

CAROLINE PANONE LOPES

**Avaliação da massa óssea e da distribuição
corporal de mulheres com síndrome dos ovários
policísticos**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Edmund Chada

Baracat

São Paulo

2021

CAROLINE PANONE LOPES

**Avaliação da massa óssea e da distribuição
corporal de mulheres com síndrome dos ovários
policísticos**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Edmund Chada

Baracat

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lopes, Caroline Panone
Avaliação da massa óssea e da distribuição corporal
de mulheres com síndrome dos ovários policísticos /
Caroline Panone Lopes. -- São Paulo, 2021.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetria e Ginecologia.
Orientador: Edmund Chada Baracat.

Descritores: 1.Síndrome do ovário policístico
2.Hiperinsulinismo 3.Composição corporal 4.Baixa
massa óssea 5.Osteoporose 6.Resistência insulínica

USP/FM/DBD-195/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta tese aos meus pais, Maria Rita e Jefferson, eternos parceiros e apoiadores em todos os momentos desta trajetória.

Dedico às pacientes que, voluntariamente, se prontificaram a fornecer suas informações clínicas, amostra de sangue e se dispuseram a realizar o exame de imagem, para o aprimoramento do conhecimento científico.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Edmund Chada Baracat, pela oportunidade, confiança, orientação, suporte intelectual e infraestrutura para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel por toda confiança, oportunidades e pela generosidade em todos os conhecimentos compartilhados. Seus ensinamentos ao longo destes anos contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

À Prof^a. Dr^a. Rosa Maria Pereira pela oportunidade, suporte intelectual e infraestrutura para realização das Densitometrias Ósseas.

À Dr^a. Sylvia Asaka Yamashita Hayashida, grande médica e amiga, muito obrigada por seus ensinamentos e por me acolher em seus ambulatórios.

À Dr^a. Giovana De Nardo Maffazioli, grande colega e parceira de ciência na pós-graduação, por todos os ensinamentos e suporte acadêmico ao longo destes anos. Agradeço também as longas conversas e apoio dado neste período. Finalizo esta etapa com a certeza de que ganhei uma amiga.

À funcionária do LIM 17: Lilian Takayama pela ajuda nos dados das densitometrias. Aos funcionários da Disciplina e do Departamento de

Ginecologia e Obstetrícia por todo apoio durante a realização deste trabalho, em especial a Lourdes Meira, pela valiosa ajuda nas coletas.

Aos meus colegas de pós-graduação e parceiros de ambulatório, com os quais tive a honra de aprender e partilhar bons momentos, por toda a ajuda nos mais variados temas da ciência e da vida: Daniela Curi, Edson Ferreira, Isadora Sengafredo, Marina Ian Aun, Renata Macchione e Vanessa Heinrich.

Á todos os meus professores da minha formação, que indiretamente, fizeram com que eu conseguisse chegar até aqui.

Aos meus pais, Maria Rita de Cássia Panone Lopes e Jefferson Lopes, por serem meus maiores exemplos de garra e determinação. Obrigada por terem sido os melhores em tudo: no suporte, nas incansáveis conversas em que haviam somente palavras de incentivo e por nunca terem me deixado desacreditar que qualquer sonho é possível, por mais difícil que ele seja. Sou eternamente grata à Deus por ele ter me dado os melhores. Ao meu irmão e amor da vida, Fábio Panone Lopes, pela incansável torcida e incentivo.

“Você é livre para sonhar, mas será um eterno prisioneiro daquilo que não enxerga em seu interior. Quando o foco da sua caminhada deixa de ser o sonho e passa a ser o sonhador, a sua realidade tornar-se-á um sonho tão lúcido que a sensação de viver um sonho será tão real quanto se ver no espelho todos os dias. A vida dos sonhos é a vida que se leva acordado e o que você faz com ela.”

Rafael Verçosa

NORMALIZACAO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, MariaF. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Lista de Quadro

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome dos Ovários Policísticos.....	1
1.2 Fisiologia do Metabolismo Ósseo.....	6
1.3 Avaliação laboratorial da massa óssea.....	8
1.4 Densidade mineral óssea, resistência à insulina e obesidade..	10
1.5 Avaliação laboratorial da composição corporal.....	12

2 OBJETIVOS

2.1 Geral.....	13
2.2 Específicos.....	13

3 MÉTODOS

3.1 Casuística.....	14
3.1.1 Grupo SOP.....	14
3.1.2 Grupo controle.....	15
3.2 Avaliação Clínica.....	16
3.3 Avaliação Laboratorial.....	17
3.4 Ultrassonografia pélvica.....	18
3.5 Densitometria Óssea e Composição Corporal.....	19
3.6 Análise Estatística.....	19

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas e hormonais da população estudada..	21
4.2 Características Metabólicas da população estudada.....	24
4.3 Características Ósseas e Composição Corporal da População Estudada.....	26
4.4 Correlação entre DMO do Colo do Fêmur e Variáveis Clínicas	30
4.5 Correlação entre DMO do Fêmur Total e Variáveis Clínicas...	31
4.6 Correlação entre DMO da Coluna Total e Variáveis Clínicas	32
4.7 Comparativo do Perfil Glicêmico das Pacientes com SOP – Características Clínicas, Hormonais e Metabólicas.....	34
4.8 Comparativo do Perfil Glicêmico das Pacientes SOP, com e sem resistência insulínica – Características Ósseas e Composição Corporal.....	35

5	DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÕES	42
7	ANEXOS	43
8	REFERÊNCIAS	60

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<	Menor
≤	Menor/igual
>	Maior
≥	Maior/igual
±	Mais ou menos
=	Igual
%	Porcentagem
25OHD	25- hidroxivitamina D
α	Alfa
AGD	Ambulatório de Ginecologia
AHCO	Anticoncepcional Hormonal Combinado Oral
β	Beta
BMD	Densidade Mineral Óssea
CA	Circunferência Abdominal
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cm ²	Centímetros Quadrado
cm ³	Centímetros Cúbicos
CQ	Circunferência do Quadril
CTX	C-terminal de Colágeno Tipo I
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
DMO	Densidade Mineral Óssea
DMPA	Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito
DP	Desvio Padrão
DXA	Raios X de Dupla Energia
F/G	Score de Ferriman-Gallwey
FAI	Índice de Androgênio Livre
g/cm ²	Gramas/Centímetro ao Quadrado
GI	Intolerância a Glicose
Hb1AC	Hemoglobina Glicada
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HI	Hiperinsulinemia
HOMA-IR	Modelo de avaliação da Homeostase-Resistência a Insulina
HR-pQct	Tomografia Computadorizada Quantitativa Periférica de Alta Resolução
IGF-1	<i>Insulin Like Growth Factor 1</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
iPTH	Paratormônio Intacto
IU/L	Unidades Internacionais/Litro
Kg	Kilograma

Kg/m ²	Kilograma/Metro ao Quadrado
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LIM	Laboratório de Investigação Médica
m	Metro
mg/dL	Miligramas/Decilitro
nmol/L	Nanomol/Litro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCK	Proteína Cinase C
PINP	Pro-Peptídeo N-terminal do Pró-colágeno I
PTH	Paratormônio
RI	Resistência Insulínica
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TAV	Tecido Adiposo Visceral
TBS	Escore Ósseo Trabecular
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
vs	Versus
μU/mL	Micro/mililitro

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Representação Sistemática dos Possíveis Efeitos de Níveis Aumentados de Insulina nas Células do Tecido Ósseo, em Mulheres com SOP..... 3
- Figura 2 Escala de Ferriman-Gallway Modificada por Hatch e Colaboradores para Avaliação de Hirsutismo..... 17

LISTA DE QUADRO

Quadro 1	Diagnóstico de Osteoporose, segundo a OMS.....	9
----------	--	---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características Clínicas e Hormonais das Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) vs Controles....	23
Tabela 2	Características Metabólicas das Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) vs Controles.....	24
Tabela 3	Características Ósseas e Composição Corporal das Participantes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) vs Controles.....	27
Tabela 4	Correlação entre DMO Colo do Fêmur e Variáveis Clínicas.....	31
Tabela 5	Correlação entre DMO Fêmur Total e Variáveis Clínicas.	32
Tabela 6	Correlação entre DMO Coluna Lombar e Variáveis Clínicas.....	33
Tabela 7	Comparação do Perfil Glicêmico das Pacientes com SOP com e sem Resistência Insulínica- Características Clínicas e Hormonais	34
Tabela 8	Comparação do Perfil Glicêmico das Pacientes SOP com e sem Resistência Insulínica - Características Ósseas e Composição Corporal	35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Prevalência de Resistência à insulina no grupo SOP versus Controle.....	25
Gráfico 2	Diferenças Médias entre as Concentrações de PTH e Vitamina D entre os Grupos SOP versus Controle.....	26
Gráfico 3	Diferenças Médias entre a Densidade Mineral Óssea entre Mulheres SOP versus Controles.....	28
Gráfico 4	Percentual Médio de Gordura Andróide e Ginecóide entre Mulheres SOP versus Controle.....	29
Gráfico 5	Diferença Média entre Quantidade de Tecido Adiposo Visceral entre Mulheres com SOP versus Controles.....	30

RESUMO

Lopes CP. *Avaliação da massa óssea e da distribuição corporal de mulheres com síndrome dos ovários policísticos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), distúrbio endócrino mais prevalente entre as mulheres na idade reprodutiva, é uma condição clínica que cursa com hiperandrogenismo, disfunção menstrual e morfologia policística ovariana. A resistência insulínica e a hiperinsulinemia são achados em cerca de 50 a 75% dos casos, por estarem associados diretamente ao hiperandrogenismo, aumentando o risco de distúrbios metabólicos e de *diabetes melitus* tipo 2. Além disso, a insulina tem efeito diretamente na formação óssea. Nas pacientes com SOP, interfere na remodelação óssea, por afetar a formação e a absorção, consequentemente, diminuindo a densidade mineral óssea (DMO). Níveis fisiológicos de androgênios também tem repercussão no tecido ósseo por possuírem receptores de androgênio nos três tipos celulares: osteócitos, osteoclastos e osteoblastos. O hiperandrogenismo parece inibir a reabsorção óssea pela diminuição da produção de interleucina 6, de prostaglandina E, inibição do efeito do PTH, aumento da reabsorção do cálcio no intestino, aumento na produção de vitamina D3, ativação da mineralização óssea e aperfeiçoamento da formação da matriz extracelular (colágeno tipo1, osteocalcina e osteonectina). O objetivo deste estudo foi avaliar a massa óssea e a distribuição corporal de mulheres com SOP e compará-las às de mulheres sem a síndrome. Foi realizado estudo transversal com dados clínicos, laboratoriais e de densitometria óssea de 21 mulheres com diagnóstico de SOP, segundo os critérios de Rotterdam, e 19 mulheres sem a síndrome. Todas usavam anticoncepcionais hormonais combinados. Dados clínicos, antropométricos, hormonais e metabólicos foram avaliados. Os dados, então, foram submetidos a análise estatística e de bioinformática. Os grupos foram

homogêneos e não houve diferença estatística na média de idade ($p = 0,91$) e IMC ($p = 0,10$). As concentrações totais de testosterona foram maiores no grupo SOP em comparação com o grupo controle ($p < 0,0001$). O HOMA-IR foi maior em pacientes com SOP, mas não houve diferença estatística ($p = 0,16$). A densidade mineral óssea nos grupos SOP e controle foram, respectivamente, 1,300 vs 1,150 g / cm², $p = 0,01$ para coluna lombar; 1,068 vs 0,920 g / cm², $p = 0,01$ para o colo do fêmur e 1,135 vs 0,964, $p = 0,002$ g / cm² para o fêmur total. Quanto à composição corporal, o percentual de gordura total nos grupos SOP e controle foi de 40,2 vs 41,61%, ($p = 0,41$), e o componente do tecido adiposo visceral foi maior na SOP ($p = 0,07$), com tendência a significância. A análise das características ósseas entre as participantes com SOP, com e sem resistência à insulina, mostrou diferença estatística apenas para a densidade mineral do colo do fêmur ($p = 0,01$) no grupo com resistência, porém essa diferença não foi significativa após o controle do IMC. Para os três sítios analisados da densidade mineral óssea, as mulheres com SOP apresentaram maior densidade em comparação ao grupo controle. Nas mulheres com SOP, a presença de resistência à insulina não parece ter um efeito negativo significativo sobre a densidade óssea nos três locais analisadas.

Descritores: Síndrome do ovário policístico; Hiperinsulinismo; Composição corporal; Baixa massa óssea; Osteoporose; Resistência insulínica.

SUMMARY

Lopes CP. *Evaluation of bone mass and body distribution of women with polycystic ovarian syndrome* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo"; 2021.

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS), the most prevalent endocrine disorder among women of reproductive age, is a clinical condition with hyperandrogenism, menstrual dysfunction, and polycystic ovarian morphology. Insulin resistance and hyperinsulinemia correspond to 50-75% of the findings, directly associated with hyperandrogenism, they increase the risk of metabolic disorders and type 2 *diabetes mellitus*. Furthermore, insulin has a direct effect on bone formation. Patients with PCOS, interferes with bone remodeling, as it affects bone formation and absorption, consequently decreasing bone mineral density (BMD). Physiological levels of androgens also impact on bone tissue by androgen receptors in the three cell types: osteocytes, osteoclasts and osteoblasts. Hyperandrogenism appears to inhibit bone reabsorption by reducing the production of interleukin 6 and prostaglandin E, decreases the effect of PTH, increasing intestinal calcium reabsorption and vitamin D3 production, activating bone mineralization and improving matrix formation (collagen type 1, osteocalcin and osteonectin). The objective of this study is to evaluate the distribution of bone mass in patients with this syndrome and compare it with women without the syndrome. A cross-sectional study was carried out with clinical, laboratory and bone densitometry data of 21 women diagnosed with PCOS, according to the Rotterdam criteria, and 19 women without the syndrome. All used combined hormonal contraceptives. Clinical, anthropometric, hormonal and metabolic data were assessed. The data were then subject to statistical and bioinformatics analysis. The groups were homogeneous and there was no statistical difference in mean age ($p = 0,91$) and BMI ($p = 0,10$). Total testosterone concentrations were higher in the SOP group compared to the control group ($p < 0,0001$). HOMA-

IR was higher in patients with PCOS, but there was no statistical difference ($p = 0,16$). The bone mineral density in the SOP and control groups were, respectively, 1,300 vs 1,150 g / cm², $p = 0,01$ for lumbar spine; 1,068 vs 0,920 g / cm², $p = 0,01$ for femoral neck and 1,135 vs 0,964, $p = 0,002$ g / cm² for total femur. As for body composition, the percentage of total fat in the PCOS and control groups was 40,2 vs 41,61%, ($p = 0,41$), and the visceral adipose tissue component was higher in PCOS ($p = 0,07$), with a tendency to significance. The analysis of bone characteristics among participants with PCOS, with and without insulin resistance, showed statistical difference only for the mineral density of the femoral neck ($p = 0,01$) in the group with resistance, however this difference was not significant after controlling for BMI. For the three sites analyzed in density, women with PCOS had a higher bone mineral density compared to the control group. In women with PCOS, the presence of insulin resistance does not seem to have a significant negative effect on bone density at the three sites analyzed.

