3% nos EUA (DOKRAS *et al.*, 2005; EHRMANN *et al.*, 2006), 23,8% entre os países europeus: 23,8% na Suécia (HUDECOVA *et al.*, 2011); 19, 6% na Turquia e Grécia (VURAL *et al.*, 2005; VAGGOPOULOS *et al.*, 2012; YILDIZ *et al.*, 2012), enquanto entre mulheres checas foi 1,6% (VRBIKOVA *et al.*, 2004). Na Ásia, foram descritos 25,6% no sudeste da China (ZHANG *et al.*, 2013) e 24,9% no Irã (MEHRABIAN *et al.*, 2011). No Brasil, a prevalência da síndrome metabólica variou de 33 a 45% entre mulheres com SOP (WILTGEN, SPRITZER, 2010; MARCONDES *et al.*, 2011; MELO *et al.*, 2011)

6.5 FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA

Achados da presente pesquisa apontaram que os fatores idade ($p=0,006$), obesidade ($p<0,001$) e paridade de pelo menos um filho ($p=0,002$) elevam o risco metabólico. Da mesma forma, a presença de hirsutismo também ascendeu a chance do evento metabólico de acordo com a casuística ($p=0,029$).

Legro (1999) descreveu que a obesidade e a progressão da idade aumentam substancialmente o risco metabólico, completou ainda, que a SOP em si, também é a principal responsável pelo aumento da incidência de intolerância a carboidratos e diabetes entre pacientes jovens e não obesas.

Estudo brasileiro que envolveu 226 pacientes com SOP apresentou resultados que complementam informação de Legro (1999), pois para os autores o IMC elevado foi preditor independente para a ocorrência de síndrome metabólica (MELO *et al.*, 2011). Os mesmos resultados foram descritos por Apridonidze *et al.* (2005), Yasmin *et al.* (2013) e Zhang *et al.* (2013).

A SOP é a desordem endocrinológica responsável por 72 a 82% das causas de hiperandrogenismo (EHRMANN *et al.*, 2006). O hirsutismo é, notadamente, a queixa dermatológica que mais motiva a busca por atendimento médico e foi encontrado em 91,8% da casuística no presente trabalho (N=520). O risco metabólico em pacientes com hirsutismo foi o triplo ($p=0,036$), quando comparado com aquelas pacientes sem hirsutismo, independente da idade e paridade.

Paoletti *et al.* (1999) e Cebeci *et al.* (2012), ao pesquisar o hirsutismo e síndrome metabólica na SOP, sugeriram que a atividade periférica dos andrógenos está relacionada à hiperinsulinemia, apoiados em estudos nos quais o tratamento com anti-andrógeno melhorou a resistência insulínica. Outros estudos sugerem que a insulina parece ser um dos fatores que interagem com androgênios para regular o desenvolvimento da unidade pilossebácea (ARTHUR *et al.*, 1999; ROSENFELD, 2001; AMATO *et al.*, 2006). Os mesmos autores concluem, ainda, que resistência à insulina tem relação estreita com o hirsutismo, bem mais do que o excesso de peso

corporal em mulheres com SOP. Para Legro *et al.* (2004), 50 a 70% das pacientes com SOP apresentam resistência à insulina associada ao hiperandrogenismo, graças ao estímulo direto da insulina na síntese de androgênios nos ovários e suprarrenais.

Outro fator descrito pela presente pesquisa foi a paridade. Embora não haja relatos na literatura que venham a relacionar paridade e ocorrência de síndrome metabólica, após cada evento gestacional, observa-se frequente ganho adicional de massa corpórea, além da piora metabólica de pacientes com SOP. Lembrando que essas pacientes apresentam incidência maior de eventos vasculares e hiperinsulinêmicos indesejáveis na gestação e período pós-parto (APRIDONIDZE *et al.*, 2005; EHRMANN *et al.*, 2006).

O avanço da idade e aumento do IMC em pacientes com SOP, já são conhecidos como relacionados ao risco metabólico. Porém, novos estudos que apontem relações estatísticas entre síndrome metabólica e as manifestações clínicas da SOP, de modo semelhante aos dados encontrados a respeito de paridade e hirsutismo, poderiam acrescentar novas contribuições à presente pesquisa, a fim de antever a instalação simultânea dessas duas síndromes.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que mulheres com SOP:

1. A maioria tinha até 26 anos, era afrodescendente e apresentava menarca entre 9 e 13 anos. As manifestações clínicas que predominaram foram: hirsutismo; irregularidades menstruais; e, acne.
2. Os fenótipos predominantes eram: A (hirsutismo, hiperandrogenemia, ovários policísticos e oligoanovulação); e, J (oligoanovulação e ovários policísticos)
3. A prevalência de síndrome metabólica foi de 21%, com predominância nos fenótipos E (hirsutismo, ovários policísticos e oligoanovulação); e, B (hirsutismo, hiperandrogenemia e oligoanovulação).
4. Os fatores associados de forma independente ao risco metabólico foram: aumento da idade e do índice de massa corpórea; a paridade e o hirsutismo.

ANEXOS

ANEXO A
CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA

Anexo A

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/12/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0746/10**, intitulado: **"SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: CORRELAÇÃO DOS FENÓTIPOS COM AS MANIFESTAÇÕES METABÓLICAS"** apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Angela Maggio da Fonseca**

Pesquisador (a) Executante: **Erika Mendonça das Neves**

CAPPesq, 13 de Dezembro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

ANEXO B
IDENTIFICAÇÃO DAS PACIENTES

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
1	13728909F	25	AFRODESCENDENTE	12	6
2	13813474A	21	AFRODESCENDENTE	13	1
3	13813463E	25	AFRODESCENDENTE	15	3
4	13738245I	25	AFRODESCENDENTE	13	2
5	13791835I	26	AFRODESCENDENTE	12	2
6	13879447G	20	AFRODESCENDENTE	11	3
7	13891925A	30	AFRODESCENDENTE	11	8
8	13463095H	24	BRANCA	12	5
9	13762183D	33	AFRODESCENDENTE	11	2
10	13765269G	37	AFRODESCENDENTE	13	3
11	13766426I	25	AFRODESCENDENTE	16	4
12	13753774 E	27	AFRODESCENDENTE	12	11
13	13745792H	33	AFRODESCENDENTE	16	17
14	13744352H	22	AFRODESCENDENTE	13	11
15	13765763D	20	AFRODESCENDENTE	13	2
16	13766880C	25	AFRODESCENDENTE	14	11
17	13787564K	25	AFRODESCENDENTE	13	12
18	13741548B	29	AFRODESCENDENTE	9	17
19	13739996D	36	AFRODESCENDENTE	14	22
20	13743593C	23	AFRODESCENDENTE	16	2
21	13730357G	32	AFRODESCENDENTE	10	4
22	13800188E	24	AFRODESCENDENTE	13	9
23	13735938G	19	AFRODESCENDENTE	11	2
24	14944	25	AFRODESCENDENTE	16	1
25	12774	25	AFRODESCENDENTE	17	3
26	12360	33	AFRODESCENDENTE	16	15
27	11481	23	AFRODESCENDENTE	14	\
28	9019	37	AFRODESCENDENTE	14	\
29	19415	28	AFRODESCENDENTE	13	17
30	15108	26	AFRODESCENDENTE	13	\
31	15090	31	AFRODESCENDENTE	12	10
32	18611	21	AFRODESCENDENTE	13	4
33	15402	27	AFRODESCENDENTE	12	3
34	118868	29	AFRODESCENDENTE	16	13
35	18975	22	AFRODESCENDENTE	16	6
36	18984	22	AFRODESCENDENTE	14	8
37	19196	16	AFRODESCENDENTE	12	5

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
38	96204	16	AFRODESCENDENTE	15	1
39	97385	18	AFRODESCENDENTE	13	4
40	19744	30	AFRODESCENDENTE	14	5
41	19832	30	AFRODESCENDENTE	13	17
42	20054	20	AFRODESCENDENTE	13	7
43	22010	16	AFRODESCENDENTE	14	3
44	13644707I	31	AFRODESCENDENTE	15	16
45	21050	32	AFRODESCENDENTE	15	15
46	21349	23	AFRODESCENDENTE	12	5
47	21942	31	AFRODESCENDENTE	14	6
48	98910	29	AFRODESCENDENTE	15	5
49	108913	19	AFRODESCENDENTE	15	2
50	115495	25	AFRODESCENDENTE	15	7
51	115308	28	AFRODESCENDENTE	12	1
52	115104	26	AFRODESCENDENTE	12	1
53	114423	25	AFRODESCENDENTE	13	4
54	109151	18	AFRODESCENDENTE	16	2
55	109189	32	AFRODESCENDENTE	13	2
56	109229	18	AFRODESCENDENTE	13	3
57	109602	23	AFRODESCENDENTE	14	6
58	110154	19	AFRODESCENDENTE	16	2
59	110914	21	AFRODESCENDENTE	15	3
60	110953	26	AFRODESCENDENTE	13	1
61	111018	19	AFRODESCENDENTE	13	3
62	111253	26	AFRODESCENDENTE	16	10
63	111332	33	AFRODESCENDENTE	12	21
64	115611	39	AFRODESCENDENTE	17	18
65	115632	21	AFRODESCENDENTE	11	10
66	116863	21	AFRODESCENDENTE	12	9
67	91327	23	AFRODESCENDENTE	12	12
68	20261	24	AFRODESCENDENTE	13	4
69	83736	31	AFRODESCENDENTE	13	16
70	81402	34	AFRODESCENDENTE	15	1
71	80816	20	AFRODESCENDENTE	12	1
72	40765	28	AFRODESCENDENTE	13	2
73	24188	31	AFRODESCENDENTE	10	21
74	108940	22	AFRODESCENDENTE	12	10
75	1085565	28	AFRODESCENDENTE	11	17
76	108549	35	AFRODESCENDENTE	14	19
77	108176	14	AFRODESCENDENTE	13	1

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
78	112010	21	AFRODESCENDENTE	12	10
79	111337	18	AFRODESCENDENTE	11	7
80	935534	17	AFRODESCENDENTE	11	5
81	970397	25	AFRODESCENDENTE	17	6
82	972854	29	AFRODESCENDENTE	11	4
84	1088683	26	AFRODESCENDENTE	11	6
94	1120124	19	AFRODESCENDENTE	15	1
95	1158129	18	AFRODESCENDENTE	15	3
96	13725006	18	AFRODESCENDENTE	12	6
97	13722724	37	AFRODESCENDENTE	9	\
98	13722416	39	AFRODESCENDENTE	12	\
99	13719748	30	AFRODESCENDENTE	12	10
100	99355	31	AFRODESCENDENTE	15	16
101	13700353	23	AFRODESCENDENTE	11	12
102	13655561	33	AFRODESCENDENTE	12	5
103	13650928H	35	AFRODESCENDENTE	12	6
104	13615831D	30	AFRODESCENDENTE	13	4
105	13479097C	30	AFRODESCENDENTE	14	10
106	7033096J	30	AFRODESCENDENTE	15	4
107	13650869J	30	AFRODESCENDENTE	13	5
108	3123926	33	AFRODESCENDENTE	14	16
109	2442626G	37	ASIÁTICA	9	28
110	114214	24	AFRODESCENDENTE	11	\
111	13934549J	25	BRANCA	13	10
112	119406	17	AFRODESCENDENTE	13	4
113	120698	17	AFRODESCENDENTE	12	5
114	120971	39	AFRODESCENDENTE	12	6
115	604365	32	AFRODESCENDENTE	12	2
116	806640	32	AFRODESCENDENTE	14	5
117	117404	22	AFRODESCENDENTE	17	7
118	3279794C	20	AFRODESCENDENTE	14	5
119	3234043H	23	AFRODESCENDENTE	13	5
120	31905038	25	AFRODESCENDENTE	12	12
121	13791651D	28	BRANCA	12	5
122	2420489E	26	BRANCA	14	6
123	3006999F	36	AFRODESCENDENTE	13	3
124	3006971I	30	AFRODESCENDENTE	16	14
125	2953518J	28	AFRODESCENDENTE	12	3
126	2967582B	20	AFRODESCENDENTE	12	8
127	2989857E	23	AFRODESCENDENTE	12	8

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
128	2988479G	20	AFRODESCENDENTE	14	6
129	2985509F	26	BRANCA	18	8
130	13670443D	24	AFRODESCENDENTE	12	4
131	13598714J	24	AFRODESCENDENTE	12	6
132	5033179C	24	AFRODESCENDENTE	16	3
133	13609830E	23	AFRODESCENDENTE	14	5
134	13440466E	23	BRANCA	13	5
135	3368743A	38	AFRODESCENDENTE	13	1
136	13560409A	32	AFRODESCENDENTE	16	\
137	6003575A	24	AFRODESCENDENTE	13	5
138	6055219I	19	AFRODESCENDENTE	13	4
139	13463127A	19	AFRODESCENDENTE	12	7
140	13655318J	30	AFRODESCENDENTE	13	5
141	13628345G	17	AFRODESCENDENTE	10	2
142	13436886C	31	AFRODESCENDENTE	9	2
143	2984636A	24	AFRODESCENDENTE	13	\
144	2978992E	20	AFRODESCENDENTE	16	4
145	2967956B	21	AFRODESCENDENTE	12	5
146	6074462H	23	BRANCA	11	13
147	3123926D	33	BRANCA	14	5
148	2061778I	33	AFRODESCENDENTE	14	5
149	2905539A	23	BRANCA	11	12
150	2910697K	28	BRANCA	13	15
151	2911806D	19	BRANCA	17	2
152	2915234A	23	BRANCA	16	1
153	77072764G	22	AFRODESCENDENTE	10	12
154	2915316A	25	AFRODESCENDENTE	13	9
155	2917432G	22	BRANCA	11	5
156	2920928B	27	BRANCA	13	\
157	2882309C	28	BRANCA	11	19
158	28839	34	AFRODESCENDENTE	13	\
159	2896870K	19	BRANCA	12	4
160	13942799B	32	BRANCA	14	\
161	13496750H	30	AFRODESCENDENTE	13	5
162	114218	20	AFRODESCENDENTE	14	\
163	114275	22	AFRODESCENDENTE	14	4
164	114407	25	BRANCA	12	4
165	114899	30	AFRODESCENDENTE	12	4
166	115104	26	BRANCA	13	4
167	115242	26	AFRODESCENDENTE	17	4

