ÉRIKA MENDONÇA DAS NEVES

Características ultrassonográficas do ovário e sua relação com o perfil hormonal e metabólico em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Edmund Chada Baracat

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Neves, Erika Mendonça das
Características ultrassonográficas do ovário e sua relação com o perfil hormonal e metabólico em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos / Erika Mendonça das Neves. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Edmund Chada Baracat.

Descritores: 1.Síndrome do ovário policístico 2.Estroma ovariano 3.Vasos do estroma ovariano 4.Ultrassonografia Doppler em cores 5.Diagnóstico por imagem

USP/FM/DBD-414/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Normatização Adotada

Este texto sistematizado está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (ABNT).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos 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*.

A todas as pacientes que, anonimamente, prestaram inestimável contribuição para que esse estudo seguisse adiante.

Agradecimento Especial

Ao **Prof. Dr. Edmund Chada Baracat**, pela oportunidade e honra de realizar essa tese no Departamento de Ginecologia. Sinto-me grata pela orientação exigente, vigilante e crítica em todas as etapas do estudo. 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.

Igualmente sou grata, ao **Prof. Dr. José Maria Soares Jr**, cujas orientações ultrapassaram ao âmbito restrito da pesquisa ou do exame de qualificação, contribuindo notoriamente para o meu crescimento pessoal e acadêmico. Sempre 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.

Agradecimentos

Minha primeira aula de Ginecologia Endócrina foi em 2001, na Universidade Federal do Pará-Belém. A querida Prof. Rosa Eliana Passos Pereira ministrou o tema Climatério, e nos slides, várias citações acerca das publicações do **Prof. Dr. Edmund Chada Baracat** (orientador dela no Mestrado). Por influência da referida professora, participei do projeto de extensão acadêmica até o final da graduação, sendo lotada no Ambulatório de Climatério da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. Foi quando comecei a me familiarizar com mais autores: **Profa. Dra Angela Maggio da Fonseca** e **Prof. Dr. Vicente Renato Bagnoli**.

Já concluindo a residência médica, conheci a Profa. Angela no Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia em Belo Horizonte (2009), e sem hesitar, pedi uma oportunidade para acompanhar os atendimentos no Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Universidade São Paulo, a mesma Instituição em que aqueles notáveis docentes se encontravam.

No dia a dia do Ambulatório havia um ambiente muito saudável, produzido por alunos pesquisadores e colaboradores. Entre eles destaco: **Ana Lúcia Cavalcanti, Marilene Alícia Souza, Pérsio Yvo Adri Cezarino, Sandra Dircinha Teixeira de Araújo Moraes, Jucilene Sales da Paixão, Cecília Del Giorno, Efrain Poveda Terceros, Eliana Guimarães Labes, Elvira Rita Fernandes Gruppi, Joserita Serrano de Assis, Maria Hermínia Alegre Arie, Wilson Maça Yuki Arie** e residentes de vários anos. Após os atendimentos, todos se reuniam para as assíduas discussões de casos clínicos, com a finalidade de debater as patologias mais singulares daquele dia, e também, um outro tópico teórico que fora destaque na semana anterior, revisitando as evidências científicas e dirimindo as últimas dúvidas da conduta técnica. Na sequência, acontecia um colóquio entre os colegas com muito respeito e empatia, baseadas nos protocolos de condutas clínicas da Instituição e do mundo. Entre as várias recordações afetivas marcantes, cito a ocupação da Profa. Angela em trazer frutas, fatias de bolo, amêndoas, chocolates, individualmente embaladas, para

amortecer a fome da equipe, que mesmo cansada, acompanhava os passos dela até a saída, falando sobre a vida e a carreira dessa que foi a primeira mulher professora livre-docente da Disciplina de Ginecologia na FMUSP.

Seu parceiro de trabalho era justamente o Prof. Bagnoli, que nos anos seguintes participou das minhas bancas de qualificação e defesa da dissertação do Mestrado, trazendo riquíssimas contribuições à pesquisa, e sempre me motivando a seguir.

Durante os anos de Mestrado sob a orientação da Prof. Angela, pude contar com a inestimável contribuição do **Prof. Dr. José Maria Soares Jr.** que também participou das duas bancas de qualificação - Mestrado e Doutorado - trazendo precisos apontamentos sobre o texto. Em seguida à defesa da dissertação, Prof. José Maria, passou a ser um docente mais presente no meu dia a dia do Ambulatório, supervisionando minha prática e o desenvolvimento do projeto de pesquisa para o Doutorado.

No curso do Mestrado as minhas idas regulares à residência da Profa. Angela, deram conta de explicar o acolhimento e a ternura dela. Eram valores exercitados diariamente com a família. E quando as portas se abrem, eu ainda desfruto, desse convívio familiar e atividades próprias do ambiente privado. As primas e os primos da Família Fonseca, rodeados a plantas, flores e animais formam a *querida Casa da Angela*. E nesse espaço de compartilhamento generoso de saberes práticos, morais e científicos nós duas, juntas, escrevemos o projeto de Mestrado, a dissertação do mesmo, e as revisões do projeto de Doutorado, como também, essa tese que ora apresentou, sob a orientação do Prof. Dr. Edmund Chada Baracat. Só Deus sabe quantos litros de chá e fatias de bolos consumimos, rindo e arguindo sobre a SOP até chegar aqui. E em cada passo, enquanto caminhávamos, eu ia revendo o sentido da estrada, da vida e do trabalho.

Lembro com carinho dos anos que acompanhei o Ambulatório de Hiperandrogenismo coordenado pelo **Prof. Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel**, que também participou das bancas de qualificação - Mestrado e Doutorado - trazendo significativas recomendaçoes para essa pesquisa.

Na fase de delineamento do objeto de estudo para Doutorado (estroma ovariano) recorremos ao **Prof. Dr. Ayrton Roberto Pastore**, coordenador do setor de Ultrassonografia do Ambulatório de Ginecologia do HC-FMUSP, que diligentemente acolheu a ideia, e de pronto ofereceu condições realizar os exames de ultrassonografias transvaginais fundamentais para esse trabalho. Quando o número de mulheres convidadas passou a crescer, outro especialista foi indicado a participar do projeto, **Prof. Dr. Ricardo Santos Simões.**

Assim como eu, algumas alunas e alunos contaram com a surpreendente, necessária e imprescindível colaboração da **Claudia Vieira** na produção manuscrito, sem a qual tudo seria muito mais difícil. Durante esses anos de convívio no Ambulatório eu desfrutei dessa amizade que edifica e ultrapassa as dimensões técnica, adentrando naquilo que é do humano e difícil de nominar.

Prof. Dr. **Raymundo Soares de Azevedo Neto**, também entregou inestimável contribuição a essa pesquisa através do estudo estatístico.

A dinâmica do Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério atraiu novos profissionais ao longo dos anos, e me presenteou com convívios prósperos. Entre essas pessoas queridas estão alunos de pesquisa que compatilharam comigo pacientes, sorrisos, reflexões qualificadas sobre os processos da vida e atividades laborais dentro de fora do HC-FMUSP: **Isadora Braga Seganfredo**, **Lucas Telles Valles**, **Maria Cândida Pinheiro Baracat Resende**, **Andrea Sclowitz Moraes**. Em específico, agradeço Andrea pelo amor, pelo olho no olho e pelas incertezas que juntas fomos discutindo e apaziguando no caminho. No último ano fomos presentadas com o retorno de **Paulo Augusto de Almeida Junqueira** para atuar novamente no Ambulatorio, trazendo muita experiência em Ginecologia Geral e Endocrina.

Outra fonte de inspiração foi a **Profa. Dra. Isabel Cristina Esposito Sorpreso**, docente que compartilha com o Prof. José Maria a supervisão do Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério HC/FMUSP.

Sou muito grata às amizades que conquistei nos últimos anos enquanto escrevia esse trabalho, e por também lutarem com os desafios da escrita acadêmica, me ajudaram a encontrar arrefecimento quando tudo parecia mais difícil: Ana Luiza

Nery, Maria Carolina Nery e Carmen Lígia Nery, mulheres que em sororidade participaram do meu cotidiano.

As **Enfermeiras** e **técnicas de enfermagem**, **equipe de recepção** no guichê do Ambulatório e **funcionárias** do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da USP foram fundamentais na coleta de amostras de sangue e suporte no atendimento às usuárias.

Agradeço a **Silvia Regina Mancici,** cuja habilidade viabilizou o encaminhamento dessa pesquisa para a Plataforma Brasil e CAPPesq. As secretárias do Departamento de Ginecologia e do programa de Pós-graduação, foram indispensavies pelo apoio com em assuntos administrativos.

Valdeci Orsi, que participa da equipe de trabalho da Profa. Angela, sempre ofereceu auxílio e carinho a todos os alunos da professora na revisão dos textos e produção dos slides. Eu te agradeço, em nome de todos nós.

Ser filha, irmã e (há 5 anos também) tia, constitui a experiência afetiva mais primeva e intensa da vida. Organiza e dá contorno para meu olhar e subjetividade no exercício do trabalho. Mamãe e minha Profa. **Nazaré Mendonça das Neves** e papai **José Ferreira das Neves** me agraciam com um amor regado de atenção, disponibilidade e apoio providencial na minha formação acadêmica e profissional, suportanto questões de alteridade, pois entendiam o meu *outro,* oferecendo a ele um amor na medida certa. Mesmo que eu tente, as palavras não dariam conta de explicar esse sentimento. Em especial mamãe que disponibilizou tempo e habilidades para revisar comigo todo esse texto. Meu irmão **Eider José Mendonça das Neves,** minha sobrinha e afilhada **Ana Sophia Soares de Mendonça** e meu sobrinho afetivo **Pedro Luís Soares Amadio** são geniais, curiosos e cautelosos em tudo. Não vejo a hora de colocar essa produção nas mãozinhas dessa nova leitora, recém alfabetizada, da familia Mendonça. **Raila Soares Pereira,** obrigada por maternar essas duas crianças.

Obrigada Marinoel Manolo de Sousa pela amizade de 25 anos, e pelo amor da vida inteira.

Agradeço a todas as mulheres que compartilharam comigo os desconfortos e agravos da SOP e voluntariamente aceitaram participar como sujeitos da pesquisa. A elas meu agradecimento.

Um trabalho desta magnitude jamais poderia ter sido realizado por uma única pessoa. Levo junto com meu desafio intelectual, a vitória de todo esse coletivo.

O correr da vida embrulha tudo.
A vida é assim: esquenta e esfria,
Aperta e daí afrouxa,
Sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem
Guimarães Rosa

Quanto custa um sonho?
Alguma coisa ele sempre custa.
Muitas vezes muitas coisas ele custa,
outras vezes outros sonhos ele custa.
Não importam os percalços, os sacrifícios,
os espinhosos enredos.
Não importa.
Uma vez vivido,
o sonho está sempre num ótimo preço!

Elisa Lucinda

Sumário

Lista de Abreviaturas
Lista de Tabelas
Lista de Figuras
Lista de Gráficos
Resumo
Summary

1 Introdução

1.1 Conceito, prevalência e história..... 1
1.2 Características clínicas de laboratoriais da SOP..... 7
1.3 Gonadotrofinas..... 8
1.4 Composição corporal e Síndrome Metabólica..... 9
1.5 Avaliação ovariana..... 13
1.6 Aspectos ultrassonográficos da SOP..... 14

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral..... 18
2.2 Objetivos específicos..... 18

3 Casuística e Método

3.1 Seleção das pacientes e formação dos grupos..... 19
3.1.1 Critérios de inclusão..... 22
3.1.2 Critérios de não inclusão..... 22
3.2 Dados clínicos..... 23
3.3 Dosagens laboratoriais..... 25
3.4 Síndrome Metabólica..... 30
3.5 Exames de imagens..... 30
3.6 Análise estatística..... 34

4 Resultados..... 36

5 Discussão..... 59
5.1 Características Epidemiológicas..... 63
5.2 Características Ultrassonográficas..... 64

6 Conclusões..... 66

7 Anexos..... 67

8 Referências..... 73

Lista de Abreviaturas

17-OHP	17-hidroxiprogesterona
17α OHP	17 alfa hidroprogesterona
2D	Bidimensional
3D	Tridimencional
AE-PCOS	*Androgen Excess Society*
AMH	Hormônio anti-Mülleriano
ASRM	Sociedade Americana para Medicina Reprodutiva
AVC	Acidente vascular cerebral
Beta-hCG	Hormônio gonadotrófico coronariano
CA	Circunferência Abdominal
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cm	centímetros
CFA	Contagem de folículos antrais
CT	Colesterol total
DCV	Doença cardio cardiovascular
DHEA-S	Sulfato de deidroepinadrosterona
DHT	Diidrotestosterona
DM2	Diabete melitotipo 2
DP	Desvio padrão
E2	Estradiol
ESHE	Sociedade Européia para Reprodução Humana e Embriologia
FGm	Ferriman- Gallwey modificado
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GTT	Teste de tolerância à glicose
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-colesterol	Lipoproteínas de alta densidade
HOMA-IR	Índice Modelo de Avaliação Homeostático da Insulina
IC	Intervalo de confiança
IGF-I	Fator de Crescimento Insulínico Tipo I
IMC	Índice de massa corpórea
IV	Índice de fluxo
IVF	Índice de vascularização e fluxo
Kg	Kilograma
LDL-colesterol	Lipoproteínas de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
N	Quantidade de pacientes
NIH	Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica

PRL	Prolactina
RI	Resistência Insulínica
SDHEA	Sulfato de dehidroepiandrosterona
SHBG	Globulina carreadora de hormônios sexuais
SM	Síndrome metabólica
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
T4L	Tiroxina livre
T4L	Tetraiodotironina livre
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF-b	Fator de crescimento transformador-b
TSH	Hormônio Estimulador da Tireoide
TT	Testosterona total
USG	Ultrassonografia
USP	Universidade de São Paulo
VAT	Adiposidade visceral total
β-hCG	Beta-hormônio gonadotrófico coriônico

Lista de Tabelas

Tabela 1 Fenótipos potenciais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos..... 6

Tabela 2 Determinação da Síndrome Metabólica..... 11

Tabela 3 Valores de referência das análises hormonais (Laboratório Central HC- FMUSP)..... 27

Tabela 4 Valores de referência das análises metabólicas (Laboratório Central HC – FMUSP)..... 28

Tabela 5 Estatística descritiva das variáveis demográficas, antecedentes ginecológicos e obstétricos entre casos e controles incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo para variáveis quantitativas e frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo para variáveis qualitativas..... 38

Tabela 6 Estatísticas descritivas das variáveis antropométricas, entre casos e controles incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo..... 39

Tabela 7 Estatísticas descritivas das variáveis de hiperandrogenismo, dosagens hormonais e SHBG entre casos e controles incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo..... 41

Tabela 8 Estatísticas descritivas do hiperandrogenismo clínico avaliadas entre casos e controles incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo..... 42

Tabela 9 Estimativas estatísticas incluindo média, desvio padrão e intervalo de confiança de 95% (IC95%) dos valores do teste de tolerância oral à glicose (mg/dl) entre mulheres do grupo controle e SOP..... 43

Tabela 10 Estimativas estatísticas incluindo média, desvio padrão e intervalo de confiança de 95% (IC95%) dos valores da curva de insulina estimulada pelo teste de tolerância à glicose oral entre mulheres dos grupos controle e SOP..... 45

Tabela 11 Estatísticas descritivas das variáveis metabólicas entre casos e controles incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo..... 46

Tabela 12 Estatísticas descritivas da síndrome metabólica avaliadas entre casos e controles incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo..... 46

Tabela 13 Estatísticas descritivas da morfologia uterina e ovariana incluindo média, segundo parâmetros ultrassonográficos 2D/3D, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo..... 48

Tabela 14 Estatísticas descritivas segundo parâmetros ultrassonográficos 2D/3D (escore Doppler colorido dos vasos estromais) avaliadas entre casos e controles incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo..... 49

Tabela 15 Distribuição da dosagem de hormônios e variáveis metabólicas de acordo com *escore Doppler colorido* dos vasos estromaisincluindo média, segundo parâmetros ultrassonográficos 2D/3D, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo..... 50

Tabela 16 Influência da síndrome metabólica sobre os dados clínicos, bioquímicos e o número de folículos incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo..... 52

Tabela 17 Frequência dos diferentes fatores no grupo SOP incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo para análise bivariada e múltipla... 54

Tabela 18 Estatísticas descritivas hormonais, SHBG, metabólica e antropométrica e da morfologia ovariana para indivíduos com vascularização ovariana ausente-discreta e moderada-acentuada incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo..... 56

Tabela 19 Frequência dos diferentes fatores na vascularização moderada ou acentuada incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo para análise bivariada e múltipla..... 58

Lista de Figuras

Figura 1 Fluxograma do Estudo..... 21

Figura 2 Escala de Ferriman-Gallway-modificado(Adaptado de Rosenfield, 1986)..... 25

Figura 3 Cálculo do Índice de Matsuda (acesso em 01/11/2017). http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html..... 29

Figura 4 Corte longitudinal do ovário direito: marcação A mostra os diâmetros ovarianos empregados para o cálculo do volume ovariano de paciente participante do grupo SOP; marcação B mostra diâmetro máximo do folículo ovariano.. 33

Figura 5 Área do estroma ovariano: marcação C mostra região demarcada correspondente a área do estroma do ovário de paciente participante do grupo SOP..... 34

Figura 6 Escore de vascularização do estroma ovariano: marcação D mostra fluxo ovariano utilizando método *Doppler* colorido sobre os vasos do estroma de paciente participante do grupo SOP..... 34

Lista de Gráficos

Gráfico 1 Distribuição da idade dos sujeitos da pesquisa de acordo com grupo de investigação..... 37

Gráfico 2 Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% dos valores do teste de tolerância à glicose oral entre mulheres do grupo controle e SOP..... 43

Gráfico 3 Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% dos valores da curva de insulina estimulada pelo teste de tolerância a glicose oral entre mulheres do grupo controle e SOP..... 44

Resumo

Neves EM. *Características ultrassonográficas do ovário e sua relação com o perfil hormonal e metabólico em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é considerada uma afecção endócrino-metabólica com repercussões sistêmicas, seu diagnóstico, segundo os critérios de Rotterdam (2003), se baseia na presença de duas das três características: hiperandrogenismo clinico ou laboratorial, anovulação crônica e ovários policísticos à ultrassonografia, excluindo-se outras causas de hiperandrogenismo. Objetivos: avaliar as características ultrassonográficas dos ovários de pacientes com SOP e relacioná-las com o perfil hormonal e metabólico. Casuística e método: estudo prospectivo transversal que analisou 76 mulheres, sendo 39 com fenótipo A da SOP (média etária de 29 ± 6 anos) e 37 incluídas no grupo controle (média etária de 34 ± 7 anos), atendidas na Divisão de Clínica Ginecológica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 2016 e 2018. Foram analisados os dados de anamnese, exames físico geral e ginecológico, laboratoriais (hormonais e metabólicos), e da ultrassonografia transvaginal bidimensional (2D) e tridimensional (3D), associada ao *Doppler* colorido. Resultados: Os fatores associados significativamente à vascularização ovariana moderada ou intensa foram: a) estradiol> 43,5 [OR = 2,62 (IC 95% 1,04-6,63), p = 0,033]; b) Razão LH / FSH> 2 [OR = 4,67 (IC 95% 1,58-1,81), p = 0,004]; c) testosterona livre> 36 [OR = 153,12 (IC 95% 26,32-890,7), p <0,001]; d) testosterona total> 49 [OR = 23,62 (IC 95% 6,67-83,58), p

<0,001]; e) androstenediona> 1,0 [OR = 6,02 (IC 95% 2.232-16.219), p <0,001]; f) insulina em jejum> 25 [OR = 5,96 (IC 95% 1,75-20,31), p = 0,002]; g) volume do ovário direito> 10 [OR = 14,8 (IC 95% 4,7-46,00), p <0,001; h) volume do ovário esquerdo> 10 [OR = 5,00 (IC 95% 1,83-14,82), p = 0,002]; i) mais de 9 folículos> 0,5 cm [OR = 24,01 (IC95% 7,21-83,86), p <0,001]; j) área do estroma> 2,1 [OR = 2,93 (IC 95% 1,15-7,48), p = 0,038. Conclusões: nossos dados sugerem que área do estroma maior que 2,1cm³ e vascularização exuberante dos vasos do estroma ovariano são fatores associados aos ovários policísticos e às características hormonais desta síndrome.