Descriptors: Polycystic ovarian syndrome; Hyperinsulinism; Body composition; Low bone mass; Osteoporosis; Insulin resistance.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome dos Ovários Policísticos

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma condição clínica caracterizada por hiperandrogenismo, irregularidade menstrual (padrão anovulatório) e aspecto policístico ovariano (Shroff *et al.*, 2007). A entidade foi descrita pela primeira vez em 1935, por Stein e Leventhal (Stein; Leventhal, 1935), e é considerada, atualmente, o distúrbio endócrino mais prevalente entre mulheres em idade reprodutiva (Legro *et al.*, 2013). Na dependência do país onde foi estudada, sua prevalência pode variar entre 5 e 17% das mulheres (Legro *et al.*, 2013).

O diagnóstico da síndrome é confirmado com a presença de, no mínimo, dois dos três critérios: hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial), irregularidade menstrual e ovários policísticos ao ultrassom. Além disso, é mandatória a exclusão de outras causas que mimetizam seu quadro clínico (hiperandrogenismo e/ou anovulação), que são: distúrbios da tireóide, hiperprolactinemia, defeitos de síntese da supra-renal, Doença de *Cushing* e tumores de ovário e da supra-renal produtores de androgênios (Legro *et al.*, 2013).

Mais da metade das pacientes com SOP possuem algum grau de obesidade e, conseqüentemente, apresentam risco aumentado para desenvolverem as comorbidades relacionadas ao excesso de peso: síndrome metabólica (Kim *et al.*, 2016), diabetes do tipo 2 (Kim *et al.*, 2016), doenças

cardiovasculares (Dokras, 2013; Daan *et al.*, 2014), dislipidemia (Dokras, 2013), infertilidade (Kirchengast; Huber, 2004; Brassard *et al.*, 2008), doenças endometriais (Legro *et al.*, 2013) e distúrbios psicossociais (Deeks *et al.*; 2010). O conjunto de alterações metabólicas está associado, na maioria das vezes, à presença de resistência à insulina (RI) ou hiperinsulinemia (HI) (Kim *et al.*, 2016).

Além disso, a maioria das pacientes com SOP têm tendência a apresentar maior quantidade de gordura corporal, com distribuição do tipo androide, onde há predomínio de tecido adiposo na região abdominal – o qual confere maior risco metabólico. Este padrão de gordura corporal é, frequentemente, encontrado em indivíduos do sexo masculino e também em mulheres na pós-menopausa (Kirchengast; Huber, 2004).

Observa-se ainda neste padrão antropométrico um acentuado fluxo portal de ácidos graxos desencadeando uma hipersecreção de insulina, apesar do estado de maior resistência à insulina. Há também a predisposição a elevados níveis de triglicérides e LDL colesterol e diminutos níveis de HDL colesterol (Raskin *et al.*, 2000).

A RI, e a consequente hiperinsulinemia relativa, são fatores de grande importância na fisiopatologia da síndrome. No hiperandrogenismo, a insulina (1) estimula a produção ovariana de androgênios por meio de receptores de insulina presentes nas células da teca interna e no interstício do estroma ovariano; (2) reforça a ação do LH (importante no desenvolvimento folicular) desenvolvendo uma ação sinérgica para a síntese androgênica e (3) inibe a produção hepática de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (Fritz; Speroff, 2015). Esses elementos constituem etapas importantes na fisiopatologia.

Embora tenha ações muito bem definidas no metabolismo de glicose e em outros processos biológicos, a insulina participa também do metabolismo ósseo. Níveis fisiológicos de insulina repercutem na formação óssea: (1) diminuindo a ativação da Proteína Cinase C (PCK) nos osteoblastos e inibindo a reabsorção óssea por alterar negativamente a eficácia do paratormônio (PTH); (2) ativando os osteoblastos a produzir colágeno. Na SOP, a insulina parece influenciar a remodelação óssea, ao afetar a formação e a reabsorção e conseqüentemente, diminuindo a densidade mineral óssea (DMO). O aumento dos níveis de insulina parece diminuir a expressão de osteoprotegerina, dificultando a inibição do processo de reabsorção óssea osteoclástica (Molina, 2014). Com isso, há aumento na produção de osteocalcina, peptídeo produzido pelos osteoblastos, que estimulam a proliferação de células beta no pâncreas e a sensibilidade de insulina no musculo esquelético (Krishnan; Muthusami, 2017).

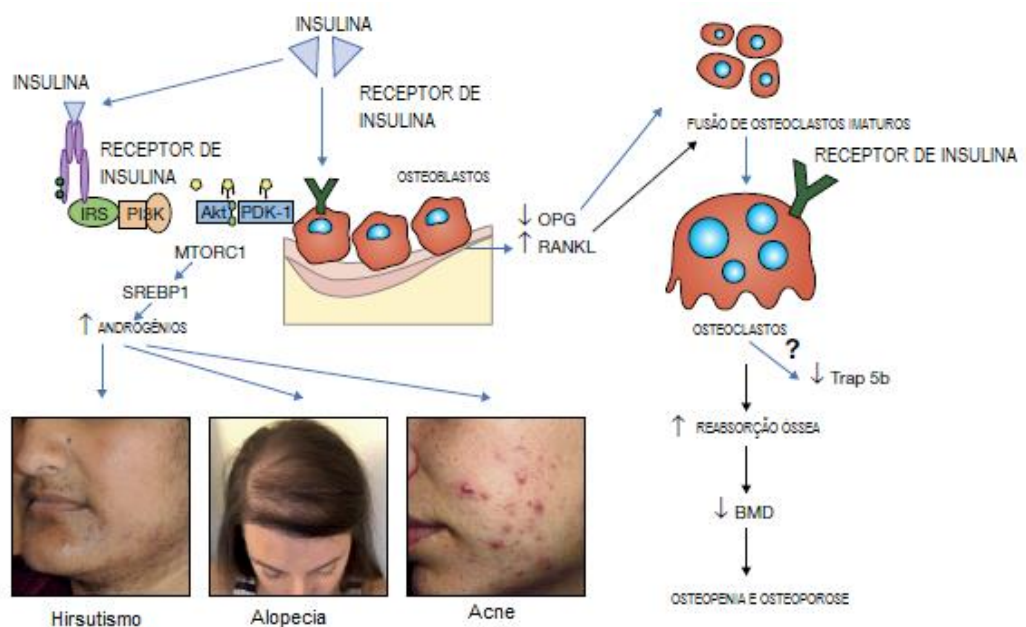


Figura 1 – Representação sistemática dos possíveis efeitos de níveis aumentados de insulina nas células do tecido ósseo, em mulheres com SOP. FONTE: (Krishnan; Muthusami, 2017)

Os androgênios, também em níveis fisiológicos, atuam no tecido ósseo. Este possui receptores de androgênio em seus três tipos celulares: osteócitos, osteoclastos e osteoblastos. O hiperandrogenismo parece inibir a reabsorção óssea pela diminuição da produção de interleucina 6 e prostaglandina E; inibição do efeito do PTH; aumento da absorção do cálcio no intestino e incremento na produção de vitamina D3; ativação da mineralização óssea e a formação da matriz extracelular (colágeno tipo1, osteocalcina e osteonectina). Acredita-se que um dos fatores que leva à diminuição da DMO nas pacientes com SOP, com hiperandrogenismo, seja a diminuição da atividade da enzima aromatase, causando um hipoestrogenismo relativo; porém, reforça-se a necessidade de melhor elucidar o papel dos androgênios na DMO (Kalyan et al., 2017; Krishnan; Muthusami, 2017).

Alguns estudos mostram que pacientes com SOP apresentam redução na incidência de distúrbios ósseos, em decorrência do hiperandrogenismo e da obesidade. Haveria, pois, redução na incidência de fraturas (Good *et al.*, 1999). Assim sendo, mulheres magras possuem maior risco para osteoporose, bem como as em amenorréia e naquelas que estão fazendo o uso da espironolactona, fármaco frequentemente usado para corrigir o hiperandrogenismo, são fatores causais de diminuição da DMO (Molina, 2014). No entanto, ainda há muitas dúvidas referentes à ação do androgênio na massa óssea de mulheres com SOP. Se por um lado parece haver efeito positivo dos androgênios, por outro, a ação oposta da insulina poderia modificar esses efeitos.

Outro fármaco frequentemente usado no tratamento da SOP é a metformina. Dados pré-clínicos sugerem haver um resultado positivo ou neutro no metabolismo ósseo. Haveria ativação da proteína cinase nas células progenitoras e osteoblastos primários da medula óssea (Shanbhogue *et al.*, 2016). A maioria das evidências clínicas mostraram um resultado positivo da metformina na DMO e risco de fratura em diferentes e grandes coortes (Molina, 2014).

A densidade mineral óssea também é influenciada pelo uso de contraceptivos hormonais orais. Elkazaz e colaboradores, em 2014, dividiram 135 mulheres em três grupos: usuárias, ex-usuárias e as que nunca utilizaram contraceptivos. O uso do anticoncepcional hormonal combinado oral teve impacto na DMO comparado nas usuárias, devido à uma diminuição dos níveis de IGF-1, o que exerce efeito negativo na aquisição de massa óssea (Elkazaz; Salama, 2014). Estudo coorte mostrou que, em usuárias de contraceptivos orais combinados, a DMO ao longo de 5 anos não teve mudança significativa, enquanto as não usuárias tiveram ganho de 7,8% (Polatti *et al.*, 1995).

Já nas mulheres adultas, com idade maior de 18 anos, o uso de anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCO) não teria efeitos deletérios à massa óssea e não aumentaria o risco de fraturas (De Cherney, 1996). Na maioria dos estudos foram usadas formulações com doses entre 20 e 35 microgramas de etinilestradiol associadas aos mais diferentes progestagênios (Lopez, 2015). Hoje, sabe-se que as formulações com dose ultra-baixa podem ser deletérias para o atingimento do pico de massa óssea em adolescentes (Golden, 2020). Por outro lado, alguns estudos apontam que

algumas formulações de etinilestradiol e progestagênios parecem até contribuir para uma maior massa óssea na população adulta jovem (Lopez, 2015).

Bonny et al em 2011, ao comparar o peso e a DMO em adolescentes que faziam uso de contraceptivos orais e Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito (DMPA), encontrou que o peso corporal teria efeito positivo na DMO de colo do fêmur e coluna, independente da pílula, em ambos os grupos. Os seus achados sugerem a ideia de que o peso corporal e a tensão biomecânica, apesar da deficiência de estrogênio induzida pela supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário com o uso da DMPA, são importantes para a manutenção e reforço da massa óssea (Bonny *et al.*, 2011).

1.2 Fisiologia do Metabolismo Ósseo

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo formado por uma parte orgânica (proteínas colágenas, sendo o colágeno tipo1 o mais prevalente – 90% e lipídios) e uma parte inorgânica (água e sais minerais – cálcio e fósforo, formando os cristais de hidroxiapatita), medula óssea e uma rede vascular e nervosa (Maeda; Silva, 2014).

A fisiologia óssea depende da integração dos três tipos celulares que compõem o tecido ósseo: osteoblastos, osteoclastos, osteócitos (Elkazaz; Salama, 2014). Os osteoblastos, células diferenciadas a partir de células tronco mesenquimais, correspondem de 4 a 6% do tecido ósseo. Têm a função de sintetizar e depositar a matriz orgânica, e após duas semanas, iniciar o processo de mineralização, por deposição de cálcio e fósforo. Após esta fase, alguns

osteoblastos sofrem apoptose e outros ficam imersos na matriz, originando os osteócitos. Os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, representam 1 a 2% do total das células. Derivados de células hematopoiéticas, quando maduros se tornam multinucleadas a partir da fusão de pré-osteoclastos. Aderem à matriz óssea mineralizada gerando um meio ácido e proporcionando a reabsorção óssea. Os osteócitos, células mais abundantes no tecido ósseo – 90-95%, são responsáveis pelo equilíbrio dinâmico e temporal entre as atividades osteoblásticas e osteoclásticas (Bruce; Bruce, 2008; Maeda; Silva, 2014).

O hormônio da paratireoide (PTH) é o principal regulador endócrino da remodelação óssea, não possuindo receptores nos osteoclastos. Estimula diretamente a atividade osteoblástica e, indiretamente, a osteoclástica, por meio de fatores parácrinos. Sua regulação requer níveis normais de 1,25-di-hidroxitamina D. A vitamina D é um pró-hormônio que precisa de duas reações de hidroxilação sucessivas para se transformar na fase ativa 1,25-di-hidroxitamina D. Tem função importante na absorção do cálcio e fósforo pelo intestino delgado e regula a remodelação óssea e reabsorção renal de cálcio e fósforo (Bruce; Bruce, 2008).

Durante a fase evolutiva de vida, na mulher, há perda de cerca de 50% do osso trabecular (início após 30-35anos) e 30% do osso cortical (após os 50 anos). O ganho de massa óssea inicia-se no terceiro ano de vida, com estabilidade na puberdade e seu maior pico aos 35 anos (em média) e ascensão na fase adulta/ senescência (Maeda *et al.*, 2014).

1.3 Avaliação laboratorial da massa óssea

A avaliação da estrutura óssea (formação e reabsorção) nas pacientes jovens (Linde *et al.*, 2018), bem como o seguimento e vigilância do tratamento, se faz pelos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. Meta-análise realizada por Jakob e colaboradores em 2018, que analisou a renovação óssea em pacientes com DM2, sugeriu que existisse uma hipermineralização na DMO nessas pacientes; pelos níveis de marcadores de reabsorção óssea circulantes (fosfatase ácida resistente ao tartarato e telopeptídeo C-terminal de colágeno tipo I [CTX]) e marcadores de formação óssea (Pro-Peptídeo N-terminal do pró-colágeno I [PINP] e osteocalcina) terem sido menores, em comparação com os controles (Linde *et al.*, 2018). Já os níveis circulantes do marcador de mineralização, fosfatase alcalina óssea específica, foram semelhantes aos controles (Krishnan; Muthusami, 2017).

A esclerostina, produzida pelos osteócitos, é responsável por regular a formação óssea. Em um estado hiperglicêmico, há redução na reabsorção óssea (pela inibição dos osteoclastos) e da formação óssea (pela inibição dos osteoblastos e aumento na produção de esclerostina), além de causar hipermineralização no osso, tornando - o com alta densidade mineral óssea. Esta diminuição da formação óssea pode resultar em microfissuras e fraturas ósseas (Molina, 2014; Krishan; Muthusami, 2017).

A densidade mineral óssea também pode ser avaliada pelo método de absorciometria por raios X de dupla energia (DXA), que é comumente utilizado para avaliar osteoporose. Osteoporose é uma condição clínica que culmina com a combinação de baixa massa óssea e qualidade óssea alterada (com

anormalidades microarquiteturais), resultando na diminuição da resistência óssea, com aumento do risco de fraturas. As medidas de DMO, expressas em grama de mineral por cm², são comparadas com a DMO média da população de referência de adultos jovens (T-score) e com mesma idade, sexo e etnia (Z-score) (Shevroja *et al.*, 2017). A classificação de DMO é feita em categorias: normal, osteopenia e osteoporose (Quadro 1).