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
168	115495	25	AFRODESCENDENTE	11	4
169	115611	39	AFRODESCENDENTE	11	5
170	115774	20	AFRODESCENDENTE	11	\
171	115817	18	BRANCA	14	4
172	116127	22	AFRODESCENDENTE	14	5
173	13612000F	19	BRANCA	13	6
174	2789016I	21	AFRODESCENDENTE	14	7
175	2789868D	24	AFRODESCENDENTE	13	6
176	2782179H	28	AFRODESCENDENTE	14	16
177	2778106H	24	BRANCA	11	1
178	13925624G	25	BRANCA	15	10
179	2849205K	19	AFRODESCENDENTE	12	7
180	13937575A	21	AFRODESCENDENTE	12	2
181	3357622A	29	AFRODESCENDENTE	13	3
182	4082082E	23	AFRODESCENDENTE	13	5
183	2978925A	36	AFRODESCENDENTE	16	24
184	13855682B	27	AFRODESCENDENTE	13	7
185	13610402I	24	AFRODESCENDENTE	12	1
186	2811547J	26	BRANCA	13	13
187	3215354J	27	AFRODESCENDENTE	12	10
188	2327622E	30	AFRODESCENDENTE	12	19
189	13743593C	23	AFRODESCENDENTE	16	7
190	4076131C	32	AFRODESCENDENTE	13	13
191	13711904H	34	AFRODESCENDENTE	13	20
192	2810948I	23	BRANCA	14	10
193	13616366E	35	AFRODESCENDENTE	13	22
194	13799760	30	BRANCA	13	17
195	2808367E	31	BRANCA	10	14
196	116746	31	AFRODESCENDENTE	13	5
197	2800633B	24	BRANCA	15	4
198	2800594I	36	AFRODESCENDENTE	16	10
199	117940	22	AFRODESCENDENTE	16	6
200	117697	27	AFRODESCENDENTE	12	3
201	13532081I	39	AFRODESCENDENTE	11	20
202	13796249A	25	AFRODESCENDENTE	13	12
203	13890375D	36	BRANCA	12	14
204	2890888H	25	AFRODESCENDENTE	12	11
205	13916459B	18	AFRODESCENDENTE	11	7
206	3362208C	28	AFRODESCENDENTE	13	17
207	2532581H	33	BRANCA	14	15

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
208	13463127A	19	AFRODESCENDENTE	12	7
209	2690037D	38	BRANCA	12	11
210	117553	18	BRANCA	11	\
211	2621667H	24	BRANCA	12	12
212	2204571G	33	AFRODESCENDENTE	12	11
213	2206898E	24	AFRODESCENDENTE	11	13
214	27358204	17	BRANCA	11	1
215	27359721	19	BRANCA	11	9
216	55341754f	33	AFRODESCENDENTE	12	3
217	7045326C	25	AFRODESCENDENTE	14	6
218	4540153I	24	AFRODESCENDENTE	14	3
219	2664192G	39	AFRODESCENDENTE	10	3
220	2760731D	19	AFRODESCENDENTE	10	8
221	13973705J	30	AFRODESCENDENTE	11	8
222	2191790F	39	AFRODESCENDENTE	12	4
223	13973705J	20	BRANCA	9	2
224	2191790F	22	AFRODESCENDENTE	10	10
225	6019939A	27	AFRODESCENDENTE	12	9
226	3366441C	33	AFRODESCENDENTE	11	2
227	2659301H	25	AFRODESCENDENTE	14	11
228	13795391F	23	AFRODESCENDENTE	15	3
229	117502	17	BRANCA	13	\
230	117582	21	AFRODESCENDENTE	15	5
231	117772	27	AFRODESCENDENTE	13	\
232	117964	21	BRANCA	13	\
233	118166	26	AFRODESCENDENTE	12	\
234	118240	28	BRANCA	16	\
235	114214	24	AFRODESCENDENTE	11	\
236	114218	20	AFRODESCENDENTE	14	\
237	114275	22	AFRODESCENDENTE	14	4
238	114407	25	BRANCA	12	4
239	114899	30	AFRODESCENDENTE	12	4
240	115104	26	BRANCA	13	4
241	115242	26	AFRODESCENDENTE	17	4
242	115495	25	AFRODESCENDENTE	11	4
243	115611	39	AFRODESCENDENTE	11	5
244	115774	20	AFRODESCENDENTE	11	\
245	115817	18	BRANCA	14	4
246	116127	22	AFRODESCENDENTE	14	5

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
247	116746	31	AFRODESCENDENTE	13	5
248	117553	18	BRANCA	11	\
249	117502	17	BRANCA	13	\
250	117582	21	AFRODESCENDENTE	15	5
251	117772	27	AFRODESCENDENTE	13	\
252	117964	21	BRANCA	13	\
253	118166	26	AFRODESCENDENTE	12	\
254	118240	28	BRANCA	16	\
255	2201937A	33	AFRODESCENDENTE	11	2
256	2202758H	25	AFRODESCENDENTE	14	\
257	2200329I	23	AFRODESCENDENTE	15	3
258	2201360A	26	AFRODESCENDENTE	11	\
259	2201959D	28	AFRODESCENDENTE	17	5
260	2202229C	30	AFRODESCENDENTE	18	\
261	2202731J	29	AFRODESCENDENTE	14	2
262	2203765C	31	AFRODESCENDENTE	13	3
263	2203776J	28	BRANCA	12	3
264	2204051K	35	BRANCA	10	\
267	107206	30	AFRODESCENDENTE	13	3
268	107269	21	AFRODESCENDENTE	13	3
269	107321	20	AFRODESCENDENTE	12	3
270	107569	19	AFRODESCENDENTE	10	\
271	107740	16	AFRODESCENDENTE	13	\
272	107870	26	AFRODESCENDENTE	14	3
273	107896	26	AFRODESCENDENTE	16	3
274	107899	26	AFRODESCENDENTE	9	\
275	108176	14	AFRODESCENDENTE	13	\
276	108190	26	AFRODESCENDENTE	11	\
277	108231	34	AFRODESCENDENTE	15	\
278	105502	14	BRANCA	12	2
279	109189	32	AFRODESCENDENTE	12	\
280	110412	22	AFRODESCENDENTE	12	3
281	111083	19	AFRODESCENDENTE	14	5
282	111253	26	AFRODESCENDENTE	16	3
283	111348	26	AFRODESCENDENTE	15	4
284	111586	35	AFRODESCENDENTE	14	4
285	111714	27	AFRODESCENDENTE	13	4
286	112550	30	AFRODESCENDENTE	13	\
287	112811	19	AFRODESCENDENTE	10	4
288	112941	23	AFRODESCENDENTE	14	\

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
289	112982	26	AFRODESCENDENTE	12	\
290	107899	26	AFRODESCENDENTE	9	\
291	108176	14	AFRODESCENDENTE	13	\
292	108190	26	AFRODESCENDENTE	11	\
293	108231	34	AFRODESCENDENTE	15	\
294	105502	14	BRANCA	12	2
295	109189	32	AFRODESCENDENTE	12	\
296	110412	22	AFRODESCENDENTE	12	3
297	111083	19	AFRODESCENDENTE	14	5
298	111253	26	AFRODESCENDENTE	16	3
299	111348	26	AFRODESCENDENTE	15	4
300	111586	35	AFRODESCENDENTE	14	4
301	111714	27	AFRODESCENDENTE	13	4
302	112550	30	AFRODESCENDENTE	13	\
303	112811	19	AFRODESCENDENTE	10	4
304	112941	23	AFRODESCENDENTE	14	\
305	112982	26	AFRODESCENDENTE	12	\
306	107870	26	AFRODESCENDENTE	14	3
307	107896	26	AFRODESCENDENTE	16	3
308	107899	26	AFRODESCENDENTE	9	\
309	108176	14	AFRODESCENDENTE	13	\
310	2206808	28	AFRODESCENDENTE	10	18
311	2206950J	30	AFRODESCENDENTE	12	3
312	2207287F	27	AFRODESCENDENTE	12	15
313	2207380I	35	AFRODESCENDENTE	13	17
314	2207736A	27	AFRODESCENDENTE	13	3
315	2207797E	32	AFRODESCENDENTE	14	4
316	2207837H	16	AFRODESCENDENTE	11	5
317	2208214C	25	AFRODESCENDENTE	16	5
318	2210771B	27	AFRODESCENDENTE	14	5
319	2201937A	33	AFRODESCENDENTE	11	2
320	2202758H	25	AFRODESCENDENTE	14	\
321	2200329I	23	AFRODESCENDENTE	15	3
322	2201360A	26	AFRODESCENDENTE	11	\
323	2201959D	28	AFRODESCENDENTE	17	5
324	2202229C	30	AFRODESCENDENTE	18	\
325	2202731J	29	AFRODESCENDENTE	14	2
326	2203765C	31	AFRODESCENDENTE	13	3
327	2203776J	28	BRANCA	12	3
328	2204051K	35	BRANCA	10	\

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
329	2204676I	31	AFRODESCENDENTE	11	10
330	2205244I	20	BRANCA	12	8
331	2205687K	31	AFRODESCENDENTE	13	17
332	2206332E	30	AFRODESCENDENTE	12	18
333	2206705F	19	BRANCA	13	6
334	2206808	28	AFRODESCENDENTE	10	18
335	2206950J	30	AFRODESCENDENTE	12	3
336	2207287F	27	AFRODESCENDENTE	12	15
337	2207380I	35	AFRODESCENDENTE	13	17
338	2207736A	27	AFRODESCENDENTE	13	3
339	2207797E	32	AFRODESCENDENTE	14	4
340	2207837H	16	AFRODESCENDENTE	11	5
341	2208214C	25	AFRODESCENDENTE	16	5
342	2210771B	27	AFRODESCENDENTE	14	5
343	2210919D	34	AFRODESCENDENTE	14	10
344	2211560I	23	AFRODESCENDENTE	11	3
345	2212417E	26	AFRODESCENDENTE	13	3
346	2213922D	21	AFRODESCENDENTE	13	8
347	2215235E	25	AFRODESCENDENTE	9	16
348	2216744K	37	AFRODESCENDENTE	14	3
349	22185786	22	AFRODESCENDENTE	11	2
350	2218512I	21	AFRODESCENDENTE	12	9
451	2218560G	39	AFRODESCENDENTE	16	\
352	2219541G	24	AFRODESCENDENTE	13	\
353	2219859F	38	AFRODESCENDENTE	10	2
354	2221383B	19	AFRODESCENDENTE	13	3
355	2221545D	22	AFRODESCENDENTE	12	\
356	2247749G	37	AFRODESCENDENTE	13	24
357	2247732D	25	AFRODESCENDENTE	14	4
358	2251393C	23	AFRODESCENDENTE	16	8
359	2251400G	36	AFRODESCENDENTE	9	5
360	2252330H	32	AFRODESCENDENTE	13	19
361	2254890D	29	AFRODESCENDENTE	11	5
362	2274790G	39	BRANCA	15	2
363	2277812J	25	AFRODESCENDENTE	12	5
364	2278421H	33	AFRODESCENDENTE	12	4
365	2164165A	26	AFRODESCENDENTE	12	14
366	2165696B	25	AFRODESCENDENTE	14	3
367	2166237H	28	AFRODESCENDENTE	16	5
368	2141630C	39	AFRODESCENDENTE	14	3

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
368	2141630C	39	AFRODESCENDENTE	14	3
369	2300226I	37	AFRODESCENDENTE	13	24
370	2301686C	34	AFRODESCENDENTE	13	2
371	2302622I	30	AFRODESCENDENTE	10	5
372	2303054F	23	AFRODESCENDENTE	14	9
373	2107160H	33	AFRODESCENDENTE	12	10
374	2172324B	33	AFRODESCENDENTE	11	3
375	2173673D	33	AFRODESCENDENTE	14	\
376	2176492C	25	BRANCA	14	\
377	2176534D	22	AFRODESCENDENTE	12	10
378	21258171F	38	BRANCA	12	5
379	2130267C	23	AFRODESCENDENTE	13	\
380	2130496J	22	AFRODESCENDENTE	17	\
381	2132351I	25	AFRODESCENDENTE	11	14
382	21322926J	38	AFRODESCENDENTE	11	\
383	2132785D	19	BRANCA	11	2
384	2137530G	31	AFRODESCENDENTE	14	3
385	2147295J	17	AFRODESCENDENTE	14	\
386	2143468F	20	BRANCA	11	5
387	2132811A	29	AFRODESCENDENTE	13	\
388	2353441J	20	AFRODESCENDENTE	15	\
389	2355206D	26	BRANCA	13	13
390	2359006C	31	AFRODESCENDENTE	13	3
391	2364536D	27	AFRODESCENDENTE	16	7
392	2367973H	24	AFRODESCENDENTE	16	1
393	2368544E	30	AFRODESCENDENTE	13	9
394	2369056D	22	AFRODESCENDENTE	10	12
395	2373406E	21	AFRODESCENDENTE	12	5
396	2374460J	30	BRANCA	13	17
397	2450424J	26	AFRODESCENDENTE	13	9
398	2452287I	32	AFRODESCENDENTE	14	\
399	2201765B	21	AFRODESCENDENTE	13	\
400	2362781G	28	AFRODESCENDENTE	11	2
401	2411538G	24	AFRODESCENDENTE	12	9
402	2345386D	39	AFRODESCENDENTE	16	4
403	7000952A	32	AFRODESCENDENTE	13	4
404	5004587G	21	AFRODESCENDENTE	10	2
405	2176602K	27	AFRODESCENDENTE	13	3
406	2156344J	26	AFRODESCENDENTE	12	1
407	2131928C	26	AFRODESCENDENTE	10	1