Descritores:1. Síndrome do ovário policístico; 2. Estroma ovariano; 3. Vasos do estroma ovariano; 4. Ultrassonografia Doppler em cores; 5. Diagnóstico por imagem.

Summary

Neves EM. *Ultrasound characteristics of the ovary and their relation with the metabolic and hormone profile of women with Polycystic Ovary Syndrome* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered an endocrine and metabolic disorder with systemic repercussions. Its diagnosis, according to the Rotterdam criteria (2003), is based on the presence of two out of three of the following characteristics: clinical or laboratory hyperandrogenism, chronic anovulation, and ultrasound-detected polycystic ovaries with 12 or more 2- to 9-mm follicles or a volume over 10 cm^3 in one or more ovaries to the exclusion of other clinically similar disorders. Objectives: This work aimed to assess the ultrasound features of patients with PCOS and to relate the sonographic aspects of the ovarian stroma to anthropometric and clinical data and the hormone and metabolic profiles. Materials and Methods: This is a prospective cross-sectional study analyzing 76 women, 39 of whom had PCOS phenotype A (mean age of 29 ± 6 years) and 37 of whom were included in the control group (mean age of 34 ± 7 years). They were treated at the Divisão de Clínica Ginecológica do Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo between 2016 and 2018. Analysis was performed of their medical history, physical examination, laboratory tests, and two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) transvaginal ultrasound with color Doppler. Results: The different factors significantly associated with moderate or severe ovarian vascularization were estradiol > 43.5 [OR = 2.62 (95% CI 1.04-6.63), p = 0.033]; LH / FSH ratio > 2 [OR = 4.67 (95% CI 1.58-1.81), p = 0.004]; free testosterone > 36 [OR = 153.12 (95% CI 26.32-890.7), p <0.001]; total testosterone > 49 [OR = 23.62 (95% CI 6.67-83.58), p <0.001]; androstenedione > 1.0

[OR = 6.02 (95% CI 2.232-16.219), p <0.001]; fasting insulin > 25 [OR = 5.96 (95% CI 1.75-20.31), p = 0.002]; right ovary volume > 10 [OR = 14.8 (95% CI 4.7-46.00), p < 0.001; left ovary volume > 10 [OR = 5.00 (95% CI 1.83-14.82), p = 0.002]; more than 9 follicles > 0.5 cm [OR = 24.01 (IC95 % 7.21-83.86), p <0.001]; stromal area> 2.1 [OR = 2.93 (95% CI 1.15-7.48), p = 0.038 Conclusions: Our data suggest that the stromal area larger than 2.1cm^3 and exuberant stromal vascularization using the color Doppler method are factors associated with polycystic ovaries and the syndrome's hormonal characteristics.

Decriptors: 1.Polycystic ovary syndrome; 2. Ovarian stroma; 3. Ovarian stromal vessels; 4. Ultrassonography Doppler color; 5. Diagnostic imaging.

1 Introdução

1.1 Conceito, prevalência e história

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino-metabólico hiperandrogênico caracterizado por disfunção ovariana crônica e ovários policísticos à ultrassonografia (USG), associado, frequentemente, à resistência insulínica e hiperglicemia (Azziz et al., 2006; Carmina et al., 2017).

É um transtorno com alta prevalência, afetando múltiplos aspectos da saúde da mulher, com efeitos a longo prazo e para além da idade reprodutiva, dado o amplo espectro de manifestações clínicas e morbidades associadas (Dokras et al., 2018; Teede et al., 2018).

A prevalência é de 4 a 21% das mulheres na menacme, variando na dependência do critério diagnóstico utilizado, idade e diferenças étnicas na população estudada (Azziz et al., 2016).

Atualmente, é considerada afecção sistêmica, pois, além das repercussões reprodutivas, psicológicas, cosméticas e oncológicas, pode apresentar alterações metabólicas, como o aumento do risco de desenvolver o diabete melito tipo 2 (DM2) e a doença cardiovascular (Balen et al., 2016; Teede et al.,2018).

Foi descrita pela primeira vez por Stein e Leventhal, em 1935. Todavia, os relatos da presença de ovários policísticos em mulheres, datam de 1721, quando Antonio

Vallisneri, médico naturalista italiano, descreveu o achado de ovários com aumento de volume, esbranquiçados e mais brilhantes em jovens trabalhadoras rurais com obesidade e infertilidade (Stein e Leventhal, 1935; Azziz e Adashi, 2016; Balen et al., 2016).

Em 1844, o médico francês Chereau e o patologista austríaco Rokitansky publicaram estudos descrevendo o enrijecimento de tecidos ovarianos em mulheres inférteis, semelhante às alterações escleróticas (Chereau, 1844 apud Azziz, 2006; Rokitansky, apud Azziz, 2006).

Como auxilio da pneumopelvigrafia, Irving Stein e Michael Leventhal observaram, em 1935, em sete pacientes adultas com obesidade, hirsutismo e amenorreia, aumento de volume ovariano bilateral após a ressecção cuneiforme dos ovários, seguida de investigação histológica, foi inferido que a afecção tratava-se de um defeito primário do ovário com excessiva quantidade de folículos antrais. O desfecho clínico dessa pesquisa descreve que, após o procedimento, as sete pacientes apresentaram restauração dos ciclos menstruais eduas delas engravidaram (Stein e Leventhal, 1935).

A SOP, até então identificada como doença esclerocística dos ovários, em 1949, foi denominada por Meigs como Síndrome de Stein e Leventhal, em homenagem aos pesquisadores (Balen et al., 2016).

Até os anos 70, a ressecção em cunha dos ovários permaneceu como método de tratamento bem aceito na SOP. As alterações descritas nos ovários eram: aumento de volume, aumento do número de folículos primordiais e primários, numerosos cistos foliculares subcapsualres dispostos lado a lado e espessamento da cortical externa

ou cápsula, além de hiperplasia e luteinização das células da teca, como descreveu Fonseca, 1974 e Maciel et al., 2004.

No inicio dos anos 80. com o desenvolvimento das técnicas de radioimunoensaio, parâmetros laboratoriais foram usados na tentativa de definir o diagnóstico da síndrome. Foi considerado sinal clássico da SOP a relação entre as dosagens do hormônio luteinizante (LH) versus o hormônio foliculo estimulante (FSH) $\geq$ 3.Devido à dificuldade de definir a SOP por medidas unicamente laboratoriais, esse quociente foi diminuindo para 2, e novas tecnologias seriam necessárias para predizer a síndrome (Adams et al., 1986; Polson et al., 1988; Adams et al., 2004; Kim et al., 2017).

Por efeito dos avanços ultrassonográficos na detecção de ovários policísticos, como visto nos clássicos estudos de Adams et al. (1986), o que antes era um diagnóstico baseado apenas em aspectos clínicos e anatômicos,passa-se a adotar também critérios ecográficos na investigação diagnóstica. Embora pesquisas subsequentes tenham descrito prevalência alta de ovários com aspecto policístico (20 a 25%) ao exame ecográfico de mulheres sem SOP, a ultrassonografia foi incorporada aos critérios de diagnóstico, juntamente com os aspectos clínicos e bioquímicos (Polson et al*.,* 1988).

Posteriormente, em virtude 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 et al*.,* 2006).

Em atenção às diferentes demandas e variado espectro de manifestações clínicas, alguns debates e consensos foram realizados para estabelecer critérios diagnósticos e diretrizes para o acompanhamento da SOP (Azziz et al*.,* 2006).

A definição dos critérios diagnósticos da SOP, foi objetivo de alguns consensos. O primeiro, elaborado em 1990, peloNational 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. Outros distúrbios com apresentação clínica semelhante, como hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing, tumores secretores de androgênios, disfunção tireoidiana, hiperprolactinemia e uso de androgênios exógenos devem ser excluídos se houver suspeita clínica (Azziz et al*.,* 2006).

Quase 15 anos depois da primeira conferência internacional sobre a SOP, entendeu-se que a expressão clínica da síndrome deveria comportar as características ultrassonográficas da morfologia ovariana policística. Então, a segunda definição foi baseada na opinião consensual de 27 especialistas em SOP, que se reuniram em Rotterdam (Holanda), em maio de 2003. A conferência foi patrocinada pela Sociedade Europeia para Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) e pela Sociedade Americana para Medicina Reprodutiva (ASRM). Esse consenso se baseia no diagnóstico da SOP pela presença de dois, desses três critérios: hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, anovulação crônica (oligomenorreia ou amenorreia) e ovários policísticos, excluindo também outros distúrbios com apresentação clínica semelhante. O padrão ultrassonográfico desse consenso é a presença de 12 ou mais folículos com diâmetro entre 2 e 9mm,ou volume ovariano maior ou igual a 10 cm^3, em pelo menos um dos ovários. Para mulheres com obesidade ou com outros fatores de risco para resistência à insulina (RI) e história familiar de diabete, recomendou-se o rastreamentode síndrome metabólica (SM),

incluindo o teste oral de tolerância à glicose (Rotterdam, 2004).

Ressalta-se que a introdução dos critérios de Rotterdam aumentou o número de pacientes considerada afetada e a heterogeneidade dos fenótipos de SOP em comparação aos criterios mais restritivos da definição anterior (Rotterdam, 2004).

Para determinar se a expansão no número de mulheres diagnosticadas refletia a real prevalência do distúrbio, ou não passa de uma superestimação, a Androgen Excess Society (AE-PCOS) sugeriu um novo consenso em 2006. A nova diretriz se baseou no critério do NIH para propor que o hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial seja condição indispensável ao diagnóstico, associado à anovulação crônica e/ou presença de múltiplos microcistos nos ovários à ultrassonografia, excluindo também outros distúrbios com apresentação clínica semelhante. Esse critério afirma que o diagnóstico conciso de SOP deve ser baseado na presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico em combinação com a disfunção ovariana, além de incluir fenótipos diferentes da SOP e que se relacionam à prevalência aumentada de desenvolver resistência insulínica e anormalidades metabólicas (Carmina e Azziz, 2006).

Em 2012, a Sociedade Européia de Endocrinologia resumiu os últimos consensos em um conjunto de posicionamentos e recomendações que se nominou Amsterdam ESHRE/ASRM-*Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group*. Esse documento resume os conhecimentos mais recentes sobre as repercussões da SOP e identifica lacunas sobre o diagnóstico, os aspectos clínicos, a abordagem na adolescência, advertências em contracepção, novas substâncias, o futuro da doença metabólica, saúde cardiovascular e gravidez, sem promover alteração dos critérios definidos em 2006 pela AE-PCOS (Fauser et al., 2012).

Em 2012, o NIH realizou um workshop sobre metodologia diagnóstica da SOP baseada em evidências apresentadas por 29 especialistas, considerandoas vicissitudes de cada critério diagnóstico existente. Como resultado foi recomendado o uso de critérios mais amplos da ESHRE/ASRM 2003, acompanhado de uma descrição detalhada dos fenótipos da SOP (Azziz et al., 2006).

A Tabela 1 resume os quatro fenótipos de SOP e suas relações com os critérios atuais.

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

Características	Fenótipos			
	A	B	C	D
Hiperandrogenismo	+	+	+	+
Disfunção ovulatória	+	+	-	+
Ovários policísticos	+	-	+	-
Critérios NIH (1990)	√	√		
Critérios Rotterdam (2003)	√	√	√	√
Critérios AES (2006)	√	√	√	

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

Como já citado, a prevalência da SOP muda conforme a região geográfica e também segundo o consenso adotado. Pelo NIH (1990) varia de 5% a 10%; baseado em Rotterdam (2003), de 6% a 21% e, de acordo com AE-PCOS (2006), de 10 a 15% das mulheres na menacme apresentam a sindrome. Dados estatísticos brasileiros apontam que foi encontrada prevalência de 8,5% de mulheres com SOP de um total

de 859 atendidas na rede básica em Salvador-BA (Azziz et al., 2006; Gabrielli e Aquino, 2012).

1.2 Caracteristicas clínicas e laboratoriais da SOP

Entende-se por disfunção menstrual, períodos catameniais raros, ausentes ou de curto intervalo entre eles. E segundo recomendações baseadas em evidências recentes, deve-se considerar como intervalo intermenstrual normal um período de 21 a 35 dias ou mais de 8 ciclos anuais para mulheres com mais de 3 anos após a menarca (Teede et al., 2018).

A presença de menstruações regulares nem sempre é indicativa de ciclos ovulatórios. Aproximadamente 75 a 85% das mulheres apresentam disfunção menstrual evidente e 20 a 50% delas tem história de eumenorréia, podendo cursar com anovulação crônica às custas do hiperandrogenismo (Azziz, 2016).

Algumas pacientes apresentam histórico de ciclos regulares por curto período de tempo após a menarca, seguido de infrequências menstruais, e à medida que se aproxima da menopausa, o oposto pode ocorrer. Nesse caso, o aumento na frequência dos ciclos correlaciona-se com a diminuição dos níveis de androgênios que ocorrem em mulheres com SOP no final dos anos reprodutivos (Elting et al*.,* 2000).

Clinicamente, o hiperandrogenismo pode manifestar-se sob a forma de hirsutismo, acne e/ou alopecia androgênica.O termo hirsutismo refere-se à presença de excesso de pelos terminais (grossos, longos e pigmentados) em áreas dependentes de androgênios no corpo feminino, impactando de maneira negativa a

autoestima e o bem-estar psicológico. O hirsutismo é o principal indicador clínico do excesso de androgênios e pode ser visualmente mensurado pelo índice de Ferriman-Gallwey modificado (FGm). Em geral, 75 a 80% das mulheres com hirsutismo tem SOP (Escobar-Morreale et al., 2012).

Alopecia e acne não são fortes marcadores do excesso de androgênio, a menos que estejam presentes em pacientes com disfunções ovulatória e menstrual segundo os critérios de Rotterdam (2003). De 20 a 40% das mulheres com acne persistente tem SOP, enquanto para a alopecia essa frequência é 10% (Escobar-Morreale et al., 2012).

O diagnóstico de hiperandrogenismo bioquímico depende da dosagem sérica de androgênios. Os mais medidos são a testosterona total e livre, a androstenediona e o sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA). A testosterona circula ligada à globolina carreadora de hormônios sexuais (SHBG) e a outras proteínas, como a albumina, e somente a fração livre entra nos tecidos-alvo. A testosterona livre calculada é, possivelmente, a medida mais sensível para o diagnóstico de desordens hiperandrogênicas (Conway et al., 2014; Teede et al., 2018).

1.3 Gonadotrofinas

No sistema reprodutor feminino, a função do FSH é regular o crescimento folicular e a produção crescente de estradiol pelas células da granulosa, além de induzir a síntese de receptores de LH e atuar no controle da atividade da aromatase. O LH é responsável por induzir enzimas esteroidogênicas e de clivagem, atuar no corpo lúteo estimulando a produção de progesterona e nas células da teca interna

promovendo a produção de androgênios (Chappel e Howles, 1991; Lunenfeld e Naftolin, 2012).

Os androgênios são esteróides sexuais fundamentais na fisiologia reprodutiva feminina. Sabe-se que são substratos primários da produção de estrogênios, parecem aumentar a libido e a massa muscular e estão envolvidos no desenvolvimento normal do folículo ovariano e sua atresia. Na mulher são derivados das glândulas suprarrenais, dos ovários e da conversão periférica da androstenediona e da deidroepiandrosterona em testosterona (Dewailly, 1999; Bernard et al., 2010).

A testosterona produzida é convertida pela enzima 5α-redutase em diidrotestosterona (DHT), a forma biologicamente ativa, que se liga aos receptores androgênicos. Na sua presença, há a indução da síntese dos receptores nucleares de androgênios, as quais desencadeiam a resposta biológica na célula. Assim, quanto maior a produção de androgênios, maior será o efeito biológico (Dewailly et al., 1994).

A presença de androgênio em excesso no organismo feminino, pode levar a consequências desfavoráveis, uma vez que pode interferir na ciclicidade ovariana e no desenvolvimento folicular (Dewailly, 1999; Bernard et al., 2010).

1.4 Composição corporal e Síndrome Metabólica

Embora a obesidade tenha impacto significativo, reduzindo os eventos ovulatórios, aumentando a concentração serica de androgênios e reduzindo o sucesso dos tratamentos de fertilidade, seu papel na fisiopatologia da SOP ainda não está claro.

Recentes estudos sugerem haver associação entre SOP e disfunção do tecido

adiposo, uma vez que essas mulheres apresentam hipertrofia de adipócitos, inflamação de baixo grau no tecido adiposo e alteração da produção e secreção de adipocinas. A hipertrofia de adipócitos em região subcutânea abdominal é um fator fortemente associado com a resistência insulínica, com referência às alterações transcricionais, diversas vias de sinalização estão alteradas, incluindo as de citocinas, do receptor de androgênio e do fator de crescimento nervoso (NGF, *nerve growth factor*), entre outras. Pesquisas vem sendo realizadas com o tecido adiposo visceral de pacientes com SOP. Porém, estudos feitos na gordura omental mostraram alteração do perfil de expressão de genes relacionados à via de sinalização da insulina, metabolismo de lipídeos, inflamação e estresse oxidativo, e aumento da taxa de lipólise induzida por catecolaminas (Zawadski e Dunaif, 1992;Carmina et al., 2007; Lizneva et al., 2016a; Lizneva et al., 2016b; Fabregues et al., 2018).

A obesidade é também diagnóstico frequentemente associado à SOP. Estima-se que 35 a 60% das mulheres adultas com SOP sejam obesas.O tecido adiposo é o maior sítio de conversão dos precursores androgênicos e o aumento da adiposidade está associado com a diminuição de SHBG e com hiperandrogenemia .A obesidade é uma doença inflamatória que cursa com RI periférica e consequente hiperinsulinemia.

A correção ou supressão da hiperinsulinemia, por meio da perda de peso ou do tratamento medicamentoso, leva à diminuição das concentrações androgênicas e melhora da função ovariana, evidenciada pela regulação dos ciclos menstruais e do estado ovulatório .A diminuição de pelo menos 5% no peso corporal de mulheres com SOP pode levar à melhora de seus índices metabólicos e de sua fertilidade (Polson et al., 1988; Koivunen et al., 1999; Elting et al., 2000;Grundy et al., 2005; Carmina et al., 2007; Moran e Teede, 2009; Moran et al.,2009, Moran et al.,2011; Fraser et al., 2011;

Siristatidis et al., 2015; Teede et al., 2018).