Quadro 1 - Diagnóstico de osteoporose segundo a OMS

Categoria	Definição
Normal	T-score > -1 DP
Osteopenia	-1 > T-score > -2,5 DP
Osteoporose	T-score ≤ -2,5DP
Osteoporose estabelecida	T-score = ≤ -2,5 DP e presença de uma ou mais fraturas por fragilidade óssea (colo fêmur, transtrocantérica, punho-distal de rádio e coluna)

Fonte: (KANIS, 2002)

Porém esta avaliação é muitas vezes limitada, por sofrer influências de fatores como idade, medicações e estilo de vida. Diante disso, na tentativa de se fazer uma avaliação da microestrutura óssea mais precisa, criou-se o Escore Ósseo Trabecular (TBS), clinicamente não invasivo, que ao que parece seria um preditor independente da DMO (Napoli *et al.*, 2017). O TBS não constitui um parâmetro físico direto da microestrutura óssea, mas correlaciona-se tridimensionalmente com a microarquitetura óssea. Valor de TBS mais alto indica microarquitetura resistente à fratura (Wender *et al.*, 2019). Apesar do surgimento desses novos exames, a DXA é o mais utilizado na prática clínica.

A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução

(HR-pQct) é também uma forma de avaliar, quantificar e monitorar as doenças osteometabólicas. Uma tecnologia recente no mercado, que avalia primeiramente com um raio-x e após faz uma montagem digital da microarquitetura óssea, permitindo uma análise completa da resistência óssea e do risco de fratura (Fuller *et al*, 2015). Restrita a avaliação de locais periféricos, tíbia e radio distal, acaba por realizar uma medição mais detalhada da microestrutura trabecular e cortical (Nisiyama, Shane, 2013).

1.4 Densidade mineral óssea, resistência à insulina e obesidade

A relação entre insulina e o osso é bastante complexa e ainda não completamente entendida. A insulina tem papel importante na fisiologia, mas o sua falta, pode ter ações prejudiciais. Por exemplo, Napoli e colaboradores, ao estudarem a fragilidade óssea em pacientes com diabetes mellitus, evidenciaram que a diminuição da densidade mineral óssea em pacientes com diabetes tipo 1 era de 22 a 37% (Napoli *et al.*, 2017). A fisiologia desse achado baseia-se na insuficiência quase completa de células β e baixos níveis de IGF1, que afetam negativamente a função dos osteoblastos durante o crescimento e levam a um pico de massa óssea em idade jovem inadequada. Já pacientes com diabetes tipo 2 teriam aumento no risco relativo de fraturas de 2,7 por haver dano a densidade óssea nos estágios finais da doença, quando há baixos níveis de insulina e maior toxicidade da glicose, presença de citocinas e adipocinas, prejudicando a função mecânica dos osteócitos, a renovação óssea e as propriedades de colágeno (Molina, 2014).

Por outro lado, existe também uma relação complexa envolvida entre a densidade mineral óssea e a obesidade: interação entre os fatores que favorecem a redução da fragilidade óssea consequente a um aumento de carga, e fatores que levam ao incremento da fragilidade pela produção de citocinas pró-inflamatórias e adipocinas. Haveria, pois, uma maior densidade mineral óssea, uma microestrutura óssea favorável com maior número de trabéculas e cortical mais espessa (Shanbhogue *et al.*, 2016).

A obesidade visceral também pode afetar a remodelação e o metabolismo ósseo por meio de hipersecreção de leptina derivada de adipócitos e da secreção de adiponectina. Ademais, indivíduos obesos têm maior volume de adiposidade medular óssea do que os com índice de massa corpórea normal, que poderia contribuir para a fragilidade do esqueleto. Com isso, surge a hipótese de que a obesidade teria efeitos diferentes no osso dependendo do tipo de tecido adiposo, depósito e distribuição (Shanbhogue *et al.*, 2016).

O efeito negativo da deficiência de insulina na homeostase óssea foi evidenciado em estudos que utilizaram modelos animais, onde se compararam roedores diabéticos e não diabéticos. Neste estudo, os roedores diabéticos tiveram formação óssea prejudicada, que se normalizou após a administração de insulina (Molina, 2014).

1.5 Avaliação laboratorial da composição corporal

Como pode-se depreender dos dados da literatura, não há ainda consenso sobre a densidade mineral óssea e a composição corporal em mulheres com SOP. Se por um lado os androgênios poderiam ter um efeito benéfico na formação e manutenção óssea, a insulina parece exercer ação negativa nesses aspectos. Com o intuito de investigar os efeitos dos androgênios e da insulina na massa óssea e na composição corporal de pacientes com SOP, propusemos o presente estudo.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a densidade mineral óssea e a composição corporal de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e compará-las às de mulheres sem a síndrome.

2.2. Específicos

- Avaliar a densidade mineral óssea e a composição corporal das pacientes com SOP por meio de absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA);
- Estudar alguns marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo: paratormônio intacto (iPTH) e 25- hidroxivitamina D (25OHD);
- Avaliar a relação entre a estrutura e o metabolismo ósseo com os achados clínicos, laboratoriais e metabólicos.

3. MÉTODOS

3.1 Casuística

A casuística foi composta por pacientes com diagnóstico de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e mulheres com ciclos menstruais regulares, sem SOP. As participantes com SOP foram selecionadas no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério, enquanto as mulheres controles foram recrutadas no Ambulatório de Ginecologia (AGD), da Divisão de Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Todas as participantes concordaram em fazer parte do estudo após orientações e assinaram o termo de consentimento pós-informado livre e esclarecido (TCLE) (Anexo A). O estudo recebeu aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq 2624510 (Anexo B).

3.1.1 Grupo SOP

Foram selecionadas mulheres com idade entre 15 e 45 anos, com diagnóstico de SOP conforme o consenso de Rotterdam: a presença de dois, dos três critérios: hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, irregularidade menstrual e ovários policísticos ao ultrassom, que estavam em uso de contraceptivo hormonal combinado.

Critérios de não inclusão foram: gravidez, presença de outras doenças que simulam a síndrome (distúrbios da tireóide, hiperprolactinemia, defeitos da síntese da suprarrenal de forma não clássica, Síndrome de *Cushing* e tumores produtores de androgênios), pacientes que possuíam doenças autoimunes, uso crônico prévio de contraceptivo hormonal ou de progestagênio isolado por via intramuscular, pacientes portadoras de doença metabólica, diabetes tipo 2, resistência insulínica, qualquer condição que curse com a diminuição da massa óssea (tabagismo, amenorreia, uso abusivo de álcool, história prévia de fraturas), e as que não assinaram o consentimento livre e esclarecido da pesquisa. Pacientes que faziam uso de metformina e espironolactona também foram excluídas.

3.1.2 Grupo controle

Mulheres com idade entre 15 e 45 anos, ciclos menstruais regulares com intervalos de 21 a 35 dias, sem hiperandrogenismo ou diagnóstico de SOP e que concordaram em participar do estudo. Essas participantes, denominadas controles, apresentavam ciclos menstruais regulares (entre 21-35 dias) (Munro *et al.*, 2011) e perfil hormonal dentro dos padrões da normalidade para a faixa etária. Todas as participantes também faziam uso de contraceptivos hormonais orais combinados, por pelo menos 3 meses.

Critérios de não inclusão: doença metabólica, diabetes tipo 2, resistência insulínica, qualquer condição que curse com diminuição da massa óssea

(tabagismo, amenorreia, uso abusivo de álcool, história previa de fraturas), e as que não assinaram o consentimento livre e esclarecido da pesquisa.

3.2 Avaliação Clínica

Foram obtidos, de todas as participantes, os dados de anamnese e exames físico geral e ginecológico, de acordo com o protocolo clínico (Anexos C e D).

Foram colhidas informações sobre o uso de contraceptivos e medicações prévias, tabagismo, atividade física, além da identificação de comorbidades.

O ciclo menstrual foi considerado anormal quando os intervalos entre as menstruações eram menores que 21 dias ou maiores que 35 dias.

No exame físico foram aferidos: peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ), pressão arterial sistêmica, avaliação da presença de acne, de alopecia, de engrossamento da voz, de clitoromegalia e de *acantose nigricans*. As medidas da CQ e da CA seguiram as normas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

A avaliação da presença de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo) foi realizada através da escala de Ferriman-Gallwey modificada por Hatch (Figura 1) (Hatch, 1981), na qual são avaliadas 9 regiões do corpo quanto à presença e à quantidade de pelos (pontos de 0 a 4 para cada região) e posteriormente

divididas em critérios: ausência de hirsutismo ($F/G \leq 7$), hirsutismo leve (F/G 8-15), hirsutismo moderado (F/G 16-25) e severo ($F/G > 25$).

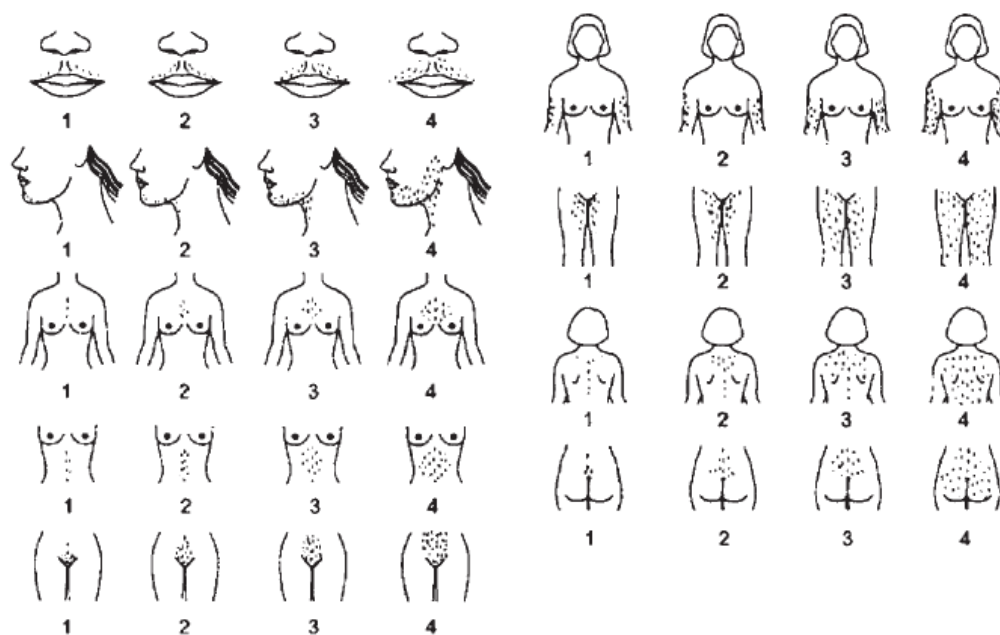


Figura 2 - Escala de Ferriman-Gallway Modificada por Hatch e colaboradores para avaliação de hirsutismo. FONTE: (Yildiz *et al.*, 2009)

3.3 Avaliação Laboratorial

Foram coletadas amostras de sangue periférico para exames bioquímicos e hormonais no período da manhã, respeitando o ritmo circadiano e encaminhadas para o laboratório do Hospital.

Os exames laboratoriais foram analisados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(HC-FMUSP). Os valores de referência para os parâmetros hormonais e metabólicos encontram-se em Anexo E.

Para avaliação do grau de resistência à insulina foi calculada por meio do HOMA-IR, determinado pela fórmula: $[\text{glicemia de jejum mg/dL} \times 0.05551] \times \text{insulina de jejum } \mu\text{U/mL}] / 22,5$ (Matthews *et al.*, 1985).

Foi considerado ponto de corte para a resistência à insulina: HOMA-IR $>2,7$ (Geloneze *et al.*, 2009).

O FAI foi determinado através da seguinte fórmula: $\text{testosterona total (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)} \times 10$ (Eden *et al.*, 1988). A testosterona total foi convertida de ng/dl para nmol/L pela multiplicação por 0,0347.

3.4 Ultrassonografia pélvica

Com o intuito de avaliar o padrão ovariano das pacientes participantes do estudo, a ultrassonografia pélvica foi realizada em todas as participantes. O exame foi realizado no aparelho Evoluson 730 Expert da GE, com transdutor de Healthcare 4-9 MHz, por um único operador e observado por outro médico assistente da equipe de Radiologia.

Foram consideradas com padrão policístico, conforme o consenso de Rotterdam, quando pelo menos um dos seguintes critérios fossem preenchidos:

1. Presença de 12 ou mais folículos menores do que 10 mm em pelo menos um dos ovários.

2. Volume ovariano de pelos menos um dos ovários maiores do que 10 cm³.

3.5 Densitometria Óssea e Composição Corporal

Todas as participantes do estudo foram realizaram no Laboratório de Reumatologia (LIM-17) da Disciplina de Reumatologia, da FMUSP, densitometria óssea no aparelho LUNAR Idxa- GE Medical System. A densidade mineral óssea (g/cm²) foi medida nas regiões da coluna (L1-L4) e fêmur (total e o colo femural) e o corpo total. O coeficiente de variação, com 95% de confiança, foi de 0,034g/cm² para a coluna lombar; 0,044 g/cm² para o fêmur total; 0,046g/cm² para o colo do fêmur e 0,16g/cm² para o corpo total.

A composição corporal foi feita no aparelho LUNAR Idxa- GE Medical System.

3.6 Análise Estatística

A análise dos dados coletados foi por meio do programa STATA (versão 14.0). Os dados foram verificados quanto ao padrão de normalidade por gráficos de distribuição e do teste Shapiro-Wilk. Para a análise de diferença entre os grupos, o teste T de Student ou o teste de Ranks de Wilcoxon foram utilizados de acordo com a normalidade, para variáveis contínuas. Para variáveis categóricas, o teste qui-quadrado foi utilizado. Correlações de Pearson e ou Spearman's foram realizadas, conforme normalidade dos dados, para avaliar a

correlação entre densidade mineral óssea e as variáveis clínicas de interesse. Considerando-se como estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. O cálculo amostral foi baseado em uma diferença de 10% nas medidas do BMD entre os dois grupos (SOP e controle), com um desvio padrão de 0,11 de acordo com estudo anterior (Karadag et al, 2016). Uma amostra de 25 participantes por grupo apresentou um poder de 80% com um α de 0,05.

4. RESULTADOS

4.1 Características clínicas e hormonais da população estudada

Foram selecionadas inicialmente um total de 95 mulheres, sendo 63 mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos e 32 mulheres controle. Foram excluídas no grupo SOP: uma mulher acima de 45 anos, três mulheres com níveis de TSH elevados e, oito mulheres com irregularidade menstrual de causa conhecida – após gestação, após uso de contraceptivo injetável. No grupo controle, foram excluídas duas mulheres: uma por apresentar diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e a outra por ter tido achados de hiperandrogenemia nos exames laboratoriais. Após, houve um novo pareamento por peso e idade a fim de manter a amostra mais homogênea possível, excluindo os maiores extremos. Para isso, optou-se por analisar o Índice de Massa Corpórea entre 20 e 32,5 kg/m².

Todas as mulheres do grupo controle apresentavam ciclos regulares previamente ao uso de contraceptivo hormonal, estavam em uso de contraceptivo hormonal no momento da inclusão e não apresentavam hirsutismo na primeira consulta.

As características clínicas e hormonais dos grupos SOP e controle estão descritas na Tabela 1. As mulheres com SOP e controle não diferiram quanto à média de idade ($p=0,91$) e de IMC ($p=0,10$). Entretanto, as mulheres com SOP

apresentaram maior escore de Ferriman-Gallway quando comparadas às controles (12 (6-22) vs 2 (0-6), respectivamente, $p < 0,0001$).