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
408	2403476H	29	AFRODESCENDENTE	14	4
409	5018604G	31	AFRODESCENDENTE	16	\
410	2048284E	25	AFRODESCENDENTE	9	\
411	2431185J	18	AFRODESCENDENTE	13	\
412	2377297I	22	AFRODESCENDENTE	11	5
413	2090078K	39	BRANCA	15	\
414	2240382G	27	AFRODESCENDENTE	12	\
415	2330435C	28	AFRODESCENDENTE	12	4
416	2401067C	32	AFRODESCENDENTE	12	\
417	2390404J	26	AFRODESCENDENTE	14	3
418	5005754I	19	AFRODESCENDENTE	16	\
419	2111384C	31	AFRODESCENDENTE	15	5
420	2071380K	24	AFRODESCENDENTE	14	\
421	2300022J	27	AFRODESCENDENTE	13	24
422	2330669D	18	AFRODESCENDENTE	13	2
423	2460470D	29	AFRODESCENDENTE	10	\
424	2491995F	28	AFRODESCENDENTE	14	\
425	2495544F	21	AFRODESCENDENTE	12	10
426	2376099I	36	AFRODESCENDENTE	11	3
427	2320122E	34	AFRODESCENDENTE	14	5
428	2371444E	39	BRANCA	14	5
429	2377403J	23	AFRODESCENDENTE	12	5
430	2361998E	24	BRANCA	12	\
431	2172305G	22	AFRODESCENDENTE	13	7
432	2345436D	17	AFRODESCENDENTE	17	9
433	2339304E	18	AFRODESCENDENTE	11	14
434	2276259I	19	AFRODESCENDENTE	11	\
435	2380400I	38	BRANCA	11	\
436	2206898E	24	AFRODESCENDENTE	14	\
437	2161193A	36	AFRODESCENDENTE	14	3
438	2102850H	34	BRANCA	13	\
439	2196396H	22	BRANCA	11	5
440	2196368I	27	AFRODESCENDENTE	13	2
441	2294492E	25	AFRODESCENDENTE	15	5
442	2268072C	26	BRANCA	13	13
443	2250027D	30	AFRODESCENDENTE	13	3
444	2412765J	23	BRANCA	12	6
445	2361998E	24	AFRODESCENDENTE	16	7
437	2161193A	36	AFRODESCENDENTE	14	3
438	2102850H	34	BRANCA	13	\
439	2196396H	22	BRANCA	11	5

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
440	2196368I	27	AFRODESCENDENTE	13	2
441	2294492E	25	AFRODESCENDENTE	15	5
442	2268072C	26	BRANCA	13	13
443	2250027D	30	AFRODESCENDENTE	13	3
444	2412765J	23	BRANCA	12	6
445	2361998E	24	AFRODESCENDENTE	16	7
446	2737380J	37	AFRODESCENDENTE	16	\
447	2293869G	29	AFRODESCENDENTE	13	\
448	2257179C	26	AFRODESCENDENTE	10	5
449	2223123G	28	AFRODESCENDENTE	10	12
450	2260626H	28	AFRODESCENDENTE	12	5
451	2260757E	30	BRANCA	13	17
452	2206898E	24	AFRODESCENDENTE	13	9
453	2233520J	21	AFRODESCENDENTE	16	\
454	2202812K	20	AFRODESCENDENTE	14	4
455	2091446A	31	AFRODESCENDENTE	10	18
456	9019	30	AFRODESCENDENTE	12	\
457	10560	30	AFRODESCENDENTE	11	4
458	10802	32	AFRODESCENDENTE	12	4
459	11481	19	AFRODESCENDENTE	16	\
460	12091	26	AFRODESCENDENTE	16	4
461	12130	30	AFRODESCENDENTE	13	\
462	12210	28	AFRODESCENDENTE	10	5
463	12360	22	AFRODESCENDENTE	13	7
464	12774	27	AFRODESCENDENTE	13	3
465	12854	23	AFRODESCENDENTE	12	11
466	13721	32	AFRODESCENDENTE	10	3
467	13828	23	AFRODESCENDENTE	13	3
468	13859	20	AFRODESCENDENTE	14	3
469	14469	39	AFRODESCENDENTE	16	3
470	14602	18	AFRODESCENDENTE	9	11
471	15090	17	AFRODESCENDENTE	13	4
472	15108	21	AFRODESCENDENTE	11	3
473	15198	30	AFRODESCENDENTE	15	3
474	15176	30	BRANCA	12	3
475	15591	32	AFRODESCENDENTE	12	3
476	15611	19	AFRODESCENDENTE	12	7
477	15806	26	AFRODESCENDENTE	14	3
478	16385	30	AFRODESCENDENTE	16	3
479	16564	28	AFRODESCENDENTE	15	3
480	16616	22	AFRODESCENDENTE	14	2

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
481	17129	27	AFRODESCENDENTE	13	2
482	17764	23	AFRODESCENDENTE	13	2
483	18562	32	AFRODESCENDENTE	10	\
484	18965	23	AFRODESCENDENTE	14	2
485	18984	20	AFRODESCENDENTE	12	2
486	19196	39	AFRODESCENDENTE	11	\
487	19744	18	AFRODESCENDENTE	14	4
488	19832	17	AFRODESCENDENTE	14	2
489	20277	21	BRANCA	12	\
490	20293	19	AFRODESCENDENTE	12	2
491	20482	26	BRANCA	13	3
492	20517	30	AFRODESCENDENTE	17	3
493	20664	28	AFRODESCENDENTE	11	3
494	20696	22	AFRODESCENDENTE	11	3
495	20987	27	AFRODESCENDENTE	11	3
496	20988	23	BRANCA	14	3
497	21050	32	AFRODESCENDENTE	14	3
498	21349	23	AFRODESCENDENTE	13	3
499	21418	20	BRANCA	11	9
500	21447	39	BRANCA	13	1
501	21500	18	AFRODESCENDENTE	15	3
502	21528	17	AFRODESCENDENTE	13	4
503	21743	21	BRANCA	13	\
504	21942	31	AFRODESCENDENTE	12	3
505	22114	20	BRANCA	16	4
506	23062	21	AFRODESCENDENTE	16	3
507	23041	28	AFRODESCENDENTE	13	3
508	102600	25	AFRODESCENDENTE	10	\
509	103423	16	AFRODESCENDENTE	10	\
510	103579	33	AFRODESCENDENTE	12	\
511	103677	29	AFRODESCENDENTE	13	\
512	103728	18	BRANCA	13	5
513	104003	24	AFRODESCENDENTE	16	\
514	104641	23	AFRODESCENDENTE	14	\
515	104840	32	AFRODESCENDENTE	10	\
516	105303	32	AFRODESCENDENTE	13	\
517	105783	23	AFRODESCENDENTE	14	3
518	105876	17	AFRODESCENDENTE	12	\
519	106028	23	AFRODESCENDENTE	11	\

Continua

Continuação Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
520	106309	24	AFRODESCENDENTE	12	\
521	106385	23	AFRODESCENDENTE	16	3
522	106853	22	AFRODESCENDENTE	16	\
523	107081	24	AFRODESCENDENTE	13	\
524	107178	32	AFRODESCENDENTE	10	3
525	107206	30	AFRODESCENDENTE	13	3
526	107269	21	AFRODESCENDENTE	13	3
527	107321	20	AFRODESCENDENTE	12	3
528	107569	19	AFRODESCENDENTE	10	\
529	107740	16	AFRODESCENDENTE	13	\
530	107870	26	AFRODESCENDENTE	14	3
531	107896	26	AFRODESCENDENTE	16	3
532	107899	26	AFRODESCENDENTE	9	\
533	108176	14	AFRODESCENDENTE	13	\
534	108190	26	AFRODESCENDENTE	11	\
535	108231	34	AFRODESCENDENTE	15	\
536	105502	14	BRANCA	12	2
537	109189	32	AFRODESCENDENTE	12	\
538	110412	22	AFRODESCENDENTE	12	3
539	111083	19	AFRODESCENDENTE	14	5
540	111253	26	AFRODESCENDENTE	16	3
541	111348	26	AFRODESCENDENTE	15	4
542	111586	35	AFRODESCENDENTE	14	4
543	111714	27	AFRODESCENDENTE	13	4
544	112550	30	AFRODESCENDENTE	13	\
545	112811	19	AFRODESCENDENTE	10	4
546	112941	23	AFRODESCENDENTE	14	\
547	112982	26	AFRODESCENDENTE	12	\
548	2782179H	28	AFRODESCENDENTE	16	14
549	2778106H	24	BRANCA	1	11
550	13925624G	25	BRANCA	10	17
551	2849205K	19	AFRODESCENDENTE	7	12
552	13937575A	21	AFRODESCENDENTE	2	12
553	3357622A	29	AFRODESCENDENTE	3	13
554	4082082E	23	AFRODESCENDENTE	5	13
555	2978925A	36	AFRODESCENDENTE	24	16
556	13855682B	27	AFRODESCENDENTE	7	13
557	13610402I	24	AFRODESCENDENTE	0,5	12
558	2811547J	26	BRANCA	13	13
559	3215354J	27	AFRODESCENDENTE	28	12

Continua

Conclusão Anexo B

Nº	PRONTUÁRIO	IDADE	ETNIA	MENARCA	TEMPO DE IRREGULARIDADE MENSTRUAL (ANOS)
560	2327622E	30	AFRODESCENDENTE	19	12
561	13743593C	23	AFRODESCENDENTE	7	16
562	4076131C	32	AFRODESCENDENTE	13	12
563	13711904H	34	AFRODESCENDENTE	20	13
564	2810948I	23	BRANCA	10	14
565	13616366E	35	AFRODESCENDENTE	22	13
566	13799760	30	BRANCA	17	13

N⁰ = identificação numérica das pacientes; \ = dado não coletado

ANEXO C

DOSAGENS HORMONAIS
(Laboratório Central do Hospital das Clínicas - FMUSP)

DOSAGENS HORMONAIS	VALOR DE REFÊRENCIA/ UNIDADE	MÉTODO	MARCA/ MODELO
Insulina	até 25 µU/ mL	Imunofluorométrico	AutoDELFIA [®] *
Estradiol	22 a 215 pg/ mL	Fluoroimunoensaio	AutoDELFIA [®] *
17 -OHP	Fase folicular	Radioimunoensaio	Diagnostic Systems Lab Inc [®]
	0,4 a 1,0 ng/mL		
	Fase lútea		
	1,3 a 4,3 ng/mL		
Progesterona	Fase folicular	Imunofluorométrico	AutoDELFIA [®] *
	0,4 a 1,1 ng/mL		
	Fase lútea		
	3,6 a 21,7 ng/mL		
PRL	2,0 a 15,0 ng/mL	Imunofluorométrico	AutoDELFIA [®] *
TSH	0,4 a 4,5 µU/ mL	Imunofluorométrico	AutoDELFIA [®] *
T4L	0,7 a 1,5 ng/dL	Fluoroimunoensaio	AutoDELFIA [®] *
Androstenediona	Até 2,9 ng/mL	Quimioimunoensaio IM	IMMULITE [®] 2000 Siemens
Gonadotrofinasurinarias/ 24 horas	Fase folicular	Radioimunoensaio	AutoDELFIA [®] *
	2 a 24 UI/ 24h		
	Fase lútea		
	2 a 22 UI/24h		
17- KS /urina de 24 horas	5 a 15 mg/24 h	Drekter	Espectrofotômetro
17-OH / urina de 24 horas	9 a 24 mg/24 h	Norymberski	AutoDELFIA [®] *