Na população em geral, o excesso de gordura em determinadas regiões do corpo pode estar ligado à resistência insulínica e ao risco cardiovascular, independentemente da quantidade total de gordura corporal (Macruz et al., 2017). Um dos critérios para identificar o conjunto de fatores de risco cardiovascular associados à deposição de gordura central é a determinação da presença da Síndrome Metabólica, que segundo as recomendações do *National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel Third* (NCEP-ATP III), necessita de três dentre os cinco critérios (Grundy et al*.,* 2005), que estão assinalados na Tabela 2.

Tabela 2 - Determinação da Síndrome Metabólica

Características
Obesidade abdominal (CA > 88 cm em mulheres)
Triglicérides ≥150mg/dL
HDL-colesterol <50mg/dL
PAS ≥130mmHg e/ou PAD ≥85mmHg ou em tratamento
Glicemia de jejum ≥ 100mg/dL

Fonte: *National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel Third*(NCEP-ATP III)

A presença de cintura abdominal superior a 88 cm constitui critério obrigatório. Pacientes identificadas segundo essas recomendações, apresentam maior risco de evento cardiovascular, maior produção de substâncias inflamatórias e resistência à insulina quando comparadas a mulheres com distribuição periférica regular de gordura . As alterações endoteliais precoces e a hiperinsulinemia em mulheres obesas estão relacionadas, tanto com o aumento da gordura visceral quanto da gordura abdominal que também é metabolicamente ativa (Britton et al., 2013; Dolfing et al., 2011).

A obesidade não é exclusiva da SOP, mas apresenta prevalência de 70% entre essas mulheres. A resistência à insulina é mais severa em mulheres com SOP que em controles com ciclos regulares e o mesmo índice de massa corpórea (IMC). Salienta-se que mulheres com SOP e IMC < 25 também apresentam hiperinsulinemia em até 30%. O excesso de tecido adiposo piora ainda mais a resistência à insulina e aumenta o risco de disfunção endotelial, diabete melito e doença cardiovascular (Carmina et al., 2007, Moran et al., 2007; Nardo et al., 2009; Macruz et al., 2017; Teede et al., 2018).

A obesidade está associada com RI, SM e função endotelial anormal, as quais estão associadas com aumento do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, que inclui infarto agudo do miocárdio, angina, AVC e doença vascular periférica, em decorrência de acontecimento trombótico arterial (Ginsberg e Maccallum, 2009).

1.5 Avaliação ovariana

Segundo os critérios de Rotterdam, ao menos 12 ou mais folículos pequenos devem ser encontrados no ovário durante o exame de ultrassom. Os folículos podem ser orientados na periferia, dando a aparência de uma "cadeia de pérolas". Os inúmeros folículos contribuem para o aumento do tamanho dos ovários, ou seja, cerca de 1,5 a 3 vezes maior do que o normal (Forabosco e Sforza, 2007).

O tecido adiposo possui aromatase, enzima que converte androstenediona em estrona e testosterona em estradiol. O excesso de tecido adiposo em pacientes obesas cria o paradoxo de ter ambos os androgênios em excesso (que são responsáveis pelo hirsutismo e virilização) e estrogênios(que inibe o FSH).

Ovários policísticos desenvolvem-se quando há quantidade excessiva de hormônios masculinos (androgênios), em particular atestosterona, devido aos seguintes fatores (Strauss, 2003):

- liberação excessiva do hormônio luteinizante(LH);
- níveis elevados de insulina no sangue (hiperinsulinemia) em mulheres cujos ovários são sensíveis a este estímulo.

Além disso, níveis reduzidos deSHBG podem resultar no aumento de androgênios livres.

A etiologia precisa da SOP não é clara, embora fatores genéticos e ambientais influenciem o espectro de manifestações. Mulheres em idade reprodutiva com SOP têm densidade aumentada de pequenos folículos pré-antrais (5 a 7 mm) e uma proporção aumentada de folículos em crescimento precoce. Biópsias corticais

ovarianas mostram densidade seis vezes maior de folículos primordiais e primários em mulheres com SOP comparada àquelas com menstruação regular. Esses achados sugerem que a SOP pode estar associada a maior reserva ovariana, devido ao aumento do número de células germinativas ao nascimento ou à diminuição da taxa de perda de células germinativas.

Marcadores substitutos da reserva ovariana, como a contagem de folículos antrais medidos pelo ultrassom (CFA) e os níveis séricos de hormônio anti-Mülleriano (AMH), também estão aumentados em mulheres com SOP, comparados a controles pareados por idade (Fortune, 2003; Webber et al., 2003; Alebic et al., 2015; Fabregues et al., 2018).

Na SOP, o nível de FSH está reduzido muitas vezes em reflexo ao distúrbio hormonal dos ciclos anovulatórios. Em geral, há predomínio da produção de LH em relação à de FSH. Em mulheres com hiperinsulinemia, há um déficit real de FSH que pode estar com valores abaixo de 3 UI/L (Speca et al., 2007; Azziz et al.,2016).

1.6 Aspectos ultrassonográficos da SOP

A melhor forma de investigar a morfologia ovariana é a análise histopatológica, porém não é factível na prática clínica. No entanto, o desenvolvimento das imagens ultrassonográficas pode refletir as alterações morfológicas ovarianas. Pesquisas mostram que o estroma do ovário tem maior hiperecogenicidade e volume na SOP (Kudla e Alcázar, 2010; Kudla e Alcázar, 2012; Fessler et al.,2016).

A imagem clássica é a de ovários aumentados contendo um número aumentado de folículos pequenos (2-9 mm) circundando o córtex ovariano como uma série de pérolas, embora isso às vezes seja incompleto, e presença de estroma ecogênico brilhante aumentado (Adams et al., 1986).

O grau de ecogenicidade do estroma ovariano é geralmente avaliado subjetivamente, mas isso está aberto ao viés do observador, onde outras características da SOP já são vistas. Métodos de medição quantitativa de dados de imagens de ultrassom, frequentemente denominados análise de características texturais, têm sido úteis na identificação de doenças difusas do fígado (Raeth et al., 1985) e de outros tecidos (Barr et al., 1995). Usando estes avanços recentes no *software* de ultrassom, o brilho, ou ecogenicidade, do estroma ovariano pode ser determinado objetivamente, medindo o nível de intensidade dos *pixels* de ultrassom dentro do estroma exibido em uma imagem ultrassônica. Deve-se notar que a única presença de ovários policísticos não pode ser considerada como condição própria da SOP, porque os ovários policísticos ocorrem em 20 a 25% mulheres jovens e saudáveis na população em geral. Em geral, os ovários policísticos são observados em 20% a 30% da população (Kudla e Alcázar, 2010).

A prevalência de ovários policísticos na população geral parece diminuir com a idade, e foi observado em apenas 7,8% de mulheres com mais de 35 anos, comparado com 21,6% das com menos idade.

A disfunção do fluxo sanguíneo estromal ovariano foi autenticada de diferentes maneiras em mulheres com SOP. A ação da insulina e a produção de óxido nítrico podem autenticar a ligação entre a disfunção endotelial e a resistência à insulina. O mecanismo desta resistência pode ser devido ao defeito pós-ligação na ideologia de

sinalização intracelular mediada por receptores de insulina (Matsuda e DeFronzo, 1999). A ultrassonografia com Doppler colorido tridimensional (3D) é um método não invasivo benéfico para autenticar a vascularização do estroma ovariano em mulheres com SOP (Kudla e Alcázar, 2012). O ultrassom com Doppler colorido 3D é usado de forma progressiva na autenticação do fluxo sanguíneo estromal ovariano e tem mostrado menor impedância ao fluxo nos vasos estromais ovarianos em mulheres com SOP (Garg et al.,2018).

A correlação da avaliação ultrassonográfica com os aspectos histológicos do estroma, ou seja, aumento da área ecográfica estromal poderia estar relacionada com incremento da hiperplasia neste compartimento. O estroma ovariano metabolicamente mais ativo terá aumento de vascularização e consequentemente aumento do consumo de oxigênio. Teoricamente, tal alteração pode ser avaliada pela ultrassonografia, com aferição dos índices de pulsatilidade e resistência ao método Doppler colorido. Todavia, os dados na literatura ainda são muito escassos (Kudla e Alcázar, 2010; Alcázar e Kudla, 2012).

A ultrassonografia bidimensional (2D) tem vantagens e limitações. Alguns autores sugerem a técnica tridimensional (3D) com Doppler colorido para melhorar a visualização das estruturas, o que pode permitir o reconhecimento maior de características anatômicas, como área estromal e número dos folículos, bem como da vascularização. Este aspecto pode ser útil na avaliação das mulheres com SOP.Pode-se ainda calcular, em topografia mais vascularizada do estroma ovariano os seguintes índices: a) índice de vascularização (IV); b) índice de fluxo (IF); c) índice de vascularização e fluxo (IVF) (Kudla e Alcázar, 2010).

O estudo ultrassonográfico associado às dosagens séricas hormonais (testosterona, insulina e AMH) poderá trazer importantes informações sobre a atividade dos componentes folicular e estromal. Além disso, os achados ultrassonográficos podem auxiliar na identificação da mulher com maior risco de distúrbio hormonal (hiperandrogenismo) ou metabólico (distúrbio do metabolismo de carboidratos) (Fessler et al.,2016).

Embora o aumento do volume estromal seja uma característica comum dos ovários policísticos, ele não foi incluído na definição por falta de um meio simples de quantificação e porque o volume ovariano tem se mostrado um bom substituto (Alcazár e Kudla, 2012).

A prevalência de ovários policísticos parece ser relativamente alta entre pacientes com excesso de androgênio ou SOP (Zawadski e Dunaif, 1992).

Inúmeras evidências sugerem que há mais características a serem descritas no estudo ultrassonográfico do ovário. Acredita-se que o estroma ovariano possa ser preditor da disfunção metabólica associada à SOP. Portanto, a avaliação das características ultrassonográficasdeste compartimento associadas aoperfil hormonal e metabólico das pacientes com SOP, assume grande importância. Tal fato motivou-nos a realizar o presente estudo.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

- Avaliar as características ultrassonográficas do ovário de pacientes com SOP.

2.2. Objetivos específicos

- Relacionar os aspectos ultrassonográficos do estroma ovariano com o perfil hormonal e metabólico;
- Relacionar os aspectos ultrassonográficos do estroma ovariano com os dados antropométricos e clínicos.

3 Casuística e Método

Foram incluídas 76 mulheres atendidas no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Divisão de Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) de agosto de 2016 a agosto de 2018. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (Anexo A).

A Instituição convidou, por meio das mídias sociais do HC-FMUSP e totens espalhados pelo hospital, mulheres com queixa de ciclos menstruais com intervalos aumentados ou ausentes e aumento de pelos corporais para integrar o grupo SOP, e mulheres com ciclos menstruais regulares e sem aumento de pelos corporais para compor o grupo controle. Ambos os grupos foram compostos por mulheres com idade entre 18 e 45 anos e IMC $\geq$ 25. Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

3.1 Seleção das pacientes e formação dos grupos

Através de aplicativos de comunicação, 795 mulheres declararam interesse em participar da pesquisa. Destas, 525 manifestaram disponibilidade de comparecer à primeira visita, após receber informações mais detalhadas sobre a proposta e os limites da pesquisa. Ao final, foram convidadas 39

mulheres para o grupo SOP com fenótipo A e 37 para o controle (29 ± 6 e 34 ± 7 anos, respectivamente). As demais não foram mantidas no estudo (Figura 1).

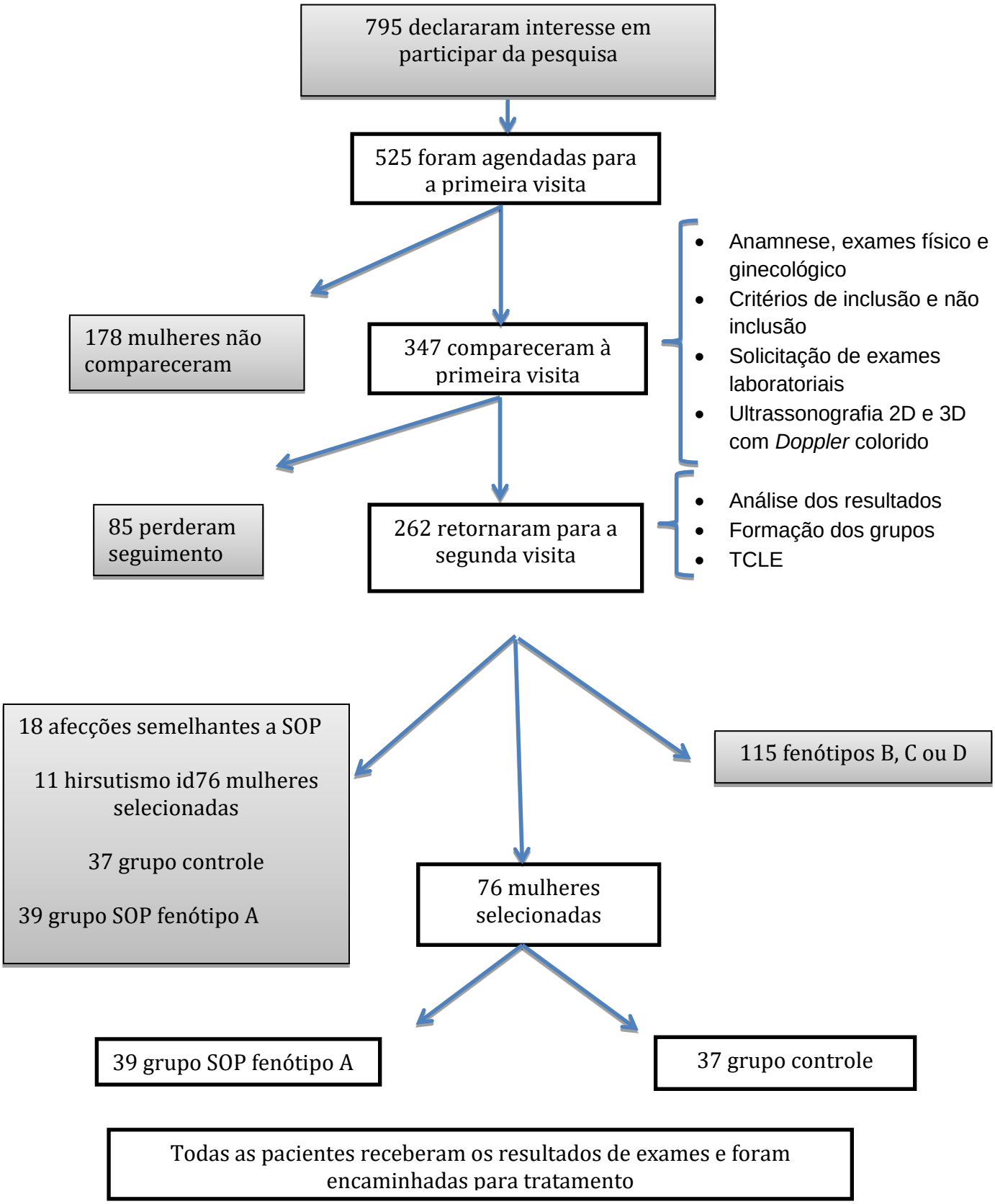


Figura 1 –Fluxograma do Estudo

3.1.1 Critérios de inclusão

As pacientes do grupo SOP foram selecionadas segundo os critérios de Rotterdam (2003), que considera a presença de hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e ovários policísticos (fenótipo A), excluindo as causas secundárias de hiperandrogenismo (Azziz et al.,2016).

Os critérios para diagnóstico de hiperandrogenismo foram: hirsutismo segundo escore de Ferriman-Gallwey modificado ≥8 e aumento de androgênios séricos. Alterações menstruais foram consideradas se o número de ciclos menstruais ao ano fosse menor que 8. Os achados ultrassonográficos que correspondiam ao padrão policístico foram: 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro ou volume ovariano ≥ 10 cm^3em um ou ambos ovários (Escobar-Morreale et al., 2012;Teede et al., 2018).

Para a formação do grupo controle os critérios de seleção adotados consideravam ciclos regulares (menstruação a cada 21-38 dias), sem manifestações hiperandrogenicas e sem ovários policísticos documentados à ultrassonografia (Teede et al., 2018).

3.1.2 Critérios de não inclusão

Pacientes com hiperprolactinemia, disfunção da tireioide, hiperplasia suprarrenal, tumor produtor de androgênios, uso de medicações nos últimos 6 meses com efeito androgênico ou contraceptivo hormonal, substâncias herbais, medicamentos psicotrópicos que alteram a função ovariana,

hipoglicemiantes orais, gestantes, cistos funcionais ovarianos e ressecção ovariana unilateral (Fraser et al*.,* 2011).

3.2 Dados Clínicos

Na anamnese, foi identificado o padrão menstrual, as características hiperandrogênicas (hirsutismo,acne e *acanthosis nigricans*), os dados antropométricos como peso (kg), altura (cm), circunferência abdominal (cm), IMC (coeficiente entre o peso e a altura ao quadrado) e pressão arterial em mmHg (Azziz et al., 2006; Escobar-Morreale et al., 2012; Dong et al., 2013).

A menstruação foi considerada normal quando o ciclo apresentou duração entre 21 e 38 dias por 3 a 8 dias de fluxo. Amenorréia foi considerada quando houve ausência de menstruações por um período superior a 90 dias (Fraser et al., 2011; Azziz, et al., 2016; Teede et al., 2018).

A aferição da circunferência abdominal (em centímetros) foi feita 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 ao final da expiração. Os valores inferiores a 88cm foram considerados normais (Garrow e Webster, 1985).

A pressão arterial (PA) foi aferida com auxílio de esfigmomanômetro do tipo aneroide, com a paciente na posição sentada tendo o braço posicionado na altura da região precordial repousado sobre uma superfície firme. Após colocação do manguito a 2-3 cm acima da fossa antecubital, se procedeu à insuflação desse, seguida de deflação para ausculta dos sons da artéria

braquial (Fariatti e Assis, 2000).

A *acanthosis nigricans* foi clinicamente caracterizada pela presença de espessamento, hiperpigmentação e acentuação das linhas da pele, com aspecto grosseiro, aveludado e discreto espessamento da epiderme. As áreas mais atingidas foram região cervical, axilar e inguinal (Dong et al.,2013).

A acne foi classificada segundo o 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), de acordo com Tremellen e Zander-Fox (2002).

Para medir o escore de hirsutismo aplicou-se a escala de Ferriman-Gallway modificada, em 9 áreas (lábio superior, queixo, tórax, parte superior e inferior do dorso, abdome superior e inferior, braço e coxa). Se o crescimento terminal de pelos não estiver presente na área examinada, a pontuação zero será indicada. O crescimento do pelo terminal minimamente visível recebe pontuação 1. Se o crescimento do pelo é mais que mínimo, porém semequivaler ao padrão masculino adulto, pontuação 2. Equivalendo a um homem adulto não muito peludo, pontuação 3. Pilificação tipicamente observada em homens adultos saudáveis bem virilizados, pontuação 4. Como o crescimento dos pelos terminais tem variabilidade étnica, o valor de corte da pontuação ≥ 8 é indicativo de hirsutismo, tendo sido esse o critério adotado desde o começo do estudo. Os escores totais variam de 0 a 36. O hirsutismo tem sido geralmente classificado como leve até 15, moderado de 16 a 25 e grave acima de 25. Paraevitar viés de observação, uma única examinadora

realizou todos os exames físicos (Figura 2) (Yildiz e Azzis, 2010; Escobar-Morreale et al., 2012).