Quantos aos dados hormonais, as mulheres com SOP apresentaram maiores concentrações de LH ($12,3 \pm 6,7$ vs $6,0 \pm 6,4$ IU/L, $p = 0,003$), testosterona (51 ± 15 vs 22 ± 11 ng/dL, $p < 0,0001$), SDHEA (2260 ± 1550 vs 1631 ± 1038 ng/dL, $p = 0,20$), androstenediona ($1,79 \pm 0,68$ vs $0,75 \pm 0,29$ ng/dL, $p < 0,001$) e 17OHP ($0,77 \pm 0,36$ vs $0,56 \pm 0,20$ ng/mL, $p = 0,01$). Entretanto, o grupo controle apresentou maiores concentrações de SHBG ($159,0 \pm 136,0$ vs $34,7 \pm 20,4$ nmol/L, $p = 0,0001$). Os grupos não diferiram em níveis de FSH ($p = 0,62$), estradiol ($p = 0,20$), prolactina ($p = 0,27$) e TSH ($p = 0,12$).

O volume ovariano foi maior no grupo das SOP (ovário direito $14,6 \pm 5,4$ vs $6,7 \pm 3,2$ cm³, $p = 0,0004$ e ovário esquerdo $11,8 \pm 5,2$ vs $7,3 \pm 2,9$ cm³, $p = 0,02$).

Os dados, apresentados em detalhes na Tabela 1, mostram que a seleção dos grupos de estudo e controle foi adequada, pois no grupo SOP os achados clínicos, laboratoriais e de imagem, claramente demonstram diferenças significativas.

Tabela 1 – Características Clínicas e Hormonais das Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) vs Controles

	SOP (n=21)	Controle (n=19)	P-valor
Características Clínicas	<i>Média±DP</i>	<i>Média±DP</i>	
Idade (anos)	28,6±6,2	28,9±6,4	0,91
Idade Menarca (anos)	12,7±2,0	12,4±2,5	0,70
Peso (Kg)	74,8±10,5	71,3±13,3	0,35
Altura (m)	1,61±0,87	1,63±0,06	0,57
IMC (kg/m ²)	28,8±3,4	26,8±4,0	0,10
Ferriman Score	12 (6-22)	2 (0-6)	<0,0001
Característica Hormonal			
FSH (IU/L)	4,8±1,8	5,2±3,1	0,62
LH (IU/L)	12,3±6,7	6,0±6,4	0,003*
Estradiol (pg/mL)	73,5±48,1	75,7±89,7	0,20*
Testosterona (ng/dL)	51±15	22±11	<0,0001
FAI	31±14	13±11	0,0003
SHBG (nmol/L)	34,7±20,4	159,0±136,0	0,0001*
SDHEA (ng/mL)	2260±1550	1631±1038	0,20
17OHP (ng/mL)	0,77±0,36	0,56±0,20	0,01*
Androstenediona (ng/mL)	1,79±0,68	0,75±0,29	<0,001
Prolactina (ng/mL)	15,1±6,6	12,7±5,0	0,27
TSH (μIU/mL)	2,60±1,40	1,94±1,24	0,12*
Características Ovarianas			
Vol ovário D (cm ³)	14,6±5,4	6,7±3,2	0,0004
Vol ovário E (cm ³)	11,8±5,2	7,3±2,9	0,02

IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; CQ: Circunferência Quadril. FSH: Hormônio Folículo Estimulante; LH: Hormônio Luteinizante; FAI: Índice de Androgênio Livre; SHBG: Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais; SDHEA: Sulfato de Dehidroepiandrosterona; 17OHP: 17 Alfa Hidroxiprogesterona; TSH: Hormônio Tireoestimulante;

Valores de referência: FSH 3,5-21,5 IU/L; LH: fase folicular 2,4-95,6 IU/L; Estradiol: até 498; Prolactina: 4,2-24,2 ng/mL; Testosterona Total: até 48 ng/dL; Testosterona Livre: 2,4-37,0 ng/dL; SHBG: 32,4-128 ng/mL; Androstenediona: 0,25-2,20 ng/mL; SDHEA: 339-4070 ng/mL.

Dados contínuos reportados como Média ± Desvio Padrão 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.*

4.2 Características Metabólicas da população estudada

Quanto ao perfil lipídico, não houve diferenças significativas nas concentrações de colesterol total ($p=0,70$), colesterol LDL ($p=0,26$), triglicerídeos ($p=0,45$) e HDL no grupo SOP em comparação ao grupo controle. Também não houve diferenças significativas nas concentrações de glicemia de jejum ($p=0,84$) e 2 horas pós ingestão de 75 g de glicose ($p=0,20$), Hb1Ac (0,47) e HOMA-IR ($p=0,16$) entre os grupos, bem como nas concentrações de PTH ($p=0,26$) e vitamina D ($p=0,26$) (Tabela 2, Gráfico 1 e 2).

Tabela 2 – Características Metabólicas das Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) vs Controles

	SOP (n=21)	Controle (n=19)	P-valor
Dados Metabólicos	<i>Média±DP</i>	<i>Média±DP</i>	
Colesterol Total (mg/dL)	181±28	176±32	0,70
Colesterol HDL (mg/dL)	58±30	62±18	0,23*
Colesterol LDL (mg/dL)	108±33	103±21	0,26*
Colesterol VLDL (mg/dL)	23±15	18±6	0,54*
Glicemia de jejum	93,4±17,9	88,6±7,18	0,84*
TOTG	123,7±46,1	103,1±20,8	0,20*
Triglicerídeos (mg/dL)	121±110	85±35	0,45*
Hb1Ac (%)	5,3±0,3	5,1±0,4	0,47*
HOMA-IR	4,16±2,26	3,11±1,64	0,16
PTH (pg/mL)	45,7±9,0	33,3±16,6	0,26
Vitamina D (ng/mL)	21,0±6,5	24,0±8,0	0,26

HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade; Hb1AC: Hemoglobina Glicada; HOMA IR: Modelo de avaliação da Homeostase-Resistência a Insulina; PTH: Paratormônio.

Valores de referência: Colesterol Total até 200 mg/dL; LDL até 100 mg/dL; HDL ≥ 50 mg/dL; VLDL; Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; Glicemia de Jejum até 110 mg/dL; Glicemia 2h pós 75g Glicose até 140 mg/dL; Insulina de Jejum até 10,8 μ U/mL; Insulina 2h pós 75g Glicose μ U/mL; HOMA até 2.7; vitamina D: 30-100; PTH: 15 - 65.

Dados contínuos reportados como Média \pm Desvio Padrão 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*

Ao categorizar as participantes entre resistentes e não resistentes à insulina, não foi observada diferença significativa na prevalência de resistência à insulina entre os dois grupos ($p=0,29$) (Gráfico 1).

Gráfico 1- Prevalência de Resistência à insulina no grupo SOP vs Controle

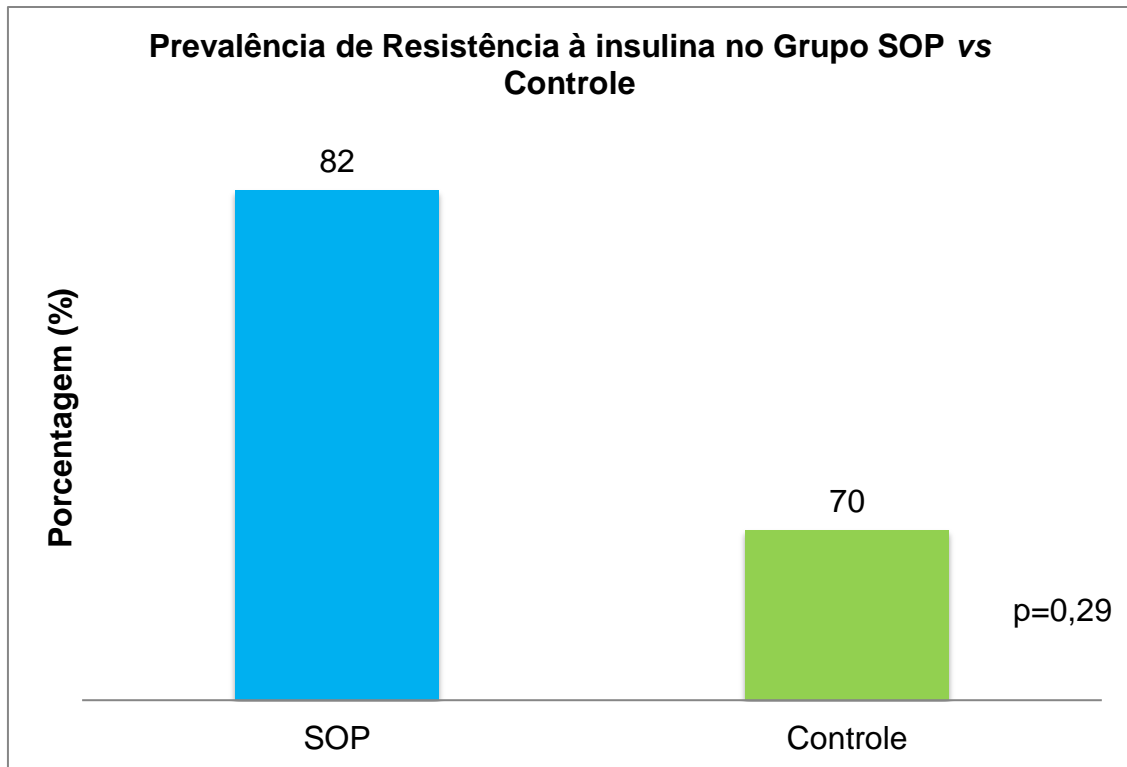
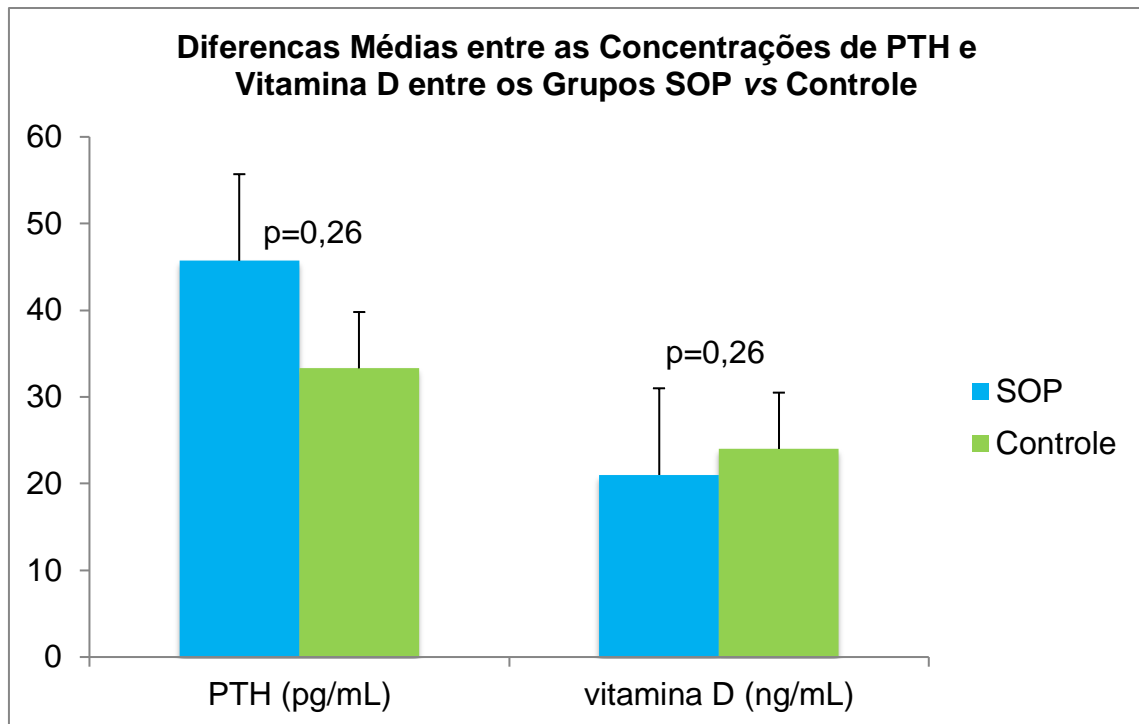


Gráfico 2 – Diferenças Médias entre as Concentrações de PTH e Vitamina D entre os Grupos SOP vs Controle



4.3 Características Ósseas e Composição Corporal da População Estudada

Quanto à análise das características ósseas, as participantes com SOP apresentaram maior densidade mineral óssea coluna lombar ($1,300 \pm 0,141$ vs $1,150 \pm 0,140$ g/cm³, $p=0,01$). do colo do fêmur ($1,068 \pm 0,155$ vs $0,920 \pm 0,150$ g/cm³, $p=0,01$) e do fêmur total ($1,135 \pm 0,153$ vs $0,964 \pm 0,135$ g/cm³, $p=0,002$). As análises das comparações das variáveis ósseas e composição corporal estão descritas nas Tabela 3.

Tabela 3 – Características Ósseas e Composição Corporal das Participantes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) vs Controles

	SOP (n=21)	Controle (n=19)	P-valor
Densitometria Óssea	<i>Média±DP</i>	<i>Média±DP</i>	
DMO Coluna (g/cm ²)	1,300±0,141	1,150±0,140	0,01
Z-score Coluna	0,1±1,0	-0,8±0,9	0,01
DMO Colo Fêmur (g/cm ²)	1,068±0,155	0,920±0,150	0,01
Z-score Colo Fêmur	-0,2±1,1	-1,1±1,0	0,02
DMO Fêmur Total (g/cm ²)	1,135±0,153	0,964±0,135	0,002
Z-score Fêmur Total	0,3±1,2	-0,7±1,1	0,01
Composição Corporal			
DMO Corpo Total (g/cm ²)	1,190±0,102	1,089±0,106	0,01
Gordura Total (%)	40,200±3,622	41,613±5,762	0,41
Gordura Androide			
Gordura androide (%)	45,050±5,500	43,290±9,460	0,52
Gordura Ginecoide			
Gordura ginecoide (%)	41,850±4,840	46,080±5,550	0,03
Tecido Adiposo Visceral			
Massa (g)	785,000±0,540	474,000±0,366	0,07

BMD: Densidade Mineral Óssea.