* 1235 Automatic Immunoassay System Perkin Elmer-Wallac

ANEXO D

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FENÓTIPOS

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
1	J	0	0	1	1
2	A	1	1	1	1
3	A	1	1	1	1
4	J	0	0	1	1
5	A	1	1	1	1
6	J	0	0	1	1
7	A	1	1	1	1
8	J	0	0	1	1
9	A	1	1	1	1
10	A	1	1	1	1
11	J	0	0	1	1
12	A	1	1	1	1
13	A	1	1	1	1
14	A	1	1	1	1
15	A	1	1	1	1
16	J	0	0	1	1
17	J	0	0	1	1
18	A	1	1	1	1
19	J	0	0	1	1
20	J	0	0	1	1
21	A	1	1	1	1
22	A	1	1	1	1
23	J	0	0	1	1
24	J	0	0	1	1
25	J	0	0	1	1
26	A	1	1	1	1
27	G	1	1	0	1
28	G	1	1	0	1
29	J	0	0	1	1
30	G	1	1	0	1
31	A	1	1	1	1
32	F	0	1	1	0
33	J	0	0	1	1
34	A	1	1	1	1
35	J	0	0	1	1
36	A	1	1	1	1
37	A	1	1	1	1
38	A	1	1	1	1
39	A	1	1	1	1
40	A	1	1	1	1
41	A	1	1	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
42	J	0	0	1	1
43	A	1	1	1	1
44	A	1	1	1	1
45	A	1	1	1	1
46	A	1	1	1	1
47	J	0	0	1	1
48	J	0	0	1	1
49	J	0	0	1	1
50	A	1	1	1	1
51	A	1	1	1	1
52	A	1	1	1	1
53	J	0	0	1	1
54	A	1	1	1	1
55	A	1	1	1	1
56	A	1	1	1	1
57	J	0	0	1	1
58	A	1	1	1	1
59	A	1	1	1	1
60	A	1	1	1	1
61	J	0	0	1	1
62	A	1	1	1	1
63	J	0	0	1	1
64	J	0	0	1	1
65	J	0	0	1	1
66	A	1	1	1	1
67	A	1	1	1	1
68	A	1	1	1	1
69	A	1	1	1	1
70	J	0	0	1	1
71	J	0	0	1	1
72	A	1	1	1	1
73	A	1	1	1	1
74	F	0	1	1	0
75	J	0	0	1	1
76	J	0	0	1	1
77	A	1	1	1	1
78	J	0	0	1	1
79	A	1	1	1	1
80	A	1	1	1	1
81	J	0	0	1	1
82	C	1	0	1	1
84	A	1	1	1	1
85	A	1	1	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
86	A	1	1	1	1
87	F	0	1	1	0
88	G	1	1	0	1
89	G	1	1	0	1
90	A	1	1	1	1
91	J	0	0	1	1
92	A	1	1	1	1
93	J	0	0	1	1
94	A	1	1	1	1
95	J	0	0	1	1
96	J	0	0	1	1
97	A	1	1	1	1
98	A	1	1	1	1
99	A	1	1	1	1
100	A	1	1	1	1
101	C	1	0	1	1
102	A	1	1	1	1
103	A	1	1	1	1
104	J	0	0	1	1
105	J	0	0	1	1
106	C	1	0	1	1
107	A	1	1	1	1
108	C	1	0	1	1
109	J	0	0	1	1
110	A	1	1	1	1
111	A	1	1	1	1
112	A	1	1	1	1
113	J	0	0	1	1
114	A	1	1	1	1
115	J	0	0	1	1
116	C	1	0	1	1
117	A	1	1	1	1
118	A	1	1	1	1
119	A	1	1	1	1
120	J	0	0	1	1
121	J	0	0	1	1
122	J	0	0	1	1
123	J	0	0	1	1
124	A	1	1	1	1
125	J	0	0	1	1
126	I	1	0	0	1
127	A	1	1	1	1
128	C	1	0	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
129	J	0	0	1	1
130	J	0	0	1	1
131	J	0	0	1	1
132	A	1	1	1	1
133	J	0	0	1	1
134	J	0	0	0	1
135	J	0	0	1	1
136	J	0	0	1	1
137	A	1	1	1	1
138	A	1	1	1	1
139	A	1	1	1	1
140	A	1	1	1	1
141	J	0	0	1	1
142	J	0	0	1	1
143	C	1	0	1	1
144	J	0	0	1	1
145	J	0	0	1	1
146	A	1	1	1	1
147	J	0	0	0	1
148	A	1	1	1	1
149	J	0	0	0	1
150	J	0	0	1	1
151	G	1	1	0	1
152	A	1	1	1	1
153	J	0	0	0	1
154	J	0	0	1	1
155	A	1	1	1	1
156	J	0	0	1	1
157	D	1	0	1	0
158	A	1	1	1	1
159	J	0	0	1	1
160	A	1	1	1	1
161	A	1	1	1	1
161	J	0	0	1	1
163	J	0	0	1	1
164	J	0	0	1	1
165	A	1	1	1	1
166	J	0	0	1	1
167	J	0	0	1	1
168	A	1	1	1	1
169	J	0	0	1	1
170	J	0	0	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
171	A	1	1	1	1
172	J	0	0	1	1
173	A	1	1	1	1
174	J	0	0	1	1
175	A	1	1	1	1
176	A	1	1	1	1
177	J	0	0	1	1
178	C	1	0	1	1
179	J	0	0	1	1
180	J	0	0	1	1
181	J	0	0	1	1
182	J	0	0	1	1
183	J	0	0	1	1
184	J	0	0	1	1
185	A	1	1	1	1
186	J	0	0	1	1
187	J	0	0	1	1
188	J	0	0	1	1
189	J	0	0	1	1
190	J	0	0	1	1
191	C	1	0	1	1
192	J	0	0	1	1
193	J	0	0	1	1
194	A	1	1	1	1
195	A	1	1	1	1
196	A	1	1	1	1
197	J	0	0	1	1
198	A	1	1	1	1
199	J	0	0	1	1
200	J	0	0	1	1
201	J	0	0	1	1
202	J	0	0	1	1
203	A	1	1	1	1
204	A	1	1	1	1
205	A	1	1	1	1
206	A	1	1	1	1
207	F	0	1	1	0
208	C	1	0	1	1
209	C	1	0	1	1
210	J	0	0	1	1
211	A	1	1	1	1
212	J	0	0	1	1
213	J	0	0	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
214	A	1	1	1	1
215	J	0	0	1	1
216	A	1	1	1	1
217	J	0	0	1	1
218	A	1	1	1	1
219	J	0	0	1	1
220	A	1	1	1	1
221	J	0	0	1	1
222	G	1	1	0	1
223	J	0	0	1	1
224	J	0	0	1	1
225	J	0	0	1	1
226	J	0	0	1	1
227	J	0	0	1	1
228	J	0	0	1	1
229	A	1	1	1	1
230	A	1	1	1	1
231	E	0	1	1	1
232	E	0	1	1	1
233	G	1	1	0	1
234	A	1	1	1	1
235	E	0	1	1	1
236	G	1	1	0	1
237	E	0	1	1	1
238	E	0	1	1	1
239	F	0	1	1	0
240	E	0	1	1	1
241	A	1	1	1	1
242	A	1	1	1	1
243	A	1	1	1	1
244	G	1	1	0	1
245	E	0	1	1	1
246	A	1	1	1	1
247	E	0	1	1	1
248	E	0	1	0	1
249	A	1	1	1	1
250	F	0	1	1	0
251	E	0	1	1	1
252	E	0	1	1	1
253	E	0	1	0	1
254	F	0	1	1	0
255	E	0	1	1	1
256	E	0	1	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
257	A	1	1	1	1
258	E	0	1	1	1
259	C	1	0	1	1
260	A	1	1	1	1
261	A	1	1	1	1
262	E	0	1	1	1
263	A	1	1	1	1
264	E	0	1	1	1
267	E	0	1	1	1
268	A	1	1	1	1
269	F	0	1	1	0
270	E	0	1	1	1
271	A	1	1	1	1
272	E	0	1	1	1
273	E	0	1	1	1
274	E	0	1	1	1
275	E	0	1	1	1
276	E	0	1	1	1
277	E	0	1	1	1
278	E	0	1	1	1
279	E	0	1	1	1
280	E	0	1	1	1
281	A	1	1	1	1
282	A	1	1	1	1
283	E	0	1	1	1
284	E	0	1	1	1
285	E	0	1	1	1
286	A	1	1	1	1
287	E	0	1	1	1
288	E	0	1	1	1
289	E	0	1	1	1
290	E	0	1	1	1
291	E	0	1	1	1
292	E	0	1	1	1
293	F	0	1	1	0
294	F	0	1	1	0
295	A	1	1	1	1
296	E	0	1	1	1
297	A	1	1	1	1
298	A	1	1	1	1
299	E	0	1	1	1
300	E	0	1	1	1
301	E	0	1	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
302	A	1	1	1	1
303	A	1	1	1	1
304	A	1	1	1	1
305	A	1	1	1	1
306	A	1	1	1	1
307	E	0	1	1	1
308	E	0	1	1	1
309	A	1	1	1	1
310	G	1	1	0	1
311	F	0	1	1	0
312	G	1	1	0	1
313	F	0	1	1	0
314	G	1	1	0	1
315	A	1	1	1	1
316	F	0	1	1	0
317	D	1	0	1	0
318	G	1	1	0	1
319	F	0	1	1	0
320	F	0	1	1	0
321	F	0	1	1	0
322	F	0	1	1	0
323	F	0	1	1	0
324	F	0	1	1	0
325	F	0	1	1	0
326	E	0	1	1	1
327	F	0	1	1	0
328	F	0	1	1	0
329	E	0	1	1	1
330	F	0	1	1	0
331	F	0	1	1	0
332	F	0	1	1	0
333	E	0	1	1	1
334	F	0	1	1	0
335	F	0	1	1	0
336	F	0	1	1	0
337	E	0	1	1	1
338	F	0	1	1	0
339	H	0	1	0	1
340	H	0	1	0	1
341	G	1	1	0	1
342	H	0	1	0	1
343	F	0	1	1	0
344	F	0	1	1	0

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
345	H	0	1	0	1
346	F	0	1	1	0
347	F	0	1	1	0
348	A	1	1	1	1
349	F	0	1	1	0
350	F	0	1	1	0
451	F	0	1	1	0
352	E	0	1	1	1
353	F	0	1	1	0
354	F	0	1	1	0
355	F	0	1	1	0
356	F	0	1	1	0
357	F	0	1	1	0
358	F	0	1	1	0
359	F	0	1	1	0
360	B	1	1	1	0
361	B	1	1	1	0
362	B	1	1	1	0
363	E	0	1	1	1
364	F	0	1	1	0
365	E	0	1	0	1
366	G	1	1	0	1
367	F	0	1	1	0
368	B	1	1	1	0
369	H	0	1	0	1
370	G	1	1	0	1
371	B	1	1	1	0
372	H	0	1	0	1
373	F	0	1	1	0
374	B	1	1	1	0
375	G	1	1	0	1
376	B	1	1	1	0
377	H	0	1	0	1
378	H	0	1	0	1
379	B	1	1	1	0
380	B	1	1	1	0
381	B	1	1	1	0
382	F	0	1	1	0
383	B	1	1	1	0
384	B	1	1	1	0
385	B	1	1	1	0
386	B	1	1	1	0
387	E	0	1	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
388	H	0	1	0	1
389	H	0	1	0	1
390	B	1	1	1	0
391	A	1	1	1	1
392	E	0	1	1	1
393	B	1	1	1	0
394	A	1	1	1	1
395	E	0	1	1	1
396	A	1	1	1	1
397	A	1	1	1	1
398	B	1	1	1	0
399	H	0	1	0	1
400	G	1	1	0	1
401	G	1	1	0	1
402	A	1	1	1	1
403	G	1	1	0	1
404	H	0	1	0	1
405	B	1	1	1	0
406	G	1	1	0	1
407	B	1	1	1	0
408	G	1	1	0	1
409	F	0	1	1	0
410	G	1	1	0	1
411	A	1	1	1	1
412	A	1	1	1	1
413	G	1	1	0	1
414	H	0	1	0	1
415	E	0	1	1	1
416	B	1	1	1	0
417	A	1	1	1	1
418	F	0	1	1	0
419	B	1	1	1	0
420	G	1	1	0	1
421	A	1	1	1	1
422	B	1	1	1	0
423	A	1	1	1	1
424	G	1	1	0	1
425	G	1	1	0	1
426	G	1	1	0	1
427	F	0	1	1	0
428	G	1	1	0	1
429	A	1	1	1	1
430	A	1	1	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
431	E	0	1	1	1
432	A	1	1	1	1
433	B	1	1	1	0
434	F	0	1	1	0
435	A	1	1	1	1
436	G	1	1	0	1
437	G	1	1	0	1
438	F	0	1	1	0
439	B	1	1	1	0
440	B	1	1	1	0
441	B	1	1	1	0
442	E	0	1	1	1
443	G	1	1	0	1
444	B	1	1	1	0
445	A	1	1	1	1
446	H	0	1	0	1
447	E	0	1	1	1
448	E	0	1	1	1
449	G	1	1	0	1
450	E	0	1	1	1
451	E	0	1	1	1
452	E	0	1	1	1
453	E	0	1	1	1
454	B	1	1	1	0
455	A	1	1	1	1
456	F	0	1	1	0
457	A	1	1	1	1
458	E	0	1	1	1
459	A	1	1	1	1
460	E	0	1	1	1
461	E	0	1	1	1
462	B	1	1	1	0
463	E	0	1	1	1
464	E	0	1	1	1
465	A	1	1	1	1
466	E	0	1	1	1
467	E	0	1	1	1
468	E	0	1	1	1
469	E	0	1	1	1
470	A	1	1	1	1
471	A	1	1	1	1
472	A	1	1	1	1
473	B	1	1	1	0

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
474	A	1	1	1	1
475	E	0	1	1	1
476	A	1	1	1	1
477	E	0	1	1	1
478	A	1	1	1	1
479	E	0	1	1	1
480	A	1	1	1	1
481	A	1	1	1	1
482	A	1	1	1	1
483	A	1	1	1	1
484	A	1	1	1	1
485	E	0	1	1	1
486	A	1	1	1	1
487	A	1	1	1	1
488	E	0	1	1	1
489	B	1	1	1	0
490	B	1	1	1	0
491	A	1	1	1	1
492	A	1	1	1	1
493	A	1	1	1	1
494	A	1	1	1	1
495	A	1	1	1	1
496	E	0	1	1	1
497	A	1	1	1	1
498	B	1	1	1	0
499	B	1	1	1	0
500	A	1	1	1	1
501	A	1	1	1	1
502	E	0	1	1	1
503	E	0	1	1	1
504	A	1	1	1	1
505	F	0	1	1	0
506	E	0	1	1	1
507	F	0	1	1	0
508	F	0	1	1	0
509	B	1	1	1	0
510	A	1	1	1	1
511	F	0	1	1	0
512	E	0	1	1	1
513	F	0	1	1	0
514	E	0	1	1	1
515	E	0	1	1	1
516	E	0	1	1	1

Continua

Continuação Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
517	A	1	1	1	1
518	B	1	1	1	0
519	A	1	1	1	1
520	A	1	1	1	1
521	E	0	1	1	1
522	B	1	1	1	0
523	A	1	1	1	1
524	A	1	1	1	1
525	B	1	1	1	0
526	B	1	1	1	0
527	A	1	1	1	1
528	B	1	1	1	0
529	B	1	1	1	0
530	A	1	1	1	1
531	B	1	1	1	0
532	A	1	1	1	1
533	B	1	1	1	0
534	A	1	1	1	1
535	B	1	1	1	0
536	B	1	1	1	0
537	B	1	1	1	0
538	A	1	1	1	1
539	B	1	1	1	0
540	F	0	1	1	0
541	A	1	1	1	1
542	B	1	1	1	0
543	A	1	1	1	1
544	F	0	1	1	0
545	A	1	1	1	1
546	A	1	1	1	1
547	B	1	1	1	0
548	A	1	1	1	1
549	F	0	1	1	0
550	B	1	1	1	0
551	F	0	1	1	0
552	A	1	1	1	1
553	F	0	1	1	0
554	B	1	1	1	0
555	B	1	1	1	0
556	F	0	1	1	0
557	B	1	1	1	0
558	A	1	1	1	1
559	A	1	1	1	1

Continua

Conclusão Anexo D

Nº	FENÓTIPO	HIPERANDRO- GENEMIA	HIRSUTISMO	OLIGOANO- VULAÇÃO	OP
560	F	0	1	1	0
561	A	1	1	1	1
562	A	1	1	1	1
563	A	1	1	1	1
564	E	0	1	1	1
565	A	1	1	1	1
566	F	0	1	1	0

Nº = identificação numérica das pacientes; OP = ovários policísticos; 1 = presente; 0 = ausente

ANEXO E
SÍNDROME METABÓLICA

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
1	105	66	82	98	36	117	0
2	131	75	88	120	42	102	1
3	105	68	91	98	55	78	0
4	114	82	94	72	76	55	0
5	120	70	91	125	30	154	1
6	137	77	66	107	34	69	1
7	120	80	105	115	34	101	1
8	105	65	106	92	37	216	1
9	160	98	113	112	48	167	1
10	122	85	103	115	28	238	1
11	110	66	79	98	69	90	0
12	90	60	80	83	67	133	0
13	110	90	94	86	52	64	0
14	114	73	92	118	80	130	0
15	111	91	87	94	68	84	0
16	130	80	92	72	67	45	0
17	140	88	94	104	45	212	1
18	140	90	100	139	39	299	1
19	105	73	93	88	58	73	0
20	124	74	82	94	58	56	0
21	140	90	100	119	49	79	1
22	120	69	89	94	25	110	0
23	124	70	87	94	45	78	0
24	120	80	90	89	76	78	0
25	120	80	104	89	80	127	0
26	120	70	99	89	45	98	0
27	120	80	78	89	67	76	0
28	120	80	84	89	59	65	0
29	120	80	66	89	76	76	0
30	120	80	98	89	76	78	0
31	120	80	88	89	45	150	1
32	120	80	87	89	48	100	0
33	100	60	78	70	80	89	0
34	110	70	87	68	57	87	0
35	130	80	89	89	36	88	1