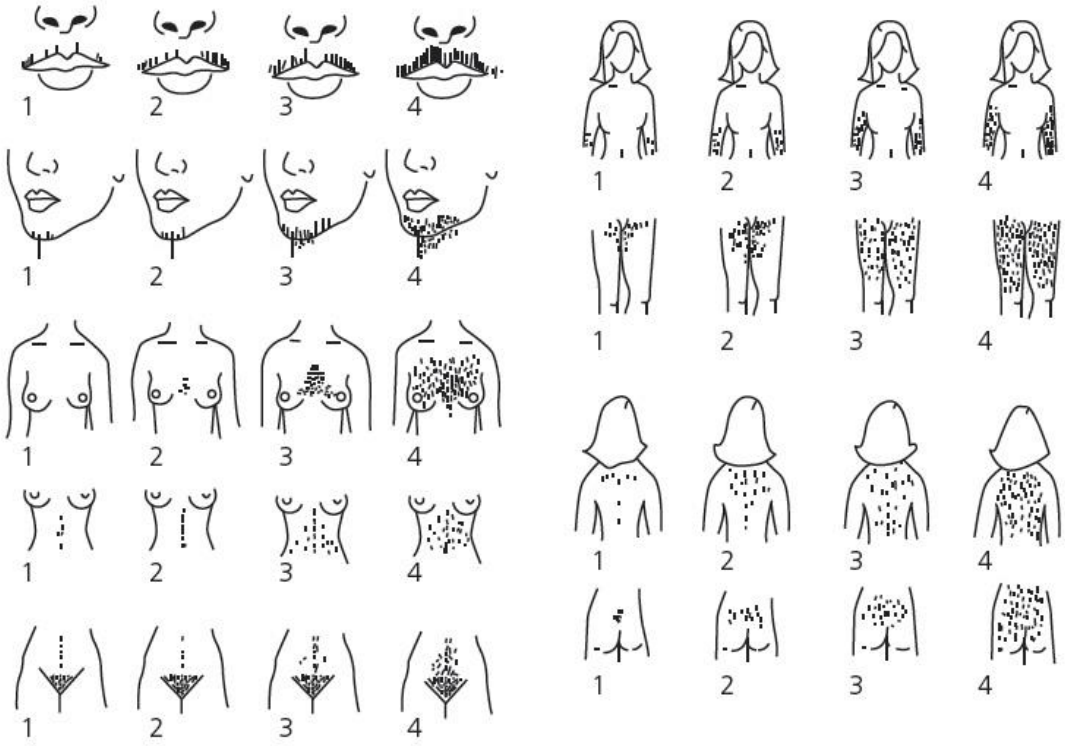


Figura 2 - Escala de Ferriman-Gallway modificada (Adaptado de Rosenfield, 1986)

3.3 Dosagens Laboratoriais

As coletas sanguíneas para os exames hormonais e metabólicos ocorreram do 5º ao 9º dia do ciclo menstrual no grupo controle, e em qualquer dia do ciclo para o grupo SOP, após jejum de 12 horas anterior à coleta de sangue venoso. Foram determinadas as seguintes concentrações hormonais plasmáticas: hormônio estimulante da tireoide (TSH), tetraiodotironina livre (T4L), testosterona total e livre, prolactina (PRL), sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), 17-hidroxiprogesterona (17OHP), hormônio gonadotrófico coriônico (beta-hCG), estradiol (E2), androstenediona, FSH, LH

e globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG). O índice de androgênio livre foi calculado pela seguinte equação: índice de androgênio livre = estradiol (nmol/L)/SHBG (nmol/L) × 100. A testosterona livre foi calculada como a razão entre a testosterona total e SHBG.O cálculo do índice de testosterona livre foi realizado pela seguinte fórmula, assumindo-se que a concentração de albumina seja normal: Testosterona total (nM/L)/SHBG (nM/L) X 100 (Tabela 3).

Os valores hormonais foram convertidos em unidades *Système International* com os seguintes fatores de conversão: estradiol (pmol/L) = pg / mL x 3,761; testosterona (nmol/L) = ng/mL x 3,467; androstenediona (nmol/1) = ng/dL x 0,0349; e 17-hidroxiprogesterona (nmol/L) = ng/dL x 0,03026.

Tabela 3- Valores de referência das análises hormonais (Laboratório Central HC- FMUSP)

Dosagens Hormonais	Valores de Referência	Método
Testosterona total	Até 48 ng/dL	Eletroquimioimunoensaio CL
Testosterona livre	2,4 a 37 pmol/L	Cálculo baseado na testosterona total e SHBG dosados por eletroquimioluminecência CL
Androstenediona	Até 2,2 ng/mL	Cromatografia líquida/Espectometria de massa
SDHEA	Até 3370 ng/mL	Eletroquimioluminométrico CL
SHBG	32,4 a 128 nmol	Eletroquimioluminométrico
FSH	Fase folicular 3,5 a 12 IU/L Fase lútea 1,7 a 7,7 IU/L	Eletroquimioluminométrico CL
LH	Fase folicular 2,4 a 12,6 IU/L Fase ovulatória 14 a 95,6 IU/L Fase lútea 1 a 11,4 IU/L	Eletroquimioluminométrico CL
Estradiol	Fase folicular < 233 pg/mL Fase ovulatória 41 a 398 pg/mL Fase lútea 22,3 a 341 pg/mL	
Prolactina	4,2 a 24,2 ng/mL	Eletroquimioluminométrico CL
Cortisol	6,7 a 22,6 2μg/dL	Quimioimunoensaio DX
TSH	0,27 a 4,2 μU/mL	Eletoquimioluminométrico CL
T4L	0,93 a 1,70 ng/dL	Eletroquimioimunoensaio CL
17-OHP	Fase lútea 0,86 a 4,0 ng/mL Fase folicular até 1,10 ng/mL	Cromatografia líquida/ Espectrometria de massa

SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona
SHBG: globulina carreadora de hormônios sexuais
FSH: hormônio folículo estimulante
LH: hormônio luteinizante
TSH: hormônio tireoestimulante
T4L: tiroxina livre
17-OHP = 17 hidroxiprogesterona, SDHEA = sulfato de deidroepiandrosterona, TSH = hormônio estimulante da tireoide, T4L = tetraiodotironina livre.

Em todos os ensaios hormonais, o coeficiente de variação intra-ensaio foi de ± 6% e o coeficiente inter-ensaio foi de ± 15%.

As análises metabólicas foram: colesterol total (CT), lipoproteína de densidade alta (HDL-colesterol), lipoproteína de densidade baixa (LDL-colesterol), triglicérides, teste de tolerância oral a glicose após sobrecarga de 75 g de dextrosol e curva de insulina. A sensibilidade à insulina foi calculada pelo Índice Quantitativo de Verificação da Sensibilidade à Insulina (QUICKI) [1/(log insulina log glucose)](Tabela 4).

Tabela 4 - Valores de referência das análises metabólicas (Laboratório Central HC – FMUSP)

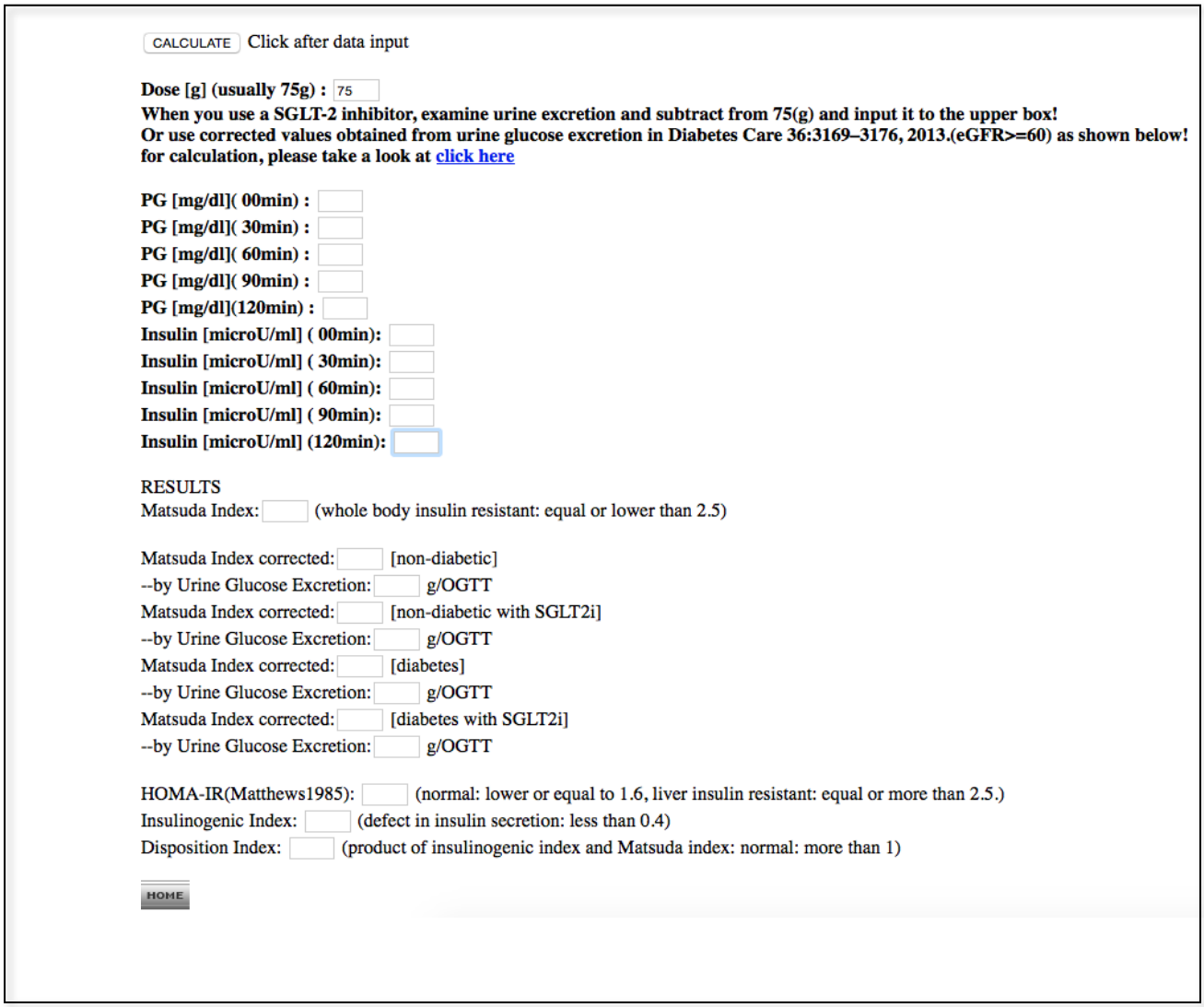
Análises Metabólicas	Valores de Referências	Método
Glicose	Jejum: 70 a 99mg/dL *30 minutos: *60 minutos: *90 minutos: *120 minutos: <140	Hexoquinase
Insulina	Desejável: 2,6 a 24,9 μU/mL	Eletroquimioluminometrico CL
Colesterol HDL	Sem risco: superior a 40 mg/dL	Enzimático colorimétrico em fase homogênea
Colesterol LDL	Desejável: 100 a 129 mg/dL	Fórmulas de Friedwald e Martin *et al.*
Triglicérides	Desejável: inferior 150mg/dL	Enzimático colorimétrico

* apos 75 g de dextrosol; HDL-colesterol: lipoproteínas de alta densidade; LDL-colesterol: lipoproteínas de baixa densidade

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*). Triglicérides pelo teste colorimétrico enzimático utilizando glicerol-3- fosfato-oxidase (GPO-PAP). O LDL colesterol foi calculado a partir da fórmula de Friedewald: LDL = colesterol total - (HDL + triglicérides/5), quando valores de triglicerídes 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 4 (Grundy et al., 2005).

Os valores de insulina e glicemia após sobrecarga de glicose foram colhidos nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos e foram inseridos nas lacunas da Figura 3 para cálculo da resistência insulínica (Matsuda e DeFronzo, 1999).

O índice de Matsuda foi utilizado para avaliar a resistência insulínica e prever o desenvolvimento de diabete em uma população de risco. Para o cálculo utilizou-se ferramenta disponível no endereço eletrônico http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html, como se observa na Figura 3 (Matsuda e DeFronzo, 1999).


CALCULATE Click after data input

Dose [g] (usually 75g) : 75
When you use a SGLT-2 inhibitor, examine urine excretion and subtract from 75(g) and input it to the upper box!
Or use corrected values obtained from urine glucose excretion in Diabetes Care 36:3169–3176, 2013.(eGFR>=60) as shown below!
for calculation, please take a look at click here

PG [mg/dl](00min) :
PG [mg/dl](30min) :
PG [mg/dl](60min) :
PG [mg/dl](90min) :
PG [mg/dl](120min) :
Insulin [microU/ml] (00min):
Insulin [microU/ml] (30min):
Insulin [microU/ml] (60min):
Insulin [microU/ml] (90min):
Insulin [microU/ml] (120min):

RESULTS
Matsuda Index: (whole body insulin resistant: equal or lower than 2.5)

Matsuda Index corrected: [non-diabetic]
--by Urine Glucose Excretion: g/OGTT
Matsuda Index corrected: [non-diabetic with SGLT2i]
--by Urine Glucose Excretion: g/OGTT
Matsuda Index corrected: [diabetes]
--by Urine Glucose Excretion: g/OGTT
Matsuda Index corrected: [diabetes with SGLT2i]
--by Urine Glucose Excretion: g/OGTT

HOMA-IR(Matthews1985): (normal: lower or equal to 1.6, liver insulin resistant: equal or more than 2.5.)
Insulinogenic Index: (defect in insulin secretion: less than 0.4)
Disposition Index: (product of insulinogenic index and Matsuda index: normal: more than 1)

HOME

Figura 3 - Cálculo do Índice de Matsuda (acesso em 01/11/2017). http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html

Cabe ressaltar que alguns testes foram utilizados apenas para fins

diagnósticos e para avaliação dos critérios de inclusão ou não inclusão das participantes, não sendo considerados na análise dos resultados.

3.4 Síndrome Metabólica

Os critérios que definem a Síndrome Metabólica em mulheres foram adotados segundo as recomendações do *National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel Third (*NCEP-ATP III). Foram consideradas portadoras de síndrome metabólica as pacientes que apresentaram três ou mais dos cinco critérios: perímetro da cintura abdominal > 88 cm; triglicerídes≥ 150 mg/dl; HDL-colesterol < 50 mg/dl; pressão arterial sistólica ≥ 130 ou diastólica≥ 85 mmHg ou em uso de drogas antihipertensivas; glicemia em jejum de 12 horas entre 100 e 126 mg/dl (Grundy et al*.,* 2005).

3.5 Exames de imagens

Os exames ultrassonográficos e *Doppler* colorido foram realizados no mesmo dia em que as amostras sanguíneas periféricas foram colhidas.

A ultrassonografia convencional bidimensional (2D) e a tridimensional (3D) foram empregadas para avaliar a textura ovariana: presença de 12 ou mais folículos inferiores a 1 cm no seu maior diâmetro ou, ao menos, um ovário com volume ≥ 10cm^3 e características do estroma ovariano. A via transvaginal foi escolhida, por permitir melhor avaliação do padrão de textura, topografia e volume ovariano. O mapeamento colorido por meio do Doppler de amplitude

(*Power*) do estroma complementou o estudo da ultrassonografia convencional (Alcázar e Kudla, 2012).

Foi utilizado o aparelho GE Voluson S6 para a medição do volume ovariano, contagem de folículos e diâmetro máximo folicular. Os volumes foram calculados medindo-se os diâmetros longitudinais, ântero-posteriores e transversais máximos, utilizando-se a fórmula baseada em um elipsóide prolato: Volume = π / 6 × diâmetro 1 × diâmetro 2 × diâmetro 3.

A ecogenicidade do estroma ovariano (escore estromal) foi pontuada subjetivamente como: 0 (normal), 1 (moderadamente aumentado) ou 2 (acentuadamente aumentado). A razão de estroma ovariano/área total foi calculada como descrito por Fulghesu et al. (2007). A área ovariana foi avaliada ao delinear os limites do ovário na seção do plano máximo com os paquímetros, enquanto a área do estroma ovariano foi avaliada delineando o perfil periférico do estroma com os paquímetros (identificados por uma área central ligeiramente hiperecogênica em relação à outra área ovariana). O Doppler colorido foi utilizado para avaliar a vascularização do estroma ovariano (Figuras 4, 5 e 6).

Sinais de cor foram procurados no estroma ovariano na distância máxima da superfície do ovário. Quando vários vasos sanguíneos foram detectados, apenas aquele com menor impedância ajusante foi selecionado para as medidas de Doppler colorido.

Esses achados ultrassonográficos foram acompanhados invariavelmente com aumento do volume ovariano. Quaisquer ovários que

continham cistos ovarianos (com diâmetro médio superior a 10 mm) ou evidência ultrassonográfica de endometriomas foram excluídos da análise.

A ecogenicidade média de todo o ovário e do estroma ovariano foram calculados separadamente. A propagação das intensidades também foi exibida pelo histograma, onde o eixo horizontal indicou as diferentes concentrações de intensidade, e, o eixo vertical o número de pixels em cada nível de intensidade (Figuras 4 e 5).

O fluxo sanguíneo intra-ovariano foi avaliado por exame com Doppler colorido pulsátil de vasos sanguíneos no estroma ovariano, como descrito anteriormente (Zaidi et al.,1996).

Imediatamente após a realização das medidas ultrassonográficas 2D e Doppler colorido, foi adquirido um volume estático 3D para cada ovário, utilizando um ângulo de aquisição entre 30° e 45° para permitir a inclusão de todo o ovário. Um volume adicional foi adquirido após a colocação da caixa de Doppler colorido de potência na região de interesse. A aquisição de volume 3D acrescentou cerca de 30 segundos ao tempo total do estudo.

Os volumes foram analisados *off-line* utilizando *software* dedicado (4D View; GE Healthcare), que exibe três imagens 2D correspondentes aos 3 planos ortogonais e uma quarta imagem, que representa a reconstrução 3D (imagem renderizada) da região de interesse. A técnica de análise assistida por computador virtual foi utilizada para obter uma sequência de 6 seções longitudinais do ovário em torno de um eixo fixo, cada uma após uma rotação de 30° em relação à anterior. O contorno do ovário foi desenhado

manualmente em cada um dos 6 planos diferentes para obter a medida do volume 3D (Figura 4).

O programa de cálculo automático de volume (Sono AVC), que detecta automaticamente áreas cheias de líquido dentro da região de interesse, foi usado para calcular o número, o diâmetro médio e o volume de cada folículo. O volume folicular total foi calculado pela soma dos volumes foliculares obtidos (Figura 5). O volume estromal foi obtido subtraindo-se o volume folicular total do volume ovariano total. Além disso, calculou-se a razão entre os volumes ovariano estromal e total (Figuras 6).