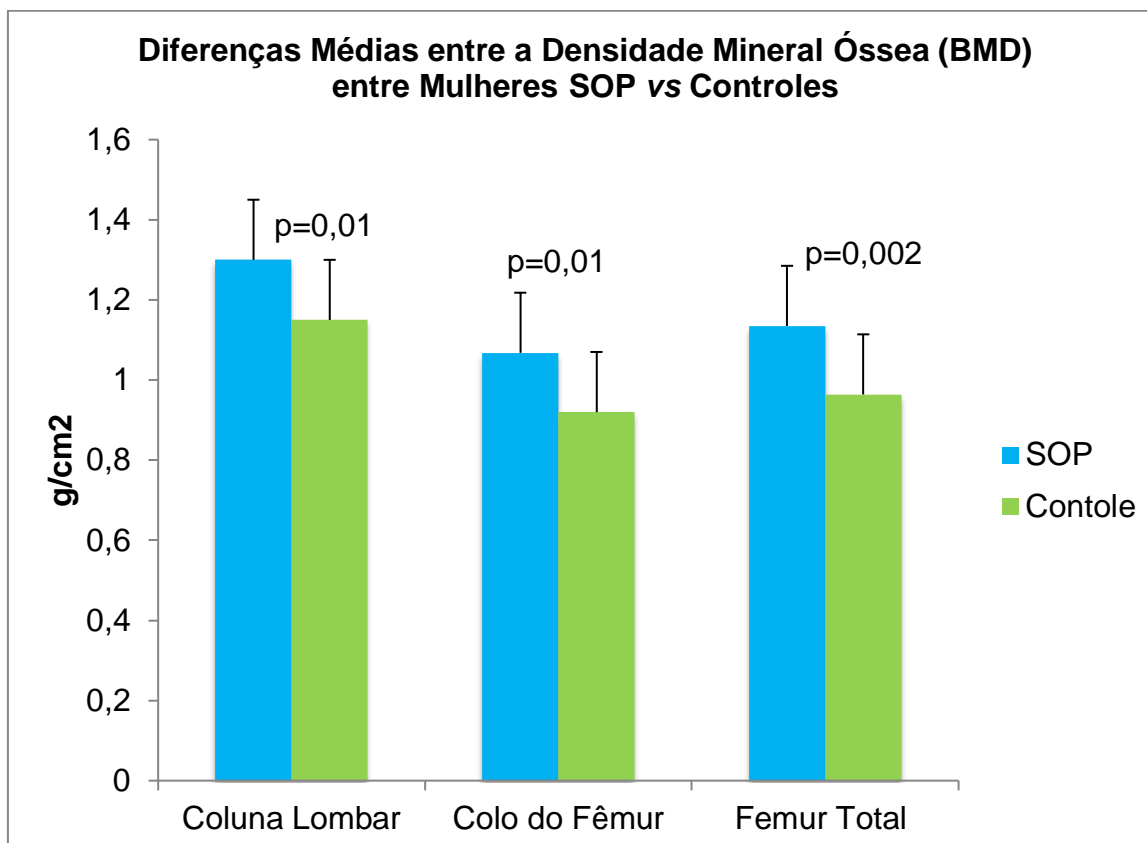
Dados contínuos reportados como Média ±Desvio Padrão ou Mediana (IIQ)

Teste T de Student utilizado para análise de variáveis contínuas paramétricas

*Teste de Wilcoxon utilizado para análise de variáveis contínuas não-paramétricas

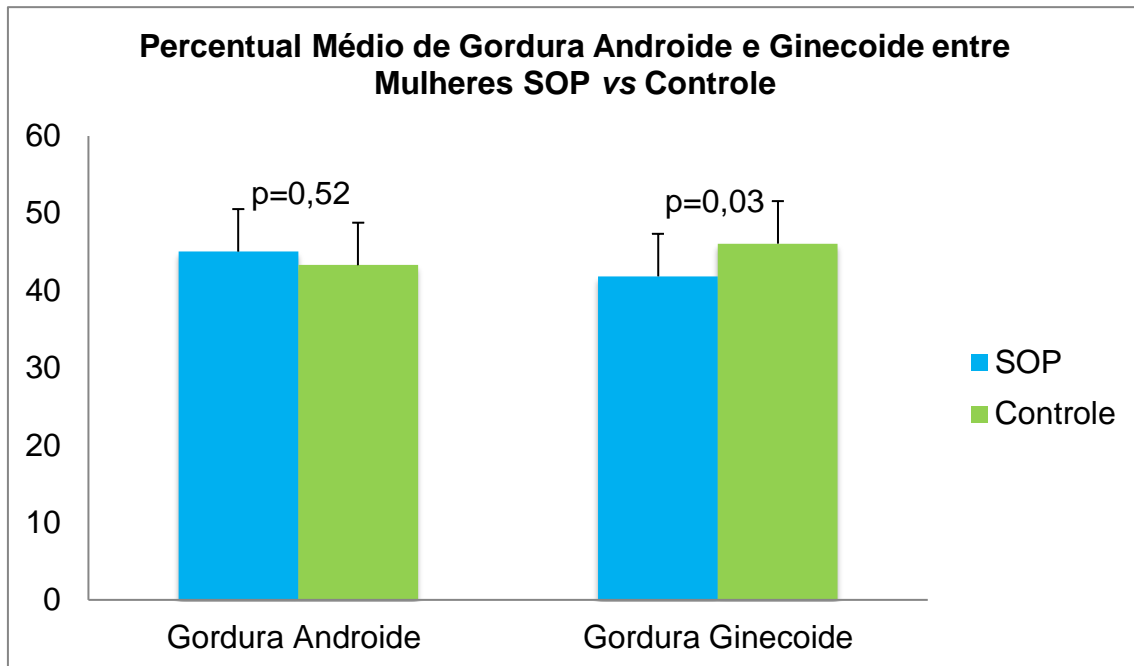
A análise comparativa entre a Densidade Mineral Óssea entre Mulheres SOP e controle, são ilustradas no Gráfico 3.

Gráfico 3 – Diferenças Médias entre a Densidade Mineral Óssea entre Mulheres SOP vs Controles



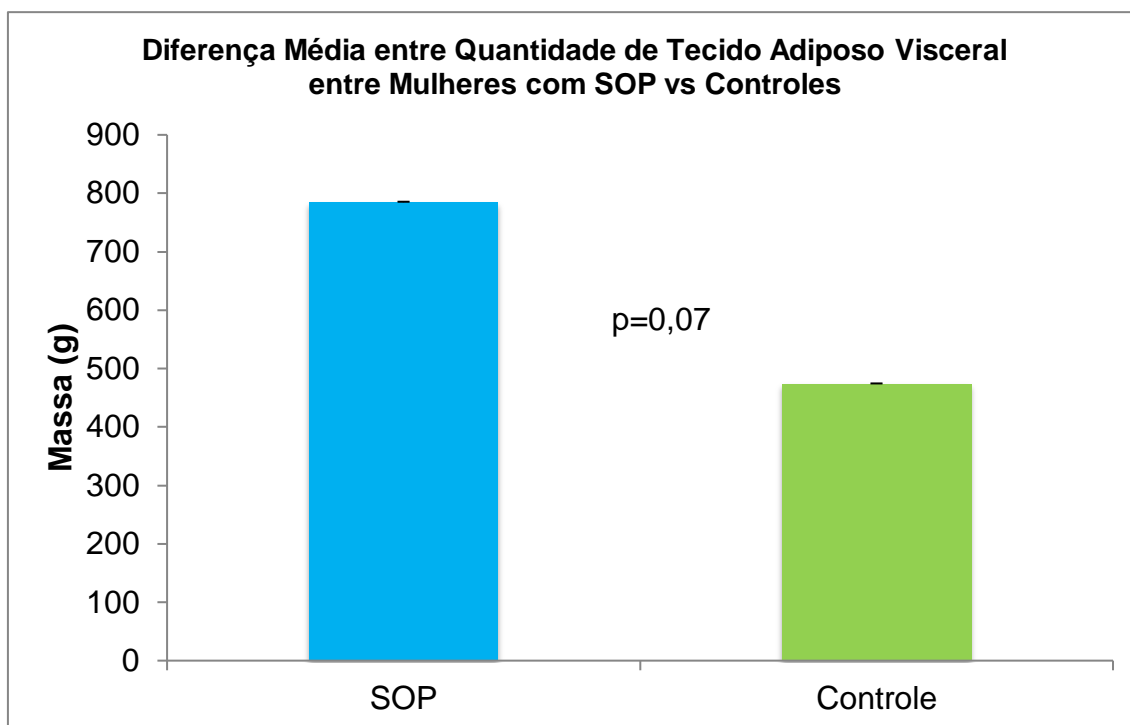
Quanto às análises da, a densidade da composição corporal foi menor no grupo controle ($1,089 \pm 0,106$ vs $1,190 \pm 0,102$ g/cm³, p=0,01) assim como o percentual de gordura ginecoide ($46,080 \pm 5,500$ vs $41,850 \pm 4,480\%$, p=0,03) quando comparado ao grupo da SOP. Já o percentual de gordura total (p=0,41) e o percentual de gordura androide (p=0,52) não diferiram entre os grupos. O Gráfico 4 ilustra esses achados.

Gráfico 4 – Percentual Médio de Gordura Androide e Ginecoide entre Mulheres SOP vs Controle



Ao comparar o tecido adiposo visceral, percebe-se uma tendência a um aumento na massa visceral ($785 \pm 0,540$ vs $474 \pm 0,366$ Kg, $p=0,07$) no grupo SOP. Esses dados encontrados, são ilustrados no Gráfico 5.

Gráfico 5- Diferença Média entre Quantidade de Tecido Adiposo Visceral entre Mulheres com SOP vs Controles



4.4 Correlação entre DMO do Colo do Fêmur e Variáveis Clínicas

Ao correlacionarmos a densidade mineral óssea do colo fêmur nos dois grupos com as variáveis clínicas, encontramos, no grupo SOP, correlação significativa do BMD do colo do fêmur com as variáveis clínicas peso ($r=0,60$, $p=0,01$), IMC ($r=0,57$, $p=0,01$) e massa gorda ($r=0,54$, $p=0,03$).

Para o grupo controle, a correlação foi significativa para as variáveis IMC ($r=0,79$, $p=0,0003$), altura ($r=0,60$, $p=0,02$), massa gorda ($r=0,77$, $p=0,001$), massa magra ($r=0,82$, $p=0,0001$) e TAV ($r=0,78$, $p=0,0004$).

As análises das comparações entre DMO do Colo do Fêmur e as variáveis clínicas estão resumidas nas Tabela 4.

Tabela 4 – Correlação entre DMO Colo do Fêmur e Variáveis Clínicas

BMD COLO FEMUR	SOP (n=21)		Controle (n=19)	
	r	p	r	p
Idade (anos)	0,01	0,96	0,34	0,19
Peso (Kg)	0,60	0,01	0,85	<0,0001
Altura (cm)	0,43	0,08	0,60	0,02
IMC (kg/m ²)	0,57	0,01	0,79	0,0003
Estradiol (pg/mL)	0,32	0,20	0,15	0,68
Testosterona (ng/dL)	-0,30	0,25	0,69	0,03
FAI	0,20	0,45	-0,12	0,73
SHBG (nmol/L)	0,12	0,68	-0,51	0,13
HOMA-IR	0,47	0,10	-0,19	0,57
Hb1Ac (%)	-0,28	0,43	-0,46	0,25
Vitamina D (ng/mL)	0,02	0,95	0,32	0,07
Massa Gorda (Kg)	0,54	0,03	0,77	0,001
Massa Magra (Kg)	0,01	0,60	0,82	0,0001
TAV (Kg)	0,32*	0,23*	0,78*	0,0004*

IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; CQ: Circunferência Quadril. FAI: Índice de Androgênio Livre; SHBG: Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais; HOMA IR: Modelo de avaliação da Homeostase - Resistência à Insulina; Hb1AC: Hemoglobina Glicada; TAV: Tecido Adiposo Visceral.
Valores de referência: Estradiol: até 498; Testosterona Livre: 2,4-37,0 ng/dL; SHBG: 32,4-128 ng/mL; HOMA até 2,7;
Dados contínuos reportados como Média ± Desvio Padrão ou Mediana (IIQ).
Correlação de Pearson utilizada para análise de variáveis contínuas paramétricas.
**Correlação de Spearman utilizada para análise de variáveis contínuas não paramétricas.*

4.5 Correlação entre DMO do Fêmur Total e Variáveis Clínicas

A correlação da densidade mineral óssea do fêmur total nos dois grupos com as variáveis clínicas, encontramos, no grupo SOP, correlação significativa do BMD do colo do fêmur com as variáveis clínicas IMC ($r=0,53$, $p=0,03$), hemoglobina glicada ($r=1,00$, $p<0,0001$), massa gorda ($r=0,46$, $p=0,08$) e massa magra ($r=0,56$, $p=0,02$).

Já na correlação para o grupo controle, as variáveis significativas foram peso ($r=0,88$, $p<0,0001$), altura ($r=0,55$, $p=0,03$), IMC ($r=0,85$, $p<0,0001$), testosterona ($r=0,77$, $p=0,01$), massa gorda ($r=0,82$, $p=0,001$), massa magra ($r=0,82$, $p=0,0001$) e TAV ($r=0,88$, $p<0,0001$).

As análises das comparações entre DMO do Fêmur Total e as variáveis clínicas estão resumidas nas Tabela 5.

Tabela 5 - Correlação entre DMO Fêmur Total e Variáveis Clínicas

DMO FEMUR TOTAL	SOP (n=21)		Controles(n=19)	
	r	p	r	p
Idade (anos)	0,04	0,88	0,36	0,17
Peso	0,55	0,20	0,88	<0,0001
Altura	0,36	0,16	0,55	0,03
IMC (kg/m ²)	0,53	0,03	0,85	<0,0001
Estradiol (pg/mL)	0,29	0,27	0,27	0,45
Testosterona (ng/dL)	-0,13	0,60	0,77	0,01
FAI	0,10	0,70	-0,30	0,42
SHBG (nmol/L)	0,20	0,44	-0,37	0,30
HOMA-IR	0,39	0,20	-0,38	0,26
Hb1Ac (%)	1,00	<0,0001	-0,60	0,29
Vitamina D (ng/mL)	0,31	0,28	-0,28	0,41
Massa Gorda (Kg)	0,46	0,08	0,82	0,0001
Massa Magra (Kg)	0,56	0,02	0,82	0,0001
TAV (Kg)	0,27*	0,32*	0,88*	<0,0001*

IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; CQ: Circunferência Quadril; FAI: Índice de Androgênios Livres; SHBG: Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais; HOMA IR: Modelo de avaliação da Homeostase – Resistência à Insulina; Hb1AC: Hemoglobina Glicada; TAV: Tecido Adiposo Visceral.

Valores de referência: Estradiol: até 498; Testosterona Livre: 2,4-37,0 ng/dL; SHBG: 32,4-128 ng/mL; HOMA até 2,7;

Dados contínuos reportados como Média \pm Desvio Padrão ou Mediana (IIQ).

Correlação de Pearson utilizada para análise de variáveis contínuas paramétricas.

*Correlação de Spearman utilizada para análise de variáveis contínuas não-paramétricas.

4.6 Correlação entre DMO da Coluna Lombar e Variáveis Clínicas

A correlação da densidade mineral óssea da coluna lombar nos dois grupos com as variáveis clínicas, encontramos, no grupo SOP, correlação significativa do BMD do colo do fêmur com as variáveis clínicas para hemoglobina glicada ($r=0,71$, $p=0,02$).

No grupo controle, a correlação para as variáveis clínicas para a densidade mineral óssea da coluna lombar, obteve relevância significativa no peso ($r=0,66$, $p=0,01$), altura ($r=0,53$, $p=0,01$), IMC ($r=0,57$, $p=0,02$) massa

gorda ($r=0,61$, $p=0,01$), massa magra ($r=0,61$, $p=0,01$) e TAV ($r=0,60$, $p=0,01$).

As análises das comparações entre DMO do Coluna Lombar e as variáveis clínicas estão resumidas nas Tabela 6.