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
36	120	80	79	89	48	101	0
37	110	70	86	89	80	83	0
38	120	80	78	89	49	79	0
39	120	80	76	60	54	86	0
40	110	70	78	70	40	75	0
41	120	80	79	80	38	69	0
42	100	60	75	60	42	78	0
43	120	80	98	89	45	98	0
44	130	70	80	89	45	76	1
45	130	80	90	89	37	65	1
46	120	80	93	89	50	76	0
47	120	80	94	89	80	78	0
48	120	80	94	115	80	89	0
49	120	80	99	85	45	87	0
50	120	80	69	62	48	86	0
51	120	80	85	60	76	75	0
52	120	80	80	88	45	147	0
53	90	60	82	85	68	78	0
54	120	80	89	70	48	98	0
55	120	80	78	70	45	76	0
56	120	80	84	70	67	65	0
57	120	80	66	88	80	76	0
58	120	80	78	70	39	78	0
59	120	80	87	88	80	89	0
60	120	80	76	70	67	87	0
61	120	80	78	70	59	86	0
62	120	80	75	100	76	75	0
63	120	80	69	88	80	88	0
64	120	80	85	88	80	101	0
65	120	80	82	88	45	83	0
66	120	80	89	88	48	79	0
67	120	80	90	70	67	69	0
68	120	80	93	88	39	99	0
69	120	80	94	88	67	101	0
70	120	80	99	88	59	83	0
71	120	80	80	100	76	79	0
72	120	80	76	88	48	69	0
73	120	80	112	88	40	99	0
74	120	80	90	100	76	78	0
75	120	80	99	89	76	98	0

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
76	120	80	98	100	68	76	0
77	120	80	88	72	48	65	0
78	120	80	87	100	45	76	0
79	120	80	89	100	45	78	0
80	120	80	86	65	76	89	0
81	120	80	78	70	68	87	0
82	120	80	79	100	48	86	0
84	120	80	98	80	45	75	0
85	120	80	90	62	76	78	0
86	120	80	93	100	68	98	0
87	100	60	94	85	48	76	0
88	110	80	99	85	45	65	0
89	120	80	80	105	67	76	0
90	110	78	81	83	55	78	0
91	120	80	90	105	45	89	0
92	130	80	99	80	57	87	0
93	120	80	98	109	40	86	0
94	120	80	88	88	40	75	0
95	141	88	87	79	73	148	0
96	120	80	89	105	76	109	0
97	120	80	86	105	67	65	0
98	120	80	78	105	61	98	0
99	120	80	79	90	67	72	0
100	130	90	98	91	59	65	0
101	100	70	90	90	76	65	0
102	120	80	93	73	67	76	0
103	100	70	94	85	76	54	0
104	100	70	99	85	48	56	0
105	100	70	80	88	40	86	0
106	100	70	100	85	76	65	0
107	120	80	104	88	45	130	0
108	100	70	84	85	67	69	0
109	110	60	77	82	65	98	0
110	110	60	85	88	42	76	0
111	130	80	93	60	42	65	0
112	130	70	93	114	39	76	1
113	110	60	100	78	57	78	0
114	130	70	73	85	56	89	0
115	120	90	100	88	49	87	1
116	90	60	78	65	67	61	0

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
117	110	80	84	105	59	75	0
118	130	70	66	65	76	42	0
119	90	60	78	85	67	78	0
120	150	80	104	101	76	98	1
121	120	100	76	99	48	76	1
122	110	60	78	90	69	65	0
123	131	77	69	98	66	78	0
124	110	70	85	85	90	89	0
125	100	70	82	85	57	87	0
126	130	80	89	74	61	86	0
127	142	87	126	100	38	75	1
128	120	80	91	89	56	69	0
129	122	64	72	66	51	103	0
130	120	70	87	78	53	54	0
131	130	90	89	108	57	417	1
132	143	88	92	76	70	76	0
133	140	90	119	109	59	84	1
134	100	60	78	66	55	56	0
135	90	60	69	65	67	78	0
136	160	90	84	90	59	98	0
137	124	89	66	107	76	76	0
138	100	67	78	83	67	65	0
139	96	69	87	85	76	76	0
140	120	80	76	103	48	78	0
141	120	90	78	87	67	89	0
142	120	70	75	85	76	87	0
143	110	70	69	85	67	86	0
144	108	68	85	107	61	75	0
145	100	70	82	65	67	78	0
146	120	70	89	115	76	98	0
147	120	90	94	65	67	76	0
148	150	90	101	117	49	65	1
149	100	60	98	96	58	76	0
150	80	50	92	93	67	78	0
151	84	55	90	77	42	89	0
152	130	90	84	108	57	150	1
153	100	60	66	66	55	86	0
154	90	60	78	65	67	75	0
155	120	90	87	82	59	60	0
156	160	90	76	90	76	157	1

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
157	90	70	78	85	67	61	0
158	110	80	69	105	48	76	0
159	130	70	85	65	55	54	0
160	150	110	82	89	40	56	1
161	90	60	89	85	42	65	0
161	150	80	78	101	45	69	1
163	120	100	95	115	67	61	0
164	112	61	87	80	44	78	0
165	140	80	103	104	34	118	1
166	120	85	99	104	76	65	0
167	120	70	91	103	37	76	0
168	100	80	97	104	47	54	0
169	81	50	92	83	41	56	0
170	120	80	92	93	67	65	0
171	120	80	91	95	49	69	0
172	102	59	86	111	50	61	0
173	110	70	76	85	38	78	0
174	100	60	83	82	58	60	0
175	123	81	72	102	32	153	1
176	100	62	88	90	42	82	0
177	110	70	80	65	59	65	0
178	95	61	97	85	76	76	0
179	120	70	85	75	67	54	0
180	124	74	97	83	63	56	0
181	131	74	91	100	42	65	1
182	102	67	82	85	41	69	0
183	100	60	98	85	42	61	0
184	120	60	87	101	39	78	0
185	100	60	107	78	63	65	0
186	160	110	92	95	38	231	1
187	90	60	93	92	56	76	0
188	120	80	89	87	38	150	0
189	100	70	91	85	54	156	0
190	90	60	86	85	76	65	0
191	90	60	110	85	48	76	0
192	107	55	99	85	76	54	0
193	114	74	88	102	61	56	0
194	135	91	78	117	27	65	1
195	110	70	74	111	39	69	0
196	95	60	80	113	42	61	0

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
197	110	60	84	85	37	78	0
198	100	60	89	79	49	158	0
199	120	70	87	78	53	54	0
200	90	70	95	85	42	77	0
201	90	70	78	61	67	65	0
202	130	90	84	76	67	76	0
203	100	80	66	98	45	54	0
204	110	72	78	108	32	56	0
205	110	70	87	77	44	65	0
206	110	90	76	87	67	69	0
207	85	60	78	91	76	61	0
208	80	58	75	104	67	78	0
209	110	60	69	85	35	110	0
210	100	61	85	99	66	69	0
211	150	90	82	120	46	135	1
212	120	70	89	93	48	104	0
213	129	80	115	88	44	124	0
214	120	70	97	74	42	55	0
215	100	60	76	65	38	157	0
216	149	86	105	113	28	1209	1
217	130	90	98	120	44	161	1
218	120	80	93	84	71	98	0
219	100	60	84	88	70	95	0
220	120	70	83	74	46	102	0
221	120	80	89	65	48	59	0
222	140	90	96	92	37	45	1
223	97	64	90	88	32	65	0
224	100	70	99	74	78	80	0
225	130	90	69	74	67	65	0
226	110	80	98	91	45	76	0
227	110	80	90	65	57	54	0
228	110	80	78	89	48	56	0
229	136	76	75	101	54	65	0
230	100	60	89	68	67	69	0
231	120	70	76	89	72	61	0
232	110	70	76	102	56	78	0
233	98	72	98	92	44	161	1
234	140	80	93	115	49	68	1
235	120	80	85	104	72	56	0
236	90	60	92	82	70	83	0

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
237	110	70	86	102	63	82	0
238	120	80	84	74	55	71	0
239	110	70	69	74	60	60	0
240	100	70	98	90	53	74	0
241	120	80	90	77	44	161	0
242	130	80	78	89	58	150	1
243	100	50	75	79	79	97	0
244	110	80	86	88	60	136	0
245	100	60	76	69	38	157	0
246	130	70	104	88	51	163	1
247	100	70	98	74	40	69	0
248	144	89	84	74	42	115	0
249	90	70	89	104	42	65	0
250	104	69	80	104	58	76	0
251	120	80	88	76	78	54	0
252	100	70	81	104	76	56	0
253	110	80	94	104	67	65	0
254	110	80	85	65	68	61	0
255	110	80	98	88	41	78	0
256	110	80	82	104	66	69	0
257	110	80	87	64	40	61	0
258	110	80	95	88	52	71	0
259	130	10	102	90	37	127	1
260	130	80	79	104	49	71	1
261	100	80	88	84	68	78	0
262	160	10	101	95	45	78	1
263	180	11	102	118	76	89	1
264	110	80	97	115	67	56	0
267	130	80	78	74	67	78	0
268	120	80	75	104	52	78	0
269	130	80	89	74	59	89	0
270	90	50	91	90	45	78	0
271	120	80	86	104	70	83	0
272	110	70	78	89	57	72	0
273	160	90	105	120	66	97	1
274	110	70	93	92	55	150	0
275	120	80	99	98	65	124	0
276	140	10	88	110	35	110	1
277	110	70	91	82	48	211	0
278	140	100	96	135	28	123	1

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
279	100	70	90	88	52	61	0
280	130	90	98	120	44	161	1
281	110	90	94	86	52	64	0
282	130	90	98	88	46	135	0
283	110	70	78	74	67	78	0
284	140	100	75	88	57	78	0
285	90	60	89	74	68	89	0
286	100	70	91	74	45	78	0
287	130	90	86	86	76	78	0
288	150	90	78	83	49	150	1
289	110	70	89	93	32	259	1
290	110	70	68	114	42	115	0
291	100	70	97	116	37	78	0
292	140	100	102	81	42	89	1
293	130	90	70	73	81	122	0
294	110	70	86	65	72	44	0
295	100	70	78	74	68	78	0
296	130	90	75	102	45	78	1
297	100	80	89	86	76	89	0
298	90	60	91	82	67	134	0
299	100	60	86	88	40	71	0
300	130	90	78	110	42	85	1
301	130	90	86	96	45	109	1
302	110	70	88	90	53	72	0
303	100	60	107	78	63	65	0
304	130	90	92	129	51	82	0
305	110	70	92	89	52	59	0
306	110	70	86	102	63	82	0
307	110	70	76	102	56	65	0
308	130	90	98	120	67	78	0
309	120	80	93	84	76	98	0
310	100	60	84	88	48	76	0
311	120	70	83	74	69	65	0
312	120	80	89	65	76	76	0
313	140	90	96	92	66	78	0
314	97	64	90	88	90	89	0
315	100	70	99	74	57	87	0
316	130	90	69	74	61	86	0
317	110	80	98	91	38	75	0
318	110	80	90	65	56	69	0

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
319	110	80	78	89	51	103	0
320	136	76	75	101	53	54	0
321	100	60	89	68	57	417	0
322	120	70	76	89	70	76	0
323	110	70	76	102	59	84	0
324	98	72	98	92	55	56	0
325	140	80	93	115	67	78	0
326	120	80	85	104	59	98	0
327	90	60	92	82	76	76	0
328	110	70	86	102	67	65	0
329	120	80	84	74	76	76	0
330	110	70	69	74	48	78	0
331	120	80	90	77	76	87	0
332	130	80	78	88	67	86	0
333	100	50	75	79	61	75	0
334	110	80	86	88	67	78	0
335	100	60	76	69	76	98	0
336	130	70	104	88	67	76	0
337	144	89	84	74	58	76	0
338	104	69	80	104	42	89	0
339	120	80	88	76	57	87	0
340	100	70	81	104	55	86	0
341	130	70	88	101	59	60	0
342	110	80	85	65	76	157	0
343	110	80	82	104	76	65	0
344	110	80	87	64	48	76	0
345	130	10	102	90	40	56	1
346	130	80	79	104	42	65	1
347	100	80	88	105	45	69	0
348	160	10	101	95	67	61	1
349	180	11	81	118	44	78	1
350	110	80	97	115	34	118	0
451	130	80	78	74	76	65	0
352	120	80	75	104	37	76	0
353	130	80	89	74	47	54	0
354	90	50	91	90	41	56	0
355	120	80	86	104	67	65	0
356	110	70	78	90	49	69	0
357	110	70	93	92	38	78	0
358	120	80	99	98	58	60	0

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
359	140	10	88	110	32	153	1
360	110	70	91	82	42	82	0
361	140	100	96	135	59	65	0
362	100	70	90	88	76	76	0
363	130	90	98	120	67	54	0
364	110	90	94	86	63	56	0
365	130	90	98	88	42	65	0
366	110	70	78	74	41	69	0
367	140	100	75	88	42	61	0
368	90	60	89	74	39	78	0
369	100	70	91	89	49	65	1
370	130	90	86	86	38	231	1
371	150	90	78	83	56	76	0
372	110	70	89	93	38	150	1
373	110	70	68	114	54	156	0
374	90	60	88	87	76	65	0
375	100	70	97	116	76	54	0
376	140	100	102	89	61	56	1
377	130	90	70	73	27	65	0
378	110	70	86	65	39	69	0
379	100	70	78	74	42	61	0
380	100	80	89	86	49	158	0
381	90	60	91	82	53	54	0
382	100	60	86	88	42	77	0
383	130	90	86	96	67	76	0
384	110	70	88	90	45	54	0
385	100	60	107	78	32	56	0
386	130	90	92	129	44	65	1
387	110	70	86	102	76	61	0
388	100	70	89	74	46	130	0
389	104	69	81	104	42	55	0
390	120	80	94	76	38	157	0
391	110	80	85	104	44	161	1
392	130	70	98	101	71	98	0
393	110	80	82	65	70	95	0
394	110	80	95	104	48	59	0
395	110	80	102	64	37	45	0
396	110	80	79	88	32	65	0
397	130	80	101	104	67	65	1
398	100	80	81	124	45	76	0

