

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA**

**RENATA FERRI MACCHIONE**

**O uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de intolerância à  
glicose e *diabetes mellitus* do tipo 2 em mulheres portadoras  
da síndrome dos ovários policísticos**

**Versão corrigida e definitiva de acordo com a Resolução CoPGr 6018  
de 13/10/2011**



**São Paulo  
2023**

**Renata Ferri Macchione**

**O uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de intolerância à glicose e *diabetes mellitus* do tipo 2 em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos**

**Versão corrigida e definitiva de acordo com a Resolução CoPGr 6018 de 13/10/2011"**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel

**São Paulo**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Macchione, Renata Ferri

O uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes mellitus do tipo 2 em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos / Renata Ferri Macchione. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetria e Ginecologia.

Orientador: Gustavo Arantes Rosa Maciel.

Descritores: 1.Síndrome do Ovário Policístico  
2.Hemoglobina glicada 3.Intolerância à glicose  
4.Diabetes Mellitus 5.Metabolismo dos carboidratos

USP/FM/DBD-073/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

À Maria Tereza e ao Zé Maria,  
*in memoriam*

## AGRADECIMENTOS

**Ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel**, que me recebeu de braços abertos e depositou em mim sua confiança; que mantém meu entusiasmo pela ginecologia endócrina e no prazer de ensinar e aprender; além de dividir sua extensa cultura literária.

**Ao Prof. Dr. Edmund Chada Baracat**, professor titular da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por proporcionar o caminho da pesquisa e do aprendizado constante.

**Às minhas pacientes**, com as quais aprendo e cresço todos os dias, que em mim depositam a sua confiança e me concedem o privilégio de exercer a medicina.

**Ao Grupo Fleury e sua equipe de tecnologia e dados**, pela colaboração científica com o fornecimento do grupo controle e auxílio nas análises.

**À Dra Sylvia Hayashida** e todos os membros e alunos do ambulatório de Ginecologia Endócrina HC-FMUSP. Dra Sylvia, muito obrigada por me acolher ensinar e incentivar. **À Dra Giovana Maffazioli**, por ter me ajudado com as análises dos dados e com o pensamento científico. **À Dra Caroline Panone Lopes e Dr. Edson Ferreira** pelo incentivo constante.

**Ao Dr. Ricardo Bruno**, que me apresentou à ginecologia endócrina, me incentivou profissionalmente e contribuiu imensamente em minha qualificação.

**Aos Profs Drs. José Maria Soares Jr e Sergio Podgaec**, pela disponibilidade e contribuições em minha banca de qualificação.

**À toda equipe do Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia e Ginecologia**, pela disponibilidade, atenção e orientação.

Por fim, ao Lucas, Zé e Ana: pelo amor, pelo incentivo, por caminharem ao meu lado e por todos os sorrisos.

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

|          |   |    |
|----------|---|----|
| <b>1</b> | <b>Introdução</b>   |    |
|          | 1.1 Síndrome dos ovários policísticos (SOP).....  | 2  |
|          | 1.2 Fisiopatologia da SOP.....  | 8  |
|          | 1.3 Resistência insulínica e SOP.....   | 14 |
|          | 1.4 <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 e intolerância à glicose (pré-diabetes) na SOP.....       | 18 |
| <b>2</b> | <b>Objetivos</b>  |    |
|          | 2.1 Geral.....  | 27 |
|          | 2.2 Específicos.....  | 27 |
| <b>3</b> | <b>Métodos</b>  |    |
|          | 3.1 Participantes e local do estudo.....  | 29 |
|          | 3.1.1 Critérios de inclusão.....  | 29 |
|          | 3.1.2 Critérios de não inclusão.....  | 30 |
|          | 3.2 Avaliação clínica e antropométrica do grupo de estudo.....                                | 30 |
|          | 3.3 Exames laboratoriais.....   | 32 |
|          | 3.4 Análise estatística do grupo SOP.....   | 34 |
|          | 3.5 Sobre o grupo controle.....   | 35 |
|          | 3.5.1 Critérios de inclusão do grupo controle.....  | 36 |
|          | 3.5.2 Critérios de não inclusão do grupo controle.....  | 36 |
|          | 3.5.3 Avaliação do grupo controle para características laboratoriais da SOP.....              | 37 |
|          | 3.6 Análise estatística do grupo controle.....  | 37 |
| <b>4</b> | <b>Resultados</b>   |    |
|          | 4.1 Características clínicas e hormonais.....   | 40 |
|          | 4.2 Rastreio da <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 e intolerância à glicose (pré-diabetes) ..... | 44 |
|          | 4.3 Características metabólicas.....  | 47 |
|          | 4.4 Comparação entre os testes para o grupo SOP.....  | 50 |
|          | 4.5 Comparação entre os testes para o grupo controle.....                                     | 55 |
| <b>5</b> | <b>Discussão</b> .....  | 59 |
| <b>6</b> | <b>Conclusão</b> .....  | 64 |
| <b>7</b> | <b>Referências</b> .....  | 66 |
|          | <b>Anexos</b> .....   | 76 |

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>17-OHP</b>   | 17-alfa-hidroxiprogesterona                                  |
| <b>ADA</b>      | <i>American Diabetes Association</i>                         |
| <b>AE- PCOS</b> | <i>Androgen Excess and PCOS Society</i>                      |
| <b>AMH</b>      | Hormônio antimulleriano                                      |
| <b>ASRM</b>     | <i>American Society for Reproductive Medicine</i>            |
| <b>AUC</b>      | Área sob a curva   |
| <b>CA</b>       | Circunferência abdominal                                     |
| <b>CAPPEsq</b>  | Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa     |
| <b>CQ</b>       | Circunferência de quadril                                    |
| <b>DHEA</b>     | Dihidroepiandrosterona                                       |
| <b>DM2</b>      | <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2                              |
| <b>DMG</b>      | <i>Diabetes mellitus</i> gestacional                         |
| <b>DP</b>       | Desvio padrão  |
| <b>ESHRE</b>    | <i>European Society of Human Reproduction and Embriology</i> |
| <b>FMUSP</b>    | Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo           |
| <b>FSH</b>      | Hormônio folículo estimulante                                |
| <b>GJ</b>       | Glicemia de jejum  |
| <b>GnRH</b>     | Hormônio liberador de gonadotrofinas                         |
| <b>HbA1c</b>    | Hemoglobina glicada  |
| <b>HC</b>       | Hospital das Clínicas  |
| <b>HDL</b>      | Lipoproteína de alta densidade                               |
| <b>HOMA-IR</b>  | Modelo de avaliação da homeostase – Resistência à insulina   |



|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>IG</b>       | Intolerância à glicose (pré-diabetes)                       |
| <b>IGF-1</b>    | <i>Insuline like growth factor - 1</i>                      |
| <b>IIQ</b>      | Intervalo-interquartil                                      |
| <b>IMC</b>      | Índice de massa corporal                                    |
| <b>Kg</b>       | quilogramas   |
| <b>LDL</b>      | Lipoproteína de baixa densidade                             |
| <b>LH</b>       | Hormônio luteínizante                                       |
| <b>m</b>        | Metros  |
| <b>n</b>        | Número amostral   |
| <b>NGSP</b>     | <i>National glycohemoglobin standarlization program</i>     |
| <b>NIH</b>      | National Institute of Child Health and Human Development    |
| <b>QUICKI</b>   | Índice de checagem quantitativa de sensibilidade à insulina |
| <b>RI</b>       | Resistência insulínica                                      |
| <b>ROC</b>      | <i>Receiver operating characteristic</i>                    |
| <b>SDHEA</b>    | Sulfato de dehidroepiandrosterona                           |
| <b>SHBG</b>     | Globulinas carreadoras de hormônios sexuais                 |
| <b>SOP</b>      | Síndrome dos ovários policísticos                           |
| <b>TCLE</b>     | Termo de consentimento livre e esclarecido                  |
| <b>TGF-beta</b> | <i>Transforming growth factor - beta</i>                    |
| <b>TTGO75g</b>  | Teste de tolerância à glicose oral com 75g de glicose       |
| <b>VLDL</b>     | Lipoproteína de muito baixa densidade                       |
| <b>VPN</b>      | Valor preditivo negativo                                    |
| <b>VVP</b>      | Valor preditivo positivo                                    |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1</b> - Fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Policísticos .....  | 13 |
| <b>Figura 2</b> - Alterações metabólicas que antecedem o diagnóstico da <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 .....                      | 20 |
| <b>Figura 3</b> - Escala de <i>Ferriman-Gallway</i> modificada por <i>Hatch</i> e colaboradores para avaliação de hirsutismo ..... | 31 |
| <b>Figura 4</b> - Distribuição dos subgrupos com SOP por fenótipos .....   | 42 |
| <b>Figura 5</b> - Análise da distribuição do grupo controle pela variável idade  | 43 |
| <b>Figura 6</b> - Proporção de dados nulos para valores hormonais no grupo controle .....  | 43 |
| <b>Figura 7</b> - Diferença no comportamento da curva glicêmica entre os grupos de mulheres com SOP .....                          | 44 |
| <b>Figura 8A</b> - Distribuição das pacientes com SOP segundo os resultados dos exames de TTGO75g e HbA1c .....                    | 45 |
| <b>Figura 8B</b> - Distribuição das pacientes do grupo controle segundo os resultados dos exames de TTGO75g e HbA1c .....          | 46 |
| <b>Figura 9</b> - Linha LOESS com mediana de TTGO75g e idade nos grupos SOP e controle .....                                       | 46 |
| <b>Figura 10</b> - Diferença no comportamento da curva de insulina nas mulheres com SOP .....                                      | 49 |
| <b>Figura 11</b> - Cálculo da AUC dos testes de HbA1c e GJ, tendo TTGO75g como padrão-ouro na SOP.....                             | 54 |
| <b>Figura 12</b> - Cálculo da AUC do teste de HbA1c tendo TTGO75g como padrão-ouro .....   | 56 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1</b> - Critérios para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos anteriores a 2018 .....                                   | 5  |
| <b>Tabela 2</b> - Fenótipos da SOP .....  | 7  |
| <b>Tabela 3</b> - Desvantagens no uso da HbA1c para o diagnóstico de diabetes .....   | 21 |
| <b>Tabela 4</b> - <i>Guidelines</i> internacionais para TTGO75g em mulheres com SOP .....   | 23 |
| <b>Tabela 5</b> - Exames laboratoriais, método de análise e valores de referência .....   | 32 |
| <b>Tabela 6</b> - Características clínicas e hormonais das participantes com SOP com e sem intolerância à glicose TTGO75g .....               | 41 |
| <b>Tabela 7</b> - Características metabólicas das pacientes com SOP com e sem intolerância à glicose .....                                    | 48 |
| <b>Tabela 8</b> - Comparação metabólica entre as mulheres com SOP e o grupo controle .....  | 50 |
| <b>Tabela 9</b> - Resultado do teste dicotômico d HbA1c tendo o TTGO75g como padrão-ouro nas mulheres com SOP .....                           | 51 |
| <b>Tabela 10</b> - Análise do teste de HbA1c na SOP .....   | 51 |
| <b>Tabela 11</b> - Análise da curva ROC na SOP .....  | 52 |
| <b>Tabela 12</b> - Resultado do teste dicotômico da HbA1c tendo TTGO75g como padrão-ouro apenas em mulheres com SOP e hiperandrogenismo ..... | 52 |
| <b>Tabela 13</b> - Análises do teste de HbA1c no subgrupo SOP e hiperandrogenismo .....   | 53 |
| <b>Tabela 14</b> - Resultado do teste dicotômico da HbA1c tendo TTGO75g como padrão-ouro na SOP .....   | 53 |
| <b>Tabela 15</b> - Análise do teste de glicemia de jejum (GJ) na SOP .....  | 54 |
| <b>Tabela 16</b> - Resultado do teste dicotômico da HbA1c tendo o TTGO75g como padrão-ouro nas mulheres do grupo controle .....               | 55 |
| <b>Tabela 17</b> - Análises do teste de HbA1c no grupo controle .....   | 56 |
| <b>Tabela 18</b> - Análise da curva ROC no grupo controle .....   | 57 |

Macchione RF. O uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de intolerância à glicose e *diabetes mellitus* do tipo 2 em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma afecção complexa, com aspectos reprodutivos e metabólicos, caracterizada por hiperandrogenismo, anovulação crônica e ovários policísticos. Frequentemente associa-se a distúrbios metabólicos como obesidade, resistência insulínica (RI), intolerância à glicose/ risco aumentado para *diabetes* e *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2). Mulheres com SOP apresentam risco 4 a 10 vezes maior de se tornarem diabéticas, comparadas à população geral. Recomendações internacionais orientam o rastreamento de DM2 na SOP com o teste de tolerância oral à glicose com 75g de glicose (TOTG75g) como parte do cuidado médico. O TTGO75g é um método que exige preparo, é demorado, relativamente desconfortável, dispendioso e, em um país de dimensões continentais como o Brasil, apresenta problemas de disponibilidade. A hemoglobina glicada (HbA1c), por sua vez, é um marcador do metabolismo glicêmico usada de forma padronizada no rastreio de DM2. No entanto, a utilidade da HbA1c no rastreamento das disglucemias na SOP ainda não é muito claro. O objetivo deste estudo é avaliar a acurácia da HbA1c no diagnóstico dos distúrbios do metabolismo da glicose e DM2 em mulheres com SOP. Para isso foram estudadas 99 pacientes com SOP e comparadas com dados laboratoriais de 19.293 mulheres controle da população geral de um laboratório diagnóstico. Os grupos foram pareados por idade e a TTGO75g foi considerado como referência. Os parâmetros de HbA1c normal, intolerante e *diabetes* foram <5,7%, 5,7-6,4% e >6,5%, respectivamente. As mulheres com SOP apresentaram mediana de TTGO75g 122 (100-146) mg/dL e HbA1c 5,3% (5,1-5,6); dessas, 29% apresentaram intolerância à glicose pelo TTGO75g, mas HbA1c diagnosticou 12% delas. A sensibilidade da HbA1c na SOP foi de 41% e a especificidade de 87%, com acurácia de 73%. As medianas no grupo controle foram TTGO75g 117 (99-137) mg/dL ( $p=0,23$ ) e HbA1c foi 5,0% (4,8-5,3) ( $p<0,0001$ ), com 30% dessas apresentando disglucemias ao TTGO75g, mas a HbA1c diagnosticou 3,4%. As características da HbA1c no controle foram: sensibilidade 15%, especificidade de 97%, acurácia 78%. A análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*) da HbA1c no grupo SOP e controle mostraram uma área sob a curva de 0,58 e 0,62, respectivamente. Neste estudo, a HbA1c diagnosticou menos alterações que a TTGO75g nas mulheres com SOP. Estudos prospectivos longitudinais com HbA1c no rastreio da DM2 precisam ser realizados nas brasileiras com SOP.

**Palavras-chave:** Síndrome do Ovário Policístico; Hemoglobina Glicada; Intolerância à Glicose; Diabetes Mellitus; Metabolismo dos Carboidratos

Macchione RF. Glycated hemoglobin as a screening tool for prediabetes and type 2 diabetes in polycystic ovary syndrome [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrinopathy characterized by androgen excess, chronic anovulation, and polycystic ovary appearance. Besides the reproductive consequences, PCOS is usually associated with insulin resistance, obesity, impaired glucose tolerance (IGT) and a 4-10 increased risk in developing for type 2 diabetes (T2DM). Most guidelines currently recommend active screening for T2DM using oral glucose tolerance tests (OGTT) and clinical surveillance. However, OGTT is relatively expensive, uncomfortable, and time-consuming, which hampers its widespread use, especially in developing countries. Conversely, glycated hemoglobin (HbA1c) is a marker of glucose metabolism that has been used as a diagnostic tool. Several Diabetes Societies suggest HbA1c use in the primary screening of T2DM because it does not demand fasting, the assays are harmonized, and its availability is higher. In this work, we compared the accuracy of HbA1c in the diagnosis of IGT and T2DM in 99 PCOS women and 19.293 women from a general population in the same age range, having OGTT as reference. The HbA1c values were <5.7%, 5.7-6.4% e >6.5%, euglycemic, IGT and T2DM respectively. The median range on PCOS OGTT were 122(100-146) mg/dL and on HbA1c 5.3% (5.1-5.6); with 29% women IGT e 0% T2DM, although HbA1c diagnosed 12% only of those. The HbA1c provided 41% sensitivity, 87% specificity and 73% accuracy on PCOS. The median range on control group were OGTT 117 (99-137) mg/dL ( $p=0.23$ ) and HbA1c 5.0% (4.8-5.3) ( $p<0.0001$ ); 30% were altered in OGTT (above 140 mg/dL), and 3,4% in HbA1c.

HbA1c provided 15% sensitivity, 97% specificity, 78% accuracy in  $\geq 5.7\%$  threshold. The receiver operating characteristic analysis (ROC) performed an area under the curve (AUC)=0.58 in PCOS, and AUC=0.62 in the control group. In our population HbA1c was insensitive and missed most diagnoses presenting as a non-ideal tool for screening T2DM. Further cohort studies need to be performed in Brazilian PCOS population having HbA1c as a T2DM screening tool in PCOS.

**Keywords:** Polycystic Ovarian Syndrome; Impaired Glucose Tolerance; Insulin Resistance; Diabetes Mellitus; Glycated Hemoglobin.

## 1 INTRODUÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Síndrome dos ovários policísticos (SOP)

A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma endocrinopatia complexa caracterizada por hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, anovulação crônica e ovários de aspecto micropolicísticos (1).

O hiperandrogenismo clínico feminino, também conhecido em sua apresentação mais extrema como virilização, é assunto que exerce antigo fascínio e encontra registros tanto nas artes como na mitologia, com relatos mais antigos datados de 400aC, sendo objeto que antecede a medicina moderna. Em 1721, Antonio Vallisneri publica o relato de uma jovem mulher, com infertilidade e ovários anatomicamente aumentados envoltos por uma cápsula fibrosa esbranquiçada, levantando a hipótese da origem ovariana para aquela sintomatologia. Vallisneri é historicamente considerado o primeiro relator da SOP (2).

Em 1844, Chereau e Rokitanski descrevem ovários escleróticos, com degeneração cística ou microcísticos, e são seguidos por outros pesquisadores ao longo dos séculos XIX. Ovários de aspecto micropolicísticos eram na época associados à ciclos menstruais infrequentes, dor pélvica e alterações emocionais. Com o avanço na medicina das técnicas cirúrgicas, a ooforectomia (retirada completa dos ovários) passa a ser realizada como terapêutica para diversos sintomas femininos, entre eles a ovários com estas características (2, 3).

Apesar da abordagem cirúrgica agressiva proposta na época, ainda nada se sabia sobre a etiologia do quadro, com teorias envolvendo inflamação, congestão ou distrofia do tecido ovariano. A associação entre distúrbio

menstrual, hirsutismo (ou crescimento de pelos em áreas tipicamente masculinas) e ovários aumentados de volume com aspecto micropolicísticos foi sugerida posteriormente em 1935, pelos ginecologistas norte-americanos Irving F. Stein e Michael L. Leventhal, para um grupo de sete pacientes. Com características clínicas heterogêneas (3 mulheres obesas e 5 mulheres hirsutas), todas foram submetidas à ressecção cirúrgica de parte de seus ovários (ooforoplastia em cunha) (4).

A justificativa para esta conduta foi a observação pelos autores do retorno ao ciclo menstrual de mulheres após a biópsia ovariana, procedimento anteriormente realizado para diversos distúrbios ginecológicos. Das sete pacientes submetidas à ooforoplastia, todas retomaram o ciclo menstrual e uma delas engravidou espontaneamente duas vezes. A partir de então, as características clínicas das mulheres com estes achados passaram a ser designadas sob o epônimo Stein-Leventhal. São estes mesmos estudiosos, baseados em pesquisas prévias, que teorizam a possível relação entre a SOP e o eixo hipotálamo-hipófise-ovário (2).

O número de publicações relevantes sobre a patogênese e as alterações anatomopatológicas encontradas nos ovários aumentou nas décadas seguintes a Stein e Leventhal. Os ovários descritos apresentavam o dobro da área de secção, a mesma quantidade de folículos primordiais, o dobro de folículos em desenvolvimento ou em atresia, uma túnica espessa e com mais colágeno, além do estroma hipertrófico. Ou seja, no intuito de melhor abordar o conjunto de sinais e sintomas a doença passa a ser conhecida como "doença dos ovários policísticos" e, posteriormente, designada como síndrome dos



ovários policísticos (SOP) dado que nenhum sinal ou sintoma exclusivo seja capaz de fechar o diagnóstico (2, 5).

Com estas características diversas é esperado que não haja consenso a respeito dos critérios definidores para o diagnóstico da SOP. Com o passar dos anos o entendimento da SOP evoluiu, assim como seus critérios para classificação. As melhores técnicas laboratoriais para análise hormonal, como também melhores resoluções na obtenção da imagem ultrassonográfica dos ovários, contribuíram para uma melhor compreensão da SOP (5).

Nas décadas de 90 e anos 2000, foram três os principais esforços para a definição dos critérios diagnósticos da SOP. Estes objetivaram não somente a padronização das pesquisas e critérios acadêmicos, mas a aproximação de um diagnóstico adequado, uma vez que a SOP apresenta relevantes impactos na saúde tanto reprodutiva como metabólica e psicológica das mulheres acometidas.

A primeira padronização dos critérios de definição da SOP foi proposta em 1990 pela *National Institute of Child Health and Human Development (NIH)* com os sinais e sintomas ordenados segundo a importância dada a eles na ocasião, sendo estes: (a) hiperandrogenismo clínico e/ou hiperandrogenemia laboratorial; (b) alteração menstrual (irregularidade menstrual e anovulação crônica); (c) exclusão de outras endocrinopatias. Neste momento, ciclos menstruais irregulares foram definidos por 8 ou menos ciclos/ano (6).

Em 2003 uma nova sugestão é feita por um grupo de especialistas da *European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE)* e *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* na cidade holandesa de Rotterdam onde estabelece-se que o diagnóstico deve contemplar a presença de ao menos

dois critérios: (a) irregularidade menstrual-anovulação crônica; (b) hiperandrogenismo clínico ou laboratorial; (c) ovários(s) de aspecto policísticos ao ultrassom (volume maior ou igual a 10 mL<sup>3</sup> e/ou a presença de 12 ou mais folículos medindo entre 2 e 9 mm em ao menos um ovário). Diferentemente do consenso de 1990, neste momento é melhor estabelecida a avaliação do excesso de androgênios, tanto clinicamente como laboratorialmente. Para a primeira, o hirsutismo passa a constituir o principal marcador, enquanto acne e alopecia androgênica não são consideradas quando presentes isoladamente. Com os critérios de Rotterdam há um aumento no número de mulheres diagnosticadas, assim como na variedade de fenótipos encontrados quando comparado aos critérios da *NIH* (1).

Em 2006 a força-tarefa da *Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS) sugere a obrigatoriedade do perfil hiperandrogênico (clínico e/ou laboratorial) na presença ou de irregularidade menstrual-anovulação crônica ou de ovários de aspectos policísticos. Assim, defende que o fenótipo não hiperandrogênico não deva ser uma variação da SOP, mas uma doença distinta com etiologia diversa (7) Tabela 1.