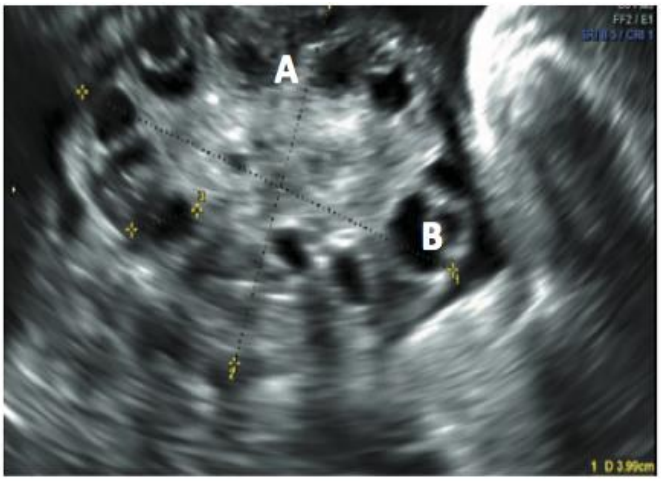


Figura 4 –Corte longitudinal do ovário direito:marcação A mostra os diâmetros ovarianos empregados para o cálculo do volume ovariano de paciente participante do grupo SOP; marcação B mostra diâmetro máximo do folículo ovariano

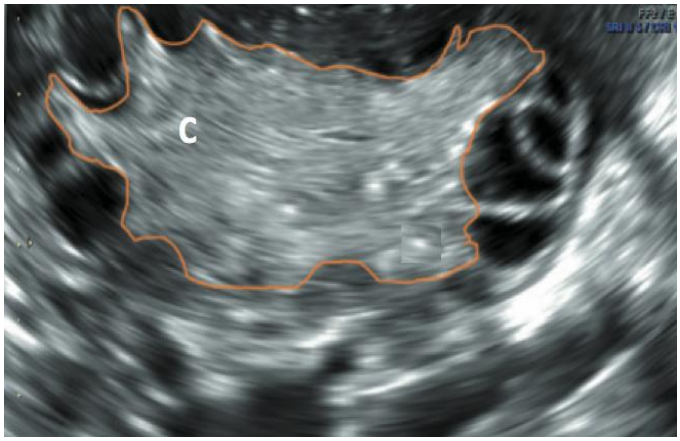


Figura 5–Área do estroma ovariano: marcação C mostra região demarcada correspondente a área do estroma do ovário de paciente participante do grupo SOP

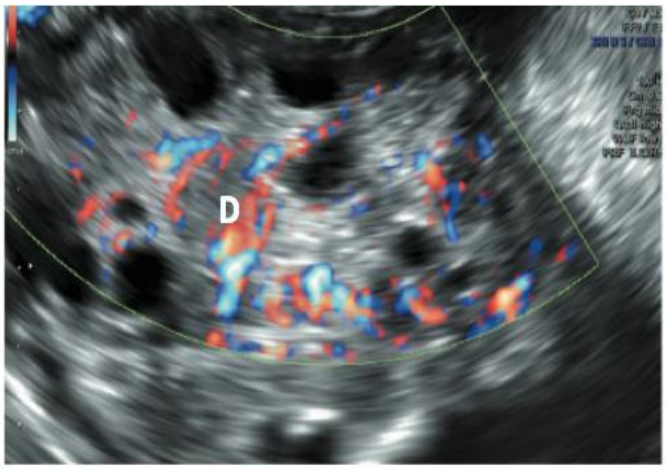


Figura 6–Escore de vascularização do estroma ovariano: marcação D mostra fluxo ovariano utilizando método *Doppler* colorido sobre os vasos do estroma de paciente participante do grupo SOP.

3.6 Análise Estatística

O processo de análise de dados da presente pesquisa iniciou-se com uma exploração descritiva, incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), mínimos e máximos para os grupos controle e SOP. As tabelas descritivas incluindo frequência absoluta e relativa, intervalo

de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo foram utilizadas para sumarizar os resultados das variáveis qualitativas estratificadas por grupo.

O teste Kolmogorov–Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição de probabilidade dos atributos quantitativos. Quando necessário, as variáveis quantitativas foram categorizadas para ampliação das possibilidades analíticas; dois critérios foram utilizados para essa finalidade: valores de referência de outros estudos ou corte segundo a mediana.

A hipótese de que as variáveis quantitativas tinham distribuição semelhante entre os grupos foi avaliada por meio do teste de Mann-Whitney e, para os atributos qualitativos, pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fischer. Modelo de Anova de medidas repetidas foi utilizado para avaliar as curvas de glicemia e insulina. Dois modelos de regressão logística foram propostos para avaliação dos diferentes fatores entre os grupos SOP e controle e, uma segunda análise, foi ainda proposta para avaliar a vascularização ovariana considerando o desfecho binário ausente-discreta/moderada-acentuada. O método de seleção utilizado foi o *backward* condicional. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para avaliação do ajuste dos modelos.

Todos os testes realizados levaram em consideração um α bidirecional de 0,05 e intervalo de confiança (IC) de 95% e foram realizados com apoio computacional dos *softwares* IBM SPSS 25 (*Statistical Package for the Social Sciences*) e Excel 2016® (*Microsoft Office*).

4 Resultados

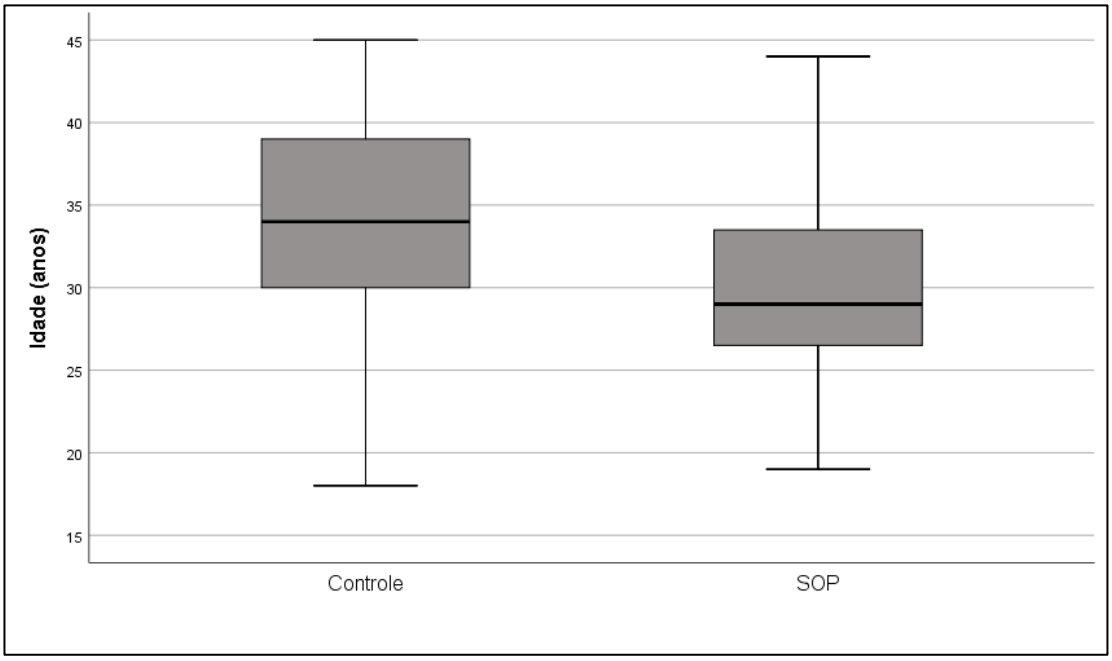
Participaram do estudo 76 mulheres, das quais 39 foram incluídas no grupo SOP e 37 no grupo controle. As Tabelas 5 a 19 mostram, com pormenores, os dados relativos aos atributos qualitativos e quantitativos para os dois grupos.

Os dados demográficos referentes a idade; menarca; número de partos; de gestações e de filhos vivos; etnia; vida sexual; escolaridade e religião estão apresentados na Tabela 5. O fator de maior heterogeneidade entre os dois grupos foi a idade (Gráfico 1), com média 34 ± 7 anos entre mulheres do grupo controle e 29 ± 6 anos no grupo SOP (p=0,003).

A menarca foi semelhante entre os grupos. Os antecedentes obstétricos não mostraram diferença estatística. Houve relativo equilíbrio entre as etnias auto declaradas no grupo SOP (54,4% afrodescendentes, 34,6% brancas), enquanto a maioria do grupo controle era afrodescendente (75,7%). A maioria das pacientes referiu ter vida sexual ativa, sendo 92,3% entre as mulheres com SOP e 86,5% no grupo controle. O percentual de mulheres do grupo controle que concluíram o ensino médio e superior (54,1 e 43,2% respectivamente) foi maior do que no grupo com SOP (53,8% e 28,3% respectivamente), sem significância estatística. A denominação religiosa mais

frequente no grupo SOP foi evangélica (41%) e, no grupo controle, católica (40,5%).

Gráfico 1 -Distribuição da idade dos sujeitos da pesquisa de acordo com o grupo de investigação



Valor de p (Mann-Whitney)=0,003

Tabela 5- Estatística descritiva das variáveis demográficas, antecedentes ginecológicos e obstétricos entre casos e controles incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo para variáveis quantitativas e frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo para variáveis qualitativas

	Controle			SOP			p-Valor*
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	MínimoMáximo	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo Máximo	
Idade	34 (±7)	34 (30-39)	18-45	30 (±6)	29 (26-34)	19-44	0,003
Menarca	12 (±2)	12 (11-14)	8-15	12 (±1)	12 (12-13)	9-15	0,682
Gestações	1 (±1)	0 (0-1)	0-3	0 (±0)	0 (0-0)	0-2	0,053
Parto	0 (±1)	0 (0-1)	0-3	0 (±0)	0 (0-0)	0-2	0,478
Filhos vivos	0 (±1)	0 (0-1)	0-3	0 (±0)	0 (0-0)	0-2	0,517

	Controle		SOP		P-valor**
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	
Etnia					
Branca	9	24,3 (12,8-39,7)	17	43,6 (28,9-59,1)	0,094
Afrodescendentes	28	75,7 (60,3-87,2)	22	56,4 (40,9-71,1)	
Vida sexual ativa					
Não	5	13,5 (5,3-27,1)	3	7,7 (2,2-19,1)	0,326
Sim	32	86,5 (72,9-94,7)	36	92,3 (80,9-97,8)	
Escolaridade					
Fundamental	1	2,7 (0,3-11,9)	7	17,9 (8,4-32)	
Médio	20	54,1 (38,2-69,3)	21	53,8 (38,4-68,7)	0,077
Superior	16	43,2 (28,3-59,2)	11	28,2 (16-43,5)	
Religião					
Católico	15	40,5 (25,9-56,6)	13	33,3 (20,1-48,9)	
Evangélico	10	27 (14,8-42,7)	16	41 (26,7-56,6)	0,443
Outros/Sem religião	12	32,4 (19,1-48,4)	10	25,6 (14-40,7)	

¥*Valor de p baseado no teste de Mann-Whitney*
** *Valor de p baseado* teste de qui-quadrado ou exato de Fischer

Assinalam-se na Tabela 6, os dados antropométricos: IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, circunferência abdominal e do quadril, além da

relação circunferência abdominal *versus* do quadril. A mediana do IMC foi semelhante: 30,5 (controle) *versus* 35 (SOP), p=0,031. As aferições de pressão não mostraram diferenças relevantes entre os grupos. A medida de circunferência abdominal foi significativamente maior no grupo SOP (99) do que no controle (93), p=0,031. Os valores de circunferência do quadril e relação circunferência abdominal *versus* do quadril não exibiram relevância estatística.

Tabela 6 - Estatísticas descritivas das variáveis antropométricas, entre casos e controles incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo

	Controle			SOP			p-Valor *
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo Máximo	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo Máximo	
Antropométricas							
IMC	31,4 (±5,1)	30,5 (28,8-34,7)	16,8-49,1	34,2 (±7,5)	35,0 (28,8-38,5)	18,7-54,7	0,031
PAS	116 (±13)	120 (106-120)	88-143	120 (±16)	120 (110-130)	80-155	0,198
PAD	72 (±8)	72 (66-80)	60-90	75 (±11)	76 (68-80)	54-103	0,301
CA	93 (±10)	93 (85-102)	72-113	100 (±17)	99 (88-112)	48-139	0,031
CQ	111 (±10)	111 (108-114)	83-145	114 (±14)	113 (105-123)	70-145	0,201
CA/CQ	0,9 (±0,1)	0,8 (0,8-0,9)	0,7-1,3	0,9 (±0,1)	0,88 (0,8-0,94)	0,7-1,2	0,129

**Valor de p baseado no teste de Mann-Whitney*

Na Tabela 7 estão expressos o índice de Ferriman-Gallwey modificado, os índices de testosterona total e livre, SDHEA e androstenediona, juntamente com as demais dosagens hormonais e os índices de SHBG.

Os fatores clínicos e hormonais associados ao hiperandrogenismo foram heterogêneos em sua maioria. O índice de Ferriman-Gallwey

apresentou mediana de 4 no grupo controle *versus* 13 no grupo SOP (p<0,001). Os níveis androgênicos circulantes foram significativamente maiores no grupo SOP. A testosterona total apresentou mediana de 36 (controle) *versus* 66 (SOP), p<0,001. A mediana da testosterona livre calculada foi de 13 (controle) *versus* 44 (SOP), p<0,001 e androstenediona 0,8 *versus* 1,7 (p<0,001). O inverso aconteceu com o nível de SHBG, isto é, no grupo com SOP a mediana foi 26,7, enquanto no controle 55 (p<0,001). O valor de estradiol apresentou mediana de 31,2 no grupo controle *versus* 50 no SOP (p=0,036). Quanto aos hormônios gonadotróficos, o índice de LH e a relação LH/FSH foi maior nas mulheres com SOP (11 e 2,03, respectivamente), enquanto o de FSH variou pouco entre os grupos.

Tabela 7 - Estatísticas descritivas das variáveis de hiperandrogenismo, dosagens hormonais e SHBG entre casos e controles incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo

	Controle			SOP			p-Valor*
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo Máximo	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo Máximo	
Hiperandrogenismo							
Ferriman-Gallwey	4 (±1)	4 (4-5)	3-5	14 (±5)	13 (10-18)	7-28	<0,001
Testosterona total	32 (±9)	36 (27-40)	12-40	70 (±24)	66 (50-80)	48-149	<0,001
Testosterona livre	18 (±11)	13 (9-32)	1-32	48 (±12)	44 (38-56)	37-80	<0,001
SDHEA	1678 (±655)	1580 (1499-1937)	153-3697	2078 (±1411)	1546 (1039-2839)	538-5981	0,950
Androstenediona	0,8 (±0,3)	0,8 (0,5-1)	0,4-1,8	1,8 (±0,8)	1,7 (1,2-2,5)	0,5-3,6	<0,001
Dosagens Hormonais e SHBG							
Estradiol	67,4 (±88,5)	31,2 (30-76)	17-442	62,4 (±43,1)	50 (40-69,9)	18-251	0,036
FSH	5,5 (±1,3)	5,5 (4-7)	3,6-7,2	5,3 (±1,4)	5,3 (4-6,4)	3-8,2	0,549
LH	7 (±3,1)	7 (4,3-8)	2,7-17	12,1 (±5,2)	11 (9-14,2)	4,2-25,4	<0,001
LH/FSH	1,3 (±0,6)	1,4 (0,8-1,8)	0,4-3,1	2,4 (±1,1)	2,03 (1,7-3)	0,7-4,9	<0,001
SHBG	54,8 (±22,1)	55 (41-68,1)	20-148	36,5 (±34,5)	26,7 (18-39)	8,6-198	<0,001
Prolactina	13,2 (±3,8)	12,5 (10-15)	9-22	13,7 (±4,5)	13 (10-18)	6,6-22	0,643
TSH	2,6 (±1,1)	2,3 (2-4)	0,8-4,5	2,6 (±1)	2,8 (1,8-3,1)	0,5-4,6	0,888
T4L	1,2 (±0,5)	1 (1-1,2)	0,9-4,1	1,2 (±0,3)	1,2 (1-1,3)	0,8-2	0,153
17OHP	0,8 (±0,3)	0,9 (0,5-1,3)	0,4-1,3	0,8 (±0,5)	0,5 (0,5-1,1)	0,4-2,4	0,485
Cortisol	8,4 (±2,6)	9 (7-9)	3,2-16	9,3 (±4,1)	8,9 (7-12)	1,4-21	0,278

**Valor de p baseado no teste de Mann-Whitney*

Cabe ressaltar que os testes tireoidianos e os valores de 17OHP, PRL e cortisol foram realizados para fins diagnósticos considerando os critérios de não inclusão das participantes, por isso não foram considerados na análise dos resultados.

Também foi possível verificar que acne e alopecia (tipo 1 na escala de Ludwig) quando presentes, foram significativamente mais frequentes no grupo SOP com 30,8 e 34,2% respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8- Estatísticas descritivas do hiperandrogenismo clínico avaliadas entre casos e controles incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo

		Controle		SOP		P-valor**
		N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	
Alopecia						
	Não	21	87,5 (70,3-96,4)	25	65,8 (50-79,3)	0,051
	Sim	3	12,5 (3,6-29,7)	13	34,2 (20,7-50)	
Acne						
	Não	35	94,6 (83,8-98,9)	27	69,2 (53,8-82)	0,004
	Sim	2	5,4 (1,1-16,2)	12	30,8 (18-46,2)	

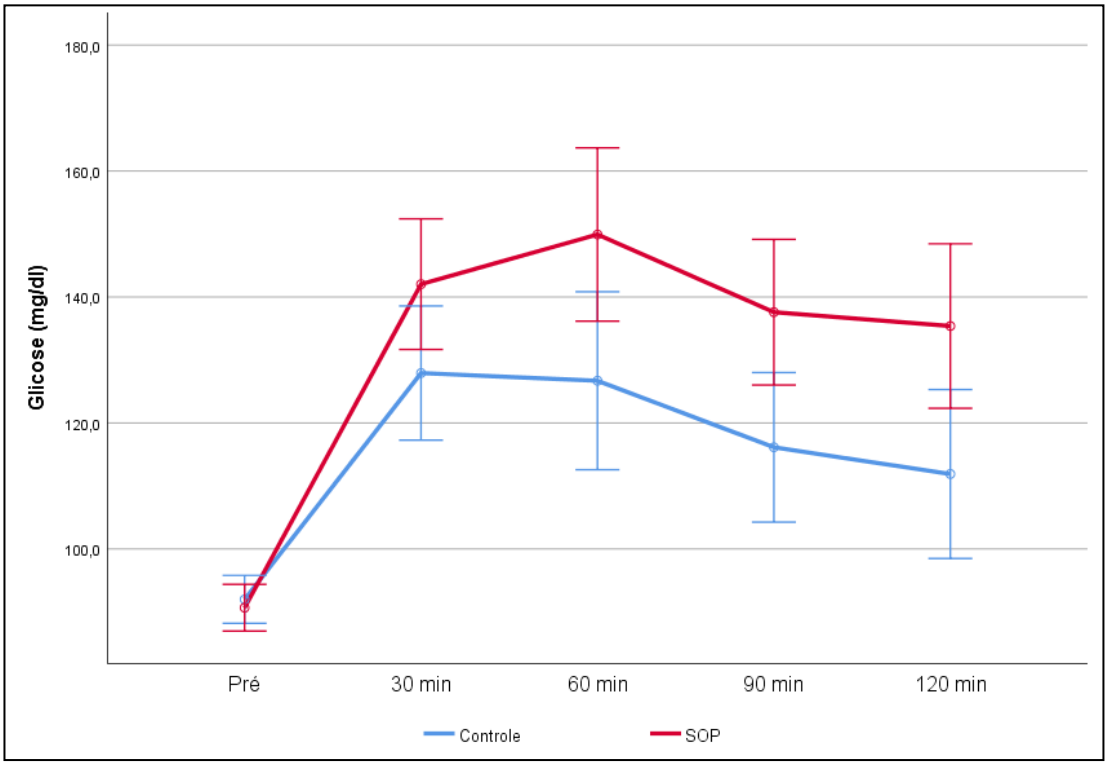
***Valor de p b*aseado no teste de qui-quadrado ou exato de Fischer

A análise de medidas repetidas foi desenhada para avaliar a curva de tolerância à glicose e a curva de insulina após estímulo com glicose oral (75g de dextrosol) entre mulheres dos grupos controle e SOP. Em ambos os casos observou-se a existência de interação grupo x tempo que mostram que os grupos têm comportamento distinto, ambos com significância estatística (p<0,001).