Tabela 6 – Correlação entre DMO Coluna Lombar e Variáveis Clínicas

DMO COLUNA LOMBAR	SOP (n=21)		CONTROLE (n=19)	
	r	p	r	p
Idade (anos)	0,32	0,21	0,40	0,13
Peso (Kg)	0,49	0,05	0,66	0,01
Altura (cm)	0,47	0,06	0,53	0,03
IMC (kg/m^2)	0,37	0,15	0,57	0,02
Estradiol (pg/mL)	0,48	0,05	0,06	0,86
Testosterona Total (ng/dL)	0,04	0,89	0,35	0,32
FAI	0,33	0,20	-0,33	0,35
SHBG (nmol/L)	0,35	0,19	-0,33	0,35
HOMA-IR	0,23	0,44	-0,17	0,62
Hb1Ac (%)	0,71	0,02	-0,69	0,06
Vitamina D (ng/mL)	0,24	0,40	-0,51	0,88
Massa Gorda (Kg)	0,43	0,10	0,61	0,01
Massa Magra (Kg)	0,42	0,10	0,61	0,01
TAV (Kg)	0,35*	0,19*	0,60*	0,01*

IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; CQ: Circunferência Quadril, FAI: Índice de Androgênio Livre; SHBG: Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais; HOMA IR: Modelo de avaliação da Homeostase - Resistência à Insulina; Hb1AC: Hemoglobina Glicada; TAV: Tecido Adiposo Visceral.

Valores de referência: Estradiol: até 498; Testosterona Livre: 2,4-37,0 ng/dL; SHBG: 32,4-128 ng/mL; HOMA até 2,7

Dados contínuos reportados como Média \pm Desvio Padrão ou Mediana (IIQ).

Correlação de Pearson utilizada para análise de variáveis contínuas paramétricas.

*Correlação de Spearman utilizada para análise de variáveis contínuas não - paramétricas.

4.7 Comparação do Perfil Glicêmico das Pacientes com SOP com e sem

Resistência Insulínica – Características Clínicas, Hormonais e Metabólicas.

A análise das características clínicas entre as participantes do grupo com síndrome dos ovários policísticos, com e sem resistência insulínica (HOMA-IR > 2,7 para resistência insulínica), evidenciou um aumento para as variáveis de IMC

(37,1±5,9 vs 26,5±3,4, p=0,02) e peso (100,1±19,0 vs 67,6±11,1, p=0,02) para o grupo com RI, respectivamente.

Na análise hormonal deste mesmo grupo, não foram encontrados valores significativos nos níveis de testosterona (p=0,06), estradiol (p=0,89), FAI (p=0,45) e SHBG (p=0,09).

Para a análise metabólica, não se obtiveram diferenças relevantes para a variável da vitamina D (p=0,98).

As análises comparativas entre participantes com RI e sem RI dentro do grupo SOP estão resumidas na Tabela 7.

Tabela 7 – Comparação do Perfil Glicêmico das Pacientes SOP com e sem Resistência Insulínica - Características Clínicas e Hormonais.

	SOP sem RI (n=6)	SOP com RI (n=28)	P-valor
Características Clínicas	<i>Média±DP</i>	<i>Média±DP</i>	
Idade (anos)	28,6±5,3	30,3±5,9	0,95
Peso (Kg)	67,6±11,1	100,1±19,0	0,02
Altura (cm)	1,60±0,04	1,64±0,07	0,11
IMC (kg/m ²)	26,5±3,4	37,1±5,9	0,02
Ferriman Score	12 (8-14)	12 (2-28)	0,34*
Características Hormonais			
Estradiol (pg/mL)	71,5±21,8	62,5±46,8	0,89
Testosterona (ng/dL)	63±12	58±30	0,06*
FAI	33±7	41±19	0,45
SHBG (nmol/L)	40,0±12,2	33,3±21,1	0,09*
Características Metabólicas			
Vitamina D (ng/mL)	22,3±3,9	19,4±7,1	0,98

RI: Resistência Insulínica; IG: Intolerância a Glicose; IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; CQ: Circunferência Quadril; SHBG: Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais; Hb1AC: Hemoglobina Glicada.

Valores de referência: Estradiol: até 498; Testosterona Total: até 48 ng/dL; Testosterona Livre: 2,4-37,0 ng/dL; SHBG: 32,4-128,0 ng/mL; Glicemia de Jejum até 110 mg/dL.

Dados contínuos reportados como Média ± Desvio Padrão 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

4.8 Comparação do Perfil Glicêmico das Pacientes SOP com e sem Resistência Insulínica – Características Ósseas e Composição Corporal.

A análise das características clínicas entre as participantes do grupo com síndrome dos ovários policísticos, com e sem resistência insulínica (HOMA-IR > 2,7 para resistência insulínica), evidenciou um aumento para a BMD Colo Fêmur ($1,124 \pm 0,143$ vs $0,950 \pm 0,095$, $p=0,01$) para o grupo com RI, respectivamente.

Na análise da composição corporal deste mesmo grupo, não foram encontrados valores significativos nos níveis de massa gorda ($p=0,07$) e massa magra ($p=0,13$).

Para a análise do tecido adiposo visceral, o grupo com RI obteve maior massa ($1,44 \pm 0,588$ vs $0,433 \pm 0,165$, $p=0,03$), comparado ao sem RI.

As análises comparativas entre participantes com RI e sem RI dentro do grupo SOP estão resumidas na Tabela 8.

Tabela 8 – Comparação do Perfil Glicêmico das Pacientes SOP com e sem Resistência Insulínica - Características Ósseas e Composição Corporal.

	SOP sem RI (n=6)	SOP com RI (n=28)	P-valor*
Densitometria Óssea	<i>Média±DP</i>	<i>Média±DP</i>	
BMD Coluna (g/cm ³)	1,217±0,095	1,289±0,1754	0,12*
BMD Colo Fêmur (g/cm ³)	0,950±0,095	1,124±0,143	0,01*
BMD Fêmur Total (g/cm ³)	1,025±0,720	1,148±0,135	0,13*
Composição Corporal			
Massa Gorda (Kg)	25,048±7,447	45,369±13,350	0,07
Massa Magra (Kg)	39,311±5,488	48,900±11,781	0,13*
Tecido Adiposo Visceral			
Massa (Kg)	0,433±0,165	1,44±0,588	0,03

RI: Resistência Insulínica; IG: Intolerância a Glicose; BMD: Densidade Mineral Óssea.

Dados contínuos reportados como Média ± Desvio Padrão 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

5 DISCUSSÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma doença endócrina complexa com repercussões reprodutivas e metabólicas. Além desses aspectos, pode haver também modificações no metabolismo ósseo. Em nosso trabalho, comprovamos que as pacientes não-obesas com SOP apresentam maior densidade mineral óssea na coluna e no fêmur, quando comparadas a mulheres com idade e peso similares, porém sem a síndrome. Foram também investigadas possíveis correlações entre os principais dados clínicos das pacientes com SOP que poderiam estar ligados a esse achado, como os níveis de androgênios e de resistência à insulina.

Inicialmente, optou-se por incluir grupos da forma mais homogênea possível, pareando-os por idade, peso, IMC e uso de contraceptivo hormonal. Selecionamos apenas as mulheres em uso de AHCO para fins de normalização e assim evitar um possível fator de viés. Além disso, o contraceptivo hormonal é o tratamento de primeira linha em mulheres com SOP, sem desejo reprodutivo imediato.

Sabe-se que os androgênios estão associados a maior massa óssea e desempenham importante papel na formação óssea na mulher (Notelovitz, 2002). Por outro lado, estudos mostram que a resistência à insulina, a hiperinsulinemia e a hiperglicemia têm efeito deletério na massa óssea. Atualmente sabe-se que o *Diabetes mellitus* está vinculado a quadros de fragilidade óssea e maiores índices de fratura (Cipriani *et al.*, 2020). Assim, o propósito deste estudo foi verificar se na SOP haveria um desbalanço entre os

fatores de formação e os de reabsorção óssea. Posteriormente, investigar se os resultados obtidos poderiam alterar a conduta a ser adotada.

Em geral, em condições fisiológicas, o pico da massa óssea acontece na puberdade. Além disso, fatores intrínsecos (hormônios sexuais, níveis de cálcio e vitamina D) e extrínsecos (peso corporal, atividade física) também influenciam a DMO (Glintborg *et al.*, 2013).

Na infância e na puberdade há um equilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos, potencializados pela ação da carga mecânica imposta pela força muscular resultante da atividade física comum nesta faixa etária. Com o avançar da idade, inicia-se uma dissimetria pela diferenciação dessas células, que se intensifica na perimenopausa. A deficiência dos esteroides sexuais (estrogênio e progesterona) aumenta a atividade dos osteoclastos – diminuindo a reabsorção óssea, além de alterar o metabolismo do cálcio por estimular sua absorção intestinal (Molina, 2014).

Diante da importância conhecida dos hormônios sexuais sob o tecido ósseo e a SOP apresentar, como um de seus critérios diagnósticos o hiperandrogenismo, acredita-se que ele seja um fator protetor da massa óssea. Em nossa casuística, a DMO das áreas estudadas foi maior no grupo SOP quando comparadas à do grupo controle. Não houve diferença estatística nos níveis de estrogênio entre os dois grupos por nós estudados, possivelmente por estarem fazendo uso de contraceptivo hormonal.

Existe uma relação positiva entre os níveis fisiológicos de insulina e a massa óssea. Sabe-se que a insulina apresenta um comportamento anabólico: aumenta a proliferação de osteoblastos, a síntese de colágeno e a produção de fosfatase alcalina; inibe os osteoclastos e promove o aumento da captação de

glicose pelos osteoblastos. Conte *et al.*, (2018) mostraram que haveria uma associação positiva entre a resistência insulínica e a densidade mineral óssea, com níveis baixos de hemoglobina glicada, o que estimularia um aumento dos níveis de osteocalcina (Conte *et al.*, 2018). Em nosso estudo, verificamos que não houve diferença estatística entre os dois grupos com relação ao perfil metabólico e glicêmico. É importante ressaltar que todas as participantes estavam em uso de contraceptivo hormonal combinado oral, o que poderia explicar o perfil semelhante.

Em meta-análise recente (Piovezan *et al.*, 2019) os autores encontraram que, em mulheres magras com SOP (IMC < 27 kg/m²), a densidade mineral óssea estava diminuída quando comparada aos controles. O mesmo fenômeno não foi observado em mulheres com IMC superior a 27. Como já assinalamos, em nossa casuística, os grupos foram pareados por idade, peso, IMC e uso corrente de anticoncepcionais hormonais combinados orais. Encontramos maior densidade mineral óssea no fêmur total, no colo do fêmur e na coluna lombar nas pacientes com SOP, cujo IMC médio foi 28,8 em comparação com 26,8 nas mulheres sem SOP.

Classicamente, é sabido que, em mulheres adultas, com idade superior a 18 anos, o uso de anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCO) não teria efeitos deletérios sobre a massa óssea e não aumentaria o risco de fraturas (Decherney, 1996). Na maioria dos estudos foram usadas formulações com 20 a 35 microgramas de etinilestradiol associadas a diferentes progestagênicos (Lopez, 2015). Hoje, sabe-se que as formulações com dose ultra-baixa podem ser interferir na ocorrência do pico de massa óssea em adolescentes (Golden, 2020). Por outro lado, alguns estudos apontam que formulações contendo

etinilestradiol e progestagênios poderiam determinar maior massa óssea na população adulta jovem (Lopez, 2015).

Glintborg *et al.* (2013), em sua revisão, sugeriram que a hiperinsulinemia associada a aumento da massa magra corporal seria um fator preditor de maior densidade mineral óssea nas pacientes com SOP, em comparação aos controles estudados. No nosso estudo, notamos haver aumento da massa magra no tecido visceral e na composição corporal nas pacientes com SOP, com resistência insulínica.

Como se sabe as células ósseas têm receptores para estrogênio e para testosterona, com predomínio da ação androgênica nos osteoblastos e osteócitos (Notelovitz, 2002). Em revisão sobre os efeitos da testosterona na massa óssea, Mohamad *et al.* (2016) verificaram que a atividade dos osteoblastos é estimulada e suprime a sua apoptose. Já os osteoclastos, apresentam inibição da reabsorção óssea, sugerem que os níveis de testosterona estão associados diretamente a maior densidade mineral óssea de quadril, coluna lombar e rádio distal. Nossa casuística observamos maior densidade mineral óssea em todas as áreas estudadas (coluna lombar, fêmur total e colo do fêmur) nas pacientes com SOP, as quais apresentavam níveis de testosterona maiores.

Segundo Notelovitz (2002), os níveis de androgênios estão diretamente relacionados com a massa magra. Níveis de testosterona livre foram associados positivamente com incremento da massa magra em pacientes com SOP (Douchi *et al.*, 2001; Yanazume *et al.*, 2010). Em nosso estudo também, houve aumento da massa magra nas pacientes com SOP, comparadas ao grupo controle.

Mais recentemente, vem se observando a importância da vitamina D em diversos aspectos fisiológicos da saúde da mulher. Estimula a diferenciação e o desenvolvimento das células da granulosa humana e influencia a maturação folicular, por meio do Hormônio Anti- Mülleriano (AMH), regulando o FSH (Di Bari *et al.*, 2021).

A deficiência de vitamina D é comum nas pacientes com SOP, podendo ocorrer em 67-85% dos casos. Essa diminuição está relacionada à irregularidade menstrual, anovulação, infertilidade, hirsutismo, hiperandrogenismo, obesidade, resistência insulínica e elevado risco cardiovascular (Krishnan; Muthusami, 2017). Em nossa casuística detectamos níveis menores de vitamina D no grupo SOP.

Em meta-análise que reuniu 10 ensaios clínicos randomizados, Wang *et al.* (2020), evidenciaram melhora no perfil glicêmico das pacientes com SOP que tiveram os níveis de vitamina D corrigidos. No presente estudo, os níveis de vitamina D eram menores nas participantes com SOP e resistência insulínica.

Baseados nos nossos resultados, podemos afirmar que as pacientes com SOP apresentaram DMO da coluna e do fêmur (colo e total) significativamente maior que as mulheres sem a síndrome.

Em virtude das controvérsias, ainda existentes, são necessários mais estudos para esclarecer a relação entre a massa óssea e as características clínicas hormonais e metabólicas da SOP, afecção tão prevalente na menacme

Estes achados enfatizam a grande responsabilidade do ginecologista, juntamente com uma equipe multidisciplinar, ao abordar e estabelecer a conduta a ser tomada em uma paciente com Síndrome dos Ovários Policísticos. Reforça-se a necessidade de avaliação completa, com orientações em mudanças no

estilo de vida e hábitos, atividade física, reposição de vitaminas e correção do padrão menstrual, das desordens hormonais e das alterações metabólicas eventualmente presentes.

6 CONCLUSÕES

As pacientes com SOP tiveram DMO significativamente maior na coluna lombar, no colo do fêmur e no fêmur total, em comparação com os controles.

Registramos maiores níveis de PTH e menores taxas de vitamina D nas pacientes com SOP.

Verificamos haver correlação positiva e significativa entre hiperandrogenismo, resistência insulínica e DMO nas mulheres com SOP.

As pacientes com SOP e hiperandrogenismo tiveram maior massa magra.

7 ANEXOS

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – **Avaliação da Massa Óssea e da Distribuição corporal de mulheres com Síndrome de Ovário Policístico.**

Pesquisador principal – **Caroline Panone Lopes**

Pesquisador Responsável - **Edmund Chada Baracat**

Pesquisador Associado - **Gustavo Arantes Rosa Maciel**

Departamento/Instituto - Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/ICHC.