**Tabela 1** - Critérios para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos anteriores a 2018

| CRITÉRIO DIAGNÓSTICO PARA A SOP |   |
|---------------------------------|---|
| <i>NIH</i> 1990 (1 e 2)         | 1. HIPERANDROGENISMO E/OU HIPERANDROGENEMIA<br>2. IRREGULARIDADE MENSTRUAL-ANOVULAÇÃO CRÔNICA |

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

|   |   |
|---|---|
| <i>Rotterdam 2003</i> (Ao menos 2 de 3 critérios) | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HIPERANDROGENISMO CLÍNICO E/OU LABORATORIAL</li> <li>2. IRREGULARIDADE MENSTRUAL - ANOVULAÇÃO CRÔNICA</li> <li>3. OVÁRIOS POLICÍSTICOS</li> </ol> |
| <i>AE-PCOS 2006</i> (1 e 2)                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HIPERANDROGENISMO CLÍNICO E/OU LABORATORIAL</li> <li>2. IRREGULARIDADE MENSTRUAL- ANOVULAÇÃO CRÔNICA E/OU OVÁRIOS POLICÍSTICOS</li> </ol>         |

**SOP:** Síndrome dos Ovários Policísticos; **AE-PCOS:** Androgen Excess Society and PCOS.

Todas as propostas apresentam um dado em comum: a síndrome é um diagnóstico de exclusão, ou seja, outras endocrinopatias devem ser excluídas antes de se fechar o diagnóstico de SOP.

Em 2012, com as diversas opiniões entre os especialistas sobre como diagnosticar e classificar a síndrome, é introduzida a classificação por fenótipos que passa a acompanhar os critérios de Rotterdam 2003, facilitando a interpretação dos estudos clínicos e epidemiológicos. Os fenótipos já haviam sido sugeridos pelo painel de especialistas da AE-PCOS anteriormente (7) (Tabela 2).

**Tabela 2 - Fenótipos da SOP (7)**

|   | FENÓTIPO |   |   |   |
|---|----------|---|---|---|
|   | A        | B | C | D |
| Hiperandrogenismo (clínico e/ou laboratorial) | +        | + | + | - |
| Irregularidade menstrual-anovulação crônica   | +        | + | - | + |
| Ovários policísticos                          | +        | - | + | + |

**FONTE:** Adaptado de: Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al.. *Fertility and Sterility*. 2009;91(2):456-8. (7)

Em 2018, um novo painel de especialistas mundiais, desta vez sob coordenação australiana do *Australian Center for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome (CREPCOS)* redige um guia baseado em evidências para o diagnóstico e manejo da SOP. O propósito foi o alinhamento mundial de condutas em todos os níveis de cuidado da mulher portadora da SOP com as evidências existente até aquele momento. O projeto teve parceria da *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* e da *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* e teve como base os critérios estabelecidos em Rotterdam 2003 (8).

A abordagem do consenso de 2018 incluiu: rastreio, diagnóstico e riscos associados à síndrome; prevalência; bem-estar emocional da mulher, modelos de cuidado e mudanças no estilo de vida; tratamentos medicamentosos e rastreio e diagnóstico da infertilidade naquela população. Neste momento os especialistas sugerem que o diagnóstico deve ser firmado preferencialmente pelos critérios irregularidade menstrual-anovulação crônica e hiperandrogenismo e na ausência de um destes, a adição do critério

ultrassonográfico. A irregularidade menstrual ficou definida como a presença de ciclos menores do que 21 e maiores do que 35 dias e/ou uma frequência menor do que 8 ciclos por ano (8).

A ultrassonografia transvaginal é mantida como o método de escolha para a medida dos ovários, preferencialmente com aparelho de frequência de 8MHz. A morfologia policística é estabelecida pela contagem de folículos por ovário maior do que 20 e/ou um volume ovariano maior do que 10mL. No uso de aparelhos de menor frequência ou no uso de ultrassom trans abdominal, apenas o volume ovariano > 10mL passa a ser considerado. Além disso, cistos, folículos dominantes ou imagem de corpo lúteo devem ser desconsiderados antes do estabelecimento do volume ovariano. A exceção passa a ser as meninas adolescentes, cujo aspecto fisiológico da morfologia ovariana nesta faixa etária é um fator de confusão ao exame ultrassonográfico. Meninas que ainda não atingiram oito anos após a menarca, não devem ter os ovários avaliados por ultrassonografia. Desta maneira, caso apresentem o critério de hiperandrogenismo ou o critério de irregularidade menstrual - anovulação crônica, segundo o painel, devem ser incluídas no grupo de risco para SOP, postergando o diagnóstico definitivo para o futuro, quando a imagem ultrassonográfica torna-se de maior valia (8).

## **1.2. Fisiopatologia da SOP**

A SOP é a endocrinopatia mais prevalente entre as mulheres em idade reprodutiva. A prevalência da doença é de 5% a 18% variando conforme a população e o critério diagnóstico utilizado, sendo o critério de Rotterdam o mais abrangente (9-11). A compreensão da prevalência global da SOP deve

considerar que fatores geográficos e étnicos podendo variar a apresentação clínica da síndrome (12). A determinação da prevalência da SOP na população brasileira ainda apresenta dados escassos uma vez que não há até o momento uma base unificada de dados. Por ser um país de proporções continentais, e considerando seu passado histórico de imigração, o Brasil apresenta uma alta miscigenação étnica e regiões com hábitos de vida bastante diversos, dificultando estudos populacionais (13).

Até a década de 80 a SOP era classificada como uma desordem exclusivamente reprodutiva, até que Burghen *et al.* reportaram que mulheres com SOP teriam níveis aumentados de resistência insulínica não relacionada à obesidade, quando submetida ao teste de tolerância à glicose oral, o que elevou a SOP ao patamar de endocrinopatia. Achado rapidamente confirmado por outros autores (14, 15).

Sua etiologia segue indeterminada sendo provavelmente multifatorial composta por fatores genéticos, epigenéticos (somáticos ou germinativos) e ambientais nos períodos intrauterino e extrauterino, como sugere uma gama de modelos experimentais animais (16-18). Como outras doenças complexas, a exemplo do *diabetes mellitus* do tipo 2, a SOP pode apresentar forte correlação hereditária, mas os estudos até o momento identificaram poucos loci gênicos susceptíveis. Variantes genéticas com alelos de menor frequência também podem contribuir para a SOP, com raras variantes específicas identificadas (19, 20) (10). Meninas filhas de mães portadoras de SOP tem maior risco de desenvolver a doenças e estão mais susceptíveis à alterações metabólicas, como obesidade, hipertensão e dislipidemia (21).

Fatores externos ao eixo reprodutivo fazem parte da fisiopatogenia da SOP e influenciam na manutenção dos níveis elevados de hormônio luteinizante (LH) e na hipofunção do eixo hormônio folículo-estimulante hipofisário (FSH) nas células da granulosa ovarianas, tendo como resultado a produção elevada de androgênios pelas células teca ovarianas e alteração ovulatória. Os níveis hormonais na mulher com SOP não apresentam um comportamento cíclico observados em um ciclo ovulatório normal, com pouca variação em suas concentrações, e conseqüentemente valores séricos aumentados de testosterona, androstenediona, dihidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dihidroepiandrosterona (SDHEA), 17-alfa-hidroxiprogesterona (17-OHP) e estrona. Com o uso de drogas agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), tendo como objetivo a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, correlacionou-se a liberação aumentada da testosterona, androstenediona e 17-OHP aos ovários, enquanto à liberação de DHEA e SDHEA foi relacionada às glândulas suprarrenais (22-24) (Figura 1).

Concentrações laboratoriais de hormônios androgênicos aumentados, sendo em grande parte pela testosterona livre, estão presente em 80-90% das mulheres com ciclos menstruais infrequentes (7). A maior concentração da testosterona em sua forma livre, e ativa, deve-se aos níveis diminuídos de globulinas carreadoras de hormônios sexuais (SHBG), cuja alteração na produção hepática é resultado da insulina e testosterona elevadas (25).

Na SOP o padrão secretor do GnRH pelo hipotálamo está alterado assim como a frequência e a amplitude de pulsatilidade do LH. O mecanismo desta alteração ainda é desconhecido. A alteração na pulsatilidade do GnRH

favorece a maior produção do LH em relação ao hormônio folículo estimulante (FSH) pela hipófise (26). O ambiente androgênico nos ovários na SOP inibe a maturação folicular, resultando na concentração de folículos antrais e pré antrais, que por sua vez produzem grande quantidade de hormônio anti-mulleriano (AMH)(27). O AMH é membro da superfamília TGF-beta (*transforming growth factor-beta*) e recentemente passou a ser avaliado como um potencial marcador da SOP (28). Sua concentração sérica mostra relação direta com o número de folículos em desenvolvimento nos ovários (28, 29). Contudo, até o momento os estudos que abordaram este marcador são heterogêneos no que se referem à população estudada, nos critérios diagnósticos de SOP, na faixa etária avaliada, nos valores de corte para análise laboratorial e na técnica de análise empregada (30).

Em uma revisão sistemática de 2019, onde os artigos selecionados tinham como desfecho o AMH no diagnóstico da SOP, Teed e colaboradores identificaram moderado a alto risco de viés não sendo possível naquele momento a realização da metanálise que avaliasse o real papel do hormônio no diagnóstico da síndrome (30). Evidências apontaram que o AMH estava realmente elevado nas mulheres com SOP, independente da função ovulatória normal ou alterada, quando comparado à população controle. A justificativa seria pela correlação positiva entre os níveis de androgênios (31). Os estudos giram em torno de potenciais sensibilidade e especificidade maiores do AMH quando comparado à morfologia ovariana policística. Futuras pesquisas ainda são necessárias para que o AMH possa ser considerado um critério diagnóstico na SOP.



As consequências clínicas da SOP podem ser de grande abrangência como ciclos menstruais infrequentes ou ciclos amenorreicos, infertilidade, hirsutismo, alopecia androgênica e acne, sendo estes três últimos sinais clínicos do aumento dos hormônios androgênicos. Transtornos depressivos e ansiosos, *diabetes mellitus* do tipo 2, obesidade, esteatose hepática, dislipidemia, síndrome metabólica e resistência insulínica também estão associados à SOP (32-36). Nos casos em que há gravidez, as portadoras de SOP apresentam risco aumentado para hipertensão gestacional, *diabetes mellitus* gestacional (DMG) e parto pré-termo (37, 38).

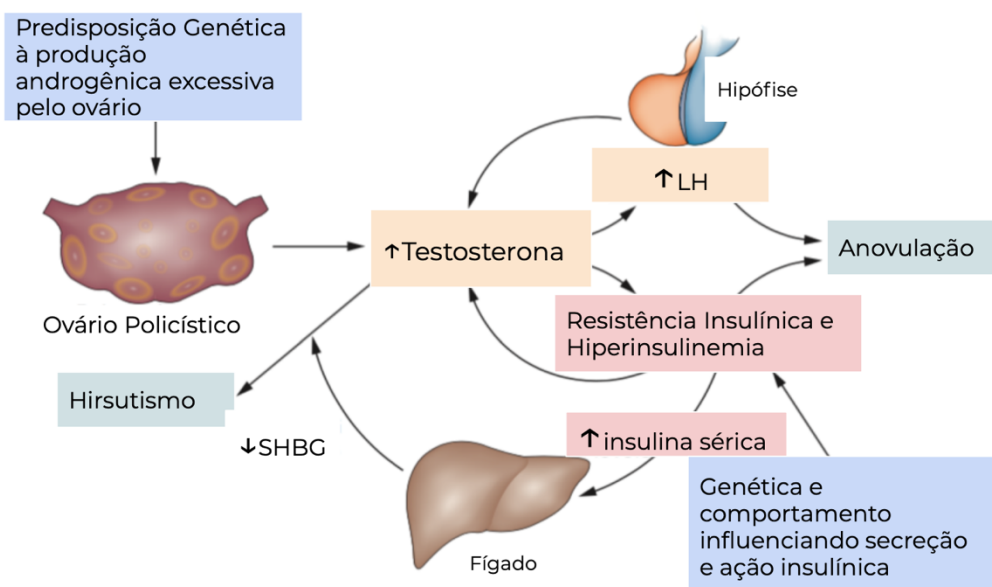
A SOP está associada a alterações metabólicas ainda na juventude, sendo o risco de síndrome metabólica ao menos duas vezes maior quando comparados à meninas sem a doença (39). Dislipidemia, caracterizada por hipertrigliceridemia e baixos níveis de colesterol de alta densidade (HDL) é o achado metabólico mais frequente, independente do índice de massa corpórea (IMC), sugerindo risco aumentado de doenças cardiovasculares nesta população (40, 41).

Em entrevista realizada com pacientes com SOP a obesidade e dificuldade em perder peso são relatados como os fatores de maior preocupação, seguida da insatisfação com a irregularidade menstrual (42). A depender da população e etnia estudadas a prevalência da obesidade nestas mulheres varia de 50 – 80% (43). Em uma meta-análise incluindo 15.129 mulheres em 35 estudos, a prevalência da obesidade na SOP foi até quatro vezes maior quando comparadas à mulheres sem a doença, e maior em caucasianas comparadas à mulheres asiáticas (44). Estudos transversais sugerem que o perfil de peso se mantém na quarta década de vida, mas estudos

longitudinais em mulheres mais velhas ainda são insuficientes e permanecem como um desafio para pesquisas futuras (43).

Considerando-se que, os elementos da síndrome metabólica e as alterações psicológicas associadas à SOP tem início muitos anos antes, quando comparados à população geral, o rastreio para estas alterações deve ser anterior ao preconizado para aquele grupo. Segundo o Consenso de 2018, por exemplo, a aferição do peso e medição da circunferência abdominal em todas as consultas médicas, devem ser realizados a cada seis a doze meses. Hipertensão arterial sistêmica também deve ser rastreada anualmente, e a deve-se realizar a investigação de dislipidemia nas mulheres sobrepeso e obesas. (8, 45, 46). O rastreio da *diabetes mellitus* tipo 2 será discutido a diante.

**Figura 1 - Fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Policísticos**



**FONTE:** Adaptado de Jayasena CN, Franks S (24)

### 1.3. Resistência insulínica e SOP

A compreensão da relação existente entre *diabetes mellitus*, ilhotas pancreáticas e secreção de uma substância pancreática capaz de regular a glicose sanguínea data do final do século XIX. O termo 'insulina', referindo-se à esta substância, é cunhado no século XX, em 1909, pelo cientista belga J.de Mayer, após os clássicos trabalhos histológicos sobre o pâncreas de Paul Langerhans e G.E Laguesse. Na década de 20, os cientistas Frederick Banting, Charles Best, James Collip e J.J.R Macleod demonstraram o papel central da insulina no metabolismo da glicose, resultando em 1922 na primeira administração terapêutica em um adolescente diabético de 14 anos de idade (47). Desta maneira, a *diabetes mellitus* é inicialmente reconhecida como uma doença, cujo cerne é a hiperglicemia pela produção pancreática insuficiente da insulina, um hormônio peptídico endócrino, composto por 51 aminoácidos.

A resistência insulínica (RI) é inicialmente descrita na década de 20, em pacientes diabéticos que a cada dia necessitavam de maiores doses de insulina para atingirem adequado controle glicêmico. Pacientes que se tornavam diabéticos de forma insidiosa, em idade mais avançada e normalmente com obesidade associada, eram os mais resistentes ao tratamento. Sendo identificado, portanto, um perfil clínico distinto de doentes: os resistentes à ação do hormônio. Rosalyn Yalow e Solomon Berson são os cientistas norte-americanos responsáveis pelo desenvolvimento da técnica de imunoensaio capaz de detectar propriamente os níveis séricos de insulina. Tal feito permitiu caracterizar e separar grupos de pessoas diabéticas em: "deficiência insulínica", onde há hiperglicemia na ausência de níveis séricos de insulina; e "insensibilidade insulínica", onde é caracterizada hiperglicemia na presença de

hiperinsulinemia. Pelo artigo, publicado em 1960, os autores ganharam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina (47, 48). Com o avanço dos métodos de análises clínicas nas décadas seguintes, em 1979 o *National Diabetes Data Group / NIH* propõe a classificação em diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2, sendo respectivamente: “dependente de insulina/ceto-acidótico” e “não-dependente de insulina”. E uma terceira classe: “outras formas de diabetes”, quando a doença não se enquadrava a nenhum dos dois modelos (49).

Daquela época, onde a RI era explicada pela produção de anticorpos contra a insulina de origem animal utilizada, até os dias atuais, a identificação da RI em outras doenças metabólicas ampliou a busca por respostas frente sua etiopatogenia. Em condições fisiológicas normais, o aumento da glicose sérica resulta no aumento da secreção pancreática da insulina e no seu nível sérico, estimulando o transporte do açúcar para o ambiente intracelular dos tecidos periféricos, inibindo a gliconeogênese hepática. Na RI esta resposta fisiológica está alterada (50).

A RI hoje é associada à autoimunidade, obesidade, diabetes tipo 2, estresse, infecção, à gravidez e à SOP. Trata-se da redução da ação da insulina, seja ela de origem endógena ou exógena, nos tecidos-alvo periféricos: fígado, músculo e tecido adiposo. No fígado, a insulina é responsável pela inibição da gliconeogênese e pelo armazenamento de glicogênio. No músculo e tecido adiposo estimula a captação, armazenamento e o uso da glicose. Estes efeitos podem ser imediatos ou levarem horas e estão relacionados à mecanismos sítio-específicos e eventos bioquímicos diversos inclusive com ativação e inativação gênica. O papel sistêmico da insulina também se estende pelo metabolismo proteico e lipídico. O mecanismo responsável pela RI na SOP ainda não é

conhecido e provavelmente há mais de uma via considerando a natureza poligênica da doença (47, 51).

Embora a insulina tenha uma ação pleiotrófica, o termo RI tipicamente se refere ao metabolismo glicêmico. As consequências clínicas da RI podem ser divididas em duas grandes categorias: as resultantes da ação deficiente do hormônio e as resultantes da hiperinsulinemia compensatória que segue a RI em indivíduos com função beta-pancreática preservada. O intolerância à glicose, também conhecida como pré-diabetes, e a *diabetes mellitus* do tipo 2 são consequências da falta de ação enquanto a *acantose nigricans* é a manifestação dos níveis elevados da insulina no tecido cutâneo (52).

A *acantose nigricans* é uma manifestação clínica caracterizada por pele de aspecto aveludado, papilomatosa, marrom-enegrecida, com placas hiperqueratóticas em região axilar e do pescoço. A severidade destas lesões cutâneas está diretamente relacionada com os níveis de RI.

Data de 1986, após a correlação de hiperinsulinemia com a SOP descrita por Burghen, que os efeitos diretos da estimulação da insulina nas células da teca ovariana tanto de mulheres saudáveis como mulheres com hiperandrogenismo, foram demonstrados. A consequência da hiperinsulinemia nos ovários é resultante da ligação da insulina aos seus receptores presentes na superfície ovariana e pela ativação dos receptores IGF-1 (*insuline like growth factor – 1*), fenômeno que se segue pela saturação dos receptores específicos. Ovários humanos possuem tanto receptor para insulina como para IGF-1 e ambos, uma vez acionados, podem estimular a esteroidogênese e o crescimento celular. O aumento da insulina circulante pode contribuir para o hiperandrogenismo através de ao menos dois mecanismos: estimulação

ovariana direta pela ação nos receptores e pela diminuição na produção hepática da proteína carreadora dos hormônios sexuais (53). As células da teca ovariana nas mulheres portadoras da SOP apresentam sensibilidade elevada à insulina quando comparada às mulheres sem SOP. Desta maneira o LH e a insulina apresentam ação sinérgica na produção dos androgênios ovarianos. Atualmente, questiona-se a RI e a hiperinsulinemia como causa e não a consequência do hiperandrogenismo na SOP (53-56).

No entanto, nem todas as mulheres com SOP possuem RI ou hiperinsulinemia. Pelo fato de, atualmente o exame padrão-ouro para a dosagem sérica de insulina ser o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, este é de baixa aplicação clínica. Desta maneira, a prevalência da RI na SOP ainda é controversa, com relatos entre 44 a 70% (25). A correlação entre a glicemia de jejum com a insulina de jejum, assim como a glicemia de jejum isoladamente, foram propostos como modelos para avaliação RI em mulheres com SOP obesas e apresentaram razoáveis sensibilidade e especificidade (57).

Outros métodos de avaliação da insulina foram propostos, invasivos e não invasivos, entre eles alguns modelos matemáticos. Os modelos têm o objetivo de fornecer maior aplicabilidade e mais fácil avaliação. O modelo de avaliação da homeostase para a avaliação da resistência à insulina (HOMA-IR) (58), o índice de checagem quantitativa de sensibilidade à insulina QUICKI (59) e o índice MATSUDA (60) também são modelos utilizados para a avaliação de sensibilidade ou resistência à insulina.

Apesar dos relatos de hiperinsulinemia e RI, até 1987 a tolerância à glicose não tinha sido sistematicamente estudada nas pacientes com SOP: um estudo demonstrou que pacientes obesas com SOP tinham níveis

significativamente maiores nos níveis de glicose quando submetidas ao teste oral de tolerância à glicose com 75g de glicose anidra em água (TTGO75g) quando comparadas ao grupo controle pareado por idade e peso e sem alteração reprodutiva. Já mulheres com SOP obesas e ovulatórias, mas com hiperandrogenismo (fenótipo C de Rotterdam) teriam níveis de glicose similares ao controle, sugerindo a influência da glicose na anovulação e não do hiperandrogenismo *per se* (25). Desta maneira, a prevalência de intolerância à glicose e *diabetes mellitus* tipo 2 na SOP tende a variar conforme o critério diagnóstico utilizado.

#### **1.4. *Diabetes mellitus* tipo 2 e intolerância à glicose (pré-diabetes) na SOP**

*Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) é caracterizada por hiperglicemia, resistência insulínica e prejuízo na secreção insulínica. Embora a resistência insulínica seja um fenômeno precoce e parcialmente relacionado à obesidade, o declínio no funcionamento adequado das células beta-pancreáticas também se inicia antes do surgimento da hiperglicemia. Desta maneira o momento de início da DM2 é de difícil determinação, resultando no sub diagnóstico da doença (61).

Na última versão de 2021 do Atlas da Diabetes da Federação Internacional da Diabetes, estimou-se que 537 milhões de adultos no mundo vivam com a doença, com o número de doentes tendo triplicado nos últimos 20 anos (62). Destas pessoas 90% possuíam DM2.

O peso econômico e social da DM2 é gerado pelas complicações associadas à doença, onde os custos no sistema de saúde se iniciam anos antes mesmo do diagnóstico (Figura 2). As complicações são principalmente macro e

microvasculares e resultam em aterosclerose acelerada. A morbidade cardiovascular de pacientes DM2 é duas a quatro vezes maior quando comparada a indivíduos não diabéticos (63). Apesar de estilo de vida e o excesso de calorias estarem diretamente relacionados ao maior risco de DM2, a hereditariedade possui papel importante, uma vez que a história familiar positiva acrescenta 2 a 4 vezes mais risco (63). Desde 1997 os pontos de corte para o diagnóstico de diabetes foram revisados pela *American Diabetes Association* (ADA) baseados em estudos que avaliaram o nível glicêmico onde a retinopatia diabética proliferativa, uma doença microvascular secundária, estaria instalada. Resultando nos seguintes pontos de corte para diagnóstico da DM2: glicemia de jejum  $\geq 126$ mg/dL ou TTGO75g  $\geq 200$ mg/dl e mais recentemente, hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .

Intolerância à glicose (IG) não é considerada doença, mas corresponde a um risco aumentado para DM2 e doenças cardiovasculares por estar associada à obesidade (principalmente visceral/abdominal), dislipidemia (com nível de triglicerídeos aumentados, baixo HDL colesterol) e hipertensão. A IG consiste em duas alterações: glicemia de jejum aumentada e/ou glicemia aumentada após TTGO75g. Em 2017 a Federação Internacional de Diabetes apontou que 7,3% da população mundial adulta estava pré-diabética, com expectativa de 8,3% de crescimento até o ano de 2045 (62). O diagnóstico de IG é essencial, para que estes indivíduos possam ser precocemente orientados sobre mudança do estilo de vida, a fim de prevenirem a evolução para DM2.

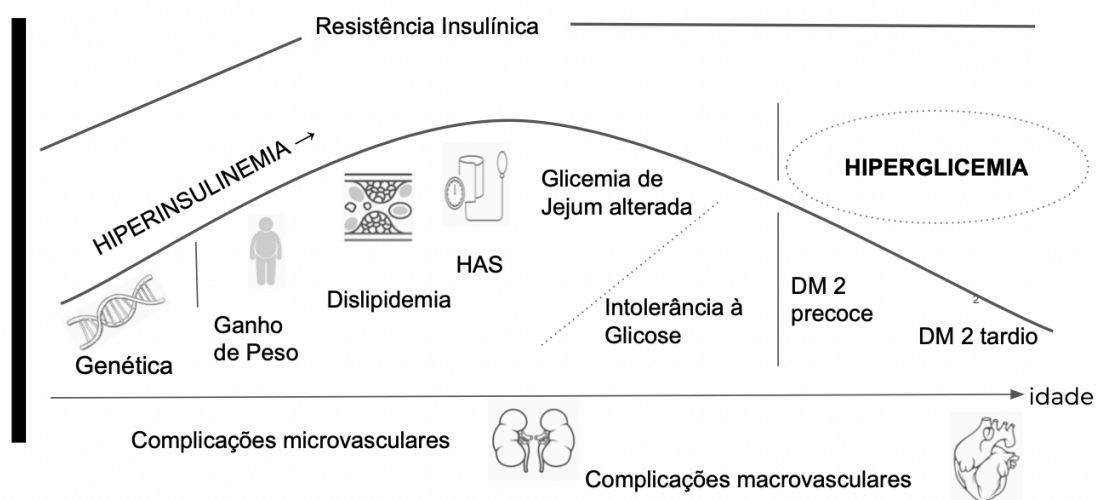
É diagnóstico de intolerância à glicose (pré-diabetes) quando os níveis séricos glicêmicos não atingem os critérios para o diagnóstico de diabetes, mas são muito elevados para serem considerados normais. Estão entre eles:



glicemia de jejum (GJ) 100-125mg/dl e/ou TTGO75g entre 140-199mg/dl e/ou HbA1c 5,7-6,4% (64).

Os testes atualmente utilizados para rastreamento diferem entre si em sensibilidade e especificidade, identificando desta maneira populações distintas com risco para progressão para DM2 (65). Entre as ferramentas diagnósticas existentes o desafio é estabelecer um valor de corte universal que identifique com a melhor acurácia aqueles com risco de evoluírem para DM2 e doenças cardiovasculares.

**Figura 2** - Alterações metabólicas que antecedem diagnóstico da *diabetes mellitus* tipo 2



Tanto TTGO75g, a glicemia de jejum ou a HbA1c fornecem informações importantes sobre o metabolismo glicêmico, contudo através de mecanismos fisiopatológicos distintos. Devido às limitações para a realização do TTGO75g, desde 2009 um painel de especialistas homologou o uso da HbA1c nos testes diagnósticos para diabetes, opinião em seguida endossada pela

*American Diabetes Association* (66). O grupo argumentou que nenhum teste é perfeito a ponto de ter elevada acurácia, ter altas sensibilidade e especificidade, ser conveniente e de fácil realização, ter boa padronização e ser de baixo custo (67).

Utilizado na prática clínica desde a década de 70, atualmente, o teste para HbA1c deve seguir a padronização pelos termos da NGSP ([www.ngsp.org](http://www.ngsp.org)) (68-70). A padronização e certificação internacional dos laboratórios garantem menor interferência analítica nos resultados, identificando as variantes heterozigotas da hemoglobina (71).

Como vantagens pode-se ressaltar que a HbA1c: reflete os níveis glicêmicos dos 3 meses anteriores a sua realização, é conveniente, já que não exige jejum ou preparo prévio, é realizado em amostra única, possui alta reprodutibilidade inter e intra indivíduos e possui menor alteração por estresse ou doença. A suas desvantagens estão descritas na Tabela 3.

**Tabela 3 - Desvantagens no uso da HbA1c para o diagnóstico de diabetes**

| DESvantagens  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Crianças e adolescentes</li><li>• Gravidez</li><li>• Hiperglicemia há menos de 3 meses</li><li>• Insuficiência renal</li><li>• Infecção pelo HIV</li><li>• Hemoglobinopatias</li><li>• Anemia</li><li>• Deficiência de ferro</li><li>• Condições que alterem a meia vida do eritrócito, por exemplo: terapia com eritropoietina, esplenomegalia, esplenectomia, artrite reumatoide, terapia antiviral</li><li>• Fatores genéticos/etiológicos</li></ul> |

Apesar do desenvolvimento da retinopatia diabética ter sido o desfecho para a determinação dos pontos de corte nos testes de rastreio, estudos encontraram uma discordância significativa entre os métodos. O estudo NHANES 2005-2010, por exemplo, envolvendo 5395 participantes norte-americanos não diabéticos fez o diagnóstico de diabetes tipo 2 em mais de o dobro de pessoas pelo método da GJ quando comparado à HbA1c (5,7% versus 2,23%). Obtendo assim a sensibilidade de apenas 41%, mas especificidade de 99% para a hemoglobina glicada. A sensibilidade na HbA1c também varia entre grupos étnicos, sendo maior em chineses, indianos e africanos quando comparados aos caucasianos (72).

Em uma situação clínica, uma opção seria a testagem em amostra única da glicemia de jejum e da HbA1c, tendo como único inconveniente o jejum. No entanto, neste formato o rastreio deixaria de fora aqueles com alteração no TTGO75g somente.

Mulheres com SOP possuem risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2 (DM2), podendo chegar de 4 a 10 vezes (73). Desta forma, estas mulheres se encontram no grupo de risco para o desenvolvimento da doença e o rastreio para DM2 deve ser iniciado no momento do diagnóstico da SOP. Rastreio é a identificação de indivíduos assintomáticos com risco aumentado para uma determinada doença. Desta forma, o método de rastreio que melhor se aplica ao grupo de pacientes com SOP ainda não é consenso (74) (Tabela 4).

Para o rastreio de DM2 ou IG (pré-diabetes) na população em geral a *American Diabetes Association* (ADA) preconiza que podem ser usados tanto a glicemia de jejum (GJ), como o TTGO75g ou a hemoglobina glicada (HbA1c),

desde que para este último sejam consideradas as padronizações da NGSP. Apesar de ser consenso que as mulheres com SOP devem ser rastreadas como população de risco aumentado, não há menção no protocolo da ADA sobre a superioridade de algum destes testes sobre outro nesta população.

**Tabela 4 - Guidelines internacionais para TTGO75g em mulheres com SOP**

| <b>GUIDELINE</b>                                 | <b>TTGO recomendado em todas as mulheres com SOP ao diagnóstico?</b>   | <b>Seguimento com TTGO</b>  |
|--|--|---|
| Joint AACE/ACE e AE-PCOS Society                 | Sim  | Anual se pré-diabetes. A cada 1-2 anos baseado no IMC (não especificado) e história familiar de DM2 |
| Australian NHMRC                                 | Sim  | A cada 2 anos. Anual se fatores de risco para DM2   |
| Endocrine Society                                | Sim  | A cada 3-5 anos. Antes se fatores de risco para DM2   |
| Royal College of Obstetricians and Gynecologists | Não, apenas se 1 ou mais critérios: IMC $\geq 25 \text{kg/m}^2$ , $\geq 40$ anos de idade, DMG ou história familiar de DM2 | Anual em mulheres com IG (pré-diabetes)   |
| AE-PCOS Society                                  | Não. Apenas se 1 ou mais critérios: IMC $\geq 30 \text{kg/m}^2$ , $\geq 40$ anos de idade, DMG ou história familiar de DM2 | A cada 2 anos em mulheres com fatores de risco para DM2, antes se surgimento de novo fator de risco |
| ESHRE e ASRM                                     | Não. Apenas se IMC $\geq 27 \text{kg/m}^2$   | Não especificado.   |

**FONTE:** Adaptado de Andersen M, Glibtorg D. (74)

Alguns estudos populacionais foram propostos para avaliar o metabolismo da glicose através dos exames de GJ, HbA1c e TTGO75g. Conduzido por Lerchbaum *et al.* (75) na população austríaca, o estudo transversal avaliou 671 mulheres, entre 16-45 anos, com o diagnóstico de SOP pelo critério de Rotterdam. O objetivo foi o diagnóstico de intolerância à glicose (pré-diabetes) ou DM2 através dos três testes diagnósticos (critério da *American Diabetes Association*) comparando-se à HbA1c isoladamente e GJ isoladamente, seguida de uma análise considerando o índice de massa corpórea (IMC) e a existência de riscos adicionais para DM2. Os resultados foram favoráveis ao uso isolado tanto da HbA1c quanto da GJ para o diagnóstico de DM2, mas foram desfavoráveis para o diagnóstico de IG (75). Um estudo retrospectivo-observacional com 280 mulheres dinamarquesas com SOP pesquisou o uso da Hb1Ac no diagnóstico de DM2 e como fator de risco cardiovascular nesta população. A sensibilidade e a especificidade da Hb1Ac foram de 35% e 99% respectivamente para o valor da Hb1Ac 6,5% quando comparada ao diagnóstico através do exame referência. Para o risco cardiovascular, dados como a circunferência abdominal, IMC e perfil lipídico seriam melhores preditores de risco (76). Um estudo turco com 252 pacientes com SOP e 117 controles concluiu que o TTGO75g deveria ser a ferramenta para o diagnóstico das alterações glicêmicas em mulheres turcas com SOP, contudo o estudo não pareou os grupos por outros fatores de risco e teve uma proporção superior de mulheres apresentando os três critérios de Rotterdam (fenótipo A) (77).

É essencial que o profissional de saúde tenha conhecimento e atenção à prevenção de riscos metabólicos e cardiovasculares nas adolescentes

e mulheres diagnosticadas com SOP (42). Considerando que a síndrome pode apresentar padrão familiar, as filhas de mulheres portadoras também devem ser orientadas e alertadas sobre o eventual risco, o que pode contribuir para a prevenção de doenças futuras (21). Mudanças no estilo de vida, como cessação do tabagismo, dieta saudável, prática regular de atividade física e controle ou redução do ganho de peso são orientações que todas devem receber rotineiramente durante o acompanhamento médico e já se provaram eficazes na promoção da saúde global (78)

Justifica-se a realização do presente estudo a busca, baseada em evidências, por medidas que possam, de forma custo-efetiva, facilitar o rastreamento de intolerância à glicose e DM2 em pacientes com SOP em um hospital terciário. Ainda não há, até o presente, número suficiente de estudos ou estudos que se apliquem à população brasileira.

**2 OBJETIVOS**

---

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Geral

Avaliar o uso da hemoglobina glicada (HbA1c) na identificação de alterações no metabolismo da glicose em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP).

### 2.2. Específicos

- Comparar a HbA1c com o Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO75g) na identificação de intolerância à glicose (pré-diabetes) e *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) em pacientes com SOP e compará-la a dados da população geral;
- Avaliar a sensibilidade e a especificidade do teste de HbA1c em comparação ao TTGO75g em mulheres com SOP e nos vários fenótipos da síndrome.



## 3 MÉTODOS

---

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1. Participantes e local do estudo**

O presente estudo é do tipo transversal tendo como população alvo mulheres atendidas no ambulatório do Setor de Ginecologia Endócrina da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O diagnóstico de SOP foi previamente realizado utilizando-se os critérios de Rotterdam (2003), durante as consultas ambulatoriais entre os anos de 2015 e 2021.

O levantamento de dados do grupo estudado pela pesquisadora deu-se a partir da consulta aos prontuários médicos disponíveis na forma eletrônica dentro do complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Por ser um estudo retrospectivo observacional, sem necessidade de contato e identificação dos sujeitos envolvidos, requisitou-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) junto ao Comitê de Ética e Pesquisa das instituições envolvidas. Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPEsq da Diretoria Clínica do HC-FMUSP e registrado na Plataforma Brasil (CAAE 27227819.4.0000.0068) (Anexos A e B).

##### **3.1.1. Critérios de inclusão**

- Mulheres entre 18 anos completos e 40 anos incompletos diagnosticadas com a síndrome dos ovários policísticos pelos critérios de Rotterdam, atendidas no ambulatório do Setor de Ginecologia Endócrina da Divisão de Ginecologia HC-FMUSP.

### 3.1.2. Critérios de não inclusão

- Mulheres sabidamente na transição menopausal ou menopausadas no momento dos exames;
- Mulheres com diagnóstico prévio de DM2 em uso de medicações para o controle glicêmico no momento dos exames ou nos 2 meses que os antecederam;
- Mulheres submetidas previamente a cirurgia bariátrica;
- Mulheres cuja condição prévia contraindique o uso da HbA1c (por exemplo, anemia falciforme, uso de retrovirais, entre outros);
- Gestação em curso no momento dos exames.

Todas as pacientes que estavam em uso de qualquer fármaco para o tratamento de resistência insulínica, IG (pré-diabetes) e *diabetes mellitus* foram excluídas, assim como aquelas em uso de drogas com potencial interferência no controle glicêmico (Anexo C). Para o uso prévio de qualquer um destes medicamentos foi estabelecida a suspensão mínima de sessenta dias, garantindo o *clearance* das substâncias.

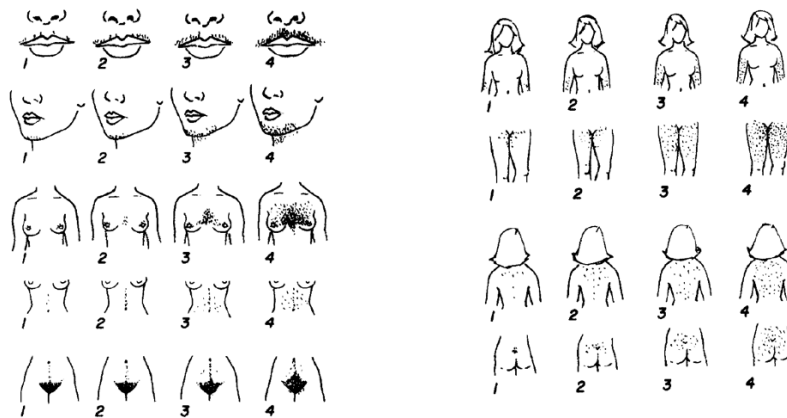
### 3.2. Avaliação clínica e antropométrica do grupo de estudo

Quando possível, foram registrados também índices antropométricos como peso em quilogramas (Kg), estatura em metros (m), índice de massa corpórea (Kg/m<sup>2</sup>), circunferência abdominal (CA) e circunferência de quadril (CQ); e o dado clínico sobre a presença ou ausência de *acantose nigricans* conforme protocolo consolidado pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (79) . As pacientes foram também classificadas de acordo com o

índice de massa corpórea (IMC) (peso normal, se IMC entre 18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso, se IMC entre 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>; obesidade, se IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>). Estes dados foram avaliados ao mesmo momento do TTGO75g e da HbA1c, possibilitando correlação entre os resultados (80).

A avaliação da presença de hiperandrogenismo clínico, manifestada por hirsutismo, foi realizada pela escala de *Ferriman-Gallway* modificada por *Hatch* (Figura 3), na qual são avaliadas 9 regiões do corpo quanto à presença e à quantidade de pelos (pontos de 0 a 4 para cada região) (81). Escore  $\geq 6$  é considerado positivo para hirsutismo para a população em estudo, segundo o *Teed et al*, 2018 (8).

**Figura 3** - Escala de *Ferriman-Gallway* modificada por *Hatch* e colaboradores para avaliação do hirsutismo



FONTE: *Hatch, R* 1981 (82)

### 3.3. Exames laboratoriais

Dosagens hormonais para o diagnóstico da SOP foram obtidos na avaliação inicial da paciente no momento da admissão no ambulatório, não correspondendo necessariamente ao corte temporal realizado neste estudo. Os valores de referência para os parâmetros hormonais e metabólicos foram fornecidos pelo Laboratório Central do HC-FMUSP (Tabela 5).

**Tabela 5** - Exames laboratoriais, método de análise e valores de referência

| <b>Analito</b>     | <b>Método</b>   | <b>Valor de referência</b> |
|--------------------|---|----------------------------|
| FSH                | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                          | 1.7-21.5 IU/L              |
| LH                 | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                          | 1-95.6 IU/L                |
| Prolactina         | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                          | 4.2-24.2 ng/mL             |
| TSH                | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                          | 0.45-4.5 µIU/mL            |
| paraT4 Livre       | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                          | 0,93-1,70 ng/dL            |
| SDHEA              | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                          | 339-4070 ng/mL             |
| 17-OHP             | Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem | 0.86-1.10 ng/mL            |
| Androstenediona    | Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem | 0.25-2.20 ng/mL            |
| Testosterona Total | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                          | < 52 ng/dL                 |
| Testosterona Livre | Cálculo baseado na testosterona total e SHBG                        | 2.4-37 ng/dL               |
| SHBG               | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                          | 32.4-128 ng/mL             |
| Estradiol          | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                          | até 498 pg/mL              |
| Glicemia de jejum  | Hexoquinase   | 70-99mg/dL                 |

continua

| continuação         |   |                   |
|---------------------|---|-------------------|
| Insulina de Jejum   | Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche)                | 2,6 a 24,9 µU/mL  |
| Hemoglobina Glicada | Cromatografia Líquida de alta eficiência (Bio-Rad D-100®) | <5,7%             |
| Proteína C Reativa  | Ensaio Imunoturbidimétrico                                | <5,0 mg/L         |
| Colesterol Total    | Ensaio enzimático colorimétrico automatizado              | até 200 mg/dL     |
| Colesterol LDL      | Ensaio cinético automatizado                              | até 100 mg/dL     |
| Colesterol HDL      | Ensaio enzimático colorimétrico automatizado              | ≥50 mg/dL         |
| Colesterol VLDL     | Ensaio cinético automatizado                              | <30mg/dL          |
| Triglicerídeos      | Ensaio enzimático colorimétrico automatizado              | ≤150 mg/dL        |
| TGO                 | Ensaio cinético automatizado                              | Inferior a 31 U/L |
| TGP                 | Ensaio cinético automatizado                              | Inferior a 31 U/L |

**FSH:** Hormônio Folículo Estimulante; **LH:** Hormônio Luteinizante; **TSH:** Hormônio Tireoestimulante; **T4 Livre:** Tiroxina Livre; **SDHEA:** Sulfato de Deidroepiandrosterona; **17-OHP:** 17α-hidroxi progesterona; **SHBG:** Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais; **25OH vitamina D:** 25-hidroxi vitamina D; **LDL:** Lipoproteína de Baixa Densidade; **HDL:** Lipoproteína de Alta Densidade; **VLDL:** Lipoproteína de Muito Baixa Densidade; **TGO:** Transaminase Glutâmico-Oxalacética; **TGP:** Transaminase Glutâmico-Pirúvica.

Foram pesquisados e comparados os valores obtidos nos exames de teste oral de tolerância à glicose 75g de glicose anidra (TTGO75g) nos tempos 0', 30', 60' 90' e 120'; bem como de hemoglobina glicada (Hb1Ac). Os exames foram considerados se tivessem sido realizados em um período com diferença máxima de 90 dias entres eles, intervalo de tempo respaldado pela literatura para que os níveis glicêmicos séricos se correlacionem (69).

Obeve-se a dosagem de insulina sérica total simultaneamente ao exame de TTGO75g, nos tempos 0', 30', 60', 90' e 120'. Os dados foram utilizados para o cálculo do HOMA-IR (glicemia de jejum mg/dL x 0,0555 x

insulina de jejum  $\mu\text{U/mL}$  / 22,5). O HOMA-IR (Modelo de Avaliação da Homeostase – Resistência à Insulina) é ferramenta matemática para o cálculo do grau de resistência insulínica (58), assim como o Índice de checagem quantitativa de sensibilidade à insulina (QUICKI) (59).

O TTGO75g é considerado padrão-ouro no rastreamento de intolerância à glicose/ pré-diabetes e da *diabetes mellitus* e o resultado pode ser interpretado conforme a glicemia sérica obtida no tempo 120' do exame: considera-se "euglicêmico" se glicemia até 139mg/dL (6,9mmol/L), "intolerante ou pré-diabético" se glicemia entre 140-200mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) e "diabético" se glicemia  $\geq 200\text{mg/dL}$  (11,0mmol/L). Os valores de corte para a HbA1c são: "euglicêmico" até 5,6%, intolerante ou pré-diabético" 5,7- 6,4% e "diabético"  $\geq 6,5\%$  (83).

Para avaliação dos demais parâmetros metabólicos do grupo em estudo, foram coletados valores de colesterol total, HDL-Colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicerídeos e proteína C reativa. Estes dados correspondem temporalmente aos exames de TTGO75g, HbA1c e insulina deste estudo.

#### **3.4. Análise estatística do grupo SOP**

A análise dos dados coletados foi realizada no programa *STATA* (versão 14.0), e os gráficos foram realizados no programa *GraphPad Prism* (versão 5.0). Os dados estão representados como média  $\pm$  desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou porcentagem, conforme natureza e foram verificados quanto ao padrão de normalidade por meio de gráficos de distribuição e do teste *Shapiro-Wilk*. Para as análises de comparações das diferenças

clínicas e laboratoriais entre os grupos SOP com e sem intolerância, o teste *T* de *Student* ou o teste de *Ranks* de *Wilcoxon* foram utilizados de acordo com a normalidade, para variáveis contínuas. Para a análise de variáveis categóricas, o teste do *Qui-quadrado*, ou o teste exato de *Fisher*, quando mais apropriado, foram utilizados. Para avaliar o valor diagnóstico dos testes de HbA1c (utilizando os pontos de corte de 5,7 e 6,4%) e da glicemia de jejum (utilizando o ponto de corte de 100mg/dL) em relação ao “padrão-ouro” para o diagnóstico de intolerância à glicose (TTGO75g entre 140 e 199 mg/dL), foram calculados as acurácias globais, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para ambos. A análise da curva ROC (ROC - *Receiver operating characteristic*) foi realizada para comparar a área sob a curva desses dois testes, além de verificar as diferenças de sensibilidade e especificidade de pontos de corte específicos. O valor de *p* menor que 0,05 foi considerado significativo (\**p*).