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
399	160	10	102	95	57	54	1
400	180	11	78	118	48	56	1
401	110	80	75	115	54	65	0
402	130	80	89	130	67	69	0
403	120	80	91	104	72	61	0
404	130	80	86	74	56	78	0
405	90	50	78	90	44	161	1
406	120	80	105	104	49	68	0
407	110	70	93	80	72	56	0
408	160	90	99	120	70	197	1
409	110	70	88	92	63	82	0
410	120	80	91	98	55	71	0
411	140	10	96	110	60	60	0
412	110	70	90	89	53	74	0
413	140	100	98	135	44	161	1
414	100	70	94	88	58	136	0
415	130	90	98	120	79	97	0
416	110	90	78	89	60	136	0
417	130	90	75	88	38	157	1
418	110	70	89	74	51	163	0
419	140	100	91	88	40	69	0
420	90	60	86	74	42	115	0
421	100	70	78	74	42	65	0
422	130	90	89	86	58	76	0
423	150	90	100	89	78	54	1
424	110	70	88	93	76	56	0
425	110	70	87	114	67	65	0
426	90	60	97	87	42	69	0
427	120	90	102	89	68	61	1
428	100	70	70	116	41	78	0
429	140	100	86	81	66	69	0
430	130	90	78	73	40	61	0
431	110	70	75	65	52	71	0
432	100	70	89	74	37	127	0
433	130	90	91	102	55	71	0
434	100	80	86	86	68	78	0
435	90	60	78	82	45	78	0
436	100	60	86	88	76	89	0
437	130	90	88	110	67	56	0
438	130	90	107	96	67	78	1

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
439	110	70	92	90	48	78	0
440	100	60	92	78	59	89	0
441	130	90	86	129	45	78	1
442	110	70	89	80	70	83	0
443	110	70	68	102	57	72	0
444	110	70	88	102	66	97	0
445	90	70	89	104	67	78	0
446	104	69	80	104	42	89	0
447	120	80	88	76	57	87	0
448	100	70	81	104	55	86	0
449	110	80	94	104	67	75	0
450	130	70	88	101	59	60	0
451	110	80	85	65	76	157	0
452	110	80	98	88	67	61	0
453	110	80	82	104	76	65	0
454	110	80	87	64	48	76	0
455	110	80	95	88	55	54	0
456	130	10	102	90	40	56	1
457	130	80	79	104	42	65	1
458	100	80	88	120	45	69	0
459	160	10	101	95	67	61	1
460	180	11	81	118	44	78	1
461	110	80	97	115	34	118	0
462	130	80	78	74	76	65	0
463	120	80	75	104	37	76	0
464	130	80	89	74	47	54	0
465	90	50	91	90	41	56	0
466	120	80	86	104	67	65	0
467	110	70	78	90	49	69	0
468	160	90	105	120	50	61	1
469	110	70	93	92	38	78	0
470	120	80	99	98	58	60	0
471	140	10	88	110	32	153	1
472	110	70	91	82	42	82	0
473	140	100	96	135	59	65	0
474	100	70	90	88	76	76	0
475	130	90	98	120	67	54	0
476	110	90	94	86	63	56	0
477	130	90	98	88	42	65	0
478	110	70	78	74	41	69	0

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
479	140	100	75	88	42	61	0
480	90	60	89	74	39	78	0
481	100	70	91	74	63	65	0
482	130	90	86	86	38	231	1
483	150	90	78	94	48	76	1
484	110	70	89	93	38	150	1
485	110	70	68	114	54	156	0
486	90	60	88	87	76	65	0
487	120	90	87	89	48	76	1
488	100	70	97	116	76	54	0
489	140	100	102	81	61	56	0
490	130	90	70	73	27	65	0
491	110	70	86	65	39	69	0
492	100	70	78	74	42	61	0
493	130	90	75	102	37	78	1
494	100	80	89	86	49	158	0
495	90	60	91	82	53	54	0
496	100	60	86	88	42	77	0
497	130	90	78	110	67	65	0
498	130	90	86	96	67	76	0
499	110	70	88	90	45	54	0
500	100	60	107	78	32	56	0
501	130	90	92	129	44	65	1
502	110	70	92	99	67	69	0
503	110	70	86	102	76	61	0
504	110	70	76	102	67	78	0
505	100	70	89	74	46	130	0
506	144	89	80	74	48	104	0
507	90	70	88	104	44	124	0
508	104	69	81	104	42	55	0
509	120	80	94	76	38	157	0
510	100	70	88	104	28	1209	1
511	110	80	85	104	44	161	1
512	130	70	98	101	71	98	0
513	110	80	82	65	70	95	0
514	110	80	87	88	46	102	0
515	110	80	95	104	48	59	0
516	110	80	102	64	37	45	0
517	110	80	79	88	32	65	0
518	130	10	88	90	78	80	0

Continua

Continuação Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
519	130	80	101	104	48	156	1
520	100	80	81	125	49	169	1
521	160	10	97	95	57	54	0
522	180	11	78	118	48	56	1
523	110	80	75	115	54	65	0
524	130	80	89	74	67	182	0
525	120	80	91	104	50	150	0
526	130	80	86	74	56	78	0
527	90	50	78	90	44	161	1
528	120	80	105	104	49	68	0
529	110	70	93	80	72	56	0
530	160	90	99	120	70	83	0
531	110	70	88	92	63	82	0
532	120	80	91	98	55	71	0
533	140	10	96	110	60	60	0
534	110	70	90	89	53	74	0
535	140	100	98	135	44	161	1
536	100	70	94	88	58	136	0
537	130	90	98	120	79	97	0
538	110	90	78	89	60	136	0
539	130	90	75	88	38	157	1
540	110	70	89	74	51	163	0
541	140	100	91	88	40	69	0
542	90	60	86	74	42	115	0
543	100	70	78	74	42	65	0
544	130	90	89	86	58	76	0
545	150	90	106	90	78	54	1
546	110	70	88	93	76	56	0
547	110	70	87	114	67	65	0
548	90	60	97	87	42	69	0
549	120	90	102	89	68	61	1
550	100	70	70	116	41	78	0
551	140	100	86	81	66	69	0
552	130	90	78	73	40	61	0
553	110	70	75	65	52	71	0
554	100	70	89	74	37	127	0
555	130	90	91	102	55	71	0
556	100	80	86	86	68	78	0
557	90	60	78	82	45	78	0
558	100	60	86	88	76	89	0

Continua

Conclusão Anexo E

Nº	PAS	PAD	GLI	CA	HDL	TRI	SM
559	130	90	88	110	67	56	0
560	130	90	107	96	67	78	1
561	110	70	92	90	50	78	0
562	100	60	92	78	59	89	0
563	130	90	86	129	45	78	1
564	110	70	89	80	70	83	0
565	110	70	68	102	57	72	0
566	110	70	88	102	66	97	0

Nº = número do paciente; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; GLI = glicemia de jejum; CA = circunferência abdominal; HDL = HDL-colesterol; TRI = triglicerídeos; SM = síndrome metabólica

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS¹

- Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 1985;21:8469-70.
- Amato MC, Galluzzo A, Merlino S, Richiusa P, Criscimanna A, Giordano C. Lower insulin sensitivity differentiates hirsute from non-hirsute Sicilian women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endoc*. 2006;155:859-65.
- Anaforoglu I, Algun E, Incecayir O, Ersoy K. Higher metabolic risk with National Institutes of Health versus Rotterdam diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome in Turkish women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9:375-80.
- Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1929-35.
- Arthur LS, Selvakumar R, Seshadri MS, Seshadri L. Hyperin-sulinemia in polycystic ovary disease. *J Reprod Med*. 1999;44:783-7.
- Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):781-5.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4237-45.

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. Task force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the androgen excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91:456-88.
- Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4650-8.
- Baldani DP, Skrgatić L, Goldstajn MS, Zlopasa G, Oguić SK, Canić T, Piljek AN. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Croatian population. *Coll Antropol*. 2012;36:1413-8.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003;9:505-14.
- Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:21.
- Barth JH, Field HP, Yasmin E, Balen AH. Defining hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:611-5.
- Bastos AC. *Noções de Ginecologia*. 1. ed. São Paulo: Livraria Atheneu Editora Ltda; 1994.
- Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am*. 2008;92:1163-92.
- Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(Suppl 1):S7-8.
- Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012;119:263-9.
- Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:201.
- Cebeci F, Onsun N, Mert M. Insulin resistance in women with hirsutism. *Arch Med Sci*. 2012;8(2):342-6.

- Costa EC, Sá JC, Soares EM, Lemos TM, Maranhão TM, Azevedo GD. Anthropometric indices of central obesity how discriminators of metabolic syndrome in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:12-5.
- Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. *Rev Saúde Publ*. 2008;42:992-8.
- Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ* 1998;316: 989-91.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Curr Pharm Des*. 2012;18:270-82.
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012 Dec;33(6):981-1030.
- Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005 Jul;106(1):131-7.
- Dong Z, Huang J, Huang L, Chen X, Yin Q, Yang D. Associations of acanthosis nigricans with metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome women with normal body mass index. *J Dermatol*. 2013;40:188-92.
- Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:48-53.
- Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, Zylber-Haran E, Brooks B, Huerta M, Spitz IM. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod*. 2005;20:1814-19.
- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012;18:146-70.
- Espinós-Gómez JJ, Rodríguez-Espinosa J, Ordóñez-Llanos J, Calaf-Alsina J. Metabolic syndrome in Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: when and how to predict its onset. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:264-8.

- Farinatti PTV, Assis BFCB. Estudo de frequência cardíaca, pressão arterial e duplo-produto em exercícios contra-resistência e aeróbio contínuo. *Rev Bras Ativ Fís Saúde*. 2000;5:5-16.
- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97:28-38.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961;21:440-7.
- Fonseca AM, Paixão JS, Bagnoli VR, Arie WMY. Amenorréia. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Ayres EC, editores. *Clínica Médica: atuação da clinica medica, sinais e sintomas de natureza sistêmica*. Barueri: Manole; 2009. v.1.
- Fonseca AM. Contribuição para o estudo da população folicular nos ovários da síndrome de Stein-Levental [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1974.
- Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl*. 2006;29:278-85.
- Gabrielli L, Aquino EM. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:96.
- Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H^2): as a measure of fatness. *Int. J. Obesity*. 1985;9:147-53.
- Glintborg D, Mumm H, Ravn P, Andersen M. Age associated differences in prevalence of individual Rotterdam criteria and metabolic risk factors during reproductive age in 446 Caucasian women with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res*. 2012;44:694-8.
- Głuszak O, Stopińska-Głuszak U, Glinicki P, Kapuścińska R, Snochowska H, Zgliczyński W, Dębski R. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:569862.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al*. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.

- Halbe HW, Fonseca AM, Ramos LO, Izzo CR, Hayashida SAY. Hiperandrogenismo na síndrome dos ovários policísticos. *Rev Clín Terapêutica*. 2004;04:191-6.
- Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Sundstrom-Poromaa I. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up. *Fertil Steril*. 2011;96:1271-4.
- Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP, Haidar MA, da Motta EL, de Lima GR. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Sao Paulo Med J*. 1996;114:1222-5.
- Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, Williams NI, Coney P, Legro RS. Racial influence on the polycystic ovary syndrome phenotype: a black and white case-control study. *Fertil Steril*. 2011;96:224-9.
- 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 Metab*. 1999;84:165-9.
- Legro RS, Myers ER, Barnhart HX, Carson SA, Diamond MP, Carr BR, Schlaff WD, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Steinkampf MP, Nestler JE, Gosman G, Guidice LC, Leppert PC; Reproductive Medicine Network. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril*. 2006;86:914-33.
- Lin DY, Wei LJ. The robust inference for the Cox Proportional Hazards Model. *J Am Stat Assoc*. 1989;84:1074-8.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977;97:247-54.
- Machado PA, Sichieri R. Waist-to-hip ratio and dietary factors in adults. *Rev Saúde Publ*. 2002;36:198-204.

- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25:544-51.
- Marcondes JA, Barcellos CR, Rocha MP. Difficulties and pitfalls in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:6-15.
- Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Kermani N. The prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance according to the phenotypic subgroups of polycystic ovary syndrome in a representative sample of Iranian females. *J Res Med Sci.* 2011;16:763-9.
- Melo AS, Vieira CS, Romano LG, Ferriani RA, Navarro PA. The frequency of metabolic syndrome is higher among PCOS Brazilian women with menstrual irregularity plus hyperandrogenism. *Reprod Sci.* 2011;18:1230-36.
- Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5711-6.
- Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynec Obst Invest.* 2010;69(4):274-80.
- Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3786-90.
- Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3878-84.
- Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, Pemberton P, Laing I. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24:2917-23.
- Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:299.e1-7.
- Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, Roberts JL, Stough D, Washenik K, Whiting DA. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:301-11.

- Paoletti AM, Cagnacci A, Orru M, Guerriero S, Melis GB. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril*. 1999;72:448-53.
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet*. 1988;1:870-2.
- Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:95-104.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-7.
- Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:7030-5.
- 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;89:649-55.
- Specia S., C. Napolitano, G. Tagliaferri. The pathogenetic enigma of polycystic ovary syndrome. *J Ultrasound*. 2007;10:153-60.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
- Strowitzki T, Capp E, von Eye Corleta H. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149:178-81.
- Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010;8:41.
- Vaggopoulos V, Trakakis E, Chrelias C, Panagopoulos P, Basios G, Makridima S, Sioulas VD, Simeonides G, Labos G, Boutati E, Kassanos D. Comparing classic and newer phenotypes in Greek PCOS women: the prevalence of Metabolic Syndrome and their association with Insulin Resistance. *J Endocrinol Invest*. 2012 Nov 27.
- Vexiau P, Baspeyras M, Chaspoux C, Foin N, Allaert Fa, Abramovici Y. ACNE IN adult women: data from a national study on the relationship between type of acne and markers of clinical hyperandrogenism. *Ann Dermatol Venereol*. 2002; 129:174-8.

- Vrbikova J, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, Hill M, Fanta M, Vondra K, Skrha J. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2942-5.
- Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirei A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;9:2409-13.
- Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2493-6.
- Yasmin E, Balen AH, Barth JH. The association of body mass index and biochemical hyperandrogenaemia in women with and without polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166:173-7.
- Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27:3067-73.
- Yildiz Bo. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:294-300.
- Zhang HY, Guo CX, Zhu FF, Qu PP, Lin WJ, Xiong J. Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycystic ovary syndrome: a large-scale case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:525-31.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

ARTIGO ENVIADO PARA O PERIÓDICO *FERTILITY AND STERILITY*

Mensagem original

De: Fertil Steril <Fertstert@asrm.org >

Para: lacrimogenios@bol.com.br

Assunto: Fertility and Sterility - Submission Confirmation

Enviada: 29/06/2013 20:12

Dear Dr Neves,

Your submission entitled "POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: CORRELATION BETWEEN PHENOTYPES AND METABOLIC RISK" has been received by Fertility and Sterility.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System of Fertility and Sterility as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/fns/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Sincerely,

Fertility and Sterility Editorial Office

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: CORRELATION BETWEEN PHENOTYPES AND METABOLIC RISK

Érika Mendonça das Neves, MD, Angela Maggio da Fonseca, PhD, Vicente Renato Bagnoli, PhD, Sandra Dircinha Teixeira de Araújo Moraes PhD, Gustavo Arantes Rosa Maciel, PhD, José Maria Soares Junior, PhD, and Edmund Chada Baracat, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, University of São Paulo, Brazil.