A senhora está sendo convidada a participar voluntariamente, de um estudo que será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, que será composto por dois grupos de mulheres: um grupo com a Síndrome de Ovários Policísticos; e um segundo grupo de mulheres com menstruações regulares e sem a Síndrome de Ovários Policísticos. Existem muitas dúvidas sobre a saúde dos ossos das mulheres que têm a Síndrome de Ovários Policísticos, por isso a senhora está sendo convidada a participar dessa pesquisa.

É importante que a senhora leia e compreenda todos os procedimentos e certifique-se que todas as suas perguntas foram respondidas antes de assinar este documento.

DESCRIÇÃO DOS OBJETIVOS DO ESTUDO

Durante seu atendimento, a senhora passará em consulta e deverá conversar com os médicos sobre todas as doenças atuais e tratamentos aos quais a senhora fez ou está fazendo.

Além disso, serão coletados com material esterilizado sangue do braço (6 tubos, de cerca de 5 ml ou 1 colher de sopa). Isso pode gerar um pequeno desconforto da picada da agulha e o local pode, às vezes ficar um pouco dolorido ou mesmo arroxeadado. As amostras de soro e sangue total serão avaliadas no biorrepositório do Laboratório de Ginecologia Estrutural e Molecular – LIM-58. Além disso, serão feitos dois exames de imagem: um, chamado densitometria óssea (DO) e outro chamado microtomografia computadorizada do osso. No primeiro, a senhora ficará deitada numa mesa de um aparelho e passará um ‘arco’ sobre o seu corpo que fará o exame. Não há necessidade de entrar dentro do aparelho porque ele é aberto. Ele emite pequenas doses de radiação (semelhante ao raio X) e isso não irá prejudicá-la ou causar dor ou desconforto. O segundo exame é feito com a senhora em posição sentada e será feito o exame também por um tipo especial de raio X. Os dados coletados serão confidenciais e apenas utilizados para a pesquisa.

Não haverá benefícios diretos às pacientes envolvidas. No entanto, caso o estudo descubra que a senhora tem massa óssea com algum problema, é possível orientá-la e tentar corrigir o problema.

Não é esperado que sua participação neste estudo acarrete em problemas de saúde para a senhora. Entretanto, caso algum problema médico decorra diretamente de sua participação na pesquisa, é garantido a senhora tratamento para todos estes problemas médicos, bem como a solicitação de indenização por eventuais danos decorrentes da participação na pesquisa.

A senhora terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra. Caroline Panone Lopes, que conta com o apoio do Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel, que podem ser encontrados à Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 Instituto Central do Hospital das Clínicas 10º andar – São Paulo, CEP:05403-000 Telefone: 55-11-2661-7621. Se a senhora tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em

Pesquisa (CapPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel: 2661-7585 ou pelo e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Não serão cobrados custos dos participantes em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

Sua participação no estudo é totalmente voluntária e a senhora poderá interrompê-la a qualquer momento. Sua decisão de não participar ou de se retirar do estudo, não prejudicará nem afetará seu atendimento médico, atual ou futuro, nesta Instituição.

Entretanto, se decidir não participar mais, a senhora deverá notificar imediatamente o médico do grupo que conduz seu atendimento. Isto é para sua própria segurança.

A senhora deverá compreender também que sua participação poderá ser encerrada, pelo médico responsável pelo atendimento, a qualquer tempo, se ele julgar ser o melhor para a senhora. A senhora também será informado de toda e qualquer novo fato que possa influenciar a sua intenção de continuar ou não a participar deste estudo.

Após ler o presente documento, declaro que fui suficientemente informado a respeito do estudo “**Avaliação da Massa Óssea e da Distribuição corporal de mulheres com Síndrome de Ovário Policístico**”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Caroline Panone Lopes sobre a minha decisão em participar nesse estudo.

Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/representante
legal

Data / /

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO :M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO

.....Nº.....APTO:

BAIRRO.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

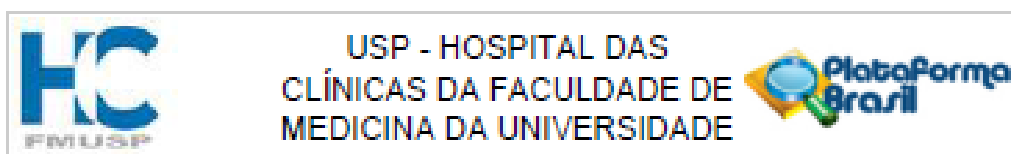
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....

BAIRRO:.....CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

Anexo B – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da Massa Óssea e da Distribuição corporal de mulheres com Síndrome de Ovario Policístico.

Pesquisador: Edmund Chada Baracat

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 87110118.3.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.624.510

Apresentação do Projeto:

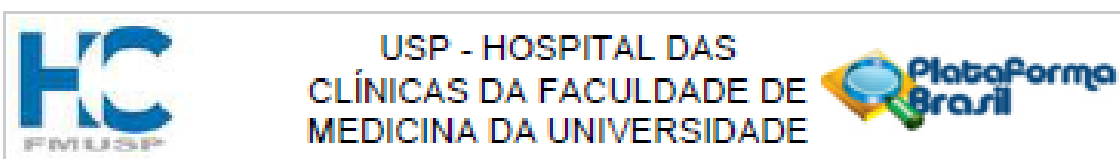
Tanto os androgênios, como a Insulina, têm participação importante no metabolismo ósseo. Esses dois hormônios têm papéis relevantes na SOP (Síndrome dos Ovarios Policísticos). A pergunta principal desse estudo qual é o perfil de massa e microestrutura óssea nas pacientes com SOP comparada com as controles. O problema estudado será a relação entre densidade mineral óssea e as alterações hormonais características desta síndrome clínica em pacientes usuárias ou não de contraceptivos orais.

Tal projeto tem o potencial de beneficiar a população que possui diagnóstico de SOP, onde a pesquisa será o enfoque, no intuito de aumentar o nível de informação dos profissionais da área da saúde com relação à densidade mineral óssea e a composição corporal das mesmas. Tais efeitos podem chamar a atenção destes profissionais e dos pacientes a fim de aumentar os cuidados durante o tratamento, evitando afeções ósseas. Os variáveis numéricas serão avaliados pelas médias e desvios – padrões. A correlação entre as variáveis será feita através de análise de regressão logística

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a saúde óssea e a composição corporal das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos e compará-los às de mulheres sem a síndrome.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5ª andar
Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: ceppeq.edm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.624.510

Objetivo Secundário: Avaliar a densidade mineral óssea das pacientes com SOP por meio de absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA). Avaliar a microarquitetura e resistência óssea das pacientes com SOP por meio de tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT). Estudar os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo nas pacientes com SOP. Especificamente, pro-peptídeo amino-terminal do colágeno tipo I (P1NP), telo-peptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX), paratormônio íntegro (PTH), esclerostina (SOST) e 25- hidroxivitamina D (25OHD). Verificar a composição corporal das pacientes com SOP por meio de absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA). Investigar a relação entre a estrutura e o metabolismo ósseo e os achados clínicos, laboratoriais e metabólicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Coleta de sangue: desconforto da punção e hematoma esporádico. Microtomografia computadorizada do osso e Densitometria óssea: doses de radiação - níveis não prejudiciais à saúde.
Benefícios: Não haverá benefícios diretos às pacientes envolvidas. O estudo, porém, poderá mostrar eventual diminuição da massa óssea sendo possível orientar e tentar corrigir o problema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um estudo de pós-graduação(mestrado) que visa a avaliação da estrutura óssea e a composição corporal das pacientes com Síndrome de Ovario Policístico e Investigar a relação destas com os achados clínicos, laboratoriais e metabólicos da síndrome.

A estratégia metodológica deste trabalho consiste em selecionar 200 pacientes (100 pacientes com SOP usuárias de contraceptivos e 100 pacientes controle usuárias de contraceptivos sem SOP) e avaliar a composição corporal através de dosagens hormonais, densitometria óssea e microCT (tomografia computadorizada).

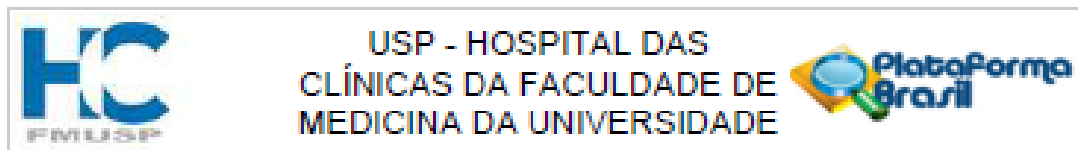
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Relacionados abaixo, os documentos estão de acordo com a RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012, TCLE - simples e clara.

Recomendações:

Considerando as questões de ordem ética as recomendações neste momento é apresentação do resumo final do trabalho com desfecho alcançado.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: ceppeiq.edm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.624.510

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem lista de pendências e necessidade de adequações no momento.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

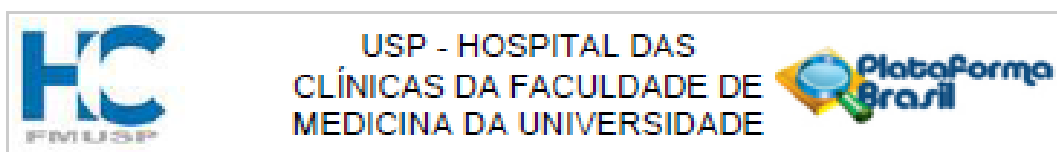
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1044336.pdf	05/04/2018 13:10:23		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_revisado.doc	05/04/2018 13:09:26	Edmund Chada Baracat	Acelto
Outros	custos_projeto.pdf	05/04/2018 13:08:36	Edmund Chada Baracat	Acelto
Outros	compromisso_mestrdo.pdf	05/04/2018 13:08:10	Edmund Chada Baracat	Acelto
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	28/03/2018 13:55:29	Edmund Chada Baracat	Acelto
Outros	cadastro_on_line_cometo.pdf	26/03/2018 11:12:18	Edmund Chada Baracat	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final.doc	15/02/2018 09:35:03	Edmund Chada Baracat	Acelto
Outros	aprovacao_cep.pdf	15/02/2018 09:14:55	Edmund Chada Baracat	Acelto
Outros	Anuenda_LIM_58.doc	30/11/2017 09:43:39	Edmund Chada Baracat	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7565 Fax: (11)2661-7565 E-mail: ceppeq.edm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.024.510

Não

SAO PAULO, 26 de Abril de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

ANEXO C - Dados de Anamnese e Exames Físico Geral e Ginecológico**Caso ____ / 100**

Nome: _____ RGHC: _____

Data de Nascimento: __/__/____ Estado Civil: _____

Contato: () _____ / _____

Nacionalidade: _____ Etnia: () Branco () Pardo () Negro

Renda familiar: _____ Escolaridade: _____

História Médica Progressiva:

Menarca: __ anos Sexarca: __ anos Paridade: __G__P(__PN__PC)__Ab

Uso de contraceptivo no passado: () Não () Sim. Tempo: __anos. Qual (is)?

Tabagismo: () Não () Sim __ anos Cirurgias: _____

Comorbidades _____

Atividade física: () Não () Sim Qual? _____

Frequência _____ Tempo _____

História Familiar

() DM () HAS () Osteoporose () SOP

Fenótipo SOP

() Hiperandrogenismo + Distúrbio Menstrual + Ovário Policístico

() Hiperandrogenismo + Distúrbio Menstrual

() Hiperandrogenismo + Ovário Policístico

() Distúrbio Menstrual + Ovário Policístico

Distúrbios Metabólicos

IG Síndrome Metabólica RI Obesidade DM – Início em _____ anos

Dislipidemia

Exame Físico

Peso ____ Kg Altura ____ cm IMC ____ CA ____ cm CQ ____ cm

Acantose Nigricans: Não Sim.

Alopécia: Não Sim.

Acne: Não Sim. Hirsutismo: Não Sim. Score total: ____

Buço:	Dorso:
Mento:	Braço:
Tórax:	Nádegas:
Linha Supra:	Coxas:
Linha Infra:	Score:

Medicações em uso atual: tempo de uso / nos últimos seis meses

Contraceptivo Hormonal Combinado com pausa

Contraceptivo Hormonal Combinado contínuo

Contraceptivo Hormonal Isolado Nome comercial: _____

	Dose
Estrogênio	
Progestágeno	

Espironolactona - Dose _____ mg/dia

Metformina – Dose _____ mg - _____ vezes/dia

Ciproterona 50 mg + _____

Citrato de Clomifeno

Exames:

1. Densitometria Óssea

Data: __/__/____

	BMD	Z-score	T-score
Coluna Lombar (L1-L2)			
Coluna Lombar (L2-L3)			
Coluna Lombar (L3-L4)			
Coluna Lombar (L1-L4)			
Fêmur Colo			
Fêmur Total			

Máquina utilizada: () Hologic () GE

2. Composição corporal por DXA

Data: __/__/____

3. Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução

Data: __/__/____

4. USG TV

Data: __/__/____

Útero: __X__X__ - volume: __ cm³ Miométrio: () homogêneo () heterogêneo

Endométrio () homogêneo () heterogêneo Espessura endometrial: _____

Ovário direito: ____ cm³ () aspecto policísticoOvário esquerdo: ____ cm³ () aspecto policístico

5. Laboratoriais

CTX ____ Vit D ____ P1NP ____ Esclerostina (SOST) ____ PTH ____ Hb1Ac ____

FA ____ Ca iônico ____ Ca total ____ Fósforo ____ GGT ____ TGO ____ TGP ____

Creatinina ____ Acido úrico ____ TSH ____ T4L ____ TT ____ TL ____

Prolactina ____ ACTH ____ FSH ____ LH ____ 17OHP ____ SHBG ____ E2 ____

SDHEA ____ A0 ____ Colesterol Total ____ LDL ____ HDL ____ Triglicerideos ____

	0'	30'	60'	90'	120'	180'
Glicose						
Insulina						

ANEXO D - Dados de Anamnese e Exames Físico Geral e Ginecológico**Controle**____/ 100**Nome:** _____ **RGHC:** _____**Data de Nascimento:** __/__/____ **Estado Civil:** _____**Contato:** () _____ / _____**Nacionalidade:** _____ **Etnia:** () Branco () Pardo () Negro**Renda familiar:** _____ **Escolaridade:** _____**História Médica Progressiva:****Menarca:**__ anos **Sexarca:** __ anos **Paridade:** __G__P(__PN__PC)__Ab**Uso de contraceptivo no passado:** () Não () Sim. Tempo: __anos. Qual (is)?
_____**Tabagismo:** () Não () Sim __ anos **Cirurgias:** _____**Comorbidades** _____**Atividade física:** () Não () Sim Qual? _____

Frequência _____ Tempo _____

História Familiar

() DM () HAS () Osteoporose () SOP

Distúrbios Metabólicos

() IG () Síndrome Metabólica () RI () Obesidade () DM – Início em _____ anos

() Dislipidemia

Exame Físico

Peso ____Kg **Altura** ____cm **IMC** ____ **CA** ____cm **CQ** ____cm

Acantose Nigricans:() Não () Sim.

Alopécia: () Não () Sim.