O tamanho amostral foi calculado baseado em estudo anterior com população similar (Lerchbaum et al., 2013), que encontrou diferença de 32,3% de diferença de sensibilidade entre os testes (75). Para um poder de 90% e um  $\alpha$  (alfa) de 0,05; uma amostra de 54 participantes seria suficiente para detectar esta diferença. Optou-se pela ampliação da amostra, considerando-se possíveis perdas.

### **3.5. Sobre o grupo controle**

O grupo controle foi baseado em amostra parcialmente representativa da população brasileira, selecionado da base de dados do Grupo Fleury. A base de dados é composta por exames clínicos laboratoriais realizados em 8 estados



brasileiros e no Distrito Federal, o que foi considerado uma boa amostragem em virtude das dimensões geográficas do país.

### 3.5.1. Critérios de inclusão do grupo controle

- Mulheres entre 18 e 40 anos incompletos não gestantes;
- Exames de Hb1Ac e TTGO75g realizados no mesmo momento; ou em até 90 dias de intervalo entre eles.

### 3.5.2. Critérios de não inclusão do grupo controle

- Diagnóstico prévio de *diabetes mellitus* tipo 1 ou 2;
- Uso autorreferido de medicação para o controle glicêmico (Anexo C);
- Gestação em curso ou recente no momento dos exames, caracterizada pela ausência de exames de gonadotrofina coriônica humana- fração beta, no intervalo de 12 meses.

Foram solicitados resultados laboratoriais referentes aos perfis metabólico e hormonal desta população no mesmo período correspondente aos exames de TTGO75g e HbA1c: Hormônio Folículo-Estimulante (FSH); Hormônio Luteinizante (LH); prolactina, hormônio tireoestimulante (TSH); tiroxina livre (T4L); sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA); 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (17OH); globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG); hormônio anti-mulleriano (AMH); 25-hidroxi vitamina D (25-OH-D); colesterol total, lipoproteína de baixa Densidade (LDL); lipoproteína de alta densidade (HDL); lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL); transaminase glutâmico-oxalacética (TGO);

transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), insulina de jejum e curva de insulina. (Anexo D).

Os métodos de análise laboratoriais do Grupo Fleury são equivalentes aos métodos de análise realizados pelo Laboratório Central do HC-FMUSP e estão descritos na Tabela 5.

### **3.5.3. Avaliação do grupo controle para características laboratoriais da SOP**

Para a ampliação dos dados obtidos do banco populacional, criaram-se subgrupos de avaliação baseados na probabilidade pré-teste de a mulher ser portadora da SOP. Por ser uma avaliação transversal de banco de dados em *mega data* e sem nenhum acesso às características clínicas, a proposta foi extrair dados agrupados de forma a melhor identificar um indivíduo como possível portador da SOP. O agrupamento consideraria o hiperandrogenismo laboratorial e níveis de hormônio anti-mulleriano (AMH) como referências nesta identificação. (Anexo E).

### **3.6. Análise estatística do grupo controle**

O desenvolvimento das análises foi realizado na linguagem R (versão 4.2.1) e os gráficos desenvolvidos nas bibliotecas ggplot2 (versão 3.3.6) Matplotlib (versão 3.6.2) para avaliação dos modelos de *Machine Learning*. Os modelos foram realizados utilizando linguagem Python (versão 3.10.6) e a biblioteca Scikit-learn (versão 1.1.3). A normalidade das variáveis foi avaliada utilizando gráficos como histograma e Q-Q plot, como também por teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas, após serem submetidas

ao teste de normalidade, foram comparadas utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney e teste de Kruskal-Wallis, quando mais de 2 grupos foram avaliados. As comparações categóricas foram realizadas por teste de McNemar. Testes de equivalência também foram utilizados, estes com margem definida em 15% (ao observar outros trabalhos realizados com esse teste). Foram testados os modelos de Machine Learning de Regressão Logística, Árvore de Decisão, Florestas Aleatórias e LightGBM e comparados por métricas como Acurácia, Recall, Precisão, ROC AUC e a Matriz de confusão, tendo os dados separados em 75% para treino e 25% para os testes. Também foram feitos testes para balanceamento das bases antes da modelagem por meio de Oversampling com SMOTE e Undersampling por seleção aleatória.

## **4 RESULTADOS**

---

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características clínicas e hormonais

Foram estudadas 99 mulheres com SOP e 19.293 mulheres do grupo controle.

O grupo de estudo foi classificado entre "tolerantes à glicose/euglicêmicas" (n= 70) e "intolerantes à glicose/pré-diabéticas" (n=29) conforme o resultado do TTGO75g (padrão-ouro). Destas 29 mulheres, 13 (44,82%) apresentaram a glicemia de jejum (aqui representada pelo tempo 0'do TTGO75g) concomitantemente alterada. Nenhuma mulher do grupo estudado foi classificada como diabética por este critério. O perfil destas pacientes está detalhado na Tabela 6.

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à idade ( $p=0,43$ ); ao IMC ( $p=0,07$ ); à circunferência abdominal ( $p=0,29$ ); ao grau de hirsutismo avaliado pelo score de *Ferriman-Gallwey* ( $p=0,26$ ) e aos níveis séricos de testosterona total ( $p=0,61$ ), livre ( $p=0,31$ ) ou SHBG ( $p=0,24$ ). Como esperado, houve diferença estatística na presença de *acantose nigricans*, marcador clínico de resistência insulínica, sendo a maior prevalência no grupo SOP intolerante à glicose / pré-diabetes quando comparado ao grupo tolerante, sendo 75,0 e 42,7% respectivamente ( $*p= 0,004$ ).

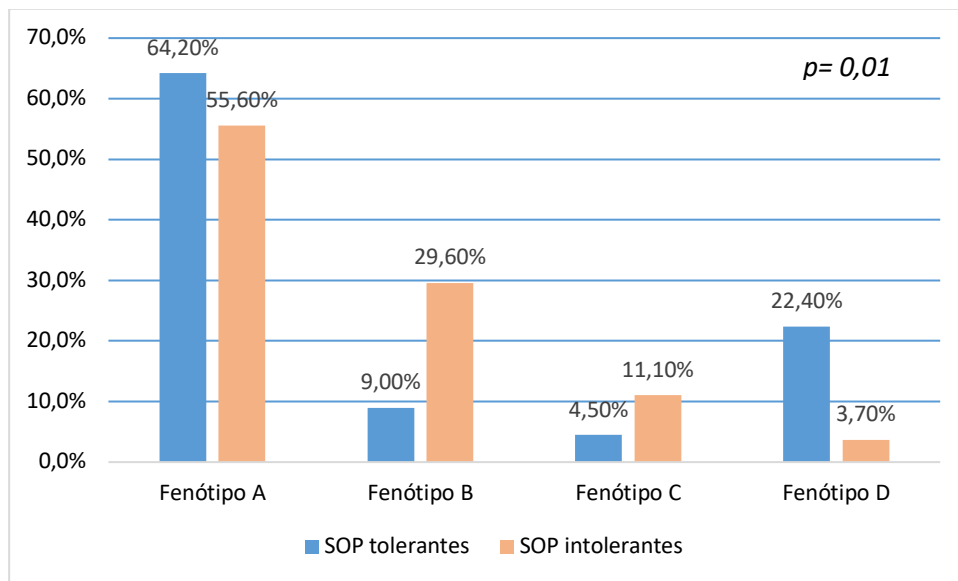
Em relação aos fenótipos, os grupos apresentaram-se desbalanceados ( $p=0,01$ ). No grupo SOP tolerante à glicose/euglicêmicas, o fenótipo A representou 62,4%, B 9,0%, C 4,5% e D 22,4%. No grupo SOP intolerante à glicose/pré-diabético o fenótipo A ocorreu em 55,6% das mulheres, B 29,6%, C 11,1% e D 3,7%. (Tabela 6, Figura 4).

**Tabela 6 - Características clínicas e hormonais das participantes com SOP com e sem intolerância à glicose TTGO75g**

|   | <i>SOP tolerante</i><br>(n=70) | <i>SOP intolerante/</i><br>(n= 29) | <i>P-valor</i> |
|---|--------------------------------|------------------------------------|----------------|
| <b>Características Clínicas</b>           |                                |                                    |                |
|   | <b>Média±DP</b>                | <b>Média±DP</b>                    |                |
| Idade (anos)                              | 28,2±4,4                       | 29,1±5,8                           | 0,43           |
| IMC (m/kg <sup>2</sup> )                  | 32,6±6,7                       | 35,4±7,3                           | 0,07           |
| Circunferência Abdominal (cm)             | 103,8±15,5                     | 107,7±14,8                         | 0,29           |
| Presença de <i>acantose nigricans</i> (%) | 42,7                           | 75,0                               | <b>0,004**</b> |
| Ferriman-Gaulley (Score)                  | 8 (5-11)                       | 10 (7-12)                          | 0,26*          |
| <b>Características Hormonais</b>          |                                |                                    |                |
|   | <b>Mediana (IIQ)</b>           | <b>Mediana (IIQ)</b>               |                |
| Testosterona Total (ng/dL)                | 54 (41-68)                     | 49 (43-85)                         | 0,61*          |
| Testosterona Livre (pmol/L;               | 37 (22-46)                     | 37 (24-53)                         | 0,31*          |
| SHBG (ng/mL)                              | 30,8 (21,5-48,4)               | 25,2 (18,6-39,7)                   | 0,24*          |
| <b>Fenótipos (%)</b>                      |                                |                                    | <b>0,01***</b> |
| A   | 64,2                           | 55,6                               |                |
| B   | 9,0                            | 29,6                               |                |
| C   | 4,5                            | 11,1                               |                |
| D   | 22,4                           | 3,7                                |                |

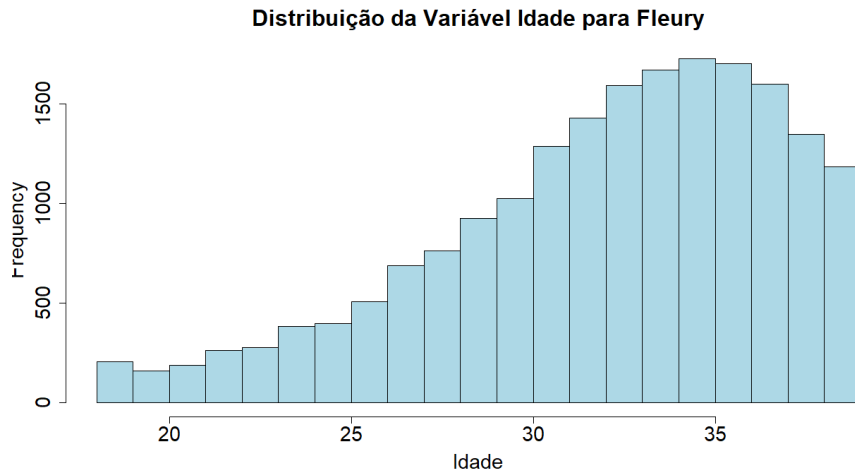
**SOP:** síndrome dos ovários policísticos; **TTGO75g:** teste de tolerância oral à glicose com 75g glicose anidra; **IMC:** índice de massa corpórea; **SHBG:** Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais; **Fenótipo A:** hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial com irregularidade menstrual e anovulação crônica e morfologia policística; **Fenótipo B:** hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e irregularidade menstrual-anovulação; **Fenótipo C:** hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia policística; **Fenótipo D:** irregularidade menstrual-anovulação crônica e morfologia policística.

Dados contínuos reportados como Média±DP ou mediana (IIQ). Teste T de Student utilizado para análise de variáveis contínuas paramétricas. \* Teste de Wilcoxon utilizado para análise de variáveis contínuas não-paramétricas. \*\* Teste Qui-Quadrado. \*\*\* Teste exato de Fischer. **Valores de referência:** Testosterona Total: <49 ng/dL; Testosterona Livre: 2,4-37,0pmol/L; SHSHBG:32,4-128,0 nmol/L.

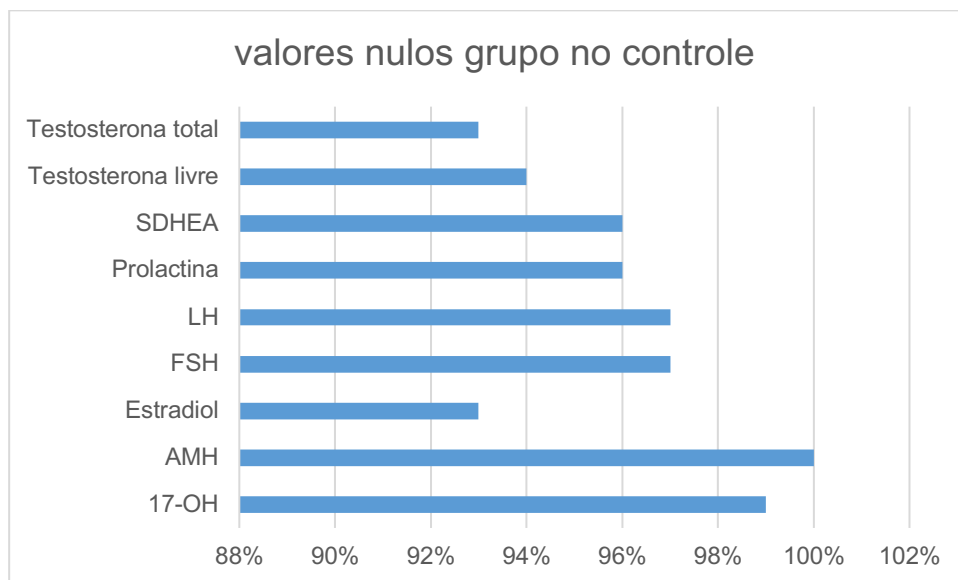
**Figura 4** - Distribuição dos subgrupos com SOP por fenótipos

**SOP:** síndrome dos ovários policísticos; **p:** p valor; **tolerantes:** TTGO75g normal, **intolerantes:** TTGO75g alterado. **TTGO75g:** teste de tolerância oral à 75g de glicose.

No grupo controle, a idade média foi 32,4(±4,7) anos (Figura 5) e o IMC médio de 27,6(± 5,3) Kg/m<sup>2</sup>. Apesar de prevista a caracterização hormonal deste grupo, a extração dos dados não foi possível conforme o protocolo proposto neste estudo, que previa exames em um mesmo período de coleta, semelhante ao realizado ao grupo de estudo. Isto porque, a casuística apresentou uma quantidade significativa de dados nulos, impossibilitando adequada interpretação dos resultados (Figura 6). Da mesma forma, não foi possível realizar a extração de laudos de ultrassonografia transvaginal por impedimento técnico do sistema do Grupo Fleury.

**Figura 5** - Análise da distribuição do grupo controle pela variável idade

*Idade em anos; Fleury: grupo controle; Frequency: frequência*

**Figura 6** - Proporção de dados nulos para valores hormonais no grupo controle

**SDHEA:** sulfato de dehidroepiandrosterona; **LH:** hormônio luteinizante; **FSH:** hormônio foliculo estimulante; **AMH:** hormônio anti-mulleriano; **17-OHP:** 17-alfa-hidroxi progesterona.

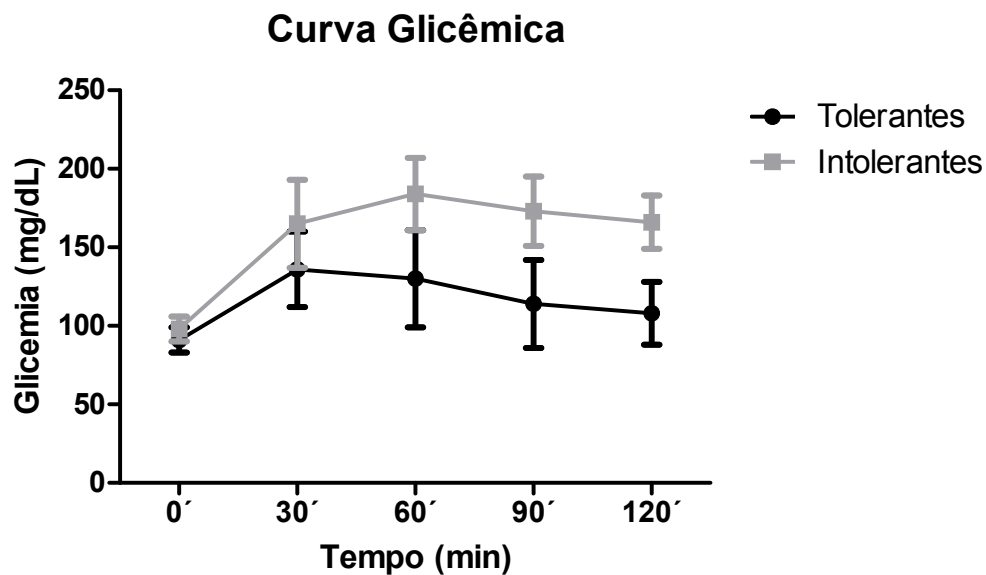


#### 4.2. Rastreamento da *diabetes mellitus* tipo 2 e intolerância à glicose (pré-diabetes)

Todas as pacientes com SOP incluídas neste estudo foram submetidas ao rastreamento com TTGO75g. A partir dele, classificadas conforme descrito anteriormente. Para fins de pesquisa, valores da glicemia sérica foram coletados em diferentes tempos: 0, 30, 60, 90 e 120 minutos. Desta maneira observou-se o comportamento da curva.

A diferença nas curvas glicêmicas entre o grupo SOP tolerante e SOP intolerante está representada na Figura 7.

**Figura 7** - Diferença no comportamento da curva glicêmica entre os grupos de mulheres com SOP

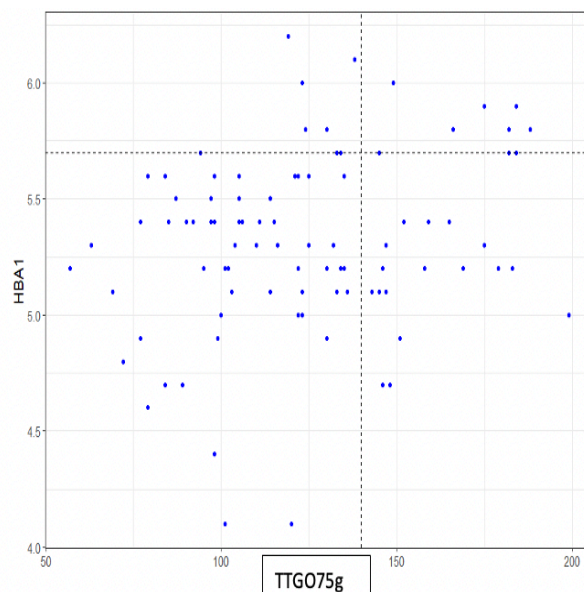


O grupo intolerante apresentou, em média, valores superiores em todos os pontos de aferição. Apesar de grande desvio padrão nos pontos 0, 30' e 60', este foi visivelmente menor nos tempos 90' e 120'.

Nas 19.293 mulheres do grupo controle, pelo mesmo critério do TTGO75g, 4.058 mulheres foram diagnosticadas intolerantes à glicose/ pré-diabéticas e 350 diagnosticadas com DM2. Para efeito de comparação entre os grupos, o grupo controle foi representado por: 14.885 mulheres com exames normais (tolerantes) e 4.408 mulheres com exames alterados (intolerantes).

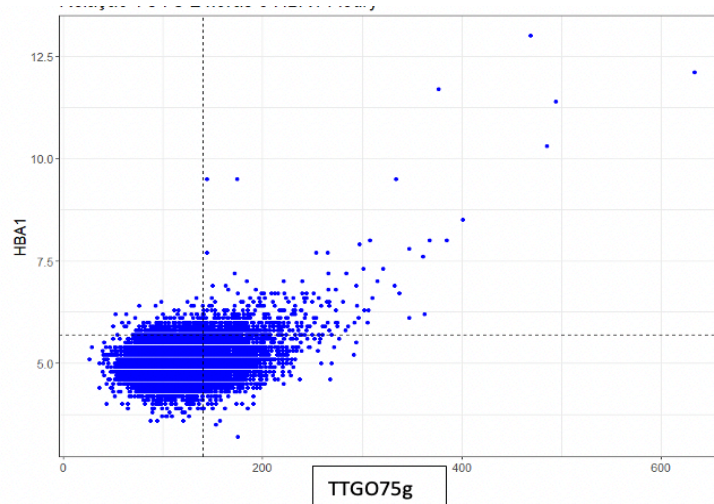
A distribuição dos casos segundo os resultados de TTGO75g e HbA1c está ilustrada nas Figuras 8A e 8B.

**Figura 8A** - Distribuição das pacientes com SOP segundo os resultados dos exames de TTGO75g e HbA1c



**HbA1c:** hemoglobina glicada, **TTGO75g:** teste de tolerância oral à 75g de glicose. Em pontilhado os valores de corte para exames normais e alterados.

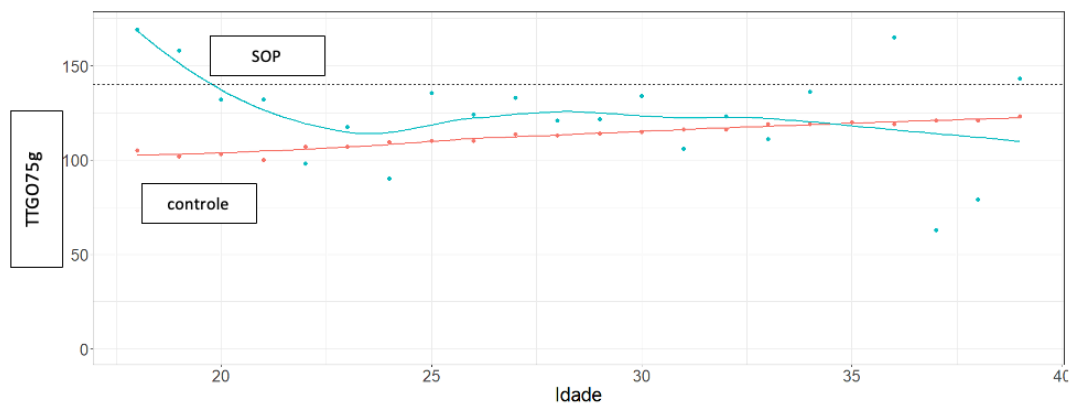
**Figura 8B** - Distribuição das pacientes do grupo controle segundo os resultados dos exames de TTGO75g e HbA1c



**HbA1c**: hemoglobina glicada **TTGO75g**: teste de tolerância oral à 75g de glicose. Em pontilhado os valores de corte para exames normais e alterados.

Uma análise, a partir da idade das mulheres com o valor da mediana de TTGO75g, possibilitou a comparação entre o grupo SOP e o grupo controle auxiliando na visualização da tendência dos dados (Figura 9).

**Figura 9** - Linha LOESS com mediana de TTGO75g e idade nos grupos SOP e controle



Linha tracejada aponta limite para TTGO75g alterado. TTGO75g: teste de tolerância oral à 75g de glicose.