No Gráfico 2 e na Tabela 9 apresentam-se os dados da curva de tolerância à glicose, que foi semelhante na primeira medida em ambos os grupos (controle-92,0 *versus* SOP-90,7, p=0,619) e na segunda (controle-127,9 *versus* SOP-142,0, p=0,066); as demais medidas, até a última aferição

foram estatisticamente diferentes, sendo que, aos 120 minutos o valor médio no grupo controle foi de 111,9 mg/dL e no grupo SOP 135,4 mg/dL (p=0,004).

Gráfico 2 -Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% dos valores do teste de tolerância à glicose oral entre mulheres do grupo controle e SOP



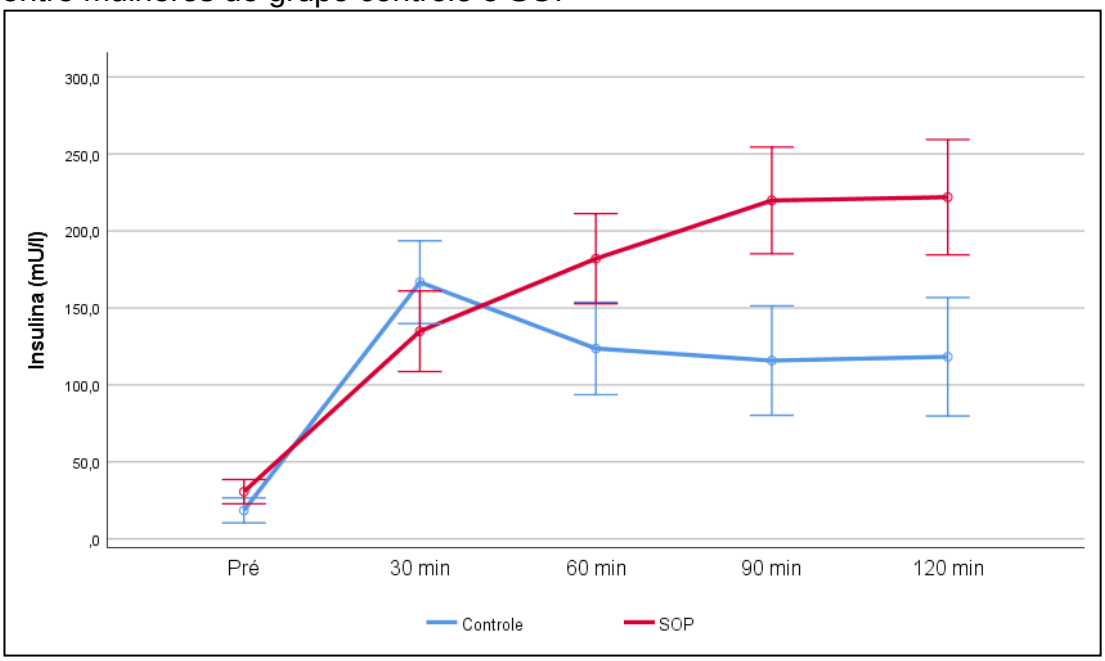
min: minuto
p-valor entre grupos no tempo Pré: 0,619; 30 min: 0,062; 60 min:0,022; 90min:0,012; 120 min:0,015;
p-valor (grupo*tempo):0,004.

Tabela 9 - Estimativas estatísticas incluindo média, desvio padrão e intervalo de confiança de 95% (IC95%) dos valores do teste de tolerância oral à glicose (mg/dl) entre mulheres do grupo controle e SOP

	Média	DP	IC95%	
			Inferior	Superior
Controle				
Pré	92,0	1,9	88,2	95,8
30 min	127,9	5,3	117,3	138,6
60 min	126,7	7,1	112,6	140,8
90 min	116,1	6,0	104,3	128,0
120 min	111,9	6,7	98,5	125,3
SOP				
Pré	90,7	1,9	87,0	94,4
30 min	142,0	5,2	131,7	152,4
60 min	149,9	6,9	136,2	163,7
90 min	137,6	5,8	126,0	149,2
120 min	135,4	6,6	122,3	148,4

O mesmo fenômeno ocorreu com as taxas de insulina, contudo na primeira medida (pré-estímulo) os dois grupos já se mostraram estatisticamente diferentes: 18,5 (grupo controle) e 30,7 µU/ mL (grupo SOP), com significância estatística (p=0,035), deixando de ser diferentes no segundo momento (p=0,095) e, depois, permanecendo bem diferentes até os 120 minutos (p <0,001), Gráfico 3 e Tabela 10.

Gráfico 3 -Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% dos valores da curva de insulina estimulada pelo teste de tolerância a glicose oral entre mulheres do grupo controle e SOP



min: minuto
p-valor entre grupos no tempo: Pré:0,035; 30 min:0,095; 60 min:0,007; 90min: <0,001; 120 min: <0,001;
p-valor (grupo*tempo):<0,001.

Tabela 10 - Estimativas estatísticas incluindo média, desvio padrão e intervalo de confiança de 95% (IC95%) dos valores da curva de insulina estimulada pelo teste de tolerância à glicose oral entre mulheres dos grupos controle e SOP

	Média	DP	IC95%	
			Inferior	Superior
Controle				
Pré	18,5	4,1	10,4	26,6
30 min	166,7	13,5	139,8	193,6
60 min	123,7	15,1	93,6	153,7
90 min	115,8	17,8	80,2	151,3
120 min	118,3	19,3	79,8	156,7
SOP				
Pré	30,7	4,0	22,8	38,6
30 min	134,9	13,1	108,7	161,0
60 min	182,0	14,7	152,7	211,2
90 min	219,8	17,4	185,1	254,4
120 min	221,9	18,8	184,4	259,3

Entre os fatores metabólicos, a mediana do índice de Matsuda foi de 2,3 no grupo controle e 1,6 no SOP (p=0,006), assim como, a mediana da fração HDL-colesterol foi respectivamente 49 (controle) versus 41 mg/dL (SOP), p=0,024, como pode ser visto na Tabela 11.

Tabela 11 - Estatísticas descritivas das variáveis metabólicas entre casos e controles incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo

	CONTROLE			SOP			p-Valor*
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo Máximo	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo Máximo	
Metabólicas							
Matsuda Index	2,4 (±1,1)	2,3 (1,7-2,7)	1,1-7,6	1,8 (±1,1)	1,6 (1,1-2,3)	0,3-6,3	0,006
Homa IR	4,3 (±1,5)	3,9 (3,3-4,8)	1,9-8,2	7,1 (±8,7)	4,3 (3,3-6,9)	1,6-51	0,201
Colesterol total	179 (±31)	180 (149-199)	112-234	184 (±32)	182 (165-198)	83-240	0,417
HDL	53 (±13)	49 (43-63)	25-87	48 (±23)	41 (34-57)	23-147	0,024
LDL	106 (±29)	109 (82-128)	40-161	117 (±25)	109 (101-132)	75-180	0,151
Triglicérides	110 (±58)	95 (66-147)	42-307	148 (±97)	118 (92-162)	38-378	0,113

**Valor de p baseado no teste de Mann-Whitney*

Outro fator clínico que também foi diferente entre os grupos foi a *acanthosis nigricans* com 54,1% (IC95%38,2%-69,3%) no grupo controle *versus* 76,9% (IC95%62,1%-87,9%) no SOP (p=0,031) (Tabela 11).

Tabela 12 - Estatísticas descritivas da síndrome metabólica avaliadas entre casos e controles incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo

	Controle		SOP		P-valor*
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	
Síndrome metabólica					
Ausente	28	75,7 (60,3-87,2)	22	56,4 (40,9-71,1)	0,063
Presente	9	24,3 (12,8-39,7)	17	43,6 (28,9-59,1)	
Acanthosis					
Não	17	45,9 (30,7-61,8)	9	23,1 (12,1-37,9)	0,031
Sim	20	54,1 (38,2-69,3)	30	76,9 (62,1-87,9)	

* *Valor de p* baseado no teste de qui-quadrado ou exato de Fischer

A Tabela 13 apresenta características do útero e dos ovários pela ultrassonografia transvaginal 2D e 3D, quais sejam, volume do útero e ovários, espessura do endométrio, índice do número de folículos e área do estroma. Em comparação aos controles, no grupo com SOP encontram-se valores médios e medianos maiores em quase todas as situações: volume ovário direito, ($p<0,001$), volume ovário esquerdo ($p<0,001$), índices foliculares ($p<0,001$), e maior área do estroma ($p<0,001$). Não observamos espessamento endometrial em ambos os grupos e a média do volume uterino foi superior no grupo controle.

Tabela 13 - Estatísticas descritivas da morfologia uterina e ovariana incluindo média, segundo parâmetros ultrassonográficos 2D/3D, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo

	Controle			SOP			p-Valor*
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo - Máximo	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Mínimo - Máximo	
Volume uterino	71,6 (±31,9)	70 (42-90)	28-157	65,3 (±33,5)	54 (40-74)	22,6-157	0,229
Endométrio	1 (±1,4)	0,8 (0,5-0,9)	0,2-9	0,8 (±1,1)	0,7 (0,5-0,9)	0,1-7	0,241
Volume ovário direito	7,9 (±3,3)	7,2 (6,5-9)	2,2-20	14 (±6)	14 (9,2-18)	2,9-31	<0,001
Volume ovário esquerdo	8 (±4,1)	7,1 (6,6-9)	2,1-24	13,5 (±6,5)	12 (8,2-18)	5-34,5	<0,001
Índice dos folículos menores de 0,5cm	9,7 (±3,5)	10,0 (8-12)	2-16	20,8 (±10,0)	21 (14,0-27)	0-52	<0,001
Índice dos folículos de 0,5 a 0,9cm	5,8 (±2,6)	6 (4-8)	0-11	12,6 (±5)	11 (10-15)	6-28	<0,001
Área estroma ovário direito	1,6 (±0,8)	1,3 (1-2)	0,7-3,3	2,2 (±1,2)	2 (1,2-2,8)	0,6-6	0,009
Área estroma ovário esquerdo	1,6 (±0,7)	1,6 (0,9-2)	0,7-3,1	2,1 (±0,8)	2 (2,0-2,1)	1-5,4	0,001
Maior área do estroma	1,9 (±0,8)	1,9 (1,3-2,5)	0,8-3,3	2,7 (±1)	2,4 (2,0-3,0)	1,2-6	<0,001

**Valor de p baseado no teste de Mann-Whitney*

Com relação ao escore Doppler colorido dos vasos do estroma ovariano, no grupo SOP, a vascularização foi de 89,7%% entre as categorias moderada e acentuada e, ao contrário, no grupo controle foi de 94,6% nas categorias ausente e discreta, (p<0,001). Nenhuma paciente do grupo SOP apresentou escore estromal ausente; duas pacientes do grupo controle tiveram vascularização aumentada (Tabela 14).

Tabela 14 - Estatísticas descritivas segundo parâmetros ultrassonográficos 2D/3D (escore Doppler colorido dos vasos estromais) avaliadas entre casos e controles incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo

	Controle		SOP		P-valor**
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	
Ausente	22	59,5 (43,4-74,1)	0	-	<0,001
Discreta	13	35,1 (21,3-51,2)	4	10,3 (3,6-22,6)	
Moderada	1	2,7 (0,3-11,9)	21	53,8 (38,4-68,7)	
Acentuada	1	2,7 (0,3-11,9)	14	35,9 (22,3-51,5)	

** *Valor de p* baseado no teste de qui-quadrado ou exato de Fischer

A Tabela 15 resume a relação entre o grau de vascularização do estroma ovariano e alguns parametros hormonais como LH, relação LH/FSH e testosterona livre, além do cálculo do HOMA-IR. Pode-se depreender que as mulheres com aumento da vascularização (tipo moderada e acentuada) apresentaram valores mais elevados de LH (p<0,001), relação LH/FSH (p=0,002) e testosterona livre calculada (p=0,001), quando comparadas às com vascularização ausente ou discreta (p=0,001).

Tabela 15 - Distribuição da dosagem de hormônios e variáveis metabólicas de acordo com *escore Doppler colorido* dos vasos estromais incluindo média, segundo parâmetros ultrassonográficos 2D/3D, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo

	Ausente-Discreta		Moderada-Acentuada		p-valor*
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	
Estradial	69,6(±86,9)	32,0(30,0-78,0)	59,8(±42,2)	49,0(40,0-68,6)	0,141
SHBG	52,6(±23,1)	50,9(36,0-68,1)	38,0(±35,4)	27,0(18,0-44,0)	<0,001
Razão LH/FSH	1,5(±0,86)	1,43(0,79-1,75)	2,29(±1,0)	2,0(1,45-2,89)	0,001
SDHEA	1.846(±1.841)	1.582(1.499-2.169)	1.923(±1.255)	1.477(1.061-2.302)	0,457
Testosterona livre	22(±15)	17(10-32)	46(±14)	40(38-51)	<0,001
Testosterona total	37(±17)	40(28-40)	67(±26)	58(49-78)	<0,001
Androstenediona	0,9(±0,6)	0,8(0,5-1,0)	1,7(±0,8)	1,6(1,2-2,2)	<0,001
Índice de Matsuda	2,3(±1,1)	2,2(1,5-2,7)	1,8(±1,1)	1,6(1,2-2,3)	0,014
Homa IR	4,2 (±1,4)	3,9 (3,3-4,9)	8,7 (±11,2)	4,3 (3,6-6,9)	0,318

**Valor de p baseado no teste de Mann-Whitney*

A análise estratificada de acordo com a presença e a ausência de síndrome metabólica foi proposta para estudar diferentes fatores contínuos entre os grupos SOP e controle.

A estatística descritiva de idade, IMC, valores de testosterona total e livre calculada, LH, índice do número de folículos entre 0,5 a 0,9cm, insulina de jejum e HOMA-IR entre as mulheres com e sem síndrome metabólica de acordo com grupo SOP e controle, incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75) e nível descritivo, está expressa na Tabela 16.

Nenhum dos fatores avaliados mostraram-se diferentes entre os estratos ausente e presente para cada um dos grupos (p>0,05). Nessas comparações, chama a atenção os valores de insulina em jejum, que mesmo

na ausência de síndrome metabólica já sugere valores medianos maiores no grupo SOP (20,3) do que no controle (17,0), com diferença estatisticamente significativa (p=0,010) (Tabela 16).

Tabela 16 – Influência da síndrome metabólica sobre os dados clínicos, bioquímicos e o número de folículos incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo

	Controle			SOP			
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	p-valor*1	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	p-valor*1	p-valor*2
Idade							
SM Ausente	34(±7)	34(30-39)	0,519	30(±5)	30(28-34)	0,319	0,038
SM Presente	36(±7)	37(31-37)		30(±7)	28(26-33)		0,045
IMC							
SM Ausente	30,2(±3,8)	30,0(28,5-31,4)	0,807	30,9(±6,7)	30,7(25,9-35,5)	0,200	0,062
SM Presente	34,7(±7,2)	34,2(31,2-37,3)		38,4(±6,7)	36,7(34,3-41,8)		0,002
Testosterona livre							
SM Ausente	18(±11)	13(10-32)	0,848	46(±22)	43(38-50)	0,255	<0,001
SM Presente	18(±10)	33(9-23)		51(±13)	51(39-53)		<0,001
Testosterona total							
SM Ausente	32(±10)	38(25-40)	0,916	71(±22)	69(49-80)	0,900	<0,001
SM Presente	32(±10)	36(28-40)		69(±26)	58(52-75)		<0,001
LH							
SM Ausente	6,7(±2,4)	7,2(4,7-8)	0,768	12,3(±5,6)	10,9(9-12,8)	0,747	<0,001
SM Presente	7,7(±4,8)	7,0(3,6-9,2)		12(±4,9)	12(9,1-15)		0,045
Folículos de 0,5 a 0,9 cm							
SM Ausente	5,71(±2,69)	5,5(4-8)	0,848	12,64(±5,26)	11(10-15)	0,790	<0,001
SM Presente	6,11(±2,2)	6(4-7)		12,59(±4,78)	10(10-14)		<0,001
Insulina jejum							
SM Ausente	17,1(±4,2)	17,0(15-19,9)	0,240	25,8(±24,5)	20,3(13-29,8)	0,833	0,010
SM Presente	23,0(±6)	23,0(18,9-28,4)		37,0(±43,5)	21,6(17,9-36,8)		0,210
Índice de Matsuda							
SM Ausente	2,5(±1,2)	2,5(1,8-2,8)	0,093	2,1(±1,2)	1,9(1,3-2,4)	0,138	0,032
SM Presente	1,8(±0,7)	1,6(1,4-2,4)		1,5(±0,8)	1,3(0,8-2,1)		0,287

1 Comparação entre as categorias ausentes versus presente da síndrome metabólica estratificada por grupo
2 Comparação entre os grupos controle e SOP estratificada por presença ou ausência de síndrome metabólica
**Valor de p baseado no teste de Mann-Whitney*

A Tabela 17 apresenta as características entre os grupos de forma bruta (análise bivariada que mede o impacto de cada uma das variáveis sobre o grupo) e ajustada pelo modelo de regressão logística múltipla, que verifica como o conjunto de todas as variáveis influencia cada uma delas.

No modelo ajustado, as variáveis significativas foram a etnia/cor, sendo que as afrodescendentes se mostraram mais raras no grupo SOP OR=0,04 (IC95%0,002-0,57), p=0,018, a CA>88cm como fator de risco OR=91,34 (IC95%1,30-600,40), p=0,037 e relação LH/FSH>2 tambem como fator de risco OR= 81,015 (IC95%2,58-900,0), p=0,012, mais de 9 folículos maior que 0,5 cm (OR=118,60 (IC95%5,882-950,3), p<0,001) e a maior área estroma>2,1 (OR=23,95 (IC95%1,85-309,99), p=0,015). As variáveis testosterona livre, total e vascularização não entraram na equação devido à elevada associação com o grupo SOP (Tabela 17).

A vascularização ovariana também foi avaliada como desfecho neste estudo. A Tabela 17 mostra as situações em que o grupo com vascularização moderada ou acentuada apresentou as maiores medianas ou estimativas médias: razão LH/FSH (p=0,001), testosterona livre (p<0,001), testosterona total (p<0,001), androstenediona (p<0,001), volume ovário D (p<0,001), volume ovário E (p<0,001), folículos acima de 0,5 cm (p<0,001), maior área do estroma (p<0,001). O SHBG no grupo controle foi maior do que no grupo SOP (p<0,001).

Tabela 17 - Frequência dos diferentes fatores no grupo SOP incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo para análise bivariada e múltipla

	N	%	Análise bivariada OR(IC95%)	p	Análise múltipla*** OR(IC95%)	p
Etnia						
Branca	17	65,4	Ref.		Ref.	
Afrodescendentes	22	44,0	0,416(0,15-1,11)	0,063	0,04(0,002-0,57)	0,018
Vida sexual						
Não	3	37,5	Ref.			
Sim	36	52,9	1,875(0,41-8,47)	0,475	-	-
***CA > 88 cm**						
Não	8	40,0	Ref.		Ref.	
Sim	31	55,4	1,86(0,65-5,25)	0,310	91,34(1,30-600,40)	0,037
***Testosterona total > 49**						
Não	8	17,8				
Sim	31	100,0	&	<0,001	-	-
***Testosterona livre > 36**						
Não	0	0,0				
Sim	39	100,0	&	<0,001	-	-
****SDHEA > 1.580**						
Não	20	66,7	Ref.			
Sim	19	41,3	0,352(0,13-0,91)	0,026	-	-
****Androstenediona > 1,0**						
Não	12	30,8	Ref.		Ref.	
Sim	27	73,0	6,075(2,24-16,42)	<0,001	5,546(0,74-41,43)	0,095
****Estradiol > 43,5**						
Não	13	34,2	Ref.			
Sim	26	68,4	4,167(1,59-10,85)	0,003	-	-
***Relação LH/FSH > 2**						
Não	19	35,8	Ref.		Ref.	
Sim	20	87,0	11,93(3,13-45,42)	<0,001	81,015(2,58-900,0)	0,012
****SHBG > 40**						
Não	26	74,3	Ref.			
Sim	8	22,2	0,10(0,033-0,29)	<0,001	-	-
****Homa IR > 4**						
Não	17	44,7	Ref.			
Sim	22	57,9	1,69(0,68-4,20)	0,359	-	-
***Volume do ovário D > 10**						
Não	11	25,6	Ref.			
Sim	28	84,8	16,29(5,04-52,62)	<0,001	-	-
***Volume do ovário E > 10**						
Não	15	31,9	Ref.			
Sim	24	82,8	10,24(3,26-32,087)	<0,001	-	-
Vascularização ovariana						
Ausente-Discreta	4	10,3	Ref.			
Moderada-Acentuada	35	94,6	153,12(26,32-890,79)	<0,001	-	-
****> 9 folículos maior que 0,5**						
Não	8	19,0	Ref.		Ref.	
Sim	31	91,2	43,91(10,68-180,48)	<0,001	118,60(5,882-950,3)	0,002
****Maior área estroma > 2,1**						
Não	15	35,6	Ref.		Ref.	
Sim	24	68,5	3,78(1,45-9,83)	0,005	23,95(1,85-309,99)	0,015
Síndrome metabólica						
Ausente	22	44,0	Ref.			
Presente	17	65,4	2,404(0,90-6,41)	0,063	-	-

- Os parâmetros são inexistentes pois foram excluídos da equação pelo método de seleção Backward Elimination (Conditional);
** ponto de corte baseado em critério do pesquisador; ** ponto de corte baseado na mediana dos dois grupos;*
**** regressão logística múltipla ajustado para IMC e idade (anos); Ref. Refere-se à categoria de referência.*

Como se observa na Tabela 18, os valores de androstenediona>1,0 [OR=6,07 (IC95%2,24-16,42), p<0,001], estradiol>43,5 [OR=4,16 (IC95%1,59-10,85], p=0,003); relação LH/FSH>2 [OR=11,93 (IC95%3,13-45,42), p<0,001]; volume do ovário D> 10 [OR =16,29 (IC95%5,04-52,62], p<0,001), volume do ovário E>10 [OR=10,24 (IC95%,26-32,087), p<0,001]; vascularização ovariana moderada-acentuada [OR= 153,12 (IC95%26,32-890,79), p<0,001]; maior área estroma>2,1 (OR=3,78 [1,45-9,83), p=0,005] podem ser considerados fatores de risco para SOP. Ao contrário, os níveis de SDHEA>1.580 [OR=0,35 (IC95%0,13-0,91), p=0,026], SHBG > 40 [OR=0,10 (IC95%0,033-0,29), p<0,001] e o Índice de Matsuda >2,5 [OR=0,21(IC95% (0,07-0,63), p=0,006] foram fatores inversamente associados à SOP.

Tabela 18 - Estatísticas descritivas hormonais, SHBG, metabólica e antropométrica e da morfologia ovariana para indivíduos com vascularização ovariana ausente-discreta e moderada-acentuada incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), valores mínimos e máximos e nível descritivo

	Ausente-Discreta		Moderada-Acentuada		p-valor[¥]
	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	
Hormonais e SDHEA					
Estradial	69,6(±86,9)	32,0(30,0-78,0)	59,8(±42,2)	49,0(40,0-68,6)	0,141
SHBG	52,6(±23,1)	50,9(36,0-68,1)	38,0(±35,4)	27,0(18,0-44,0)	<0,001
Razão LH/FSH	1,5(±0,86)	1,43(0,79-1,75)	2,29(±1,0)	2,0(1,45-2,89)	0,001
SDHEA	1.846(±1.841)	1.582(1.499-2.169)	1.923(±1.255)	1.477(1.061-2.302)	0,457
Testosterona livre	22(±15)	17(10-32)	46(±14)	40(38-51)	<0,001
Testosterona total	37(±17)	40(28-40)	67(±26)	58(49-78)	<0,001
Androstenediona	0,9(±0,6)	0,8(0,5-1,0)	1,7(±0,8)	1,6(1,2-2,2)	<0,001
Metabólica e antropométrica					
Índice de Matsuda	2,4(±1,1)	2,3(1,7-2,7)	1,8(±1,1)	1,6(1,1-2,3)	0,014
Homa IR	4,2(±1,4)	3,9(3,3-4,9)	7,3(±8,9)	4,3(3,4-6,9)	0,153
CA	94 (±10)	95(86-102)	99 (±17)	95(86-102)	0,106
Morfologia ovariana					
Volume ovário D	8,0(±3,3)	7,2(6,5-9,2)	14,2(±6,1)	14,4(9,9-18,0)	<0,001
Volume ovário E	8,5(±4,5)	7,1(6,3-9,3)	13,2(±6,6)	11,7(8,2-17,0)	0,001
Folículos acima de 0,5 cm	6,2(±2,9)	6,0(4,0-8,0)	12,5(±5,2)	11,0(10,0-15,0)	<0,001
Maior área do estroma	2,0(±0,7)	2,0(1,3-2,7)	2,7(±1,0)	2,4(2,0-3,0)	0,001

[¥]*Valor de p baseado no teste de Mann-Whitney*

Os fatores significativamente associados à vascularização ovariana moderada ou acentuada foram: estradiol>43,5 [OR=2,62 (IC95%1,04-6,63), p=0,033], relação LH/FSH>2 [OR=4,67 (IC95%1,58-13,81), p=0,004], testosterona livre>36 [OR=153,12 (IC95%26,32-890,7), p<0,001], testosterona total>49 [OR=23,62 (IC95%6,67-83,58), p<0,001],

androstenediona> 1,0 [OR=6,02 (IC95%2,232-16,219), p<0,001], insulina jejum>25 [OR=5,96 (IC95%1,75-20,31), p=0,002], volume do ovário D > 10 [OR=14,8 (IC95%4,7-46,00), p <0,001], Volume do ovário E > 10 [OR=5,00 (IC95%1,83-14,82), p=0,002], mais do que 9 folículos > 0,5 cm [OR=24,01 (IC95%7,21-83,86), p <0,001], área estroma > 2,1 [OR=2,93 (IC95%1,15-7,48), p=0,038] (Tabela 19).

O SHBG>40 [OR=0,13 (IC95%0,04-0,37), p<0,001], SDHEA>1.580 [OR=0,29 (IC95%0,11-0,77), p=0,018] e o índice de Matsuda>2,5 [OR=0,25 (IC95%0,08-0,74) foram associados a vascularização ausente-discreta (Tabela 19).Na regressão logística múltipla apenas 3 fatores permaneceram no melhor ajuste de modelo com significância estatística: Insulina jejum>25 [OR= 15,70 (IC95%2,21-111,28), p=0,006]; volume do ovário D>10 [OR= 6,60 (IC95%1,10-39,58), p=0,040] e mais do que 9 folículos>0,5cm [OR=6,70 (IC95%1,04-40,90), p=0,042]. A variável testosterona livre>36 não entrou na equação devido à elevada associação com vascularização moderada-acentuada (Tabela 19).

Tabela 19 - Frequência dos diferentes fatores na vascularização moderada ou acentuada incluindo frequência absoluta, relativa, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível descritivo para análise bivariada e múltipla

		N	%	Análise bivariada		Análise múltipla***	
				OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
****Estradiol > 43,5**							
	Não	14	36,8%	Ref.			
	Sim	23	60,5%	2,62 (1,04-6,63)	0,033	-	-
****SHBG > 40**							
	Não	24	68,6%	Ref.			
	Sim	8	22,2%	0,13 (0,04-0,37)	<0,001	-	-
***Relação LH/FSH > 2**							
	Não	20	37,7%	Ref.			
	Sim	17	73,9%	4,67 (1,58-13,81)	0,004	-	-
***Testosterona livre > 36**							
	Não	2	5,4%	Ref.			
	Sim	35	89,7%	153,12 (26,32-890,7)	<0,001	-	-
***Testosterona total > 49**							
	Não	10	22,2%	Ref.		Ref.	
	Sim	27	87,1%	23,62 (6,67-83,58)	<0,001	4,52 (0,78-26,20)	0,093
****SDHEA > 1.580**							
	Não	20	66,7%	Ref.			
	Sim	17	37,0%	0,29 (0,11-0,77)	0,018	-	-
****Androstenediona > 1,0**							
	Não	11	28,2%	Ref.			
	Sim	26	70,3%	6,02 (2,232-16,219)	<0,001	-	-
****Índice de Matsuda>2,5**							
	Não	31	58,4%	Ref.			
	Sim	6	26,0%	0,25 (0,08-0,73)	0,013	-	-
***Insulina jejum > 25**							
	Não	22	38,6%	Ref.		Ref.	
	Sim	15	78,9%	5,96 (1,75-20,31)	0,002	15,70 (2,21-111,28)	0,006
Síndrome metabólica							
	Ausente	21	42,0%	Ref.			
	Presente	16	61,5%	2,21 (0,838-5,82)	0,084	-	-
****CA > 88***							
	Não	9	45,0	Ref.			
	Sim	28	50,0	1,22(0,44-3,40)	0,451	-	-
****Volume do ovário D > 10***							
	Não	10	23,3	Ref.		Ref.	
	Sim	27	81,8	14,8 (4,7-46,00)	<0,001	6,60 (1,10-39,58)	0,039
****Volume do ovário E > 10***							
	Não	16	34,0	Ref.			
	Sim	21	72,4	5,00 (1,83-14,82)	0,002	-	-
*****> 9 folículos > 0,5 cm***							
	Não	8	19,0	Ref.		Ref.	
	Sim	29	85,3	24,01 (7,21-83,86)	<0,001	6,7 (1,04-40,90)	0,042
*****Área estroma > 2,1***							
	Não	15	36,6	Ref.			
	Sim	22	62,9	2,93 (1,15-7,48)	0,038	-	-

- Os parâmetros são inexistentes pois foram excluídos da equação pelo método de seleção Backward Elimination (Conditional)
** ponto de corte baseado em critério do pesquisador; ** ponto de corte baseado na mediana dos dois grupos;*
**** regressão logística múltipla ajustado para IMC e idade (anos); Ref. Refere-se à categoria de referência.**9

5 Discussão

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a desordem endócrina mais comum em mulheres durante o período reprodutivo (Savaris et al*.,* 2011). Estima-se afetar de 4 a 21% da população feminina nesta fase. Representa a causa mais frequente de infertilidade anovulatória, disfunção menstrual e hirsutismo. É, ainda, a endocrinopatia crônica que mais eleva o risco cardiovascular entre mulheres durante a menacme, e demanda relevante investimento publico em tratamento e ações que possam reduzir a mortalidade feminina (King, 2006; Qiao et al., 2008; Azziz, 2016).

A SOP ainda é uma afecção intensamente discutida, tanto em relação à sua etiopatogenia, quanto às alterações no sistema reprodutor, incluindo as características ovarianas pelos exames de imagem, onde foram relatados novos critérios para caracterizar o ovário policístico ao ultrassom: 20 ou mais folículos antrais, usando transdutor com 8 MHz de frequência (Teede et al., 2018). Apesar disso, não houve referência ao estroma ovariano, que assume importância, pois tem grande capacidade de produção androgênica. Nossa pesquisa procurou avaliar as características desta estrutura, inclusive com a avaliação da área do estroma ovariano e o estudo da vascularização com Doppler colorido dos vasos desse estroma.

O estudo *Doppler* colorido vascular é um procedimento indolor, que utiliza as imagens obtidas por ultrassonografia, associadas à análise das ondas de som de alta frequência, fazendo análise do fluxo do sangue no interior dos vasos que, de forma indireta, sugere maior ou menor vascularização do órgão.

O grande marco da incorporação dos padrões ultrassonográficos no diagnóstico da SOP foi o Consenso de Rotterdam (2003), pois, antes, havia apenas o relato por alguns pesquisadores, sobre esses aspectos. Entretanto, as imagens constituem fundamental ferramenta para auxiliar o diagnóstico da SOP junto aos dados clínicos e laboratoriais. Nosso estudo, oferece um dado adicional sobre o estroma ovariano na SOP, o qual é, aproximadamente 140% maior do que o dos ovários das mulheres que ciclam regularmente. Outra característica observada foi que a vascularização desta área era maior do que nas mulheres sem SOP.

Histologicamente, o ovário é constituído pelas regiões cortical e medular. Essa última, mais interna, é composta por um tecido com numerosos vasos sanguíneos e nervos. A cortical, mais superficial, apresenta folículos ovarianos em diferentes estágios de desenvolvimento, sendo cada um constituído por célula da linhagem germinativa, rodeada por uma ou mais camadas de células foliculares que nutrem e protegem a célula germinativa. O folículo ovariano é composto pelo ovócito, células da granulosa e da teca interna. Estes dois tipos são responsáveis pela síntese dos esteróides ovarianos, sendo que a teca interna é responsável por produção androgênica.

As mulheres com SOP sofrem os efeitos da resistência à insulina ou intolerância à glicose, concentração sérica de LH elevada e deficiência parcial de FSH, que foram identificados em nossos dados bioquímicos. Talvez, este desequilíbrio hormonal e metabólico possa também ter um efeito no endométrio e possivelmente na fertilidade destas mulheres e nas alterações histológicas e funcionais ovarianas (Fonseca, 1974; Maciel et al., 2004; Qiao et al., 2008; Fauser et al., 2012). Nossos dados, mostram também, que a alteração metabólica, principalmente, a resistência insulínica, influencia a morfologia ovariana ao ultrassom.

O distúrbio do metabolismo de carboidratos influenciou também os dados "*Doppler* colorido" ovariano, ou seja, estes foram mais intensos nas mulheres com os maiores valores de glicemia ou insulina. Possivelmente, estes dados podem indicar maior risco da síndrome metabólica em mulheres com SOP e estas características ultrassonográficas: grande área estromal e fluxo intenso dos vasos ovarianos.

O IGF-1 está aumentando em mulheres com SOP devido ao excesso de androgênios e/ou insulina. Possivelmente, isto pode ocorrer com outros fatores de crescimento. Sabe-se que estes fatores de crescimento, juntamente com o aumento da ação da LH, podem ser responsáveis pelo aumento celular do estroma ovariano, justificando o incremento da área estromal, bem como da vascularização ovariana (Apparao et al., 2002).

Os cistos ovarianos ou microcistos identificados pelo ultrassom, corresponderiam a folículos antrais que tiveram seu crescimento prejudicado

ou inadequado pela maior produção androgênica. Teoricamente, os androgênios exercem função crítica na regulação adequada da esteroidogênese, pois servem de substrato para a ação da aromatase nas células da granulosa, nas quais são convertidos em estrogênios. Assim, o excesso de produção androgênica (microambiente androgênico) determinaria uma exaustão das aromatases, reduzindo sua atividade e também, ao mesmo tempo, levaria a apoptose dos folículos mais desenvolvidos (Converse e Thomas, 2019).

Os androgênios medeiam vários processos da atividade ovariana, incluindo o crescimento, a sobrevivência e a atrofia folicular. Recentemente, alguns investigadores relataram a presença do receptor androgênico de membrana, chamado de ZIP9 (ligada a proteína G), que interfere com a atividade apoptótica das células da granulosa e da teca interna, tendo efeito antipoptótico ou pró-apoptótico dependendo do estágio do desenvolvimento folicular (Converse e Thomas, 2019).

Em geral, a testosterona diminui a incidência de apoptose nas células foliculares em estádio inicial, mas aumentam-na em estágio mais avançado. Possivelmente, isto pode explicar o acúmulo de cistos ovarianos menores de 10mm que são observados pelo ultrassom pélvico e a ausência de folículos dominantes em nossa amostra (Converse e Thomas, 2019).

5.1 Caracteristicas Epidemiológicas

Foram convocadas 525 de mulheres cujas idades variaram de 18 a 45 anos para atendimento no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, destas, 39 foram selecionadas de acordo com os critérios propostos no Consenso de Rotterdam para o fenótipo completo (Azziz, et al., 2006). Outras 37 mulheres com menstruações regulares e sem manifestações clinicas hiperandrogênicas foram incluídas no grupo controle. Para uniformidade dos dados, os 2 grupos tinham em comum IMC ≥ 25. Ainda segundo os critérios de Rotterdam, os achados ultrassonográficos de ovários policísticos foram considerados no diagnóstico da síndrome.

Em nosso estudo, adotamos a presença de três fatores que correspondem ao fenótipo completo da SOP, ou seja, o fenótipo A, excluindo outras endocrinopatias, para evitar a variabilidade fenotípica dos critérios de Roterdam, homogeneizando assim os casos (Azziz, et al., 2006).

Na pesquisa ora apresentada encontrou-se faixa etária predominante de 20 a 24 anos (27,9%), com média geral de 29 ± 6 anos no grupo SOP e de 34 ± 7 no grupo controle. Na Croácia, Baldani et al. (2012) identificaram faixa etária de 26,1±5,9 anos, enquanto Okoroh et al. (2012) média etária 25 a 34 anos entre as pacientes com SOP.

Os profissionais de saúde devem considerar variações étnicas na apresentação e manifestações da SOP, incluindo um fenótipo relativamente suave em caucasianos e maior ocorrência de IMC elevado e doença

metabólica em afrodescendentes. Por esse motivo, comparamos pacientes com IMC maior ou igual a 25 em ambos os grupos para evitar viés.

Nossos resultados mostram que 65% das pacientes brancas pertenciam ao grupo SOP. Embora essa relação não tenha sido estatisticamente significante na primeira análise (descritiva), apresentou forte associação com a SOP, independente dos outros fatores relacionados na análise multivariada (p=0,018; OR =0,416). Mesmo que pareça uma condição protetora, trata-se de um fator de confusão pois no grupo controle houve mais mulheres afrodescendentes, enquanto no grupo SOP mais mulheres brancas.

5.2 Características Ultrassonográficas

Os achados referentes ao estroma e à vascularização do estroma são os aspectos mais relevantes de nossa pesquisa. Contudo, há limitações estatísticas, como algumas variáveis que não puderam ser mantidas nos modelos múltiplos devido ao fenômeno de colinearidade e que desconhecemos sua influência sobre os resultados do ultrassom (Azziz, et al., 2006).

Outras variáveis não foram analisadas no modelo múltiplo por serem extremamente associadas ao grau de vascularização ovariana e às medidas de testosterona total > 49 e testosterona livre > 36 apresentados (Tabela 15) e testosterona livre > 36 (Tabela 17). Em ambos os modelos, a tentativa de análise das variáveis não permitiu ajuste adequado, impedindo estimativas

ajustadas de outros fatores com menor heterogeneidade entre os grupos (Azziz, et al., 2006).