Acne: () Não () Sim. **Hirsutismo:** () Não () Sim. **Score total:** ____

Buço:	Dorso:
Mento:	Braço:
Tórax:	Nádegas:
Linha Supra:	Coxas:
Linha Infra:	Score:

Medicações em uso atual: tempo de uso / nos últimos seis meses

() Contraceptivo Hormonal Combinado com pausa

() Contraceptivo Hormonal Combinado contínuo

() Contraceptivo Hormonal Isolado Nome comercial: _____

	Dose
Estrogênio	
Progestágeno	

() Espironolactona - Dose ____mg/dia

() Metformina – Dose ____mg - ____ vezes/dia

() Ciproterona 50 mg + _____

() Citrato de Clomifeno

Exames:

6. Densitometria Óssea

Data: __/__/____

	BMD	Z-score	T-score
Coluna Lombar (L1-L2)			
Coluna Lombar (L2-L3)			
Coluna Lombar (L3-L4)			
Coluna Lombar (L1-L4)			
Fêmur Colo			
Fêmur Total			

Máquina utilizada: () Hologic () GE

7. Composição corporal por DXA

Data: __/__/____

8. Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução

Data: __/__/____

9. USG TV

Data: __/__/____

Útero: __X__X__ - volume: __ cm³ Miométrio: () homogêneo () heterogêneo

Endométrio () homogêneo () heterogêneo Espessura endometrial: _____

Ovário direito: _____ cm³ () aspecto policísticoOvário esquerdo: _____ cm³ () aspecto policístico

10. Laboratoriais

CTX ____ Vit D ____ P1NP ____ Esclerostina (SOST) ____ PTH ____ Hb1Ac _____

FA ____ Ca iônico ____ Ca total ____ Fósforo ____ GGT ____ TGO ____ TGP ____

Creatinina ____ Acido úrico ____ TSH ____ T4L ____ TT ____ TL ____

Prolactina ____ ACTH ____ FSH ____ LH ____ 17OHP ____ SHBG ____ E2 ____

SDHEA ____ A0 ____ Colesterol Total ____ LDL ____ HDL ____ Triglicerideos ____

	0'	30'	60'	90'	120'	180'
Glicose						
Insulina						

Anexo E - Exames laboratoriais e métodos de análise

	Método
FSH	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: 1,7-21,5 IU/L
LH	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: 1- 95,6 IU/L
Prolactina	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: 4,2- 24,2 ng/mL
TSH	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: 0,45-4,5µIU/mL
T4 Livre	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: 0,93-1,70ng/dL
SDHEA	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: 339-4070 ng/mL
17-OHP	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem Valor de Referência: 0,86-1,10 ng/mL
Androstenediona	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem Valor de Referência: 0,25-2,20 ng/mL
Testosterona total	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: < 52 ng/dL
Testosterona livre	Cálculo baseado na testosterona Total e SHBG Valor de Referência: 2,4-37 ng/dL
SHBG	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: 32,4-128 ng/mL
Estradiol	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: até 498 pg/mL
Glicemia de Jejum	Hexoquinase Valor de Referência: 70-99mg/dL
Insulina de Jejum	Eletroquimioluminescência (ELECSYS® Roche) Valor de Referência: 2,6 a 24,9 µU/mL
Hemoglobina Glicada	Cromatografia líquida de alta eficiência Valor de Referência: 5,7-6,4% (intolerância a glicose)
25OH vitamina D	Quimioimunoensaio Valor de Referência: 30-100 ng/mL
Colesterol Total	Ensaio enzimático colorimétrico automatizado Valor de Referência: até 200 mg/dL
Colesterol LDL	Ensaio cinético automatizado Valor de Referência: até 100 mg/dL
Colesterol HDL	Ensaio enzimático colorimétrico automatizado Valor de Referência: ≥50 mg/dL
Colesterol VLDL	Ensaio cinético automatizado Valor de Referência: <30mg/dL
Triglicerídeos	Ensaio enzimático colorimétrico automatizado Valor de Referência: ≤150mg/dL

TGO	Ensaio cinético automatizado Valor de Referência: Inferior a 31 U/L
TGP	Ensaio cinético automatizado Valor de Referência: Inferior a 31 U/L
FA	Ensaio cinético colorimétrico Valor de Referência: 35-104u/l
Cálcio total	Ensaio 5-nitro-5'-metil-BAPTA Valor de Referência: 8,4 a 10,2 mg/dL
Cálcio iônico	Ensaio eletrodo íon sensível Valor de Referência: 4,49 a 5,29mg/dL
CTX	Ensaio eletroquimioluminiscência CO Valor de Referência: até 0,57ng/dL
P1NP	Ensaio eletroquimioluminiscência CO Valor de Referência: até 15,1 a 58,6 ng/dL
iPTH	Ensaio Eletroquimioluminométrico Valor de Referência: 15 a 65pg/mL
PTH	Ensaio Eletroquimioluminométrico Valor de Referência: 15 a 65pg/mL
FOSFATASE ALCALINA FRAÇÃO ÓSSEA	Ensaio imunométrico quimioluminescente Valor de Referência: 4,9 a 26,6 ug/L.

FSH: Hormônio Folículo Estimulante; LH: Hormônio Luteinizante; TSH: Hormônio Tireoestimulante; T4 Livre: Tiroxina Livre; SDHEA: Sulfato de Deidroepiandrosterona; 17-OHP: 17 α -hidroxiprogesterona; SHBG: Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais; 25 OH vitamina D: 25-hidroxivitaminaD; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade; TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética; TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica; FA: Fosfatase Alcalina; CTX: Telo-peptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I ; P1NP:Pró-peptídeo amino-terminal do colágeno tipo I; iPTH: Paratormônio intacto; PTH:

8 REFERÊNCIAS

Bruce MK, Bruce AS. Berne and Levy Physiology. Elsevier. 2018;6(39):701-710.

Bonny AE, Secic M, Cromer BA. Relationship between Weight and Bone Mineral Density in Adolescents on Hormonal Contraception. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2011;24(1):35–38.

Brassard M, Ainmelk Y, Baillargeon JP. Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(5):1163–1192.

Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, et al. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11(122).

Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetologica*. 2018;55(4):305–314.

Daan NMP, Louwers YV, Koster MPH, Eijkemans MJC, De Rijke YB, Lentjes EWG, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: Who is really at risk? *Fertility and Sterility*. 2014;102(5):1444-1451.

Deeks AA, Gibson-Helm ME, Teede HJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: A comprehensive investigation. *Fertility and Sterility*. 2010;93(7):2421–2423.

Di Bari F, Catalano A, Bellone F, Martino G, Benvenga S. Vitamin D, bone metabolism, and fracture risk in polycystic ovary syndrome. *Metabolites*. 2021;11(2):1–14.

Dokras A. Cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):773–776.

Douchi T, Oki T, Yamasaki H, Kuwahata R, Nakae M, Nagata Y. Relationship of

androgens to muscle size and bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2001;98(3):445–449.

Eden JA, Jones J, Carter GD, Alagband-Zadeh J. A Comparison of Follicular Fluid Levels of Insulin-Like Growth Factor-1 in Normal Dominant and Cohort Follicles, Polycystic and Multicystic Ovaries. *Clinical Endocrinology*. 1988;29(3):327–336.

Elkazaz AY, Salama K. The effect of oral contraceptive different patterns of use on circulating IGF-1 and bone mineral density in healthy premenopausal women. *Endocrine*. 2014;48(1):272–278.

Fontes TMP, Araújo LFB, Soares PRG. Osteoporose no climatério I: epidemiologia, definição, rastreamento e diagnóstico. *Femina*. 2012;40(2):109-116.

Fontes TMP, Araújo LFB, Soares PRG. Osteoporose no climatério: prevenção e tratamento. *Femina*. 2012; 40(4):217-233.

Frtiz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. In: Anovulation and the Polycystic Ovary. Rio de Janeiro: Revinter. 2015;(8):507-543.

Fuller H, Fuller R, Pereira RMR. High resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of morphological and mechanical bone parameters. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015;55(4):352–362.

Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado LEFPL, Queiroz EC, Tambascia MA. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53(2):281–287.

Glintborg D, Hermann AP, Andersen M. Bone mineral density and vitamin D in PCOS and hirsutism. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2013; 8(5):449–459.

Good C, Tulchinsky M, Mauger D, Demers LM, Legro RS. Bone mineral density

and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 1999;72(1):21–25.

Kalyan S, Patel, MS, Kingwell E, Côté HCF, Liu D, Prior JC. Competing factors link to bone health in polycystic ovary syndrome: Chronic low-grade inflammation takes a toll. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1–8.

Kanis JA. Osteoporosis III: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929–1936.

Karadag C, Yoldemir T, Yavuz DG. Determinans os low bone mineral density in premenopausal polycystic ovary syndrome patients. *Gynecological Endocrinology*. 2016;33(3):1-4.

Kim JY, Tfayli H, Michaliszyn SF, Lee S, Arslanian S. Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016;105(6):1603–1611.

Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2001;16(6):1255–1260.

Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and fat distribution patterns in young infertile women. *Fertility and Sterility*. 2004;81(3):539–544.

Krishnan A, Muthusami S. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2017;232(2):99–113.

Legro RS, Arslanian AS, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(12):4565–4592.

Linde JS, Hygum K, Langdahl BL. Skeletal Fragility in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinology and Metabolism*. 2018;33(3):339–351.

Lingaiah S, Morin-Papunen L, Piltonen T, Puurunen J, Sundström-Poromaa I, Stener-Victorin E. Bone markers in polycystic ovary syndrome: A multicentre study. *Clinical Endocrinology*. 2017;87(6):673–679.

Macut D, Bjekic-Macut J, Rahelic D, Doknic M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;130:163–170.

Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2014;58(5):411–433.

Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception*. 2006;73(5):445–469.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419.

Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(1):1–5.

Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. Clinical Interventions in Aging Dovepress A concise review of testosterone and bone health. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;11:1317–1324.

Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. 2011 FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2011;113(1):3–13.

Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(40):208–219.

Nishiyama KK, Shane E. Clinical Imaging of Bone Microarchitecture with HR-pQCT. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(2):147–155

Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertility and Sterility.* 2002;77(4):34–41.

Piovezan JM, Premaor MO, Comim FV. Negative impact of polycystic ovary syndrome on bone health: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 2019;25(5):634–646.

Polatti F, Perotti F, Filippa N, GALLINA, D.; NAPPI, R. E. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception.* 1995;51(4):221–224.

Raskin DBF, Pinto-Neto AM, Paiva LHSC, RAskin A, Martinez EZ. Fatores Associados à Obesidade e ao Padrão Andróide de Distribuição da Gordura Corporal em Mulheres Climatéricas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2000;22(7):435–441.

Schmidt J, Dahlgren E, Brannstrom M, Landin-Wilhelmsen K. Body composition, bone mineral density and fractures in late postmenopausal women with polycystic ovary syndrome - A long-term follow-up study. *Clinical Endocrinology.* 2012;77(2):207–214.

Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: New insights into sweet bones. *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2016;4(2):159–173.

Shevroja E, Lamy O, Hevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, Koromani F, et al. Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *Journal of Clinical Densitometry.* 2017;20(3):334–345.

Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertility and Sterility.* 2007;88(5):1389–1395.

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1935;29(2):181–191.

Wang L, Wen X, Ly S, Tian S, Jiang Y, Yang X. Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*. 2020;10:1–10.

Wender COM, Fernandes CE. Climatério e Menopausa. Elsevier. 2019; 1(9):121-145.

Yazanume Y, Kawamura Y, Kuwahata A, Yonehara Y, Matsuo T, Iwamoto I, et al. Difference in non-weight-bearing effects on bone mineral density between trunk and peripheral fat mass in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2010;36(2):352–356.

Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*. 2009;16(1):51–64.

TRABALHOS REALIZADOS DURANTE A PÓS-GRADUAÇÃO

ARTIGOS PUBLICADOS

- **Prevalence of Metabolic Disturbances Among Women with Polycystic Ovary Syndrome in Different Regions of Brazil.** Giovana De Nardo Maffazioli, **Caroline Panone Lopes**, Vanessa Heinrich-Oliveira, Rogerio A Lobo, Sylvia Hayashida, Jose Maria Soares, Gustavo Arantes Rosa Maciel, Edmund Chada Baracat. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020; 151(3):383-91.

APRESENTAÇÃO DE PÔSTERES

- **Variation of Antimullerian Hormone (AMH) Measurements and Its Impact on Prescription and Predicted Response in Controlled Ovarian Stimulation.** G. Maciel, G. Maffazioli, V. Heinrich, **C. Lopes**, R. P. Biscolla, J. De Sa, C. Ferrer, J. Vieira, E. Baracat. *36 Annual Meeting of the ESHRE, nos dias 5 a 8 de Julho de 2020, Congresso realizado online devido à pandemia.*
- **Variação entre coletas do hormônio anti-mulleriano (AMH) e seu impacto na conduta e prognóstico em reprodução humana assistida**". Giovana De Nardo Maffazioli, Vanessa Heinrich Barbosa de Oliveira, **Caroline Panone Lopes**, Rosa Paula Biscolla, Jose de Sa, Claudia Maria Ferrer, Edmund Chada Baracat, Gustavo Arantes Rosa Maciel. *58 Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, nos dias 13 a 16 de novembro de 2019, Porto Alegre, Brasil.*

- **Differences in Clinical Manifestations Between Lean and Overweight/Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome in Brazil.** Giovana De Nardo Maffazioli, **Caroline Panone Lopes**, Vanessa Heinrich-Oliveira, Sylvia Hayashida, Jose Maria Soares Jr., Rogerio Lobo, Edmund C Baracat, Gustavo A R Maciel. *17 Androgen Excess & PCOS Society Annual Meeting, nos dias 7 a 9 de novembro de 201, Foz do Iguaçu, Brasil.*
- **Metabolic Impairments Across Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in Brazil.** Maffazioli GD, **Lopes CP**, Azevedo RS, Hayashida S, Marcondes RR, Iahn-Aun M, Soares Jr JM, Maciel GAR, Baracat EC. *Androgen Excess & PCOS Society, Estocolmo, Suecia, 2018.*
- **Características Clínicas e Hormonais de Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos Metabolicamente Saudáveis.** Giovana De Nardo Maffazioli, **Caroline Panone Lopes**, Marina Iahn Aun, Edmund Chada Baracat, Gustavo Arantes Rosa Maciel. *XXIII Congresso Paulista de Ginecologia e Obstetrícia (SOGESP), em São Paulo, 2018.*
- **Danos Metabólicos Entre os Fenótipos da Síndrome dos Ovários Policísticos.** **Caroline Panone Lopes**, Giovana De Nardo Maffazioli, Raymundo Soares Azevedo, Marina Iahn Aun, Edmund Chada Baracat, Gustavo Arantes Rosa Maciel. *XXIII Congresso Paulista de Ginecologia e Obstetrícia (SOGESP), em São Paulo, 2018.*
- **A Case of 46, XY, Gonadal Dysgenesis with Remaining Epididymis Mimicking Ovotesticular Disorder of Sexual Development** Ferreira Filho E,

Maffazioli G, **Lopes C**, Aun M, Hayashida S, Baracat E, Maciel G. *The 18th World Congress of Gynecological Endocrinology* em Florenca, Italia, 2018.

APRESENTACOES ORAIS

• **Variação entre coletas do hormônio anti-mulleriano (AMH) e seu impacto na conduta e prognóstico em reprodução humana assistida**". Giovana De Nardo Maffazioli, Vanessa Heinrich Barbosa de Oliveira, **Caroline Panone Lopes**, Rosa Paula Biscolla, Jose de Sa, Claudia Maria Ferrer, Edmund Chada Baracat, Gustavo Arantes Rosa Maciel. *29 Jornada do Conhecimento do Laboratório Fleury, no dia 10 de outubro de 2019, São Paulo, Brasil.*