### 4.3. Características metabólicas

Na análise do perfil metabólico na SOP, as mulheres com intolerância à glicose apresentaram maior glicemia de jejum (98 mg/dL vs 91mg/dL  $p=0,001$ ), maior índice no TTGO75g (16 mg/dL vs 10mg/dL  $p<0,0001$ ) e menor colesterol-HDL (40mg/dL vs 47mg/dL  $p=0,03$ ) em relação às mulheres sem intolerância. O número amostral não foi suficiente, para ajuste da análise por IMC (Tabela 7).

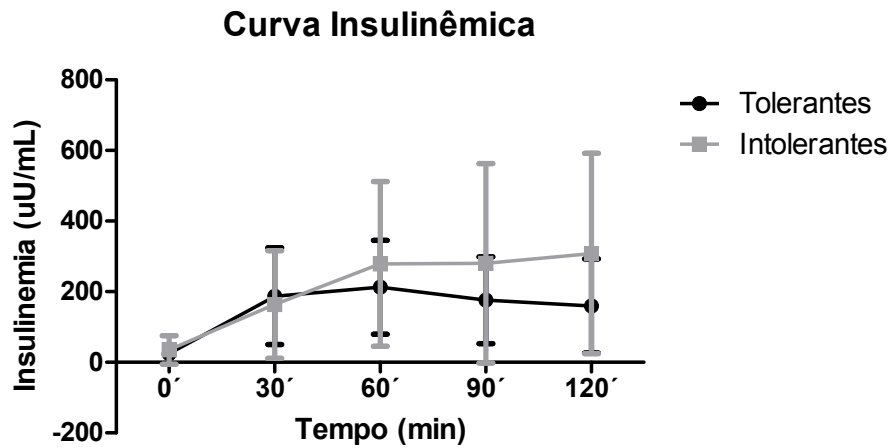
A HbA1c, objeto de estudo nesta população, não apresentou diferença estatística entre os grupos ( $p=0,18$ ). A insulina de jejum tão pouco mostrou diferir significativamente ( $p=0,10$ ), mas o mesmo não ocorreu com a insulina após 120 minutos no TTGO75g onde houve diferença entre os grupos (129,0  $\mu\text{U/mL}$  vs 235,5  $\mu\text{U/mL}$   $p=0,01$ ) (Figura 10). Resultado do grande desvio padrão observados tanto no grupo de mulheres tolerantes como no grupo de intolerantes. Com os índices de insulina de jejum similares, mas ambos elevados ao compararmos aos de mulheres sem SOP, observou-se índices de HOMA-IR elevados entre os dois grupos, porém sem diferença estatística entre eles. Para o índice de QUICKI, também partindo de níveis de insulina altos, ambos os grupos apresentaram resultados alterados e sem diferença estatística quando comparados. As medidas de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides não se diferenciaram entre os grupos ( $p=0,40$ ,  $p=0,08$  e  $p=0,06$  respectivamente).

**Tabela 7 - Características metabólicas das participantes com SOP com e sem intolerância à glicose**

| Perfil Metabólico                 | SOP tolerante<br>(n=70) | SOP intolerante<br>(n=29) | P-valor            |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------|
|                                   | Mediana (IIQ)           | Mediana (IIQ)             |                    |
| Hemoglobina Glicada (%)           | 5,3 (5,1-5,5)           | 5,4 (5,2-5,7)             | 0,18*              |
| Glicemia Jejum (mg/dL)            | 91 (85-95)              | 98 (94-103)               | <b>0,001</b>       |
| Glicemia TTGO75g 120'(mg/dL)      | 106 (95-123)            | 166 (148-182)             | <b>&lt;0,0001*</b> |
| Insulina Jejum (µU/mL)            | 22,7 (16,4-29,4)        | 24,9 (19,7-38,7)          | 0,10*              |
| Insulina 120' após TTGO75g(µU/mL) | 129,0 (69,9-223,9)      | 235,5 (116,1-356,9)       | <b>0,01*</b>       |
| HOMA-IR                           | 5,2 (3,6-7,0)           | 6,3 (4,9-9,9)             | 0,06*              |
| Índice QUIKI                      | 0,30 (0,27-0,35)        | 0,29 (0,27-0,31)          | 0,06*              |
| Colesterol Total (mg/dL)          | 178 (155-210)           | 179 (158-201)             | 0,74*              |
| Colesterol LDL (mg/dL)            | 97 (84-127)             | 111(95-127)               | 0,40*              |
| Colesterol HDL (mg/dL)            | 47 (39-54)              | 40 (35-49)                | <b>0,03*</b>       |
| Colesterol VLDL (mg/dL)           | 20 (16-26)              | 23 (20-30)                | 0,08*              |
| Triglicerídeos (mg/dL)            | 106 (72-148)            | 137 (107-167)             | 0,06*              |

**SOP:** síndrome dos ovários policísticos; **TTGO75g:** Teste Oral de Tolerância à Glicose com 75g de glicose anidra; **HOMA-IR:** Modelo de Avaliação da Homeostase – Resistência à Insulina; **LDL:** Lipoproteína de Baixa Densidade; **HDL:** Lipoproteína de Alta Densidade; **VLDL:** Lipoproteína de Muito Baixa Densidade. \* Teste de Wilcoxon utilizado para análise de variáveis contínuas não-paramétricas. **Valores de referência:** Glicemia Jejum: 70-99 mg/dL; Hemoglobina Glicada: 4,1-5,6%; TTGO75g <140 mg/dL; Insulina Jejum: 2,6-2,4 µU/mL, Insulina 120' após TTGO75g sem valor referência específico, se > 300 µU/mL considerar síndrome da resistência grave; ; HOMA-IR: <2.7 para população brasileira; índice QUIKI >0,33 Colesterol Total: <200 mg/dL; Colesterol LDL: <160 mg/dL; Colesterol HDL: > 60 mg/dL; Colesterol VLDL: <40 mg/dL; Triglicerídeos: <150 mg/dL TGO: <31 U/L TGP: <31 U/L.

**Figura 10** - Diferença no comportamento da curva de insulina nas mulheres com SOP



Para o grupo controle, das 19.293 mulheres incluídas no estudo, os resultados não nulos obtidos correspondem à: 18.669 exames de glicemia de jejum, 6.732 exames de colesterol total, 6.612 exames de HDL-colesterol, 4.369 exames de insulina de jejum, 4.136 índices de HOMA-IR, e 624 exames para insulina 120'após TTGO75g. O perfil metabólico do grupo controle foi comparado com o grupo de mulheres com SOP. (Tabela 8) A Hba1C apresentou diferença estatisticamente significativa entre as populações sendo 5,0% para o grupo controle e 5,3% para as mulheres com SOP ( $p=0,001$ ), assim como a GJ ( $p<0,001$ ), insulina de jejum ( $p<0,001$ ), insulina 120'após TTGO75g ( $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $p=0,001$ ), colesterol total ( $p=0,001$ ) e HDL-colesterol ( $p=0,001$ ). Os grupos não se diferenciaram, no entanto, nos valores do TTGO75g ( $p=0,23$ ), LDL-colesterol ( $p=0,1944$ ) e triglicerídeos ( $p=0,307$ ).

**Tabela 8** - Comparação metabólica entre as mulheres com SOP e o grupo controle

|                                   | <b>SOP</b><br>(n=99) | <b>Grupo controle</b><br>(n= 19. 293) | <b>P-valor</b>     |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>Perfil Metabólico</b>          | <b>Mediana (IIQ)</b> | <b>Mediana (IIQ)</b>                  |                    |
| Hemoglobina Glicada (%)           | 5,3 (5,1-5,6)        | 5,0 (4,8-5,3)                         | <b>&lt;0,0001*</b> |
| Glicemia Jejum (mg/dL)            | 93 (87-89)           | 81 (76-86)                            | <b>&lt;0,0001*</b> |
| Glicemia TTGO75g 120'(mg/dL)      | 122 (100-146)        | 117 (99-137)                          | 0,230*             |
| Insulina Jejum (µU/mL)            | 23,7 (16,7-30,3)     | 10,0 (7,0-16,0)                       | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Insulina 120' após TTGO75g(µU/mL) | 133,2 (75,4-248)     | 60 (39-101,2)                         | <b>&lt;0,001*</b>  |
| HOMA-IR                           | 5,6 (3,9-7,4)        | 2,1 (1,3-3,4)                         | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Colesterol Total (mg/dL)          | 178 (155-207)        | 206 (175-242)                         | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Colesterol LDL (mg/dL)            | 106 (86-127)         | 109 (88-134)                          | 0,1944*            |
| Colesterol HDL (mg/dL)            | 45 (38-54)           | 65 (53-77))                           | <b>0,001**</b>     |
| Triglicerídeos (mg/dL)            | 115 (78-145)         | 123 (82-174)                          | 0,307*             |

**SOP:** síndrome dos ovários policísticos; **n:** número de casos; **TTGO75g:** Teste Oral de Tolerância à Glicose com 75g de glicose anidra; **HOMA-IR:** Modelo de Avaliação da Homeostase – Resistência à Insulina; **LDL:** Lipoproteína de Baixa Densidade; **HDL:** Lipoproteína de Alta Densidade; \* Teste de Wilcoxon utilizado para análise de variáveis contínuas não-paramétricas. **Valores de referência:** Hemoglobina Glicada: 4,1-5,6% Glicemia Jejum: 70-99 mg/dL; TTGO75g <140mg/dL, Insulina Jejum: 2,6-2,4 µU/mL; HOMA-IR: <2.7 para população brasileira, Insulina 120' após TTGO75g sem valor referência específico, se > 300 µU/mL considerar síndrome da resistência grave; Colesterol Total: <200 mg/dL; Colesterol LDL: <160 mg/dL; Colesterol HDL: > 60 mg/dL; Colesterol VLDL: <40 mg/dL; Triglicerídeos: <150 mg/dL TGO: <31 U/L TGP: <31 U/L.

#### 4.4. Comparação entre os testes para o grupo SOP

Os resultados do teste de HbA1c nas mulheres com SOP foram separados em dois valores: tolerantes à glicose, se < 5,7% e intolerantes se 5,7-6,4%. Nesta amostra nenhuma paciente apresentou níveis de HbA1c > 6,4%. Estes resultados dicotômicos foram comparados ao exame padrão ouro TTGO75g e os resultados estão sumarizados na tabela 2X2 (Tabela 9).

**Tabela 9** - Resultado do teste dicotômico da HbA1c tendo o TTGO75g como padrão-ouro nas mulheres com SOP

|                | SOP INTOLERANTE | SOP TOLERANTE | TOTAL |
|----------------|-----------------|---------------|-------|
| HBA1C 5,7-6,4% | 12              | 9             | 21    |
| HBA1C < 5,7%   | 17              | 61            | 78    |
| <b>TOTAL</b>   | 29              | 70            | 99    |

**SOP:** síndrome dos ovários policísticos; **HbA1c:** hemoglobina glicada.

A sensibilidade, proporção de sujeitos com doença para os quais a HbA1c proporcionou a resposta correta, foi de apenas 41%. A especificidade, proporção de sujeitos sem a doença para os quais a HbA1c proporcionou a resposta correta, foi de 87%. Dado a representatividade da amostra de mulheres com SOP no menacme, calculou-se também o valor preditivo positivo (VPP) de 57% e valor preditivo negativo (VPN) de 78%. A acurácia do teste da HbA1c, ou seja, o quanto o resultado corresponde ao seu valor verdadeiro, neste estudo foi de 73% (Tabela 10).

**Tabela 10** - Análises do teste de HbA1c na SOP

|  |     |
|--|-----|
| <i>Acurácia Diagnóstica Total da HbA1c</i> | 73% |
| <i>Sensibilidade</i>                       | 41% |
| <i>Especificidade</i>                      | 87% |
| <i>Valor Preditivo Positivo</i>            | 57% |
| <i>Valor Preditivo Negativo</i>            | 78% |

Obteve-se curva característica de operação do receptor (ROC) a partir dos resultados obtidos no teste de HbA1c. O ponto onde a sensibilidade foi de 100% foi o valor de HbA1c > 4,7%, porém com apenas 5,71% de especificidade.



Já o valor de HbA1c > 6,2% apresentaram 100% especificidade com 0% de sensibilidade. O valor de melhor equilíbrio para o teste de nesta amostra de 99 mulheres foi muito similar ao proposto na literatura para a o rastreio da população geral: > 5,7% versus  $\geq$  5,7% respectivamente (Tabela 11).

**Tabela 11** - Análise da curva ROC na SOP

| Valor de corte           | Sensibilidade | Especificidade |
|--------------------------|---------------|----------------|
| <i>HbA1c</i> $\geq$ 4,7% | 100%          | 5,71%          |
| <i>HbA1c</i> >6,2%       | 0%            | 100%           |
| <i>HbA1c</i> $\geq$ 5,7% | 41,38%        | 87,14%         |

**ROC:** característica operatória do receptor. **HbA1c:** hemoglobina glicada.

Em uma subanálise, selecionou-se apenas as mulheres hiperandrogênicas, ou seja, apenas os fenótipos A, B e C da SOP, totalizando 78 mulheres (n=78). Estas mulheres estão distribuídas conforme tabela 2X2 a seguir (Tabela 12).

**Tabela 12** - Resultado do teste dicotômico da HbA1c tendo o TTGO75g como padrão-ouro apenas em mulheres com SOP e hiperandrogenismo

|                   | SOP INTOLERANTE | SOP TOLERANTE | TOTAL |
|-------------------|-----------------|---------------|-------|
| HBA1C $\geq$ 5,7% | 10              | 7             | 17    |
| HBA1C < 5,7%      | 16              | 45            | 61    |
| <b>TOTAL</b>      | 26              | 52            | 78    |

**SOP:** síndrome dos ovários policísticos; **HbA1c:** hemoglobina glicada

O teste da HbA1c teve desempenho inferior neste subgrupo, provavelmente pela redução amostral com menor acurácia (71%), menor

sensibilidade (38%), menor especificidade (87%) e menores VPP (59%) e VPN (74%) (Tabela 13).

**Tabela 13** - Análises do teste de HbA1c no subgrupo SOP e hiperandrogenismo

|  |     |
|--|-----|
| <i>Acurácia Diagnóstica Total da HbA1c</i> | 71% |
| <i>Sensibilidade</i>                       | 38% |
| <i>Especificidade</i>                      | 87% |
| <i>Valor Preditivo Positivo</i>            | 59% |
| <i>Valor Preditivo Negativo</i>            | 74% |

Em uma segunda subanálise baseada nos critérios de rastreio para a intolerância à glicose proposta pela *American Diabetes Association* (ADA 2021) onde a glicemia de jejum (GJ) também poderia ser um teste de rastreio, comparamos este exame ao padrão-ouro TTGO75g (Tabela 14).

**Tabela 14** - Resultado do teste dicotômico da HbA1c tendo o TTGO75g como padrão-ouro na SOP

|               | SOP INTOLERANTE | SOP TOLERANTE | TOTAL |
|---------------|-----------------|---------------|-------|
| GJ $\geq$ 100 | 14              | 11            | 25    |
| GJ $<$ 100    | 15              | 59            | 74    |
| <b>TOTAL</b>  | 29              | 70            | 99    |

**SOP:** Síndrome dos Ovários Policísticos; **GJ:** glicemia de jejum.

Nesta amostra, a GJ quando comparada ao TTGO75g apresentou 48% de sensibilidade, 84% de especificidade, 56% VPP e 80% de VPN, com acurácia de 73% (Tabela 15).

**Tabela 15** - Análise do teste de glicemia de jejum (GJ) na SOP

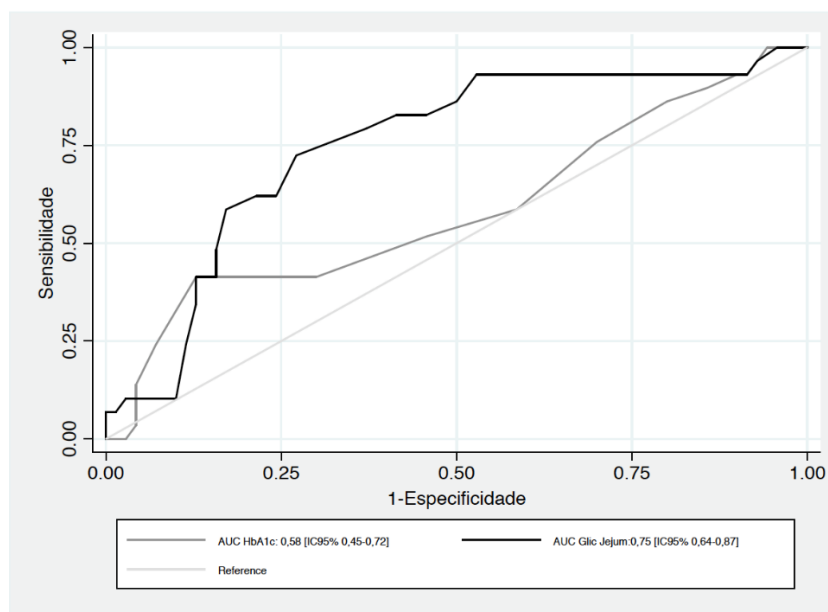
|   |     |
|---|-----|
| <i>Acurácia Diagnóstica Total da GJ</i> | 73% |
| <i>Sensibilidade</i>                    | 48% |
| <i>Especificidade</i>                   | 84% |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| Valor Preditivo Positivo | 56% |
| Valor Preditivo Negativo | 80% |

GJ: glicemia de jejum

Ao compararmos a área sob a curva (AUC) dos testes, com intervalo de confiança de 95%, teremos: AUC-HbA1c = 0,58 (0,45-0,72) e AUC-GJ = 0,75 (0,64-0,87) com  $p$ -valor de 0,02. Sendo o resultado da hemoglobina glicada de 0,5, pouco se distanciando da diagonal do gráfico (Figura 11).

**Figura 11.** Cálculo da AUC dos testes de HbA1c e GJ, tendo o TTGO75g como padrão-ouro na SOP



$p$ -valor 0,02; AUC: área sob a curva; HbA1c: hemoglobina glicada; GJ: glicemia de jejum; TTGO75g teste de tolerância oral à glicose 75 gramas. Reference: referência.

#### 4.5. Comparação entre os testes para o grupo controle

Os resultados do teste de HbA1c nas mulheres do grupo controle foram separados em dois valores: normais, se < 5,7% e alterados se maiores

que 5,7%. Nesta amostra pacientes que apresentaram níveis de HbA1c > 6,4%, portanto com níveis de DM2 foram incluídas no grupo de alterados, conforme justificado anteriormente. Estes resultados dicotômicos foram comparados ao exame padrão ouro TTGO75g e os resultados estão sumarizados na tabela 2X2 (Tabela 16).

**Tabela 16** - Resultado do teste dicotômico da HbA1c tendo o TTGO75g como padrão-ouro nas mulheres do grupo controle

|              | CONTROLE ALTERADO   | CONTROLE NORMAL      | TOTAL               |
|--------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| HBA1C ≥ 5,7% | 653 (3,4%)          | 488 (2,5%)           | 1141 (5,9%)         |
| HBA1C < 5,7% | 3755 (19,5%)        | 14397 (74,6%)        | 18152 (94,1%)       |
| <b>TOTAL</b> | <b>4408 (22,9%)</b> | <b>14885 (77,1%)</b> | <b>19293 (100%)</b> |

*Alterado e Normal pelo exame padrão-ouro.*

A sensibilidade, proporção de sujeitos com doença para os quais a HbA1c proporcionou a resposta correta, foi de apenas 14,8%. A especificidade, proporção de sujeitos sem a doença para os quais a HbA1c proporcionou a resposta correta, foi de 96,7%. Dado a representatividade da amostra de mulheres, calculou-se também o valor preditivo positivo (VPP) de 52,7% e valor preditivo negativo (VPN) de 79,3%. A acurácia do teste da HbA1c, ou seja, o quanto o resultado corresponde ao seu valor verdadeiro, neste estudo foi de 78% (Tabela 17).

**Tabela 17** - Análises do teste de HbA1c no grupo controle

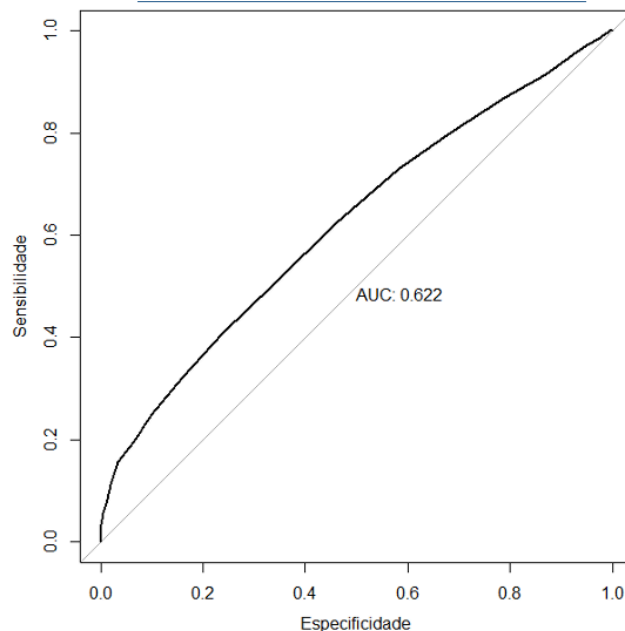
|  |       |
|--|-------|
| <i>Acurácia Diagnóstica Total da HbA1c</i> | 78%   |
| <i>Sensibilidade</i>                       | 14,8% |
| <i>Especificidade</i>                      | 96,7% |
| <i>Valor Preditivo Positivo</i>            | 52,7% |

*Valor Preditivo Negativo*  
**HbA1c:** hemoglobina glicada

79,3%

Obeve-se curva ROC a partir dos resultados obtidos no teste de HbA1c (Figura 12). O ponto onde a sensibilidade foi de 100% foi o valor de HbA1c > 3,4%, porém com 0% de especificidade. Já o valor de HbA1c > 6,5% apresentaram 100% especificidade com 0% de sensibilidade (Tabela 18). O valor para o teste de melhor equilíbrio nesta amostra de 19293 mulheres foi inferior ao proposto na literatura para a o rastreio da população geral: > 5,1% versus  $\geq 5,7\%$  respectivamente.

**Figura 12** - Cálculo da AUC do teste de HbA1c tendo o TTGO75g como padrão-ouro



*p*-valor 0,02; AUC: área sob a curva= 0.622.

**Tabela 18** - Análise da curva ROC no grupo controle

| Valor de corte      | Sensibilidade | Especificidade |
|---------------------|---------------|----------------|
| <i>HbA1c</i> ≥ 3,4% | 100%          | 0%             |
| <i>HbA1c</i> >6,5%  | 0%            | 100%           |
| <i>HbA1c</i> ≥ 5,7% | 14,8%         | 96,7%          |

**ROC:** característica operatória do receptor. **HbA1c:** hemoglobina glicada.

## **5 DISCUSSÃO**

---

## 5. DISCUSSÃO

A SOP é uma endocrinopatia prevalente em mulheres, acometendo até 18% das mulheres no menacme dependendo do critério diagnóstico utilizado (84, 85). Inicialmente considerada uma síndrome exclusivamente reprodutiva, hoje a SOP é compreendida por suas repercussões reprodutivas (hiperandrogenismo, infertilidade e distúrbios menstruais), metabólicas (obesidade, hipercolesterolemia, intolerância à glicose e DM2 por exemplo) sexuais e psicológicas. Sua etiologia ainda não está elucidada, mas sabe-se da relação intrínseca da RI em sua fisiopatogenia. A RI contribui para a piora do quadro hiperandrogêncio na SOP sendo responsável pela diminuição da produção hepática da SHBG e conseqüentemente, pelo aumento da testosterona livre sérica. A insulina possui ação direta nos ovários, tanto pelo sinergismo com o LH, como pela ativação direta na produção androgênica (54, 55). Mulheres com SOP possuem maiores níveis de RI independente do IMC (15). A SOP eleva o risco de intolerância à glicose em até 4,8, e de diabetes tipo 2 em até 4 vezes, a depender da população estudada (86).