Objectives: To identify the prevalence of metabolic syndrome in each of the polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes and the factors linked with metabolic risk.

Design: Observational study.

Setting: Sector of Endocrine Gynecology and Menopause, Clinics Hospital, School of Medicine, University of São Paulo.

Patient(s): 566 women, aged 14-39, examined between 1964 and 2011 with PCOS according to the Rotterdam criteria.

Intervention(s): Patients were classified according to the PCOS phenotypes. Metabolic parameters were evaluated.

Main outcome measure (s): prevalence of metabolic syndrome found in each PCOS phenotype

Results: The mean age was 26.4 ± 5.9 years. The predominant phenotype was A (36%), followed by J (15.9%), F (15.6%), E (14.3%), G (6.9 %), B (6.4%), H (2.3%), C (2.1%), D (0.3%), and I (0.2%). Metabolic risk was found in 21%, with a predominance of phenotypes E (28.4%), B (25%), and A (22%). A one-year increase in age raised the risk by 5%. Every one-unit increase in body mass index (BMI) added 8%. Presence of hirsutism tripled the risk. Patients with at least one child ran twice the risk than the nulliparous.

Conclusions: Factors independently associated with metabolic risk were age, obesity, hirsutism, and parity.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome

BACKGROUND

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine metabolic disorder affecting 7% to 10% of women during reproductive age (1). It is considered not only a systemic disorder with reproductive, psychological, cosmetic, and oncologic consequences, but also a metabolic disorder, such as hyperglycemia and insulin resistance, resulting in increased cardiovascular risk and type II diabetes mellitus and extending throughout the patient's lifetime with potential financial burden to public health (2).

The definition of PCOS is based on the consensus of several groups. The 2003 Rotterdam consensus workshop provided a wider definition than had been proposed until then, encompassing a larger number of phenotypes. It was established that the diagnosis of the syndrome should include the presence of two out of the following three features: 1) oligo- or anovulation, 2) clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, or 3) polycystic ovaries (presence of 12 or more follicles with a diameter of 2-9mm in one or both of the ovaries or ovarian volume $\geq 10\text{cm}^3$) (3). Later, in 2006, Azziz et al proposed the incorporation of several different metabolic-syndrome-related phenotypes in order to encompass the clinical diversity of PCOS (2). It is necessary to exclude the diseases with similar clinical aspects to PCOS (congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, tumors secreting ovarian and adrenal androgens, hyperprolactinemia, and thyroid dysfunctions) and conditions requiring the use of exogenous androgens (3).

Metabolic syndrome (MetS) has been the subject of many studies in recent years (4-5). It was defined by ATP III (2004) (6) as a group of interrelated risk factors of metabolic origin that contribute directly to the development of cardiovascular disease (CVD) and/or type II diabetes mellitus (6).

The prevalence of MetS in PCOS patients is almost twice as great as in the general population of women, raising the risk of cardiovascular disease by seven times (7). However, the metabolic syndrome study of each PCOS phenotype reveals phenotypic groups with a worse metabolic profile and a larger number of harmful results to one's health (7-8). Because of the high incidence of the association between PCOS and MetS, we sought to identify the frequency of metabolic syndrome in each PCOS phenotype and the factors associated with metabolic risk in the population of the city of Sao Paulo, Brazil.

PATIENTS AND METHODS

This was an observational study which used data extracted from the medical records of 1408 women with chronic anovulation. The women came for their first consultation at the Sector of Endocrine Gynecology and Menopause, Clinics Hospital, University of São Paulo between June 1964 and November 2011. The research protocol was approved by the Ethics Committee for Analysis of Research Projects (CAPPesq) of the Clinics Hospital and the School of Medicine of Sao Paulo, under number 0746/10.

Inclusion criteria: patients aged 14-39 years and diagnosed with PCOS according to the 2003 Rotterdam consensus and whose medical records had the date of the anamnesis and showed that the physical examination and the medical tests were suitable for PCOS.

Exclusion criteria: use of hormonal contraception (in the previous 6 months) or of psychiatric medications, hyperprolactinemia, thyroid dysfunction, and other causes of hyperandrogenism, such as congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, adrenal neoplasia, or virilizing ovarian tumors.

According to the eligibility criteria, 566 patients were included in the study.
Figure 1

Figure 1- Algorithm showing patients included after application of eligibility criteria

Clinical hyperandrogenism was considered when the presence of hirsutism was indicated by a score of 7 or more on the Ferriman and Gallwey scale (9-10). Oligoanovulation was evidenced by either amenorrhea or oligomenorrhea (less than six menstrual periods in the previous year) (8).

The suprapubic pelvic ultrasound or transvaginal ultrasound evaluated the presence of 12 or more follicles with a diameter between 2mm and 9mm in one or both ovaries or ovarian volume greater than 10cm³.

Anthropometric data: BMI was obtained by dividing weight (kg) by height (meters) squared. Waist circumference (cm) was measured with a tape measure both flexible and inextensible which was positioned at the lower curvature located between the last rib and the iliac crest with the patient in supine position and in expiration. Blood pressure was measured using a sphygmomanometer with a mercury column or aneroid manometer (11-12).

In order to determine metabolic measures of triglycerides and HDL-C, blood samples were collected after a 12-hour fast and analyzed using automated enzymatic methods (Roche Laboratories). The plasma glucose concentration was established by the hexokinase method. Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), and total and free testosterone were evaluated. Total testosterone was measured by

fluoroimmunoassay (Wallac, Finland) and free testosterone was calculated based on total testosterone and on sex hormone-binding globulin (SHBG) measured by fluorimetry. Biochemical hyperandrogenism was defined as a testosterone level greater than or equal to 98nmol/l and a free testosterone concentration of 45nmol/l. Samples were drawn in the first phase of the cycle from patients with menstrual regularity or anytime from patients in amenorrhea.

The phenotypes proposed by Azziz et al (2006) for patients meeting the Rotterdam criteria demonstrate the clinical diversity of PCOS and manifest as biochemical hyperandrogenism, hirsutism, oligoanovulation, and polycystic ovaries (2).

PCOS Phenotypes according to Rotterdam Criteria (2)

- A- Biochemical hyperandrogenism + Hirsutism + Oligoanovulation + Polycystic ovaries
- B- Biochemical hyperandrogenism + Hirsutism + Oligoanovulation
- C- Biochemical hyperandrogenism + Oligoanovulation + Polycystic ovaries
- D- Biochemical hyperandrogenism + Oligoanovulation
- E- Hirsutism + Oligoanovulation + Polycystic ovaries
- F- Hirsutism + Oligoanovulation
- G- Biochemical hyperandrogenism + Hirsutism + Polycystic ovaries
- H- Hirsutism + Polycystic ovaries
- I- Biochemical hyperandrogenism + Polycystic ovaries
- J- Oligoanovulation + Polycystic ovaries

Metabolic syndrome was defined according to the third report of the National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) and thus considered present when the patient had three or more of the following five values changed: waist circumference > 88cm, triglycerides $\geq$ 150mg/dl; HDL-C < 50 mg/dl, systolic blood pressure $\geq$ 130 or diastolic blood pressure $\geq$ 85mmHg or when taking antihypertensive drugs; fasting glucose of 12 hours between 100 to 126 mg/dl (6).

In the search for factors correlating with metabolic risk in PCOS patients, the following variables were analyzed: age, parity, hirsutism, oligoanovulation, oligoanovulation time, infertility, menarche, BMI, biochemical hyperandrogenism, polycystic ovaries, family history of type 2 diabetes mellitus, hypertension, gynecological cancer, nongynecological cancer.

STATISTICAL ANALYSIS

The data were organized and the average standard deviation (SD), prevalence ratio, and confidence interval of 95% (95% CI) were calculated and displayed in the text, tables, and graphs. Quantitative variables were assessed by the Shapiro-Wilk test and then by the nonparametric Mann-Whitney test (13-15). Initially, a descriptive analysis of the study variables was performed. Qualitative variables were shown in tables of frequency, whereas quantitative variables were estimated according to the measures of central tendency and dispersion. The prevalence of

metabolic risk and its respective interval were calculated using a 95% CI. In order to identify possible factors associated with metabolic risk, the relationship between metabolic syndrome and all study variables was tested. The variables with a p value below 0.20 were the starting point in univariate analysis. The model used was the Cox regression with variance (15-16) In this study, a significance level of 5% was adopted. The data were plotted into Excel and analyzed using the STATA statistical software version 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

RESULTS

Of the total of 566 patients in the study, 478 were of African descent, 86 were white, and 2 were yellow. The age range was 14-39 years and mean age was 26.4 ± 5.9 years. The analysis of menstruation type showed that 518 (90.6%) patients had menstrual irregularity. A total of 396 women reported having an active sexual life, and 89 of them had one or more children. Hirsutism was present in 520 (91.8%) patients, acne in 310 (54.9%), and *acanthosis nigricans* in 109 (54.9%). Biochemical hyperandrogenism was observed in 294 (51.9%) patients, and polycystic ovary in 440 (77.7%).

Waist circumference greater than 88 cm was observed in 51% of the 566 patients, overweight in 28.5%, and obesity in 38%. Systolic blood pressure ≥ 130 mmHg was found in 220 women (38.9%) and diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg at 20% in 113. Patients with glucose intolerance added up to 231 (40.8%), with low HDL-cholesterol to 242 (43%), and with high triglycerides to 51 (9%).

Analysis of the phenotypes (2) showed that **A** and **J** predominated and were present in 204 women and in 90, respectively. Of the 566 women, 119 (21%) were at metabolic risk (95% CI, 17.7 to 24.6). Phenotypes that showed a higher incidence of metabolic syndrome were **E**, found in 23 patients (28.4%), followed by **B**, in 9 (25%), and **A**, in 45 (22.1%). Table 1

PHENOTYPES			METABOLIC RISK		BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$
(GROUPS)	(N)	(%)	(N)	(%)	(%)
A	204	36	45	22.1	67.4
B	36	6.4	9	25	71
C	12	2.1	1	8.3	66
D	2	0.3	0	0	100
E	81	14.3	23	28.4	65.4
F	88	15.6	18	20.5	50
G	39	6.9	8	20.5	55.9
H	13	2.3	2	15.4	40
I	1	0.2	0	0	100
J	90	15.9	13	14.4	67.9
TOTAL	566	100	21	119	100

The data on family history, including diabetes ($p = 0.394$), hypertension ($p = 0.639$), gynecological cancer ($p = 0.329$), and nongynecological cancers ($p = 0.704$) failed to explain the increased risk or to show metabolic protection. In order to identify the variables independently associated with metabolic risk, two models were chosen from the multivariate analysis of the data. It was found that metabolic risk was independently associated with age ($p = 0.006$), BMI ($p < 0.001$), parity ($p = 0.002$), and the occurrence of hirsutism ($p = 0.029$). Table 2, 3

Table 2 - RELATIONSHIP BETWEEN FAMILY COMORBIDITIES, CLINICAL AND GYNECOLOGICAL CHARACTERISTICS AND METABOLIC RISK.

VARIABLES	Total	Metabolic Risk n° (Prevalence)	PR	95%CI (PR)	p
Ethnicity					0.191
white or Asian	88	23 (26.1)	1		
biracial or black	478	96 (20.1)	0.77	0.52 - 1.14	
Parity					0.020
not applicable (virgins)	84	11 (13.1)	1		
without children	393	80 (20.6)	1.57	0.88 - 2.82	
with children	89	27 (30.3)	2.32	1.22 - 4.37	
oligoanovulation					0.640
no	59	11 (18.6)	1		
yes	507	108 (21.3+A1:F33)	1.14	0.653 - 2.00	
Hirsutism					0.029
no	46	3 (6.5)	1		
yes	520	116 (22.3)	3.42	1.13 - 10.35	
Hyperandrogenemia					0.807
no	272	56 (20.6)	1		
yes	294	63 (21.4)	1.04	0.76 - 1.43	
Polycystic ovaries					0.900
no	126	27 (21.4)	1		
yes	440	92 (20.9)	0.98	0.67 - 1.43	
Family history of diabetes					0.394
no	38	10 (26.3)	1		
yes	528	109 (20.6)	0.78	0.45 - 1.37	
Family history of hypertension					0.639
no	506	105 (20.7)	1		
yes	60	14 (23.3)	1.12	0.69 - 1.83	
Family history of gynecological cancer					0.329
no	554	118 (21.3)	1		
yes	12	1 (8.3)	0.39	0.06 - 2.58	
Family history of nongynecological cancer					0.704
no	541	113 (20.9)	1		
yes	25	6 (24.0)	1.15	0.56 - 2.35	

N = number of patients, PR = prevalence ratio, CI = confidence interval, p = p value

Table 3 – DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE QUANTITATIVE VARIABLES IN METABOLIC RISK

Quantitative Variables	without Metabolic Risk		with Metabolic Risk		<i>p</i> *
	mean (SD)	median (min-max)	mean (SD)	median (min-max)	
Age	26.1 (5.8)	25.0 (14 - 39)	27.7 (6.1)	28.0 (14 - 39)	0.006
BMI (n=308)	27.5 (6.9)	26.9 (16.8 - 59.0)	36.1 (7.8)	34.9 (25.1 - 56.9)	<0.001
Menarche	13.0 (1.8)	13 (9 - 18)	12.8 (1.9)	13 (9 - 18)	0.619
Time period (years) of reproductive desire (years)	1.3 (2.2)	0 (0 - 14)	1.9 (3.2)	0 (0 - 16)	0.195
Time period (years) of irregularity (n=437)	6.3 (5.8)	5 (0 - 28)	7.6 (6.3)	5 (0 - 24)	0.101

n = number of patients, SD = standard deviation, Min = minimum, max = maximum, *p* = p-value; * Mann-Whitney

As can be seen, for every one-year increase in age, the risk of a metabolic event increased by 5%, regardless of BMI. The results also show that for every one-unit increase in BMI, there was an increase of 8% in the occurrence of the event, regardless of the patient's age. Table 4

Table 4 – ESTIMATES OF THE PREVALENCE RATIO BY MULTIPLE REGRESSION MODEL FOR RISK OF METABOLIC COX

VARIABLES	PR _t	RP _{ad} (IC95%)	<i>p</i>
MODEL 1			
Age	1.04	1.05 (1.01 - 1.09)	0.006
BMI	1.08	1.08 (1.05 - 1.10)	<0.001
MODEL 2			
Age	1.04	1.03 (1.00 - 1.06)	0.047
Parity			0.015
not applicable (virgins)	1		
without children	1.57	1.43 (0.80 - 2.56)	
with children	2.32	2.03 (1.08 - 3.82)	
Hirsutism			0.036
no	1		
yes	3.42	3.31 (1.08 - 10.17)	

RP_t = Prevalence ratio; RP_{ad} = adjusted prevalence ratio, CI = confidence interval, *p* = p value

Likewise, metabolic risk grew in parallel with increasing age (*p* = 0.047), irrespective of BMI, parity, and occurrence of hirsutism. In addition, it has been estimated that the risk of a metabolic event for patients of any age with children, independently of hirsutism, is twice as large as that for women without children.

The analysis of patients with hirsutism, no matter what their age and parity, showed a threefold increase in metabolic risk against those without hirsutism ($p=0.036$).

DISCUSSION

The metabolic syndrome is understood as a set of clinical factors related to the potential increase in the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, and early mortality (6, 4)

Considering the high prevalence of metabolic risk, the prevalence ratios (PRs) and their CIs were estimated using univariate analysis for the relationship between several independent variables and the outcome metabolic risk variable. Estimation of the relative risk by the odds ratio was prevented by the possibility that it would be overestimated because the prevalence of metabolic alterations exceeded 20%. Therefore, this was a cohort study with cross-sectional characteristics, where the association between exposure and outcome was estimated by PR. The nonparametric Mann-Whitney test was employed for quantitative variables after verification of non-normality by the Shapiro-Wilk test (13-15)

Although differences between ethnicity, environment, and diet can alter the frequency of PCOS-related metabolic abnormalities, the incidence of obesity and the impact of age seem to be the main determinants of the prevalence of metabolic syndrome in different populations (17). Hence, a comparison of adult women diagnosed with PCOS by the Rotterdam criteria led to the finding that the rate of metabolic syndrome is 47.3% in the U.S. (18-19), while in southeast China it is 25.6% (20), 23.8% in Sweden (21), 19.9% in Greece (22), 12.5% in Turkey (23) and 1.6% in the Czech Republic (24). The prevalence of metabolic syndrome ranges from 33% to 45% in Brazilian women with PCOS (25-26).

This study revealed a prevalence of 21% in the association between PCOS and MetS, highlighting phenotypes E, B, and A, all three of which clinically manifest as oligoanovulation and hirsutism. This finding supports the results found in the literature, which indicate higher incidence of metabolic disorders among the first phenotypes, groups A to F, characterized by the presence of oligoanovulation (2).

The occurrence of MetS was observed in these three phenotypes, concomitant with an increase in BMI, which rose to 65.4% in E, 71% in B, and 67.4% in A. Besides weight gain, excess androgens were also the source of the numbers obtained in this study, because biochemical hyperandrogenism is a characteristic in the clinical phenotypic classification of groups A and B, totaling 42.4% of the 566 women in our sample (5, 27).

As expected, the incidence of metabolic dysfunction in PCOS was significantly increased by the concurrent presence of obesity, which exacerbates the PCOS unfavorable metabolic outcomes from insulin resistance, promoting deterioration in the form of hyperandrogenism, hirsutism, and infertility (28). In our study, the prevalence of overweight was 28.5%, of obesity, 38%, and of waist circumference greater than 88, 51%.

MARCH *et al.* (2010), while investigating obesity in PCOS patients, observed a prevalence of 28% of PCOS in obese women and an association of 5% between PCOS and thin women (29).

In women with PCOS, MS is usually diagnosed from the third decade of life, with a 23% prevalence up to 19 years, 45% between 20 and 29 years and 53% between 30 and 39 years, compared to 0%, 6%, and 15%, respectively, in controls (7).

Legro (1999) reported that obesity and age progression substantially increase the metabolic risk, although PCOS itself is responsible for the higher incidence of carbohydrate intolerance and diabetes among young and not obese patients (30).

According to our survey, hirsutism is notably the dermatological complaint motivating the search for more medical attention and it was found in 91.8% (N = 520) of the cases. The presence of hirsutism tripled the metabolic risk when compared to patients without hirsutism ($p = 0.036$), regardless of age and parity.

When researching MetS and hirsutism in PCOS, Paoletti *et al* (1999) and Cebeci *et al* (2012) (31-32) suggested that the peripheral activity of androgens is related to hyperinsulinemia, based on studies where the antiandrogen treatment improved insulin resistance. Other studies suggested that insulin is one of the factors which interact with androgen to regulate the development of the pilosebaceous unit (33-35). The same authors also concluded that insulin resistance is closely related to hirsutism, much more so than excess body weight in women with PCOS (33-35). The relationship between the presence of hirsutism and an increased risk of a metabolic event is still an unresolved issue deserving further studies.

Parity doubled the odds of a metabolic event, irrespective of the presence of hirsutism, when women with at least one child were contrasted with childless patients. Hirsute patients, regardless of age and parity, ran a triple risk when compared to those without hirsutism ($p = 0.036$).

Although there are no reports in the literature associating parity and the occurrence of MetS after a gestational event, there is often additional body mass gain as well as worsening metabolism in PCOS patients. It's important to remember that patients have a higher incidence of undesirable vascular and hyperinsulinemic events during pregnancy and the postpartum period. Further research into these two issues might corroborate our findings and strengthen the case for prevention of metabolic disorders in PCOS patients (36-38)

Advancing age and BMI in patients with PCOS are well-known factors related to metabolic risk. However, further studies showing other statistical relationships between MetS and clinical manifestations of PCOS, similar to those between parity and hirsutism, are necessary in order to predict the simultaneous occurrence of these two syndromes.

The prevalence of metabolic syndrome in PCOS was 21%, and was more common in phenotypes E (hirsutism, polycystic ovaries, and oligoanovulation), B (hirsutism, biochemical hyperandrogenism, and oligoanovulation), and A (22.1%). In our search for predictors of metabolic risk, we focused on age, parity, and the

presence of obesity and hirsutism among women with PCOS. Age and obesity have been extensively studied in the literature, and our work confirms their value as indicators. However, hirsutism and parity are new factors demanding further investigation of their potential as predictors of metabolic risk in women with PCOS.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Vasco da Costa Pinto for the English revision and Patrícia Braga for the statistical analysis.

REFERENCES

1. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010; 8:41
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4237-45.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* (2004) 19:41–47.
4. Benetti-Pinto CL, Berini Piccolo VR, Garmes HM, Teatin Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertil Steril.* 2013; 99 (2):588-92.
5. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51(6):972-9
6. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004; 109: 433-8.
7. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (4):1929-35.
8. Maciel GA, Soares Júnior JM, Alves da Motta EL, Abi Haidar M, de Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril.* 2004; 81(2):355-60

9. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961;21:440-7.
10. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4(5):294-300.
11. Machado PA, Sichieri R. [Waist-to-hip ratio and dietary factors in adults]. *Rev Saude Publica*. 2002; 36(2):198-204.
12. Garrow, J. S. & Webster, J. Quetelet's index (W/H^2): as a measure of fatness. *Int. J. Obesity*, 9:147-53, 1985.
13. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ* 1998; 316 (7136):989-91.
14. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:21.
15. Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(6):992-8.
16. Lin DY, Wei LJ. The robust inference for the Cox Proportional Hazards Model. *J Am Stat Assoc* 1989; 84(408):1074-8.
17. Wang ET, Kao CN, Shinkai K, Pasch L, Cedars MI, Huddleston HG. Phenotypic comparison of Caucasian and Asian women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2013 Apr 1.
18. Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008; 26(1):39-44.
19. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1):48-53.
20. Zhang HY, Guo CX, Zhu FF, Qu PP, Lin WJ, Xiong J. Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycystic ovary syndrome: a large-scale case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287: 525-31
21. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Sundstrom-Poromaa I. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up. *Fertil Steril*. 2011; 96(5):1271-4.
22. Vaggopoulos V, Trakakis E, Chrelias C, Panagopoulos P, Basios G, Makridima S, Sioulas VD, Simeonides G, Labos G, Boutati E, Kassanos DJ. Comparing classic and newer phenotypes in Greek PCOS women: the prevalence of Metabolic Syndrome and their association with Insulin Resistance. *Endocrinol Invest*. 2012 Nov 27.

23. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012; 27(10):3067-73
24. Vrbíková J, Hill M, Dvůráková K, Stanická S, Stárka L. [The prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome]. *Cas Lek Cesk.* 2010;149(7):337-9.
25. Melo AS, Vieira CS, Romano LG, Ferriani RA, Navarro PA. The frequency of metabolic syndrome is higher among PCOS Brazilian women with menstrual irregularity plus hyperandrogenism. *Reprod Sci.* 2011; 18(12):1230-6
26. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril.* 2010; 94(6):2493-6.
27. Marcondes JA, Barcellos CR, Rocha MP. Difficulties and pitfalls in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Feb;55(1):6-15.
28. Motta AB. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des.* 2012;18(17):2482-91.
29. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010; 25:544–551.
30. 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 Metab.* 1999; 84(1):165-9
31. Paoletti AM, Cagnacci A, Orru M, et al. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1999; 72:448–53.
32. Cebeci F, Onsun N, Mert M. Insulin resistance in women with hirsutism. *Arch Med Sci.* 2012; 8(2):342-6.
33. Arthur LS, Selvakumar R, Seshadri MS, et al. Hyperinsulinemia in polycystic ovary disease. *J Reprod Med.* 1999;44:783–7
34. Amato MC, Galluzzo A, Merlino S, et al. Lower insulin sensitivity differentiates hirsute from non-hirsute Sicilian women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endoc.* 2006;155:859–65
35. Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:95–104.
36. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med.* 2012; 30(6):496-506.
37. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ. Insulin J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(4):1430-3.
38. Bloomgarden ZT. Diabetes issues in women and children: polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2003; 26(8):2457-63.

APÊNDICE 2

TRABALHOS REALIZADOS DURANTE A PÓS-GRADUAÇÃO

1. Artigos publicados

Anorexia nervosa: revisão baseada em evidências. Angela Maggio da Fonseca, Vicente Renato Bagnoli, Wilson Maça Yuki Arie, Erika Mendonça das Neves, Edmund Chada Baracat. *Femina* Mai/Jun 2012;40(3)

Violência doméstica e sexual em mulheres e suas repercussões na fase do climatério. Sandra Dircinha Teixeira de Araujo Moraes, Angela Maggio da Fonseca, Vicente Renato Bagnoli, José Maria Soares Júnior, Eli Mendes de Moraes, Erika Mendonça das Neves, Marina de Araújo Rosa, Caio Fabio Schlechta Portella, Edmundo Chada Baracat. *Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano*. 2012;22(2)

Aspectos Epidemiológicos e Clínicos Relevantes da Mulher Climatérica e Pós-menopausa. Angela Maggio da Fonseca, Vicente Renato Bagnoli, Wilson Maça Yuki Arie, Erika Mendonça das Neves, Fabio Bagnoli, Edmund Chada Baracat. *Revista Brasileira de Medicina*. 2012 Set;69 Edição especial-Climatério

2. Capítulo de livro publicado

Irregularidade Menstrual: da menarca ao climatério. In: Clapauch R (Ed) – Manual prático para endocrinologistas, ginecologistas, urologistas e médicos com interesse na área. São Paulo AC Farmacêutica e Grupo Editorial Nacional. 2012 Cap 11. pág. 164-176.

3. Colaboração em livros

Dados Demográficos, Epidemiológicos e Clínicos de Mulheres Brasileiras Climatéricas. Ed. Angela Maggio da Fonseca, Vicente Renato Bagnoli, Wilson Maça Yuki Arie, Raymundo Soares de Azevedo Neto, Euro de Barros Couto Junior, Edmundo Chada Baracat. Casa da Leitura Médica, São Paulo, 2010. 114p.

4. Capítulos de livros em publicação

- *Amenorréia Secundária.* Fonseca AM, Bagnoli VR, Neves EM, *et al.* In: *Terapêutica Clínica em Ginecologia – Rotina da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.* Editores: Baracat EC; Fonseca AM; Bagnoli VR.
- *Dismenorréia.* Bagnoli VR, Fonseca AM, Neves EM, *et al.* In: *Terapêutica Clínica em Ginecologia – Rotina da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de*

Medicina da Universidade de São Paulo. Editores: Baracat EC, Fonseca AM, Bagnoli VR.

- *Terapia Hormonal em Situações Especiais*. Fonseca AM, Bagnoli VR, Neves EM, et al. In: *Terapêutica Clínica em Ginecologia – Rotina da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*. Editores: Baracat EC, Fonseca AM, Bagnoli VR.
- *Prevenção e Tratamento da Osteopenia e Osteoporose*. Fonseca AM, Bagnoli VR, Neves EM, et al. In: *Terapêutica Clínica em Ginecologia – Rotina da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*. Editores: Baracat EC, Fonseca AM, Bagnoli VR.
- *Síndrome dos Ovários Policísticos*. Neves EM, Fonseca AM, Moraes SDTA, Bagnoli VR, Soares JR. In: *Medicina Baseada em Evidências*. Editores: Baracat EC, et al.
- *Hiperprolactinemia*. Fassolas G, Fonseca AM, Neves EM, Massabki JOP, Souza MA. In: *Medicina Baseada em Evidências*. Editores: Baracat EC, et al.
- *Depressão no Climatério*. Massabki JOP, Neves EM, Bagnoli VR, Moraes EM, Soares JR JM. In: *Medicina Baseada em Evidências*. Editores: Baracat EC et al.
- *Terapia Hormonal: Esquemas, Propedêutica e Acompanhamento*. Fassolas G, Bagnoli VR, Fonseca AM, Moraes SDTA, Neves EM.
- *Tratamento não Hormonal na Síndrome Climatérica*. Bagnoli VR, Fonseca AM, Cezarino PYA, Neves EM, Arie MHA.