Vale ressaltar também que o cálculo aproximado do intervalo de confiança do estimador de *odds ratio*, para algumas variáveis foram extremamente amplas. Esse fenômeno ocorreu devido à limitação do tamanho da casuística analisada e ao grau de heterogeneidade entre as categorias dos fatores em análise e dos grupos avaliados. Uma maneira de fazer a interpretação com maior confiabilidade é utilizar o intervalo de confiança inferior do estimador estatístico para interferências possíveis (Azziz, et al., 2006).

Finalmente, a vascularização é uma ferramenta adicional para o diagnóstico da SOP. É possível que esteja extremamente associada ao maior risco de síndrome metabólica, mas a relação causa/efeito não pode ser estabelecida devido ao modelo de estudo. Portanto, estudos longitudinais seriam necessários para acompanhar a mudança no padrão do *Doppler* colorido nessas pacientes (Azziz, et al., 2006).

O aumento do fluxo sanguíneo ovariano, que caracterizou o grupo SOP, pode ser associado a maior fração de esteróides sexuais. Estudos prospectivos de longo prazo podem definir a causa ou efeito dessa associação.

6 Conclusões

Nossos resultados permitem concluir que:

- A área do estroma maior que 2,1 cm^3seria um fator associado aos ovários policísticos e às características desta síndrome;
- O *Doppler* colorido dos vasos do estroma ovariano mostra vascularização exuberante nos ovários policísticos e apresenta associação com os dados antropométricos, clínicos e hormonais e está relacionado com maior risco de desenvolver síndrome metabólica.

7 Anexos

Anexo A – Aprovação do Projeto

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: CORRELAÇÃO DAS IMAGENS ULTRASSONOGRÁFICAS DO ESTROMA OVARIANO COM PERFIL HORMONAL E DISTRIBUIÇÃO DE GORDURA CORPORAL EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS
Pesquisador Responsável: Edmund Chada Baracat **Versão: 2**
Pesquisador Executante: Érika Mendonça das Neves **CAAE:** 49958415.4.0000.0068
Co-autores: ANGELA MAGGIO DA FONSECA,VICENTE RENATO BAGNOLI,RICARDO SANTOS SIMÕES,AYRTON ROBERTO PASTORE,ROSA MARIA RODRIGUES PEREIRA,JOSÉ MARIA SOARES JUNIOR,GUSTAVO ARANTES ROSA MACIEL
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: Edmund Chada Baracat
Instituição: HCFMUSP
Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 14189

Número do Parecer: 1.315.383

Data da Relatoria: 10/11/2015 – ***ad-referendum***

Apresentação do Projeto: Trata-se de estudo sobre a síndrome dos ovários policísticos (SOP), afecção endócrino-metabólica com repercussões sistêmica, reprodutiva, psicológica, cosmética e oncológica. Segundo os critérios da Androgen Excess Society (AES), o diagnóstico se baseia na presença de hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia seguido por anovulação crônica e/ou ovários policísticos, excluindo outras causas de hiperandrogenismo. Postula-se que na SOP há aumento da reserva folicular, confirmada pela dosagem do hormônio antimülleriano (AMH) e aumento de androgênios no estroma ovariano. O padrão ultrassonográfico dos ovários

nessa síndrome é caracterizado pela presença de doze ou mais folículos com diâmetro entre dois a nove milímetros em ambos, ou pelo menos, em um dos ovários. O estroma é grande fonte produtora de androgênios, porém são escassas as pesquisas que relacionem aspecto ultrassonográficos com a produção de androgênios. Nessa pesquisa, os autores pretendem correlacionar aspectos ultrassonográficos associados ao método Doppler convencional e angiossonografia tridimencional, com os dados clínicos e hormonais analisados em mulheres com SOP, além de avaliar as diferenças clínicas e laboratoriais da síndrome entre mulheres de diferentes grupos etários. Será um estudo prospectivo transverso com 120 mulheres (60 mulheres portadoras de SOP e 60 controles) atendidas no Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (USP). As pacientes serão recebidas em consulta para anamnese e exame físico, seguida por investigação ultrassonográfica, dosagens séricas hormonais e avaliação da composição corporal. Posteriormente, será feita a correlação estatística dos dados, a partir, da diferença entre os grupos.

Objetivo da Pesquisa: O estudo tem como objetivo principal avaliar as características ultrassonográficas do estroma ovariano de pacientes portadoras de SOP. DE forma específica, os autores pretendem relacionar aspectos ultrassonográficos do estroma ovariano com os dados antropométricos e clínicos; características ultrassonográficas do estroma ovariano com

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

o perfil hormonal e metabólico; e, aspectos ultrassonográficos do estroma ovariano com composição corporal e distribuição da gordura corporal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os autores expõem os riscos relacionados aos procedimentos indicados na pesquisa: algumas mulheres descrevem desconforto abdominal durante e até 15 minutos após o fim da execução do ultrassom, assim como discreto sangramento genital após a realização do exame. Em relação à coleta de sangue, este procedimento poderá causar desconforto no momento da punção e formação de pequeno coágulo no local (evento pouco frequente). Já como benefícios, as participantes receberão os resultados dos exames de sangue e ultrassonografia, permitindo conhecer o estado de saúde ou possíveis doenças, como diabetes, alterações hormonais e outras.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto está apresentado de forma clara, com boa revisão da literatura relativa ao tema, objetivos e métodos adequados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: No parecer anterior foi solicitado: revisar o TCLE, evitando o uso de termos técnicos que dificultem a compreensão do mesmo; providenciar um TCLE específico para as participantes do grupo controle. TCLE corrigido e apresentado termo para o grupo controle.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências. TCLE corrigido e apresentado termo para o grupo controle

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 10 de Novembro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : .....DATA NASCIMENTO: ...../...../....
ENDEREÇO .....Nº .....COMPLEMENTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
GRAU DE PARENTESCO.....DOCUMENTO DE IDENTIDADE.....SEXO: M ◻ F ◻
DATA NASCIMENTO: ...../...../....ENDEREÇO .....Nº.....COMPLEMENTO:...
BAIRRO:.....CIDADE.....CEP:.....TELEFONE:.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA**: "CORRELAÇÃO DAS IMAGENS ULTRASSONOGRÁFICAS DO ESTROMA OVARIANO COM PERFIL HORMONAL E DISTRIBUIÇÃO DE GORDURA CORPORAL EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS"

2. PESQUISADORA : Érika Mendonça das Neves
3. CARGO/FUNÇÃO: Posgraduanda
INSCRIÇÃO CONSELHO**:** CREMESP 117.308
4. UNIDADE DO HCFMUSP: Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério da Disciplina de Ginecologia, do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (USP).
5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO	◻
RISCO BAIXO	◻	RISCO MAIOR	◻

6. DURAÇÃO DA PESQUISA: 25 meses

A senhora está sendo convidada a participar, voluntariamente, desta pesquisa por ter sido diagnosticada com a Síndrome dos Ovários Policísticos. A pesquisa será realizada no Ambulatório de Ginecologia como o objetivo de verificar as mudanças hormonais causadas pela Síndrome dos Ovários Policísticos. Esse formulário irá explicar como será a participação da senhora e quais os detalhes da pesquisa .

É importante que você leia esse formulário, compreenda como será feito cada um dos exames e certifique-se que todas as suas dúvidas foram respondidas antes de assinar este documento.

_____
Rubrica da paciente

Rubrica do Investigador

7. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA: Estudar o emprego da ultrassonografia pélvica para entender o funcionamento do ovário em pacientes com síndrome dos ovários policísticos, com menstruações irregulares e, eventualmente, queixas de pele, por aumento de pelos e acne, e comparar com os resultados dos exames que serão feitos em mulheres com ciclos menstruais regulares.

Sabe-se que ovários são fontes de produção de hormônios femininos e masculinos, porém em algumas condições, esses orgãos sofrem aumento de tamanho e produzem mais hormônios do que o habitual. Esse estudo irá trazer mais conhecimentos para tratar as pacientes que apresentam a síndrome de ovários policísticos.

Participarão da pesquisa 120 mulheres entre 18 e 45 anos, que serão divididas em 2 grupos: 60 mulheres com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos e 60 mulheres com ciclos regulares, e sem ovários policísticos atendidas no Ambulatório de Ginecologia.

8. PROCEDIMENTOS: Durante a primeira consulta conversaremos sobre suas queixas ginecológicas e também sobre doenças passadas e medicamentos que já foram usados para tratar a senhora. Será feito o exame físico geral (medida da altura, peso, pressão arterial, largura do quadril e da cintura), exame ginecológico completo, coleta de papanicolau e ultrassonografia transvaginal. Serão colhidos sangue (após jejum de 8 horas) para avaliação dos hormônios, glicemia, colesterol total e frações e triglicerideos . Na consulta seguinte, poderei informar a senhora sobre o funcionamento de seu ovário e verificar se não há outras doenças envolvidas.

9. DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS:

- Coleta de sangue: a coleta de sangue será realizada através de punção de veia do braço, para retirada de 5 ml de sangue (mais ou menos 1 colher de sopa). Este procedimento poderá causar desconforto no momento da punção e formação de pequena mancha arroxeada no local, após a punção (evento pouco frequente).
- Ultrassonografia: a ultrassonografia será feita com introdução na vagina de uma sonda em forma de bastão, coberta por um preservativo, com tempo de duração de até 10 minutos, semelhantemente aos exames que você possa ter realizado.
-Densitometria: para medida da composição corporal, massa magra, massa gorda, porcentagem de gordura, gordura visceral, você será posicionada dentro do aparelho de densitometria, que não oferece risco a sua saúde.

Rubrica da paciente

Rubrica do Investigador

10. DESCRIÇÃO DOS DESCONFORTOS: Algumas mulheres descrevem desconforto abdominal durante e até 15 minutos após o fim da execução do exame de ultrassonografia. Eventualmente algumas mulheres podem apresentar discreto sangramento no mesmo dia, após a realização do exame. A ultrassonografia transvaginal pode ser interrompida a qualquer momento, mediante pedido da paciente, se houver dor ou desconforto.

11. BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE: Você será beneficiada pelo estudo, pois cada uma das senhoras receberá os resultados dos exames de sangue e ultrassonografia realizados, permitindo conhecer o estado de saúde ou possíveis doenças, como: diabetes, alterações hormonais e outras.

12. SEGURO: Não esperamos que possa ter problemas de saúde devido sua participação nesse estudo. Entretanto, essa pesquisa garante tratamento para todos os problemas médicos que possam surgir por causa da participação da senhora. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos nesta pesquisa, (nexo causal comprovado), você terá direito a tratamento médico na Instituição.

13. GARANTIA DE ACESSO: Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr EDMUND CHADA BARACAT, que pode ser encontrado no endereço. **Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 (Instituto Central do Hospital das Clínicas) 10º andar – São Paulo, CEP:05403-000** Telefone: **55-11-2661-7621**.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CapPesq – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585– e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

14.GARANTIDA A LIBERDADE:A senhora é livre para retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição Hospital das Clinicas.

15. CONFIDENCIALIDADE: As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras pacientes. Seus dados particulares serão respeitados rigorosamente. Os resultados finais do estudo poderão ser publicados em jornais científicos, mas seus dados pessoais nunca serão revelados. Os pesquisadores se comprometem em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

_____
Rubrica da paciente

_____
Rubrica do Investigador

16. DESPESAS E COMPENSAÇÕES: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo pagamento por exames ou consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação ou transporte.

*Acredito ter sido suficientemente esclarecida a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo"*CORRELAÇÃO DAS IMAGENS ULTRASSONOGRÁFICAS DO ESTROMA OVARIANO COM PERFIL HORMONAL E DISTRIBUIÇÃO DE GORDURA CORPORAL EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS"
Eu discuti com o Dr. EDMUND CHADA BARACAT *sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e as garantias de confidencialidade. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.*

Assinatura do participante /representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/_____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudoData ____/____/____

8 Referências

Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* (Clin Res Ed). 1986 Aug 9;293(6543):355-9.

Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4343-50.

Alcázar JL, Kudla MJ. Ovarian stromal vessels assessed by spatiotemporal image correlation-high definition flow in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Oct;40(4):470-5.

Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2015 Aug;30(8):1927-33.

Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod*. 2002;66(2):297-304.

Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):247.e1-247.e11.

Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowtiz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 11;2:16057.

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 Nov;91(11):4237-45.

Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):4-5.

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 Dec;36(4):1413-8.

Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, Stener-Victorin E, Fauser BC, Norman RJ, Teede H. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence

to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):687-708.

Barr AR, Dyson SJ, Barr FJ, O'Brien JK. Tendonitis of the deep digital flexor tendon in the distal metacarpal/metatarsal region associated with tenosynovitis of the digital sheath in the horse. *Equine Vet J*. 1995 Sep;27(5):348-55.

Bernard DJ, Fortin J, Wang Y, Lamba P. Mechanisms of FSH synthesis: what we know, what we don't, and why you should care. *Fertil Steril*. 2010 May 15;93(8):2465-85.

Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(10): 921-25.

Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86 Suppl 1:S7-8.

Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, Di Fede G, Rini G. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jul;92(7):2500-5.

Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel SF, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017 Sep 1;23(5):580-599.

Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod*. 1991 Oct;6(9):1206-12. Review

Converse A, Thomas P. Androgens regulate follicle stage-dependent pro- and anti-apoptosis in teleost ovaries through ZIP9 activation of different G proteins. *Biol Reprod*. 2019;101(2):377-391.

Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):P1-29.

Dewailly D, Robert Y, Helin I, Ardaens Y, Thomas-Desrousseaux P, Lemaitre L, et al. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol* (Oxf) 1994;41:557–62

Dewailly D. [Physiopathology of polycystic ovary syndrome]. *Ann Endocrinol* (Paris). 1999 Jul;60(2):123-30. Review.

Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, Epperson N, Teede H. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position

statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 May;109(5):888-899.

Dolfing JG, Stassen CM, van Haard PM, Wolffenbuttel BH, Schweitzer DH. Comparison of MRI-assessed body fat content between lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and matched controls: less visceral fat with PCOS. *Hum Reprod*. 2011 Jun;26(6):1495-500.

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 Mar;40(3):188-92.

Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000;15:24–8.

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 Mar-Apr;18(2):146-70.

Executive Summary of Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

Fabregues F, González-Foruria I, Peñarrubia J, Carmona F. Ovarian response is associated with anogenital distance in patients undergoing controlled ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. 2018 Sep 1;33(9):1696-1704.

Fariatti PTV, Assis BFCB. Estudo de frequência cardiaca, pressão arterial de duplo produto em exercícios contra a resistencia e areróbico continuo. *Rev Bras Ativ Fis 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.

Fessler DMT, Natterson-Horowitz B, Azziz R. Evolutionary determinants of polycystic ovary syndrome: part 2. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):42-47.

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.

Forabosco A, Sforza C. Establishment of ovarian reserve: a quantitative morphometric study of the developing human ovary. *Fertil Steril*. 2007;88(3):675-83.

Fortune JE. The early stages of follicular development: activation of primodial follicles and growth of preantral follicles. *Animal Reproduction Science*. 2003;78:135-63.

Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*. 2011 Sep;29(5):383-90.

Fulghesu AM, Angioni S, Frau E, Belosi C, Apa R, Mioni R, Xamin N, Capobianco GP, Dessole S, Fruzzetti F, Lazzarini V, Minerba L, Melis GB, Lanzone A. Ultrasound in polycystic ovary syndrome--the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study. *Hum Reprod.* 2007 Sep;22(9):2501-8.

Gabrielli L, Aquino EM. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Nov 22;10:96.

Garg N, Khaira HK, Kaur M, Sinha S. A Comparative Study on Quantitative Assessment of Blood Flow and Vascularization in Polycystic Ovary Syndrome Patients and Normal Women Using Three-Dimensional Power Doppler colorido Ultrasonography. *J Obstet Gynaecol India*. 2018 Apr;68(2):136-141.

Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H2) as a measure of fatness*. Int J Obes*. 1985;9(2):147-53.

Ginsberg HN, Maccallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: II. Therapeutic management of atherogenic dyslipidemia. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2009 Sep;11(9):520-7.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Fernando Costa. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol*. 2005 Dec;4(4):198-203.

Kim HJ, Adams JM, Gudmundsson JA, Arason G, Pau CT, Welt CK. Polycystic ovary morphology: age-based ultrasound criteria. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):548-553.

King J. Polycystic ovary syndrome. *J Midwifery Womens Health*. 2006;51(6):415-22.

Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:137–41.

Kudla MJ, Alcázar JL. Spatiotemporal image correlation using high-definition flow: a new method for assessing ovarian vascularization. *J Ultrasound Med*. 2010 Oct;29(10):1469-74.

Kudla MJ, Alcázar JL. Spatiotemporal image correlation with spherical sampling and high-definition flow: new 4-dimensional method for assessment of tissue vascularization changes during the cardiac cycle: reproducibility analysis. *J Ultrasound Med*. 2012 Jan;31(1):73-80.

Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, Azziz R. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016 Nov;106(6):1510-1520.e2.

Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):6-15.

Lunenfeld B, Naftolin F. How we almost discovered LH receptors, but didn't. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Mar;28 Suppl 1:5-8.

Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, Erickson GF. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5321-7.

Macruz CF, Lima SM, Salles JE, da Silva GM, Scalissi NM. Assessment of the body composition of patients with polycystic ovary syndrome using dual-energy X-ray absorptiometry. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Mar;136(3):285-289.

Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22:1462-1470, 1999.

Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2009 Jul-Aug;15(4):477-88.

Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ. The use of anti-mullerian hormone in predicting menstrual response after weight loss in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Oct;92(10):3796-802.

Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril*. 2009 Dec;92(6):1966-82.

Moran LJ, Strauss BJ, Teede HJ. Diabetes risk score in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1742-8.

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.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment

Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):377.e1-8.

Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries— a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870–2.

Qiao J, Wang L, Li R, Zhang X. Microarray evaluation of endometrial receptivity in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(3):425-35.

Raeth U, Schlaps D, Limberg B, Zuna I, Lorenz A, van Kaick G, Lorenz WJ, Kommerell B. Diagnostic accuracy of computerized B-scan texture analysis and conventional ultrasonography in diffuse parenchymal and malignant liver disease. *J Clin Ultrasound*. 1985;13(2):87-99.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1): 19- 25.

Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, Giudice LC, Lessey BA. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1737-46

Siristatidis C, Sergentanis TN, Vogiatzi P, Kanavidis P, Chrelias C, Papantoniou N, Psaltopoulou T. In Vitro Maturation in Women with vs. without Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 4;10(8):e0134696.

Speca S, Napolitano C, Tagliaferri G. 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*, 29 (1935), pp. 181-191

Strauss JF 3rd (November 2003). Some new thoughts on the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences 997: 42–48.

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 Jun 30;8:41.

Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the

international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018 Sep 1;33(9):1602-1618.

Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):364-379.

Tremellen K, Zander-Fox D. Serum anti-Mullerian hormone assessment 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 Feb;129(2):174-8.

Web calculator & Excel form - Web Calculator for Matsuda Index. Disponível em http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html acessado em 01 de novembro de 2017.

Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, Franks S. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet*. 2003 Sep 27;362(9389):1017-21.

Yildiz BO, Azziz R; Androgen Excess and PCOS Society. Ovarian and adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome: report of the 4th special scientific meeting of the Androgen Excess and PCOS Society. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):690-3.

Zaidi J, Barber J, Kyei-Mensah A, Bekir J, Campbell S, Tan SL. Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program. *Obstet Gynecol.* 1996;88(5):779-84.

Zawadski, J.K. and Dunaif, A. (1992) Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. In: Dunaif, A., Givens, J.R. and Haseltine, F., Eds., Polycystic Ovary Syndrome, Blackwell Scientific, Boston, 377-384.