A diabetes foi responsável por 6,7 milhões de mortes em 2021 e, segundo a *International Diabetes Federation*, estima-se que em 2045 serão 783 milhões de adultos no mundo vivendo com a doença. (87). O exame ideal para o rastreio ainda permanece uma incógnita, sendo recomendados igualmente o TTGO75g, a GJ e a HbA1c. Atualmente, *guidelines* e diretrizes recomendam o rastreio de intolerância à glicose/pré-diabetes e DM2 em adolescentes e adultos, a qualquer idade, que tenham sobrepeso ou obesidade e apresentem mais um fator de risco, entre eles a SOP (88, 89). No entanto, se estas mulheres enfrentam



barreiras até o diagnóstico correto da SOP (42), é provável que a correlação com DM2 esteja negligenciada na assistência à saúde (90, 91). O método de rastreio de DM2 deve considerar a complexidade bio-psicossocial da mulher com SOP, principalmente em países com acesso desigual à saúde.

Este estudo se propôs a avaliar a HbA1c como método de rastreio de diabetes na SOP apresentando um grupo controle de mulheres de mesma faixa etária, numa base populacional. Na casuística, as mulheres com SOP e o grupo controle apresentaram valores de TTGO75g semelhantes ( $p=0,23$ ), o que fortaleceu a análise comparativa. Com o papel central da RI na fisiopatologia da SOP, era esperado que o grupo em estudo apresentasse o índice de HOMA-IR superior ao controle e que, os valores de GJ acompanhasse esta tendência, o que de fato foi observado. As mulheres com SOP diagnosticadas como intolerantes à glicose/pré-diabéticas apresentaram resultados desfavoráveis nos indicadores de síndrome metabólica avaliados, quando comparadas às tolerantes, corroborando a correlação existente entre a síndrome e o risco aumentado para DM2. Em nossa amostra, o grupo com SOP intolerante à glicose / pré-diabético não apresentou níveis androgênicos superiores ou ainda, níveis inferiores de SHBG, quando comparado ao grupo tolerante, achado relatado por alguns autores, mas ainda sem força de associação (86, 92).

Em um estudo com população austríaca sobre o uso da HbA1c na SOP foram avaliadas 671 pacientes, mas sem grupo controle (75). Um segundo estudo, este na população turca, 252 mulheres com SOP foram comparadas a 117 mulheres controle (77). Comparando-se os resultados na mulher com SOP de nossa amostra brasileiras ao estudo turco, os resultados para a HbA1c foram distintos, com sensibilidade de 41% e 68,6% e especificidade de 87% e 49%

respectivamente. Além de uma amostra mais jovem e com menor IMC, o estudo turco utilizou o valor de corte de  $HbA1c \geq 5,6\%$ . Em nossa casuística o valor de equilíbrio de melhor sensibilidade e especificidade foi  $>5,7\%$ , muito semelhante ao  $\geq 5,7\%$  propostos na literatura (93).

Na comparação de nosso grupo de estudo com o controle, o uso da HbA1c foi mais sensível nas mulheres com SOP. No entanto, o valor da sensibilidade de 14,8% da HbA1c na população controle foi menor comparando-se à encontrada na literatura, assim como o ponto de melhor equilíbrio HbA1c  $>5,1\%$  foi inferior ao atualmente proposto; todavia, a especificidade de 96,7% da HbA1c apresentou-se de forma semelhante. (94, 95). Uma das hipóteses para estes resultados é ter havido falha na descrição sobre uso recente ou atual de medicações com ação no metabolismo glicêmico, tendo ocorrido viés de informação tanto na coleta dos dados pelo laboratório, como no relato do paciente avaliado.

Os testes apresentam características extrínsecas e intrínsecas distintas: em um mesmo indivíduo, a HbA1c sofre menor variação no dia a dia, enquanto o TTGO75g está sob a influência tanto da secreção, como da ação da insulina em seu resultado e pode, portanto, sofrer maior variação. A HbA1c, por sua vez, representa a glicemia média de 90 dias. Sabe-se que, apesar da padronização internacional do cálculo da HbA1c, esta pode sofrer variações interindividuais (69, 96). Segundo a literatura, a concordância entre os testes não é perfeita: o TTGO75g diagnostica mais mulheres com intolerância à glicose/pré-diabetes comparado à HbA1c (97). Em nossa casuística a HbA1c deixou de diagnosticar 17,1% das mulheres com SOP e 19,5% das mulheres controles.

Vale lembrar que, a dosagem da HbA1c não requer preparo ou jejum, e possibilita o rastreamento oportunístico da DM2; diferentemente do TTGO75g, que requer preparo e jejum; é dispendioso em tempo e recursos; apresenta menor reprodutibilidade e sofre influência na amostra na fase pré-analítica (94).

Recentemente características clínicas e metabólicas de 995 mulheres brasileiras com SOP, oriundas de 4 regiões do país, foram descritas em uma revisão sistemática com meta-análise (13). Em nosso estudo, as mulheres com SOP, aproximam-se dessas características, à exceção dos níveis de LDL-colesterol e triglicerídeos. Por outro lado, o tamanho amostral de 99 pacientes não tornou possível as análises da HbA1c por fenótipos da SOP, idade ou por IMC. Nossa amostra com SOP apresentou uma média elevada de IMC concentrando-se na faixa da obesidade, tanto para o grupo com intolerância à glicose / pré-diabetes com para o grupo tolerante, uma limitação, considerando-se que a obesidade *per se* aumenta significativamente o risco de DM2 (98, 99). Há que se ressaltar que o grupo controle também apresentou IMC elevado, porém na faixa do sobrepeso. Esse pode ser um viés amostral, uma vez que são mulheres que foram submetidas ao rastreamento de DM2; mas também pode ser um reflexo das novas características da população brasileira.

Por outro lado, a observação clínica da presença de acantose *nigricans* foi um importante marcador no grupo das mulheres intolerantes. Aqui ressaltase a importância do exame clínico como peça fundamental na identificação das pacientes com maior risco, que se beneficiariam de acompanhamento mais frequente. A presença de acantose *nigricans* comprovou ser um bom marcador de RI, confirmada pelos níveis séricos de insulina 120' após TTGO75g significativamente maiores nas intolerantes à glicose. Abre-se espaço para uma

reflexão, se esta dosagem não seria preferível ao cálculo do HOMA-IR, uma vez que o índice considera a insulina de jejum, dosagem esta que neste estudo não se mostrou superior entre os grupos com SOP (92)

Com a hipótese de mulheres hiperandrogênicas (fenótipos A, B e C) apresentarem maior RI (100), foi realizada uma análise da HbA1c neste subgrupo, todavia, o desempenho do teste foi inferior. Uma possibilidade para este resultado seja a redução da amostra para 78 indivíduos.

Nossa coleta de dados possibilitou a avaliação da curva glicêmica em diferentes tempos durante a realização do TTGO75g: os resultados observados nos pontos 30'e 60' podem ser objeto de estudo futuro na SOP. Outra observação que requer futura investigação é o uso da GJ, cuja curva ROC em nossa população apresentou AUC superior à HbA1c (0,75 e 0,58 respectivamente).

O tamanho amostral do grupo controle é outro ponto forte deste trabalho. Sabe-se que a prevalência da DM2 se relaciona com a população estudada e, desta forma, as características dos testes utilizados para rastreio podem ser diferentes. É fundamental que haja uma caracterização para a população brasileira, uma vez que nem sempre os fatores de interferência no cálculo da HbA1c podem ser considerados, como por exemplo as hemoglobinopatias. Amostras maiores diminuem o efeito desta interferência visto que, informações sobre a presença de fatores que poderiam interferir no cálculo da HbA1c não foram coletadas neste estudo. Havia a dúvida se as características das pacientes atendidas no HC-FMSUP seriam muito diferentes das pacientes oriundas do Grupo Fleury, contudo, a semelhante caracterização dos perfis metabólicos e o tamanho da amostra diminui a chance deste viés.

Quando ponderamos qual seria o método ideal para o rastreamento de uma doença, cuja prevalência é crescente na população brasileira, é preciso ponderar o acesso à assistência médica em nosso país (101). Considerando que aproximadamente 80% da população brasileira é usuária do SUS, um exame que pode ser coletado sem preparo prévio no mesmo momento do atendimento pela equipe de saúde, é bastante vantajoso. Outro aspecto a ser realçado, é a vantagem dada pela amostra não precisar ser processada imediatamente após coleta, ampliando as bases de coletas pelo país. E por último, por se tratar de uma coleta única, a testagem da HbA1c reduziria os custos indiretos do absenteísmo das pacientes no trabalho, quando comparada as duas horas dispendidas no exame de TTGO75g.

Concluindo, a HbA1c usada isoladamente, se mostrou um exame de rastreamento com menor acurácia quando comparada ao TTGO75. A estratificação de subgrupos em que esse método poderia ser aplicado com maior acurácia seria útil para seu uso mais disseminado. No entanto, um número maior de participantes com SOP teria que ser estudado nas mesmas condições. Ainda assim, em nosso país o rastreamento de DM2 pela HbA1c na SOP pode ser uma alternativa ao TTGO75g considerando-se baixa adesão e acesso. Esta opção, no presente momento, está em coerência com as diretrizes especializadas.

## **6 CONCLUSÃO**

---

## 6. CONCLUSÃO

A HbA1c é um teste de rastreio para DM2 e é capaz de identificar casos de pré-diabetes nas pacientes com SOP. Contudo, quando comparada ao TTGO75g, a HbA1c apresentou um grau de acurácia menor, com menor sensibilidade e especificidade.

O cálculo da HbA1c, nesta amostra, apresentou baixa sensibilidade e moderada especificidade e  $AUC=0,58$ ; características que não consideradas ideais para exames de triagem.

## **7 REFERÊNCIAS**

---



## 7. REFERÊNCIAS

1. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
2. Azziz R. A Brief History of Androgen Excess. *Androgen Excess Disorders in Women: Polycystic Ovary Syndrome and Other Disorders.* Totowa, NJ: Humana Press; 2007. p. 3-16.
3. Insler V, Lunenfeld B. Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol.* 1990;4(1):51-70.
4. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):247.e1-.e11.
5. Taylor HS, Pal L, Seli E. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 9<sup>th</sup> ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2020. 1317 p.
6. Zawadzki J, Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G. *Polycystic Ovary Syndrome, Current Issues in Endocrinology and Metabolism.* Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility.* 2009;91(2):456-88.
8. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. *2018*. 1-198 p.
9. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility: Elsevier Inc.*; 2016. p. 6-15.
10. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668-80.

11. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841-55.
12. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(1):141-5.
13. Spritzer PM, Ramos RB, Marchesan LB, de Oliveira M, Carmina E. Metabolic profile of women with PCOS in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):18.
14. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1980;50(1):113-6.
15. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(2):356-9.
16. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2018;29(12):841-52.
17. Stener-Victorin E, Deng Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome - challenges and opportunities for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(9):521-33.
18. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):14956-60.
19. Hiam D, Moreno-Asso A, Teede HJ, Laven JSE, Stepto NK, Moran LJ, et al. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. *J Clin Med.* 2019;8(10).
20. Crespo RP, Rocha TP, Montenegro LR, Nishi MY, Jorge AAL, Maciel GAR, et al. High-throughput Sequencing to Identify Monogenic Etiologies in a Preselected Polycystic Ovary Syndrome Cohort. *J Endocr Soc.* 2022;6(9):bvac106.

21. Risal S, Pei Y, Lu H, Manti M, Fornes R, Pui HP, et al. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019;25(12):1894-904.
22. Gonzalez F, Hatala DA, Speroff L. Adrenal and ovarian steroid hormone responses to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991;165(3):535-45.
23. Stener-Victorin E, Holm G, Labrie F, Nilsson L, Janson PO, Ohlsson C. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):810-9.
24. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(on line 22 July):624-36.
25. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine Reviews*. 2012;33(6):981-1030.
26. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1976;57(5):1320-9.
27. Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, et al. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5321-7.
28. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):941-5.
29. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3361-73.
30. Teede H, Misso M, Tassone EC, Dewailly D, Ng EH, Azziz R, et al. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2019;30(7):467-78.

31. Laven JSE, Mulders AGMGJ, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Normoovulatory and Anovulatory Women of Reproductive Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(1):318-23.
32. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine: Elsevier Inc.*; 2020. p. 399-404.
33. Deeks AA, Gibson-Helm ME, Paul E, Teede HJ. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? *Hum Reprod*. 2011;26(6):1399-407.
34. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(3):136-43.
35. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):1929-35.
36. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, et al. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;109(5):888-99.
37. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):575-92.
38. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673-83.
39. Fazleen NE, Whittaker M, Mamun A. Risk of metabolic syndrome in adolescents with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(6):1083-90.
40. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1073-9.e1-11.

41. Maffazioli GDN, Lopes CP, Heinrich-Oliveira V, Lobo RA, Hayashida SAY, Soares JM, et al. Prevalence of metabolic disturbances among women with polycystic ovary syndrome in different regions of Brazil. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020;151(3):383-91.
42. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):604-12.
43. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1071-e83.
44. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37.
45. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome- part1. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015;21(11):1291-300.
46. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglus ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):6-13.
47. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med*. 2021;27(7):1154-64.
48. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*. 1960;39(7):1157-75.
49. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-57.
50. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):216.

51. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15-37.
52. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991;325(13):938-48.
53. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):83-9.
54. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(5):904-10.
55. Wallach EE, Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertility and Sterility.* 1988;50(2):197-212.
56. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol.* 1984;64(3 Suppl):73s-80s.
57. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2694-8.
58. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
59. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2402-10.
60. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-70.

61. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):150-60.
62. - IDF. Diabetes Atlas 19th edition  
<https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html> [cited 2019].
63. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW, editors. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*; 2005 2005/4//: Elsevier B.V.
64. American Diabetes A. Standards in Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019;Jan 42 (Su.
65. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M, et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(1):34-42.
66. International Expert C. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care.* 2009;32(7):1327-34.
67. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev.* 2009;30(4):197-200.
68. Little RR, Rohlfing C, Sacks DB. The National Glycohemoglobin Standardization Program: Over 20 Years of Improving Hemoglobin A(1c) Measurement. *Clin Chem.* 2019;65(7):839-48.
69. Program NNGS. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Standardization of HbA1c <http://www.ngsp.org/index.asp>  
[\[http://www.ngsp.org/docs/IFCCstd.pdf:\]](http://www.ngsp.org/docs/IFCCstd.pdf)
70. John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. HbA1c standardisation: history, science and politics. *Clin Biochem Rev.* 2007;28(4):163-8.
71. Little RR, La'ulu SL, Hanson SE, Rohlfing CL, Schmidt RL. Effects of 49 Different Rare Hb Variants on HbA1c Measurement in Eight Methods. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(4):849-56.

72. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Manco M, Sesti G, Fiorentino TV, et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;165.
73. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3848-57.
74. Andersen M, Glintborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? *European Journal of Endocrinology*. 2018;179(3):D1-D14.
75. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Human Reproduction*. 2013;28(9):2537-44.
76. Velling Magnussen L, Mumm H, Andersen M, Glintborg D. Hemoglobin A1c as a tool for the diagnosis of type 2 diabetes in 208 premenopausal women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2011;96(5):1275-80.
77. Celik C, Abali R, Bastu E, Tasdemir N, Tasdemir UG, Gul A. Assessment of impaired glucose tolerance prevalence with hemoglobin A(1)c and oral glucose tolerance test in 252 Turkish women with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2013;28(4):1062-8.
78. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Human reproduction update*. 2012;18(5):586-99.
79. (FEBRASGO) FBdAdGeO. Síndrome dos ovários policísticos. 2021.
80. Organization WWH. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008 2008 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>].
81. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440-7.



82. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7):815-30.
83. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S15-S33.
84. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-51.
85. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-9.
86. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update.* 2018;24(4):455-67.
87. - IDF. *Diabetes Atlas 20th edition*  
[https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF Atlas 10th Edition 2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF%20Atlas%2010th%20Edition%202021.pdf) [cited 2021].
88. Association AD. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021*. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S15-S33.
89. Cobas R RM, Giacaglia L, Calliari L, Noronha R, Valerio C, Custódio J, Santos R, Zajdenverg L, Gabbay G, Bertoluci M. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)*.
90. Teede H, Gibson-Helm M, Norman RJ, Boyle J. Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOS and renaming the syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E107-11.
91. Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, Schulkin J, Cooney L, Teede H. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2017;107(6):1380-6.e1.

92. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2619-31.
93. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022;46(Supplement\_1):S19-S40.
94. Olson DE, Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Twombly JG, Phillips LS. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes care*. 2010;33(10):2184-9.
95. Kaur G, Lakshmi PVM, Rastogi A, Bhansali A, Jain S, Teerawattananon Y, et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242415.
96. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-8.
97. Meijnikman AS, De Block CEM, Dirinck E, Verrijken A, Mertens I, Corthouts B, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(11):1615-20.
98. Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE. The Impact of Obesity on the Incidence of Type 2 Diabetes Among Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42(4):560-7.
99. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(2):95-109.
100. Shorakae S, Teede H, de Courten B, Lambert G, Boyle J, Moran LJ. The Emerging Role of Chronic Low-Grade Inflammation in the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med*. 2015;33(4):257-69.
101. Silva GA SC, Oliveira MV. Oral glucose tolerance test: unnecessary requests and suitable conditions for the test. *J Bras Patol Med Lab* [Internet].2020.

**ANEXOS**

---

## ANEXOS

## Anexo A - Folha de rosto junto à Plataforma Brasil para pesquisa em seres humanos



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

## FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

|   |  |   |                                   |
|---|--|---|-----------------------------------|
| 1. Projeto de Pesquisa:<br>O USO DA HEMOGLOBINA GLICADA NO DIAGNÓSTICO DE INTOLERÂNCIA À GLICOSE E DIABETES MELITUS TIPO 2 EM MULHERES PORTADORAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  |  |   |                                   |
| 2. Número de Participantes da Pesquisa: 120   |  |   |                                   |
| 3. Área Temática:   |  |   |                                   |
| 4. Área do Conhecimento:<br>Grande Área 4. Ciências da Saúde  |  |   |                                   |
| <b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>  |  |   |                                   |
| 5. Nome:<br>GUSTAVO ARANTES ROSA MACIEL   |  |   |                                   |
| 6. CPF:<br>650.273.706-44   |  | 7. Endereço (Rua, n.):<br>JOAQUIM EUGENIO DE LIMA 1001/99999 JARDIM PAULISTA 1475 AP. 42 SAO PAULO SAO PAULO 01403003 |                                   |
| 8. Nacionalidade:<br>BRASILEIRO   |  | 9. Telefone:<br>(11) 3885-8316  | 11. Email:<br>GARMACIEL@GMAIL.COM |
| <p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p> <p style="text-align: center;">Data: ____ / ____ / ____</p> <p style="text-align: right;">Assinatura _____</p> |  |   |                                   |
| <b>INSTITUIÇÃO PROPONENTE</b>   |  |   |                                   |
| 12. Nome:<br>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP  |  | 13. CNPJ:<br>60.448.040/0001-22   | 14. Unidade/Órgão:                |
| 15. Telefone:<br>(11) 2661-6442   |  | 16. Outro Telefone:   |                                   |
| <p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p> <p>Responsável: _____ CPF: _____</p> <p>Cargo/Função: _____</p> <p style="text-align: center;">Data: ____ / ____ / ____</p> <p style="text-align: right;">Assinatura _____</p>  |  |   |                                   |
| <b>PATROCINADOR PRINCIPAL</b>   |  |   |                                   |
| Não se aplica.  |  |   |                                   |

## Anexo B - Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



À Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq. HCFMUSP

Ref: Resposta ao parecer 3.892.369

Projeto de Pesquisa: CAAE 27227819.4.0000.0068

### SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TCLE

Eu, Gustavo Arantes Rosa Maciel, CPF 650.273.706-44, pesquisador responsável pelo projeto de pesquisa "**Uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes melitus do tipo 2 em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos**", cujo objetivo é avaliar o uso da hemoglobina glicada (HbA1c) na identificação de alterações no metabolismo da glicose em mulheres brasileiras na menacme, portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP), venho solicitar junto ao CEP do HCFMUSP, a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme previsto no capítulo IV, inciso IV.8 da Resolução 466/12:

"Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento".

Esclareço que o pedido de dispensa do TCLE está fundamentado na inviabilidade e impossibilidade de acesso individual/pessoal, ou via telefone aos prováveis participantes da pesquisa de forma a convidá-los para participar da pesquisa, sendo que a sua forma de participação seria conceder a autorização para coletar dados do seu prontuário.

O motivo que impede o contato é o fato das pacientes serem parte de um banco de dados do ambulatório de síndrome dos ovários policísticos, da Divisão de Clínica Ginecológica do HCFMUSP, existente há vários anos. Desta forma, as mulheres não necessariamente seguem em acompanhamento, podendo ter perdido seguimento por causas diversas como mudança de endereço ou seguimento nas unidades básicas ou ainda, terem recebido alta. Além do mais, muito comumente os dados de cadastro

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pág. 1/2

ASSINATURA DO PESQUISADOR

fornecido estão desatualizados, pois em geral há grande taxa de troca de celulares pelas participantes, o que dificulta o contato.

Além do mais, o pedido se justifica e seu deferimento é medida oportuna e legal tendo em vista que a pesquisa é retrospectiva, com corte transversal, de caráter acadêmico informativo, não intervencionista, sem análise nas condutas profissionais, não havendo riscos físicos e/ ou biológicos, uma vez que a coleta de dados será realizada somente no prontuário, sem nenhum tipo de contato com os prováveis participantes da pesquisa.

Declaro que me comprometo em garantir a privacidade e a confidencialidade dos dados obtidos, preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante da pesquisa bem como a sua não estigmatização, além de não utilizar as informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e ou econômico financeiro.

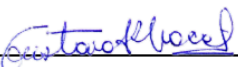
Asseguro que foram estabelecidas salvaguardas seguras como a não identificação nominal das pacientes para confidencialidade dos dados da pesquisa, sendo estas identificadas de forma numeral conforme entrada no estudo.

Afirmo que os dados obtidos da pesquisa serão utilizados exclusivamente para a finalidade prevista na metodologia da pesquisa.

Por fim, assumimos a responsabilidade pela fidedignidade das informações e aguardamos deferimento.

Sem mais, atentamente.

São Paulo, 29 de junho de 2020.

  
Assinatura do pesquisador

**Anexo C - Medicações para Controle Glicêmico**

---

|                       |                   |                    |
|-----------------------|-------------------|--------------------|
| <i>alogliptina</i>    | <i>Nesina®</i>    | <i>Glucovance®</i> |
| <i>dapaglifozina</i>  | <i>Januvia®</i>   | <i>Daonil®</i>     |
| <i>empagliflozina</i> | <i>Trayenta®</i>  | <i>Glifage X®R</i> |
| <i>glibenclamida</i>  | <i>Jardiance®</i> | <i>Ozempic®</i>    |
| <i>insulina</i>       | <i>Forxiga®</i>   | <i>Victoza®</i>    |
| <i>linagliptina</i>   | <i>Stanglit®</i>  | <i>Saxenda®</i>    |
| <i>liraglutida</i>    | <i>Glifage®</i>   | <i>Kombiglyze®</i> |
| <i>metformina</i>     | <i>Triformin®</i> | <i>Formet®</i>     |
| <i>mioinositol</i>    | <i>Mytfor®</i>    | <i>Diaformin®</i>  |
| <i>pioglitazona</i>   | <i>Glicefor®</i>  |                    |
| <i>semaglutide</i>    | <i>Dimefor®</i>   |                    |
| <i>sitagliptina</i>   | <i>Glicomet®</i>  |                    |

---

**Anexo D - Perfil das pacientes do grupo controle populacional, extraídas da base de dados do Grupo Fleury**

| Análise Grupo Controle        |   | Referências               |
|-------------------------------|---|---------------------------|
| <i>Variáveis Obrigatórias</i> | idade*  | 18 a 40 anos incompletos  |
|                               | sexo  | feminino                  |
|                               | gestante  | não                       |
|                               | relato de DIABETES                                    | excluir                   |
|                               | teste de tolerância oral à glicose nos tempos 0 e 120 | valores tempos 0' e 120'  |
|                               | HBA1C   | qualquer valor            |
| <i>Variáveis opcionais</i>    | medicação em uso*                                     | sim / não / não informado |
|                               | glicemia de jejum                                     | qualquer valor            |
|                               | prolactina, soro                                      | qualquer valor            |
|                               | 17-OH progesterona                                    | qualquer valor            |
|                               | TSH (hormônio tireoestimulante)                       | qualquer valor            |
|                               | LH, plasma  | qualquer valor            |
|                               | estradiol, plasma                                     | qualquer valor            |
|                               | FSH, plasma   | qualquer valor            |
|                               | insulina de jejum                                     | qualquer valor            |
|                               | HOMA-IR, plasma                                       | qualquer valor            |
|                               | colesterol total                                      | qualquer valor            |
|                               | LDL- colesterol                                       | qualquer valor            |
|                               | HDL-colesterol  | qualquer valor            |
|                               | VLD-colesterol  | qualquer valor            |
|                               | triglicerídeos  | qualquer valor            |
|                               | aspartato amino tranferase (AST ou TGO), soro         | qualquer valor            |
|                               | alanina aminotrasferase (ALT ou TGP), soro            | qualquer valor            |
|                               | testosterona,plasma                                   | qualquer valor            |
|                               | testosterona livre, plasma                            | qualquer valor            |
|                               | AMH (hormônio anti-mulleriano)                        | qualquer valor            |



**Anexo E - Perfil da base populacional para características laboratoriais da SOP.**

Totalizando 6 perfis de análise

| <b>Análise 1</b>              | <b>Testosterona total aumentada + AMH aumentado</b>   | <b>Referências</b>  |
|-------------------------------|---|---|
| <i>Variáveis Obrigatórias</i> | idade   | 18 a 40 anos incompletos  |
|                               | sexo  | feminino  |
|                               | gestante  | não   |
|                               | teste de tolerância oral à glicose nos tempos 0 e 120 | valores tempos 0' e 120'  |
|                               | HBA1C   | qualquer valor  |
|                               | testosterona, plasma                                  | ≥ 63 ng/dl  |
|                               | AMH (hormônio anti-mulleriano)                        | ≥ 4,7   |
|                               | prolactina (SE HOVER)                                 | < 32 microg/L   |
|                               | TSH (SE HOVER)  | < 5mUI/L  |
|                               | 17-OH progesterona                                    | qualquer valor  |
| <i>Variáveis opcionais</i>    | medicação em uso                                      | sim / não / não informado                                       |
|                               | prolactina, soro                                      | < 32 microg/L   |
|                               | TSH (hormônio tireoestimulante)                       | < 5mUI/L  |
|                               | testosterona livre, plasma                            | qualquer valor  |
|                               | LH, plasma  | qualquer valor  |
|                               | FSH, plasma   | qualquer valor  |
|                               | insulina de jejum                                     | qualquer valor  |
|                               | HOMA-IR, plasma                                       | qualquer valor  |
|                               | colesterol total e frações                            | quaisquer valores   |
|                               | aspartato amino transferase (AST ou TGO), soro        | qualquer valor  |
|                               | alanina aminotrasferase (ALT ou TGP), soro            | qualquer valor  |
|                               | ultrasonografia transvaginal: volume ovariano         | ≥ 10 cm <sup>3</sup> em ao menos 1 lado (direito e/ou esquerdo) |

continua



continuação

| Análise 3                         | Testosterona Livre aumentada +<br>Aumento volume ovariano   | Referências   |
|-----------------------------------|---|---|
| <i>Variáveis<br/>Obrigatórias</i> | idade<br>sexo<br>gestante<br>teste de tolerância oral à glicose nos<br>tempos 0 e 120<br>HBA1C<br>testosterona, plasma<br>prolactina (SE HOVER)<br>TSH (SE HOVER)<br>17-OH progesterona<br>ultrasonografia transvaginal: volume<br>ovariano   | 18 a 40 anos incompletos<br>feminino<br>não<br>valores tempos 0' e 120'<br>qualquer valor<br>≥ 63 ng/dl<br>< 32 microg/L<br>< 5mUI/L<br>qualquer valor<br>≥ 10 cm <sup>3</sup> em ao menos 1<br>lado (direito e/ou esquerdo)  |
| <i>Variáveis<br/>opcionais</i>    | medicação em uso *<br>relato de DAIBETES<br>prolactina, soro<br>TSH (hormônio tireoestimulante)<br>testosterona livre, plasma<br>LH, plasma<br>FSH, plasma<br>insulina de jejum<br>HOMA-IR, plasma<br>colesterol total e frações<br>aspartato amino transferase (AST ou<br>TGO), soro<br>alanina aminotransferase (ALT ou<br>TGP), soro<br>AMH (hormônio anti-mulleriano) | sim / não / não informado<br>excluir<br>< 32 microg/L<br>< 5mUI/L<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor |

continua

continuação

| Análise 4                     | Testosterona Total aumentada + Aumento do volume ovariano   | Referências   |
|-------------------------------|---|---|
| <i>Variáveis Obrigatórias</i> | idade<br>sexo<br>gestante<br>teste de tolerância oral à glicose nos tempos 0 e 120<br>HBA1C<br>testosterona, plasma<br>prolactina (SE HOVER)<br>TSH (SE HOVER)<br>17-OH progesterona<br>ultrasonografia transvaginal: volume ovariano   | 18 a 40 anos incompletos<br>feminino<br>não<br>valores tempos 0' e 120'<br>qualquer valor<br>≥ 63 ng/dl<br>< 32 microg/L<br>< 5mUI/L<br>qualquer valor<br>≥ 10 cm <sup>3</sup> em ao menos 1 lado (direito e/ou esquerdo)   |
| <i>Variáveis opcionais</i>    | medicação em uso *<br>relato de DAIBETES<br>prolactina, soro<br>TSH (hormônio tireoestimulante)<br>testosterona livre, plasma<br>LH, plasma<br>FSH, plasma<br>insulina de jejum<br>HOMA-IR, plasma<br>colesterol total e frações<br>aspartato amino transferase (AST ou TGO), soro<br>alanina aminotransferase (ALT ou TGP), soro<br>AMH (hormônio anti-mulleriano) | sim / não / não informado<br>excluir<br>< 32 microg/L<br>< 5mUI/L<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor |

continua

continuação

| Análise 5                     | Testosterona Total e Livre Aumentada + Aumento volume ovariano  | Referências   |
|-------------------------------|---|---|
| <i>Variáveis Obrigatórias</i> | idade<br>sexo<br>gestante<br>teste de tolerância oral à glicose nos tempos 0 e 120<br>HBA1C<br>testosterona, plasma<br>testosterona livre, plasma<br>ultrasonografia transvaginal: volume ovariano<br>prolactina (SE HOVER)<br>TSH (SE HOVER)<br>17-OH progesterona   | 18 a 40 anos incompletos<br>feminino (excluir homens)<br>não (excluir gestantes)<br>valores tempos 0' e 120'<br>qualquer valor<br>≥ 63 ng/dl<br>≥ 38 pmol/l<br>≥ 10 cm <sup>3</sup> em ao menos 1 lado (direito e/ou esquerdo)<br>< 32 microg/L<br>< 5mUI/L<br>qualquer valor |
| <i>Variáveis opcionais</i>    | medicação em uso *<br>relato de DAIBETES<br>prolactina, soro<br>TSH (hormônio tireoestimulante)<br>testosterona, plasma<br>LH, plasma<br>FSH, plasma<br>insulina de jejum<br>HOMA-IR, plasma<br>colesterol total e frações<br>aspartato amino transferase (AST ou TGO), soro<br>alanina aminotransferase (ALT ou TGP), soro<br>AMH (hormônio anti-mulleriano) | sim / não / não informado<br>excluir<br>< 32 microg/L<br>< 5 mUI/L<br>≥ 63 ng/dl<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor                            |

continua

continuação

| Análise 6                     | Testosterona Total e Livre aumentadas + AMH aumentado   | Referências   |
|-------------------------------|---|---|
| <i>Variáveis Obrigatórias</i> | idade<br>sexo<br>gestante<br>teste de tolerância oral à glicose nos tempos 0 e 120<br>HBA1C<br>testosterona, plasma<br>testosterona livre, plasma<br>AMH (hormônio anti-mulleriano)<br>prolactina (SE HOVER)<br>TSH (SE HOVER)  | 18 a 40 anos incompletos<br>feminino<br>não<br>valores tempos 0' e 120'<br>qualquer valor<br>≥ 63 ng/dl<br>≥ 38 pmol/l<br>≥ 4,7<br>< 32 microg/L<br>< 5mUI/L  |
| <i>Variáveis opcionais</i>    | medicação em uso*<br>relato de DAIBETES<br>prolactina, soro<br>TSH (hormônio tireoestimulante)<br>testosterona, plasma<br>LH, plasma<br>FSH, plasma<br>insulina de jejum<br>HOMA-IR, plasma<br>colesterol total e frações<br>aspartato amino transferase (AST ou TGO), soro<br>alanina aminotransferase (ALT ou TGP), soro<br>ultrasonografia transvaginal: volume ovariano | sim / não / não informado<br>excluir<br>< 32 microg/L<br>< 5 mUI/L<br>≥ 63 ng/dl<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>qualquer valor<br>≥ 10 cm <sup>3</sup> em ao menos 1 lado (direito e/ou esquerdo) |

**Anexo F - Anuência para termo de cooperação técnico científica entre DOG-FMUSP e Grupo Fleury S.A**



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Medicina

São Paulo, 07 de abril de 2022

Ilmo(a) Sr(a).

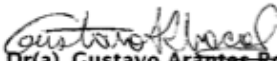
**Prof(a). Dr(a). Rossana Pulcineli Vieira Francisco**  
Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

Prezado(a) Professor(a),

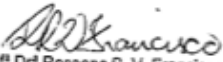
Venho solicitar a anuência de estabelecimento de Termo de Cooperação Técnico Científica entre a Universidade de São Paulo, no interesse do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina, com a empresa Fleury S.A. para o desenvolvimento do projeto **"O uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos"**, conforme plano de trabalho anexo.

Coloco-me à disposição para o que for necessário.

Atenciosamente,

  
**Prof(a). Dr(a). Gustavo Arantes-Rosa Maciel**  
Professor Livre Docente da Disciplina de Ginecologia  
Responsável pelo Projeto

Aprovado pelo  
Conselho do D.O.G.  
Em 08/04/22  
*ad referendum*

  
Profª Drª Rossana P. V. Francisco  
Chefe do Departamento de  
Obstetrícia e Ginecologia  
DOG / FMUSP

**Anexo 1  
PLANO DE TRABALHO**

|   |                              |
|---|------------------------------|
| <b>Título</b>   |                              |
| O uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos  |                              |
| <b>Objetivo</b>   |                              |
| Avaliar o uso da hemoglobina glicada (HbA1c) na identificação de alterações no metabolismo da glicose em mulheres brasileiras na menacme, portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP).  |                              |
| <b>Justificativa Científica</b>   |                              |
| Pacientes com a síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres na idade reprodutiva. É caracterizada por excesso de androgênio e irregularidade menstrual. Mulheres com SOP têm risco aumentado para desenvolver diabetes do tipo 2 e o rastreamento envolve a realização do teste de tolerância oral à glicose. No entanto, seu acesso a grande parte da população é bastante restrito. Esse estudo se propõe a estudar a acurácia da dosagem da hemoglobina glicada como marcador de risco para diabetes do tipo 2 e estados pré-diabéticos. |                              |
| <b>Resultados Esperados</b>   |                              |
| Acreditamos que a hemoglobina glicada pode ser uma ferramenta importante de rastreamento primário do risco para diabetes em pacientes com SOP   |                              |
| <b>Coordenação</b>  |                              |
| <b>USP</b>  | <b>(PARCEIRO- Fleury)</b>    |
| Gustavo Arantes Rosa Maciel   | Maria Carolina Tostes Pintão |
| <b>Equipe Técnica</b>   |                              |
| <b>USP</b>  | <b>(PARCEIRO)</b>            |
| Edmund Chada Baracat<br>Renata Ferri Macchione<br>Giovana de Nardo Maffazioli   | ndn                          |

| <b>Etapa</b> | <b>Título</b>                        | <b>Descrição</b> |
|--------------|--------------------------------------|------------------|
| 1ª           | Coleta dos dados nos bancos de dados |                  |
| 2ª           | Análise dos dados                    |                  |
| 3ª           | Formulação do manuscrito             |                  |
| 4ª           | Publicação dos dados.                |                  |

*Handwritten signature*



| Cronograma de Execução (em meses ou anos) |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
|---|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|
| Etapas                                    | Ano 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Ano 2 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Ano 3 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
|   | -     | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | -     | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | -     | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |  |  |  |  |  |
| 1º  | x     | x | x | x | x | x | x |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| 2º  |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| 3º  |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| 4º  |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |

| Divisão de Propriedade Intelectual (PI) |        |
|---|--------|
| PERCENTUAL *                            | PARTES |
| 80%                                     | USP    |
| 20%                                     | Fleury |

\*De acordo com o § 3º do Art. 9º da Lei 10.973/2004 ([www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/ato2004-2006/2004/lei/10.973.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/2004/lei/10.973.htm)).

“...”

§ 3º A propriedade intelectual e a participação nos resultados referidas no § 2º deste artigo serão asseguradas, desde que previsto no contrato, na proporção equivalente ao montante do valor agregado do conhecimento já existente no início da parceria e dos recursos humanos, financeiros e materiais alocados pelas partes contratantes.

“...”

| Justificativa para divisão da Propriedade Intelectual (PI). |
|---|
| Proporcional à contribuição intelectual esperada            |


| PLANO DE APLICAÇÃO DE RECURSOS   | Conforme Resolução nº 7290/2016 |
|--|---------------------------------|
| Taxa Overhead USP: 10% sobre o valor total do projeto, excluindo-se da base de cálculo os valores das bolsas pagas a estudantes e dos bens e equipamentos que venham a ser incorporados ao patrimônio da Universidade. |                                 |

| Cronograma de Desembolso  |
|---|
| Não está prevista transferência de recursos financeiros entre as partes |

Aprovado pelo  
Conselho do D.O.G.  
Em 08/04/22  
ad referendum

  
Profª Drª Rossana P. V. Francisco  
Chefe do Departamento de  
Obstetrícia e Ginecologia  
DOG / FMUSP

## Anexo G - Solicitação de cooperação científica junto ao Grupo Fleury

| <br><b>Formulário Pesquisa e Desenvolvimento</b>   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> +  |   |  |
| <b>Dados gerais</b>   |   |  |
| <p>Além do preenchimento do formulário, os projetos deverão ser enviados na forma de projeto de pesquisa, no formato PDF, para o e-mail: <a href="mailto:pesquisa.inovacao@grupofleury.com.br">pesquisa.inovacao@grupofleury.com.br</a><br/>           Os projetos submetidos deverão conter os seguintes itens: introdução, objetivo, material e métodos, resultados esperados, cronograma, orçamento e referências bibliográficas.</p>  |   |  |
| <p><b>Título do projeto:</b> O USO DA HEMOGLOBINA GLICADA NO DIAGNÓSTICO DE INTOLERÂNCIA À GLICOSE E DIABETES MELITUS TIPO 2 EM MULHERES PORTADORAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS”</p>   |   |  |
| <p><b>Especialidade médica principal:</b> ginecologia</p>   |   |  |
| <p><b>Pesquisador proponente:</b> Dra. Renata Ferri Macchione</p>   | <p><b>Instituição a qual pertence:</b> HC-FMUSP</p> | <p><b>Registro em Conselho de Classe:</b> 198.029 SP</p> |
| <p><b>E-mail para contato:</b> <a href="mailto:macchionerenata@gmail.com">macchionerenata@gmail.com</a></p>   |   |  |
| <p><b>Telefone para contato:</b> 11945137023</p>  |   |  |
| <p><b>Data de preenchimento deste formulário:</b> 11/12/2019</p>  |   |  |
| <p><b>Projeto para obtenção de título de graduação/pós-graduação?</b> ( X ) Sim ( ) Não</p>   |   |  |
| <p><b>Em caso positivo:</b> ( ) Graduação ( X ) Mestrado ( ) Doutorado ( ) Pós-doutorado ( ) especialização ( )</p>   |   |  |
| <p><b>Nome do aluno e instituição responsável:</b> Dra. Renata Ferri Macchione – HC-FMUSP</p>   |   |  |
| <p><b>Resumo:</b> A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais prevalente entre as mulheres em idade reprodutiva. A prevalência da doença é de 6% a 40% variando conforme o critério diagnóstico utilizado. Até a década de 80 a SOP era pouco entendida e classificada como uma desordem reprodutiva, até que <u>Burghen et al.</u> reportaram que mulheres com SOP teriam níveis aumentados de resistência insulínica não relacionada à obesidade, quando submetida ao teste oral de tolerância à glicose, o que elevou a SOP ao patamar de endocrinopatia. Sugere-se a pesquisa dos elementos da síndrome metabólica ao diagnóstico da SOP para melhor manejo dos riscos cardiovasculares nestas mulheres. Além disso, este grupo de mulheres possui risco aumentado para o desenvolvimento de Diabetes do tipo 2 (DM2), podendo chagar de 4 a 10 vezes. Contudo, até o momento não há consenso sobre os melhores métodos de rastreio dos distúrbios do metabolismo glicêmico em mulheres</p> |   |  |



## Formulário Pesquisa e Desenvolvimento

| com SOP.  |              |  |
|---|--------------|--|
| <b>Objetivo Principal:</b> Avaliar o uso da hemoglobina glicada (HbA1c) na identificação de alterações no metabolismo da glicose em mulheres brasileiras na menacme, portadoras da síndrome dos ovário policísticos (SOP).  |              |  |
| <b>Participação esperada - Fleury:</b> Análise de resultados de exames de TTGO 75mg e Hemoglobina glicada de mulheres no menacme, entre 18 e 39 anos não gestantes, como grupo controle da população geral.   |              |  |
| <b>Colaborador/Orientador do Fleury que participará do projeto:</b>   |              |  |
| <b>Nome:</b> Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel  |              | <b>Departamento:</b> corpo clínico - ginecologia |
| <b>Participação esperada da Instituição Parceira:</b><br>Fornecimento do grupo de estudo (casos) de seu banco de dados.   |              |  |
| <b>Há potencial de desenvolvimento de novos testes diagnósticos ou protocolos clínicos de investigação diagnóstica?</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não<br><b>Se sim, qual possível teste ou possível protocolo esperado?</b> Padronização do protocolo para rastreio de pré-diabetes e diabetes melitus em mulheres brasileiras portadoras da síndrome dos ovários policísticos. |              |  |
| <b>Número amostral (pacientes/participantes do projeto de pesquisa)</b><br><b>Grupo caso:</b> 60 pacientes<br><b>Grupo controle (se aplicável):</b> 120 pacientes   |              |  |
| <b>Há utilização de OGM (Organismo Geneticamente Modificado)?</b><br><input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não   |              |  |
| Equipe que participará projeto de pesquisa  |              |  |
| Equipe  |              |  |
| Nome do Pesquisador:  | Instituição: | Registro em Conselho:                            |
| Dra. Renata Ferri Macchione   | HC-FMUSP     | 198.029SP  |
| Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel   | HC-FMUSP     | 87.874SP   |
| Dra. Giovana de Nardo Maffazioli  | HC-FMUSP     | 177.834SP  |



### Formulário Pesquisa e Desenvolvimento

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
| Pesquisador / equipe precisará de acesso às instalações de P&D?<br>( ) Sim ( ) Não |  |  |

| Orçamento do projeto                 |                          |                                 |  |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--|
| CONSUMÍVEIS, EQUIPAMENTOS E SERVIÇOS |                          | Previsão de compra / requisição | Responsável (indicar se o patrocinador será o Fleury ou outro) |
|                                      | Valor total              | MM/AAAA                         | Patrocinador   |
| Digitar o tipo:                      | R\$                      |                                 |  |
| Digitar o tipo:                      | R\$                      |                                 |  |
| Digitar o tipo:                      | R\$                      |                                 |  |
| Digitar o tipo:                      | R\$                      |                                 |  |
| Digitar o tipo:                      | R\$                      |                                 |  |
| <b>Total Fleury: R\$</b>             | <b>Total outros: R\$</b> |                                 |  |



## Anexo H - Carta de aprovação do projeto de pesquisa junto ao Grupo Fleury S.A



### Parecer sobre projeto de Pesquisa

Prezada pesquisadora,

Agradecemos pela submissão do seu projeto **O uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos.**

Temos a satisfação de informar que a sua proposta foi aprovada nos termos dos critérios estabelecidos pelo Grupo Fleury.

Para que possamos dar início à condução do projeto é necessário atendimento aos seguintes passos:

- Aprovação do projeto pelo(s) Comitê(s) de Ética em Pesquisa da(s) instituição(ões) envolvida(s);
- Assinatura do Termo de Cooperação Técnica (pelos representantes legais das instituições envolvidas), nos casos de projeto em parceria.

Segue o link do site do Grupo Fleury, com orientações sobre como submeter o projeto ao CEP (Comitê de Ética em Pesquisa): <http://www.grupofleury.com.br/SitePages/inovacao/submissao-projetos-cep.aspx#conteudo>

A submissão do projeto ao CEP, deverá ocorrer através da Plataforma Brasil, no seguinte endereço: <http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>

Para a identificação do CEP do Grupo Fleury, quando da submissão do projeto, basta inserir no campo de busca do CEP o seguinte CNPJ: 60.840.055/0001-31.



---

Para a formalização da parceria, encaminharemos em breve o instrumento de cooperação técnica com os termos que regem as obrigações das partes e pedimos que o mesmo seja apresentado no departamento de pós-graduação da instituição parceira (se universidade).

Tão logo o termo de cooperação técnica esteja assinado e o projeto tenha obtido a(s) aprovação(ões) no(s) Comitê(s) de Ética em Pesquisa, o projeto poderá ser iniciado.

O acompanhamento do projeto será realizado por meio do envio de relatórios semestrais.

Atenciosamente,  
Fórum de Avaliação de Projetos de Pesquisa  
São Paulo, 04 de agosto de 2020

## Anexo I - Termo de cooperação técnica científica Grupo Fleury S.A

### TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA Grupo Fleury

Pelo presente instrumento particular, os abaixo assinados:

(A) **FLEURY S.A.**, sociedade anônima, inscrita no CNPJ/MF sob nº 60.840.055/0001-31, com sede na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Av. General Valdomiro de Lima nº 508, Jabaquara, neste ato representada por seu representante legal em conformidade com o seu Estatuto Social, doravante denominada "**FLEURY**".

(B) **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**, com sede na cidade de São Paulo, na Rua da Reitoria, 374, bairro Cidade Universitária, devidamente inscrita no CNPJ/MF sob o nº 63.025.530/0001-04 neste ato representada, por seu Reitor, Vahan Agopyan, portador do RG 4.810.600-8 e CPF 839.536.208-00, por meio de sua Faculdade de Medicina, doravante simplesmente "**FMUSP**".

(C) **HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO - HCFMUSP**, criado pelo Decreto-Lei nº 13.192, de 19 de janeiro de 1943, transformado em Autarquia de Regime Especial pela Lei-Complementar nº 1.160, de 9 de dezembro de 2011, com Regulamento aprovado pelo Decreto nº 59.824, de 26 de novembro de 2013, sediado nesta Capital, na Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225, Prédio da Administração - 5º andar, Cerqueira César, CEP 05403-010, inscrito no CNPJ/MF sob o nº 60.448.040/0001-22, neste ato representado pelo seu Superintendente, Sr. Antonio José Rodrigues Pereira, portador da Cédula de Identidade RG nº 11.813.671 e inscrito no CPF/MF sob o nº 106.527.498-01, no uso da atribuição que lhe confere o artigo 55 inciso I, alínea "d", do Decreto nº 59.824, de 26/11/2013, doravante denominado "**HCFMUSP**".

#### CONSIDERANDO QUE:

I) A **FMUSP**, o **HCFMUSP** e o **FLEURY** têm como escopo a execução de projeto de pesquisa e desenvolvimento tecnológico na área de Medicina e Saúde.

II) É de interesse da **FMUSP**, do **HCFMUSP** e do **FLEURY** convergir esforços para juntos alcançarem um objetivo comum, de produzir novos conhecimentos científicos ou inovação tecnológica, por meio de pesquisa.

III) A execução e o desenvolvimento do projeto poderão resultar em uma invenção, que poderá, outrossim, gerar direitos de propriedade intelectual ou outros direitos para as Partes.

IV) A **FMUSP**, o **HCFMUSP**, e o **FLEURY** serão conjuntamente considerados como "**PARTES**" e singularmente conforme definido no preâmbulo deste instrumento.

V) As **PARTES** possuem conhecimento que este documento é vinculante e que a sua assinatura representa a vontade de manterem-se atreladas. Sendo assim, as partes têm em si, justo e acordado, o presente **TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA**, que será regido mediante as seguintes cláusulas e condições, a seguir definidas:

#### I – DO OBJETO



## TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA

**Cláusula 1º** - O presente instrumento tem como objeto a cooperação técnica científica entre as **PARTES** a fim de executar o Projeto de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico "**TÍTULO**", doravante simplesmente designado "**PROJETO**", conforme estabelecido e detalhado no ANEXO I do presente instrumento.

### II – DOS EXECUTORES TÉCNICOS E ADMINISTRATIVO-FINANCEIROS DO PROJETO

**Cláusula 2º** - Para constituir a Coordenação Técnica do presente contrato é indicado pela FMUSP o **NOME COMPLETO, CARGO da FMUSP**; pelo HCFMUSP, **NOME COMPLETO**, médico do **NOME DO DEPARTAMENTO**; e, pelo **FLEURY, NOME COMPLETO, CARGO QUE OCUPA**.

**Parágrafo Único:** Caberá à Coordenação Técnica a solução e encaminhamento de questões técnicas que surgirem durante a vigência do presente contrato; bem como a supervisão e gerenciamento da execução dos trabalhos.

**Cláusula 3º** - Para constituir a Coordenação Administrativo-financeira do presente contrato é indicado

Pela **FMUSP**

Marina Caldeira

Gerente de Pesquisa e Inovação

Av. Dr. Arnaldo, 455

Anexo de Pesquisa e Inovação

Tel (11) 3061-7339

[Marina.caldeira@fm.usp.br](mailto:Marina.caldeira@fm.usp.br)

Pelo **HCFMUSP**

Xxxxx

e, pelo **FLEURY**,

Ana Cláudia Rasesa da Silva, Farmacêutica, R.G n.º 11.856.230, inscrita no C.P.F. sob o n.º 160.898.768-01, Av. General Valdomiro de Lima, n.º 508, Jabaquara, São Paulo/SP, (11) 5014-7310 e (11) 99413-3827.

**Parágrafo Único:** Caberá à Coordenação administrativo-financeira a solução e encaminhamento de questões administrativas, legais e financeiras que surgirem durante a vigência do presente contrato.

### III – DEVERES E OBRIGAÇÕES DO FLEURY

**Cláusula 5º** - Constituem-se obrigações do **FLEURY**, as seguintes:

**Parágrafo Primeiro:** Disponibilizar as suas instalações, bem como o parque de equipamentos de sua área de Pesquisa e Desenvolvimento, para os integrantes da

## TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA

equipe da **INSTITUIÇÃO**, para o desenvolvimento do projeto, nos termos especificados no ANEXO I deste contrato.

**Parágrafo Segundo:** Disponibilizar, caso assim especificado no ANEXO I desta avença recursos humanos envolvendo a participação de Assessores Científicos que poderão agregar conhecimento técnico, bem como Analistas de Pesquisa e Desenvolvimento para auxílio na execução do projeto.

**Parágrafo Terceiro:** Providenciar os recursos necessários para a condução do projeto cuja etapa de desenvolvimento ocorra em suas instalações, conforme previsto no orçamento e disposto no Anexo I deste instrumento.

**Parágrafo Quarto:** Manter a guarda dos insumos e amostras utilizadas no projeto de pesquisa, pelo prazo de até 60 (sessenta dias) após a notificação da conclusão do projeto pelos pesquisadores. O prazo de guarda poderá ser prorrogado, mediante solicitação expressa da **FMUSP** e do **HCFMUSP**.

**Parágrafo Quinto:** Caso assim especificado no ANEXO I, realizar os testes diagnósticos disponíveis em portfólio próprio, necessários para o desenvolvimento da pesquisa.

**Parágrafo Sexto:** Observar todas as regras e condições estabelecidas pela **FMUSP** e pelo **HCFMUSP** com relação a seus equipamentos e instalações, incluindo, mas não se limitando, as regras e condições de acesso, permanência, horários, uso e segurança.

### IV – DEVERES E OBRIGAÇÕES DA FMUSP E DO HCFMUSP

**Cláusula 6ª** - Constituem-se obrigações da **FMUSP** e do **HCFMUSP**, as seguintes:

**Parágrafo Primeiro:** Desenvolver o **PROJETO** com estrita observância dos preceitos éticos e profissionais, observando todas e quaisquer outras normas aplicáveis à sua atividade, sempre atuando com boa técnica e boa-fé.

**Parágrafo Segundo:** Garantir que os métodos, técnicas e ferramentas de sua propriedade utilizados no Projeto não infrinjam, de forma alguma, quaisquer direitos de propriedade intelectual de terceiros, ficando responsáveis, solidariamente, diretamente por qualquer eventual reclamação, judicial ou extrajudicial, nesse sentido.

**Parágrafo Terceiro:** Não desempenhar quaisquer atividades ou técnicas que não estejam expressamente consignadas nas cláusulas ou no ANEXO I deste instrumento.

**Parágrafo Quarto:** Observar todas as regras e condições estabelecidas pelo **FLEURY** com relação aos equipamentos e instalações do **FLEURY**, incluindo, mas não se limitando, as regras e condições de acesso, permanência, horários, uso e segurança.

## TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA

**Parágrafo Quinto:** Caso pretenda submeter publicação em congresso, revista científica, periódicos, livros ou qualquer artigo acadêmico o mesmo deverá informar previamente o intento ao **FLEURY**, que terá o prazo de 30 (trinta) dias a contar do recebimento no formato eletrônico do conteúdo a ser publicado para apreciá-lo, sugerindo alterações apenas para garantir a proteção de eventual propriedade intelectual ou garantia da confidencialidade de informações do **FLEURY**.

**Parágrafo Sexto:** Comunicar imediatamente ao **FLEURY** quaisquer impedimentos que possam causar impacto no cronograma ou que possam ensejar modificações no **PROJETO** original. Em caso de modificação no **PROJETO** original, as novas condições deverão ser tratadas por meio de aditivo.

**Parágrafo Sétimo:** Garantir que todos os direitos sobre os resultados do **PROJETO** sejam compartilhados, abstendo-se de qualquer ação que infrinja ou prejudique, direta ou indiretamente, os direitos das **PARTES** estabelecidas neste instrumento.

**Parágrafo Oitavo:** Requisitar, caso necessário, a manutenção da guarda de insumos e/ou amostras utilizadas no projeto de pesquisa, por período superior a 60 (sessenta dias) após conclusão do projeto.

**Parágrafo Nono:** Disponibilizar seus pesquisadores ou profissionais terceirizados, em conformidade com os recursos financeiros disponibilizados pela FAPESP, conforme Projeto de Pesquisa.

**Parágrafo Décimo:** Informar previamente ao **FLEURY** a qualquer alteração no quadro de pesquisadores apresentado não Anexo I.

**Parágrafo Décimo primeiro:** Apresentar a cada 06 (seis) meses relatório indicando o *status* do **PROJETO**.

**Parágrafo Décimo segundo:** A periodicidade ajustada no Parágrafo décimo primeiro não isenta a **FMUSP** e o **HCFMUSP**, caso solicitado pelo **FLEURY**, de encaminhar o relatório de *status* do **PROJETO** a qualquer momento.

**Parágrafo Décimo terceiro:** Programar a relação de insumos necessários para cada etapa do desenvolvimento do **PROJETO**, solicitando-os com antecedência, considerando o prazo de fornecimento (quando tratar de produto importado) de forma a não comprometer o cronograma estabelecido.

**Parágrafo Décimo quarto:** Encaminhar relatório de conclusão do **PROJETO** até 30 (trinta) dias após o término do mesmo.

### V – DOS RECURSOS FINANCEIROS E ECONÔMICOS

**Cláusula 7ª** - O **FLEURY** alocará no desenvolvimento do projeto os recursos não financeiros a seguir elencados:

- Insumos para pesquisa com valor equivalente a R\$ **INDICAR VALOR** e US\$ **INDICAR VALOR**, SE HOVER, conforme disposto no ANEXO I.

## TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA

**Parágrafo Único** – Ficam cientes as **PARTES** desde já que o **FLEURY** espera, em razão da presente cooperação técnica celebrada que o conhecimento científico produzido seja publicado em revista científica, fazendo referência à colaboração do FLEURY como coparticipante do estudo.

**Cláusula 8º** - O **HCFMUSP** alocará no desenvolvimento do projeto os recursos equivalentes e em conformidade com o Financiamento FAPESP – Processo **INDICAR O NÚMERO (SE HOVER)**, Anexo II (SE HOVER):

**Cláusula 9º** - A **FMUSP** alocará no desenvolvimento do projeto a realização de exames e testes em sua rede de equipamentos multiusuários e o uso de seus laboratórios especializados. (AVALIAR SE É APLICÁVEL)

### **VI – DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL E INTELECTUAL ORIUNDA DOS PROJETOS DESENVOLVIDOS**

**Cláusula 10ª** - Para fins deste acordo considera-se propriedade intelectual: invenção, modelo de utilidade, desenho industrial, marca, programa de computador, topografia de circuito integrado, cultivar ou qualquer outro desenvolvimento tecnológico, passível de registro ou não. Caso resultem das atividades do convênio, inventos, aperfeiçoamentos ou inovações passíveis de obtenção de proteção, nos termos da legislação brasileira, das Convenções Internacionais de que o Brasil é signatário ou ainda da legislação nacional do país onde se decida pela proteção, fica estabelecido o seguinte:

**Parágrafo primeiro** As Partes se obrigam a recíprocas comunicações, caso cheguem a algum resultado passível de obtenção de privilégio ou patente, mantendo-se o sigilo necessário para a proteção de tal resultado.

**Parágrafo segundo** Os direitos e obrigações oriundos dos pedidos de registro de privilégios ou patentes decorrentes deste convênio serão atribuídos às signatárias, na proporção a ser definida entre as partes, sendo certo que tal negociação será obrigatoriamente pautada pelo plano de negócio da tecnologia e investimentos financeiros que viabilizem sua comercialização.

**Parágrafo terceiro** – O FLEURY, nos prazos estabelecidos na legislação vigente, se obriga a avaliar a possibilidade de requerer no Brasil e exterior nos países designados em comum acordo entre as PARTES, em nome das signatárias indicadas no Plano de Trabalho Anexo I e perante os órgãos competentes, o privilégio ou patente, oportunidade na qual as Partes deverão assinar aditivo ao presente contrato.

**Cláusula 11º** - Caso qualquer parte do projeto seja objeto de publicação científica, as **PARTES**, desde já declaram e se comprometem a indicar e publicar o nome de todos os Inventores envolvidos, devendo sempre constar o nome do **FLEURY, da FMUSP** e do **HCFMUSP** e o financiamento da FAPESP na referida publicação, respeitadas as diretrizes de confidencialidade constantes do item VII desta avença.

### **VII – DA CONFIDENCIALIDADE**

## TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA

**Cláusula 12º:** As partes obrigam-se, por si, seus empregados, contratados, subcontratados, prepostos e integrantes de sua equipe a:

- a) Manter o mais completo sigilo acerca das Informações Confidenciais.
- b) Envidar seus melhores esforços a fim de prevenir a divulgação de quaisquer documentos ou quaisquer informações confidenciais que venha a obter por conta da execução do presente Termo.
- c) Não utilizar as informações confidenciais para qualquer propósito diverso da execução do presente Termo.

**Parágrafo Primeiro:** Para efeitos do presente contrato, serão consideradas Informações Confidenciais todas aquelas obtidas na execução do contrato, fornecidas de uma parte à outra, seja de forma escrita ou verbal, sejam elas documentos, memorandos, anotações, pesquisas, desenvolvimento técnico, assuntos comerciais passados, presentes e futuros das suas sociedades subsidiárias, controladas, controladoras ou sob controle comum, incluindo, planos, especificações de produtos, "know how", dados financeiros e estatísticos, software, estudos técnicos, termos de contratos, estudos de mercado, relação de clientes e previsões de vendas.

**Parágrafo Segundo:** Não serão consideradas como Informações Confidenciais as seguintes informações:

- a) Que esteja ou se torne de domínio público, sem qualquer responsabilidade da parte receptora;
- b) Que devam ser divulgadas em juízo ou por força de decisão emitida por Tribunal competente, órgão governamental, agência reguladora, por regras e regulamentos de quaisquer Bolsas de Valores, ou qualquer órgão responsável pela elaboração e aplicação de códigos ou normas profissionais, desde que a parte que tenha a obrigação de disponibilizar as informações e dados, previamente notifique a proprietária das ditas informações, acerca de referida decisão em 24 (vinte e quatro) horas, para que ela possa tomar eventual medida cabível.

**Parágrafo Terceiro:** A **INSTITUIÇÃO** responsabilizar-se-á pelos seus prepostos, empregados, contratados, subcontratados, e todos aqueles de sua equipe alocados no desenvolvimento do projeto, obrigando-os e vinculando-os aos termos desta cláusula, mediante assinatura destes a termo de confidencialidade específico.

**Parágrafo Quarto:** As obrigações de confidencialidade constantes desta cláusula, perdurarão após o término deste Termo, pelo prazo de 05 (cinco) anos, independentemente do motivo deste.

### VIII- DA DURAÇÃO DO CONTRATO

**Cláusula 14º** - O presente contrato possui prazo de vigência determinado de 24 (vinte e quatro) meses, sendo este o prazo para conclusão do projeto, conforme cronograma de desenvolvimento a ser estabelecido em conjunto pelas **PARTES**. O mesmo poderá ser renovado por igual período, mediante a assinatura do competente termo aditivo, até o limite de 60 (sessenta) meses.

## TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA Grupo Fleury

**Parágrafo Primeiro:** O **CONTRATO** poderá ser encerrado por qualquer das Partes, desde que mediante comunicação por escrito à outra, com antecedência mínima de 30 (trinta) dias, sem que caiba qualquer direito à indenização, multas, perdas e danos, ou qualquer outra forma de compensação às outras partes. É facultado às demais Partes o direito de prosseguir em conjunto ou isoladamente com o desenvolvimento do projeto utilizando os seus próprios recursos.

**Parágrafo Segundo:** Se a conclusão ou encerramento antecipado do projeto resultar no depósito de patentes ou outras formas de proteção intelectual, fica estabelecido que a divisão da propriedade intelectual prevista na Cláusula 10ª será recalculada, baseando-se na contribuição financeira e intelectual da **FMUSP**, do **HCFMUSP** e do **FLEURY**.

**Parágrafo Terceiro:** O direito ao recebimento dos proventos econômicos que puderem advir da propriedade intelectual pelo **FLEURY**, pela **USP** e pelo **HCFMUSP** serão proporcionais à efetiva participação e contribuição de cada um para o desenvolvimento da propriedade intelectual, sendo certo ainda que os proventos deverão ser identificados e ajustados em documento próprio quando do encerramento desta avença.

**Parágrafo Quarto.** A proporcionalidade mencionada nos Parágrafo 2º e 3º desta Cláusula será apurada e formalizada por meio do relatório técnico, conforme previsto nos Parágrafos Décimo Primeiro e Décimo Segundo da Cláusula 6ª, considerando o período abarcado da data de assinatura deste instrumento até a data de sua rescisão.

**Parágrafo Quinto:** Além do disposto nos Parágrafos Primeiro e Segundo desta cláusula, o presente instrumento poderá ser rescindido por qualquer das Partes, a qualquer tempo, nos seguintes casos:

- a) Comprovada infração, por qualquer das Partes, das obrigações contidas no presente instrumento, desde que não sanadas no prazo máximo de 05 (cinco) dias, a contar da data do recebimento da comunicação por escrito;
- b) Requerimento ou decretação de falência; requerimento de recuperação judicial ou extrajudicial; insolvência civil ou liquidação judicial ou ainda fechamento da empresa, concernente ao **FLEURY**;
- c) Por determinação de órgão da administração pública com efetivos poderes e competência para exercê-lo ou ainda por ordem judicial;
- d) Caso exista inviabilidade técnica na execução do projeto, sem incidência de qualquer penalidade a qualquer das Partes.

### **IX – DA DESVINCULAÇÃO TRABALHISTA**

**Cláusula 15º** - Não se estabelece, por força do presente contrato, nenhum vínculo empregatício entre qualquer das Partes, seus funcionários e o pessoal utilizado, empregado/subcontratado ou terceiro e as demais, cabendo a cada uma das Partes, responder pelas questões trabalhistas, securitárias, previdenciárias e fiscais, de seus funcionários ou contratados, inclusive aquelas oriundas de modificações na legislação em vigor, concernente aos seus empregados e/ou subcontratados envolvidos na execução do presente Termo, vinculados direta ou

## TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA

indiretamente às Partes, devendo reembolsar a outra, no prazo de 10 (dez) dias úteis, quaisquer despesas que a parte tenha sido obrigada a desembolsar em decorrência de reclamações trabalhistas, ações judiciais diversas e processos administrativos, de qualquer natureza, inclusive os relativos a acidente de trabalho, promovidos pelas pessoas mencionadas nesta Cláusula, devendo todos os valores ser devidamente corrigidos com base no IGP-M, desde a data do desembolso pela parte inocente até a data do pagamento pela outra parte.

**Parágrafo Primeiro:** As Partes deverão, quando for o caso, atender expressamente ao quanto contido na legislação previdenciária, obrigando-se a encaminhar suas Notas Fiscais/Faturas com o devido destaque dos valores de mão-de-obra e materiais.

**Parágrafo Segundo:** A imprecisão, erro e/ou inverdade averiguados nas informações prestadas pelas Partes, relativas à legislação aplicável, que ocasionem autuações e/ou ações judiciais contra a outra, serão de integral responsabilidade da parte infratora, que se obriga a ressarcir à parte inocente de toda e qualquer importância eventualmente por ela despendida em decorrência dessas ocorrências, no prazo de 10 (dez) dias do recebimento da comunicação.

### X - DAS PENALIDADES

**Cláusula 16º** - Na hipótese de descumprimento de qualquer das cláusulas ou condições por uma das partes, sem que a pendência tenha sido sanada no prazo convencionado nesta avença, a Parte infratora responderá por perdas e danos apurados.

### XI – DISPOSIÇÕES FINAIS

**Cláusula 17º** - Nenhuma das Partes poderá ceder ou transferir os direitos e obrigações oriundos do presente **CONTRATO**, sem o consentimento prévio e por escrito da outra Parte.

**Cláusula 18º** - Qualquer omissão ou tolerância de qualquer das Partes quanto à exigência do cumprimento dos termos e condições deste contrato, não constituirá novação ou renúncia.

**Cláusula 19º** - Qualquer alteração das condições ora estipuladas neste contrato ou seus anexos, quando necessário para o bom desempenho do presente instrumento, deverá ser feita por escrito e unicamente através de Aditamentos, firmados pelas partes.

**Cláusula 20º** - As partes não poderão utilizar a imagem e o nome uma da outra, sem anuência por escrito da parte a ser divulgada. Todo e qualquer material publicitário apenas poderá ser veiculado, mediante o acordo efetuado por ambas as partes.

**Cláusula 21º** - Fica eleito o foro da cidade de São Paulo – SP, com expressa exclusão de qualquer outro, por mais privilegiado que seja, para nele serem dirimidas quaisquer questões oriundas do presente instrumento ou sua execução.

**TERMO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA** 

As Partes declaram, sob as penas da Lei, que os signatários do presente instrumento são seus procuradores/representantes legais, devidamente constituídos na forma dos respectivos Estatutos/Contratos Sociais, com poderes para assumir as obrigações ora contraídas.

E por estarem justos e contratados, assinam o presente contrato, em 3 (três) vias de igual teor e forma.

São Paulo, \_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

**Universidade de São Paulo**  
Vahan Agopyan – Reitor

---

**Hospital das Clínicas da FMUSP**  
Antonio José Rodrigues Pereira - Superintendente

---

**Pesquisador FMUSP**  
Ester Cerdeira Sabino

---

**Pesquisador HCFMUSP**  
Marcio Corrêa Mancini

---

**Representante legal do Fleury**

---

**Representante legal do Fleury**

Testemunhas:

1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_  
Nome: Nome:  
RG: RG: