

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Cássia dos Santos Wippel

**HIRSUTISMO AUTORREPORTADO E COMORBIDADES NA  
PÓS-MENOPAUSA**

Santa Maria, RS

2017

**Cássia dos Santos Wippel**

**HIRSUTISMO AUTORREPORTADO E COMORBIDADES NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Vasconcellos Comim  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Melissa Orlandim Premaor

Santa Maria, RS  
2017

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

dos Santos Wippel, Cássia  
HIRSUTISMO AUTORREPORTADO E COMORBIDADES NA PÓS-  
MENOPAUSA / Cássia dos Santos Wippel.- 2017.  
46 p.; 30 cm

Orientador: Fábio Vasconcellos Comim  
Coorientadora: Melissa Orlandim Premaor  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2017

1. Hirsutismo 2. Síndrome dos Ovários Policísticos 3.  
Menopausa 4. Comorbidades I. Vasconcellos Comim, Fábio  
II. Orlandim Premaor, Melissa III. Título.

**Cássia dos Santos Wippel**

**HIRSUTISMO AUTORREPORTADO E COMORBIDADES NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

**Aprovada em 13 de janeiro de 2017:**

Fábio Vasconcellos Comim, Dr. (UFSM)  
(Presidente/Orientador)

Melissa Orlandim Premaor, Dr.<sup>a</sup>. (UFSM)  
(Coorientadora)

Monique Tomazele Rovani, Dra. (UFPEL)

Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta, Dr. (UFSM)

José Antônio Mainardi de Carvalho, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS  
2017

## **DEDICATÓRIA**

A todos que tornaram possível esse trabalho.  
Meus pais que sempre incentivaram a cultura e educação, meus mestres que instigaram a curiosidade pelo saber mais, equipe da coleta de dados pelo comprometimento e às pacientes participantes, sem as quais nada teria sentido. E um agradecimento especial ao meu orientador Prof. Dr. Fábio Vasconcellos Comim pelo suporte e dedicação.

## EPÍGRAFE

“Livros não mudam o mundo,  
Quem muda o mundo são as pessoas.  
Os livros mudam as pessoas.”

(Mário Quintana)

## RESUMO

### HIRSUTISMO AUTORREPORTADO E COMORBIDADES NA PÓS-MENOPAUSA

AUTORA: Cássia dos Santos Wippel

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fábio Vasconcellos Comim

Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a desordem metabólica mais frequente na população feminina, acomete 10% das mulheres em idade fértil e cuja fisiopatologia, apesar de não ser completamente conhecida, associa-se a resistência à insulina, hiperandrogenismo e alteração das gonadotropinas. O diagnóstico é de exclusão e dificultado devido aos múltiplos fenótipos encontrados, sendo fundamental a presença de disfunção menstrual e alteração dos níveis de androgênios. O hirsutismo, pilificação aumentada em áreas andrógeno-dependentes, é queixa frequente e correlaciona-se a SOP em até 95% dos casos. Mulheres portadoras de SOP tem maior risco para desenvolver síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Essas comorbidades costumam manifestar-se com o envelhecimento e inexistem diretrizes para diagnosticar SOP após a menopausa. Devido a isso, tentamos comprovar a hipótese de que a história de hirsutismo e/ou oligomenorreia autorrelatada na menacme influencia no cálculo do risco para comorbidades após a menopausa (diabetes *mellitus* tipo 2, asma, bronquite crônica ou enfisema, osteoartrite, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, angina ou infarto do miocárdio, esclerose múltipla, neoplasia e doença de Parkinson). Esse estudo transversal investigou mulheres (1057) com pelo menos 55 anos, na pós-menopausa, sem déficit cognitivo e/ou dificuldade de comunicação que foram atendidas em serviços de atenção primária de um município do sul de Brasil durante o período de 24 meses, através de um questionário estruturado que coletou dados autorrelatados da presença de comorbidades, história reprodutiva e queixa de hirsutismo na menacme. Identificou-se prevalência de comorbidades significativamente maior nas mulheres com história de hirsutismo e/ou oligomenorreia [OR = 1,6 (95% IC 1,1-2,4),  $p = 0,002$ ] ou hirsutismo isolado [OR 2,0 (IC 95% 1,3-3,2),  $P = 0,004$ ]. Assim como a prevalência de acidente vascular cerebral, angina ou infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e osteoartrite foram significativamente maiores ( $p < 0,03$ ). Portanto, a presença de hirsutismo e oligomenorreia na menacme são fatores de risco para comorbidades, principalmente cardiovasculares, essas alterações são possivelmente associadas a presença de SOP, por isso seu correto diagnóstico na menacme poderia evitar a redução da qualidade de vida na senectude.

**Palavras-chave:** Hirsutismo. Síndrome dos Ovários Policísticos. Menopausa. Comorbidades.

## ABSTRACT

### SELF-REPORTED HIRSUTISM AND COMORBIDITIES IN THE POST-MENOPAUSE

AUTHOR: Cássia dos Santos Wippel

SUPERVISOR: Prof. Dr. Fábio Vasconcellos Comim

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is the most frequent metabolic disorder in the female population. It affects 10% of women of childbearing age, and its pathophysiology, although not completely known, is associated with insulin resistance, hyperandrogenism and gonadotropin alteration. The diagnosis is of exclusion and is difficult due to the multiple phenotypes found, being fundamental the presence of menstrual dysfunction and alteration of the levels of androgens. Hirsutism, increased pilification in androgen-dependent areas, is a frequent complaint and correlates with PCOS in up to 95% of cases. Women with PCOS are at greater risk for developing metabolic syndrome and cardiovascular disease. These comorbidities usually manifest with aging and there are no guidelines for diagnosing PCOS after menopause. Because of this, we have attempted to prove the hypothesis that the history of self-reported hirsutism and / or oligomenorrhea influences the calculation of risk for comorbidities after menopause (type 2 diabetes mellitus, asthma, chronic bronchitis or emphysema, osteoarthritis, stroke, Heart failure, angina or myocardial infarction, multiple sclerosis, neoplasia, and Parkinson's disease). This cross-sectional study investigated women (1057) with at least 55 years of age, post-menopausal, with no cognitive deficit and / or communication difficulty who were seen in primary care services in a municipality in the south of Brazil during the 24-month period, Through a structured questionnaire that collected self-reported data on the presence of comorbidities, reproductive history and complaint of hirsutism in menacme. A significantly higher prevalence of comorbidities was found in women with a history of hirsutism and / or oligomenorrhea [OR = 1.6 (95% CI 1.1-2.4), or = hirsutism [OR 2.0 95% CI 1.3-3.2), P = 0.004]. As well as the prevalence of stroke, angina or myocardial infarction, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease and osteoarthritis were significantly higher (p <0.03). Therefore, the presence of hirsutism and oligomenorrhea in menacing are risk factors for comorbidities, mainly cardiovascular, these alterations are possibly associated with the presence of PCOS, so its correct diagnosis in the menacme could avoid the reduction of quality of life in senectude.

**Keywords:** Hirsutism. Polycystic Ovarian Syndrome. Menopause. Comorbidities.



## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Escala de Ferriman-Gallwey Modificada .....	17
--	----

## LISTA DE TABELAS

Table 1 - Characteristics of women regarding the presence or absence of hirsutism and/or oligo-amenorrhea .....	36
Table 2 - Comorbidities according to the presence of hirsutism and/or oligo-amenorrhea .....	37

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores associados ao hirsutismo .....	16
Quadro 2 – Critérios diagnóstico para Síndrome dos Ovários Policísticos segundo os Consensos de NIH, Rotterdam e AE-PCOS Society .....	22
Quadro 3 – Diagnóstico diferencial para Síndrome dos Ovários Policísticos .....	23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17OHP	17-hidroxiprogesterona
ACO	Anticoncepcional hormonal oral
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CC	Citrato de Clomifeno
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DHEAS	Hormônio dehidroepiandrosterona
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA	Estados Unidos da América
FSH	Hormônio folículo estimulante
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
LH	Hormônio luteinizante
NIH	National Institute of Health
AE-PCOS Society	Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society
RI	Resistência à insulina
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
US	Ultrassonografia

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. HIPÓTESE</b> .....	14
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	14
<b>4. OBJETIVO</b> .....	14
<b>5. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
5.1 HIRSUTISMO .....	15
5.2 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICO .....	18
<b>5.2.1 Histórico</b> .....	18
<b>5.2.2 Fisiopatologia</b> .....	20
<b>5.2.3 Diagnóstico</b> .....	21
<b>5.2.4 Diagnóstico diferencial</b> .....	22
<b>5.2.5 Comorbidades associadas a SOP</b> .....	23
5.2.5.1 <i>SOP e obesidade</i> .....	23
5.2.5.2 <i>SOP e infertilidade</i> .....	24
5.2.5.3 <i>SOP e resistência à insulina</i> .....	24
5.2.5.4 <i>SOP e diabetes mellitus tipo 2</i> .....	25
5.2.5.5 <i>SOP e doenças cardiovasculares</i> .....	25
5.2.5.6 <i>SOP e esteatose hepática</i> .....	26
5.2.5.7 <i>SOP e apneia do sono</i> .....	26
5.2.5.8 <i>SOP e depressão</i> .....	26
5.2.5.9 <i>SOP e câncer de endométrio</i> .....	27
5.2.5.10 <i>SOP e hipertensão arterial sistêmica</i> .....	27
<b>5.2.6 Tratamento</b> .....	28
<b>5.2.7 SOP e menopausa</b> .....	29
<b>6. MANUSCRITO</b> .....	30
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	38
<b>8. CONCLUSÃO</b> .....	40
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41

## 1. INTRODUÇÃO

Da puberdade à menopausa a mulher depende de hormônios para que suas funções vitais e reprodutivas sejam desenvolvidas corretamente. Desequilíbrio na produção, metabolização ou excreção desses hormônios poderá acarretar diminuição da qualidade de vida.

Hirsutismo afeta até 10,8% da população feminina e pode influenciar negativamente a autoestima em todas as idades (ESCOBAR-MORREALE, 2012). A identificação na mulher de pelos terminais (grossos) em áreas andrógeno-dependentes é avaliada preferencialmente pela Escala de Ferriman-Gallwey Modificada (Figura 1) e o diagnóstico confirmado se houver pontuação igual ou maior a 8 (ESCOBAR-MORREALE, 2012). Esse sintoma é consequente ao aumento dos níveis de androgênios ou maior sensibilização dos folículos pilosos a ele (BLUME-PEYTAVI, 2012; ESCOBAR-MORREALE, 2012; SPRITZER, 2016), causado por diversas patologias, porém a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é responsável por até 95% dos casos (BLUME-PEYTAVI, 2012).

SOP é a desordem metabólica mais frequente na população feminina acometendo 5 a 10% das mulheres em idade fértil (ZAWADZKI, 1992). Apesar de ser relatada desde o século XVIII, apenas em 1990 surge o primeiro consenso diagnóstico (ZAWADZKI, 1992). Sabe-se que há diversas manifestações da síndrome (fenótipos) mas dois critérios são fundamentais: disfunção menstrual e alteração dos níveis de androgênios (JONARD, 20013; Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004; ZAWADZKI, 1992). As queixas são variadas e a fisiopatologia ainda não foi completamente conhecida, embora fatores como resistência à insulina, hiperandrogenismo e alteração das gonadotropinas sejam identificados frequentemente (YILDIZ, 2003). A investigação de SOP deve afastar outras patologias que possam interferir nos ciclos menstruais e níveis de androgênios, tornando-se diagnóstico de exclusão (OLIVEIRA, 2013). Mulheres portadoras de SOP tem maior risco para desenvolver obesidade, infertilidade, diabetes *melittus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares, esteatose hepática, apneia do sono, depressão e câncer de endométrio (LEGRO, 2013).

A prevalência da SOP, seu potencial em causar de diversas morbidades e o aumento da expectativa de vida global com busca constante por uma senectude com qualidade justifica o interesse pelo tema.

Desta forma, o presente estudo tem a finalidade de investigar se a história de irregularidade menstrual (oligomenorreia) e hirsutismo na menacme, queixas fortemente

relacionadas a SOP, associam-se ou não a maior prevalência de patologias durante a pós-menopausa.

## 2. HIPÓTESE

**HO:** História de hirsutismo e/ou oligomenorreia na menacme não influencia no risco para comorbidades (diabetes *mellitus* tipo 2, asma, bronquite crônica ou enfisema, osteoartrite, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, angina ou infarto do miocárdio, esclerose múltipla, neoplasia e doença de Parkinson) após a menopausa.

**H1:** História de hirsutismo e/ou oligomenorreia na menacme influencia no risco para comorbidades (diabetes *mellitus* tipo 2, asma, bronquite crônica ou enfisema, osteoartrite, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, angina ou infarto do miocárdio, esclerose múltipla, neoplasia e doença de Parkinson) após a menopausa.

## 3. JUSTIFICATIVA

Não está estabelecido pela literatura se o hirsutismo (isolado ou acompanhado de oligomenorreia) pode ser um indicador da existência de agravos à saúde de mulheres na pós-menopausa. Esta informação pode ser relevante já que não é possível estabelecer o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos, principal causadora de hirsutismo, após o encerramento das menstruações e seu subdiagnóstico é frequente na atenção primária em todo o mundo.

## 4. OBJETIVO

Avaliar se uma história autorrelatada de hirsutismo e/ou oligomenorreia na menacme eleva o risco para o desenvolvimento de comorbidades na menopausa (diabetes *mellitus* tipo 2, asma, bronquite crônica ou enfisema, osteoartrite, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, angina ou infarto do miocárdio, esclerose múltipla, neoplasia e doença de Parkinson).

## 5. REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1 HIRSUTISMO

Define-se hirsutismo como a identificação na mulher de pelos terminais (grossos) em áreas caracteristicamente de padrão masculino (andrógeno-dependentes) como face, tórax, abdome, dorso e membros. Deve ser diferenciado de hipertricose, que acomete ambos os sexos e cujo crescimento excessivo de pelos velares (finos) ou terminais estão localizados em áreas normalmente pilificadas e não associadas a padrão sexual (ESCOBAR-MORREALE, 2010, 2012).

O hirsutismo afeta aproximadamente 4,3 a 10,8% (ESCOBAR-MORREALE, 2012) da população feminina, variando conforme a etnia e pode influenciar negativamente a autoestima e a qualidade de vida das mulheres em todas as idades. Apesar de a queixa predominar na menacme, o problema pode surgir em qualquer fase da vida, inclusive é queixa frequente na pós-menopausa (BLUME-PEYTAVI, 2012).

Os folículos pilosos possuem receptores hormonais e na presença de hiperandrogenemia ocorrem modificações que contribuem para transformar pelos finos em terminais como aumento do tamanho do folículo, do diâmetro da fibra capilar e prolongamento da fase de crescimento do pelo (anágena) (BLUME-PEYTAVI, 2012; ESCOBAR-MORREALE, 2012; SPRITZER, 2016).

Geralmente o hirsutismo está associado a hiperandrogenemia e decorre de doenças benignas, pode ser idiopático ou decorrente da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) em 95% dos casos (BLUME-PEYTAVI, 2012), tendo sua progressão lenta. No entanto várias patologias podem acarretar em hirsutismo (quadro 1).

O instrumento mais utilizado para o diagnóstico de hirsutismo é a Escala de Ferriman-Gallwey Modificada (Figura 1), a qual avalia nove áreas e as pontua de acordo com a concentração de pelos terminais entre zero (ausentes) e quatro (padrão masculino). Usualmente recomenda-se não depilar a área por pelo menos duas semanas antes do exame (ESCOBAR-MORREALE, 2010, 2012). Conforme o escore classifica-se o hirsutismo em leve (8-12), moderado (13-18) ou grave ( $\geq 19$ ), sendo útil para o diagnóstico e tratamento (escolha e acompanhamento) (ESCOBAR-MORREALE, 2012). O uso dessa escala pode estar sujeito ao viés do observador.

Ao avaliar paciente com queixa de hirsutismo deve-se identificar o tempo de evolução (rápido ou lento), idade, etnia, características do ciclo menstrual (menarca e regularidade dos ciclos), medicamentos em uso e existência de história familiar de hirsutismo. Como regra,



tumores virilizantes estão mais frequentemente associados a progressão acelerada, enquanto causas benignas tem evolução lenta (ESCOBAR-MORREALE, 2010, 2012; SPRITZER, 2016). Habitualmente o aumento progressivo de pelos após a menarca e ciclos menstruais irregulares sugerem SOP.

Quadro 1. Fatores associados ao hirsutismo.

Ovários	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome dos Ovários Policísticos</li> <li>- Hipertecose</li> <li>- Resistência à insulina severa</li> <li>- Tumores (Arrenoblastoma, Células de Leydig ou Células Hilares)</li> </ul>
Glândulas Adrenais	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores Virilizantes</li> <li>- Hiperplasia Adrenal Congênita</li> <li>- Síndrome de Cushing</li> <li>- Deficiência enzimática (21-OH, 11-β-OH ou 3-β-OH)</li> </ul>
Pele	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hirsutismo idiopático</li> <li>- Étnico</li> </ul>
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Danazol</li> <li>- Diazoxide</li> <li>- Minoxidil</li> <li>- Androgênios tópicos ou endovenosos</li> <li>- Tamoxifeno</li> <li>- Estreptomicina</li> <li>- Fenitoína</li> <li>- Gestrinona</li> </ul>
Outros	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corpo lúteo persistente na gravidez</li> </ul>

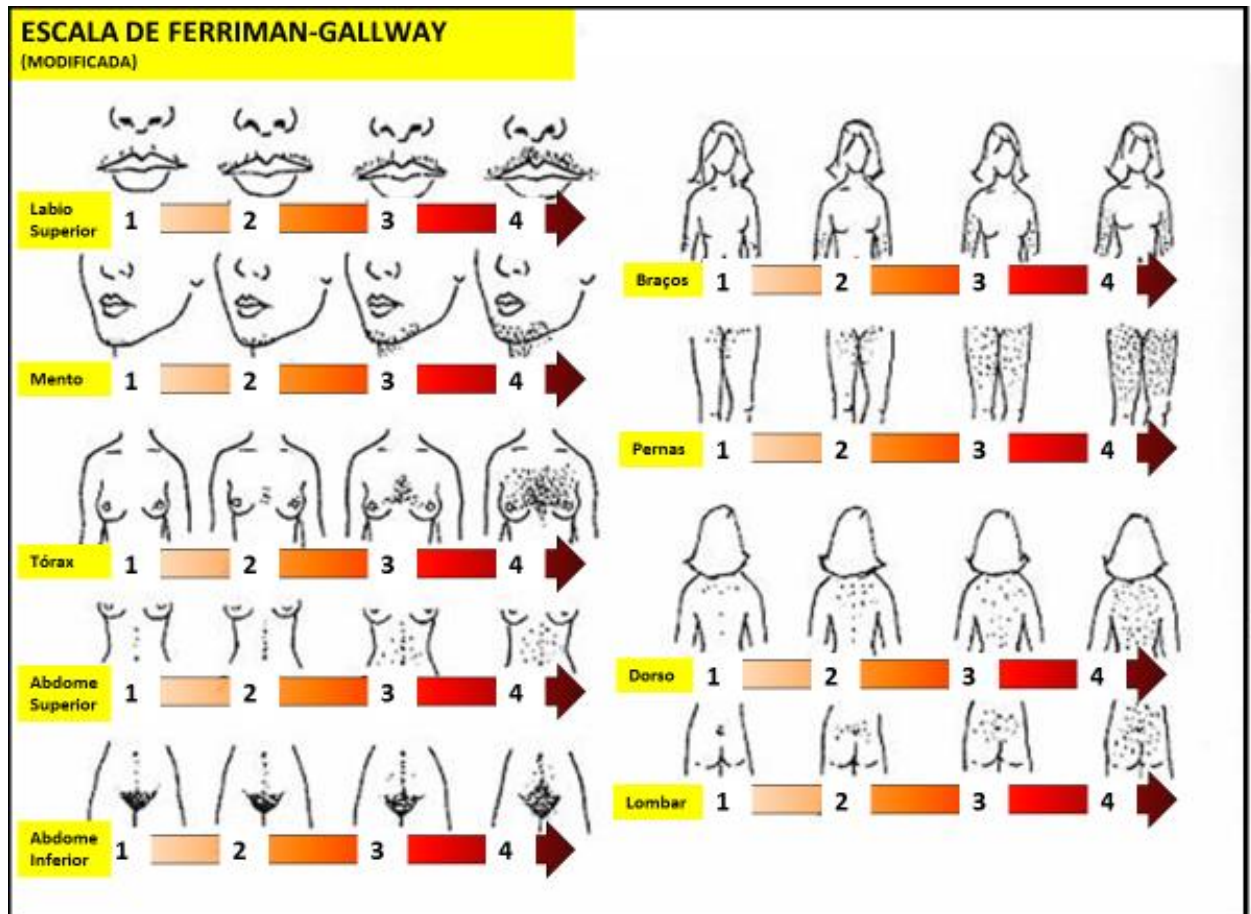
21-OH: enzima 21 hidroxilase. 11-β-OH: enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase. 3-β-OH: enzima 3β-hidroxiesteroide desidrogenase.

Fonte: FLORES, C.B.; FLORES, L.; COMIM, F.V. **Hirsutismo: avaliação e princípios do tratamento.** *Revista da AMRIGS* 57.3 (2013): 232-9

No exame físico, após a confirmação de hirsutismo pela Escala de Ferriman-Gallwey Modificada (Figura 1), investiga-se obesidade, *acantose nigricans*, hipertensão arterial, estrias violáceas, fraqueza muscular, sinais de virilização ou alteração no exame ginecológico (galactorreia, hipertrofia de clitóris, massas anexiais) para guiar a escolha de exames

complementares, os quais são altamente recomendados em paciente com graus moderado ou severo (ESCOBAR-MORREALE, 2012).

Figura 1. Escala de Ferriman-Gallwey Modificada



Fonte: FLORES, C.B.; FLORES, L.; COMIM, F.V. **Hirsutismo: avaliação e princípios do tratamento.** Revista da AMRIGS 57.3 (2013): 232-9. (com permissão autores)

Como hirsutismo é um sinal clínico o tratamento terá como objetivo a redução dos pelos e, quando possível, a melhora do perfil metabólico e a resolução da causa subjacente (ESCOBAR-MORREALE, 2010). Entretanto, poderá ser demorado e trazer pouco resultado estético (ESCOBAR-MORREALE, 2012).

A remoção do pelo pela depilação (raspar, arrancar, laser ou luz pulsada) pode ser associada ao tratamento farmacológico naquelas que não desejam gestar imediatamente e tem como foco a redução da secreção e/ou ação dos androgênios (BLUME-PEYTAVI, 2012; ESCOBAR-MORREALE, 2012; SPRITZER, 2016). A mudança no estilo de vida (exercício físico, dieta e cessar o tabagismo) deve ser sempre estimulada, principalmente em mulheres com SOP para proteção cardiovascular (LEGRO, 2010).

As três principais classes de fármacos usados no tratamento de hirsutismo são (BLUME-PEYTAVI, 2012; ESCOBAR-MORREALE, 2010, 2012):

- a) anticoncepcionais orais combinados (ACO) são o grupo de drogas mais utilizadas em paciente sem contraindicação ao uso de estrogênio e podem suprimir a produção ovariana de androgênio;
- b) antiandrogênios (flutamida, finasterida e espironolactona) são bloqueadores dos receptores de androgênios e devem ser utilizados combinados com ACO ou isoladamente naquelas com contraindicação ao uso de estrogênios;
- c) sensibilizadores de insulina como a metformina, em portadoras de SOP tendem a melhorar a resistência à insulina e a disfunção menstrual, diminuindo as concentrações de androgênios circulantes.

Porém o tratamento deve priorizar a resolução da desordem causadora do aumento da pilificação, quando possível (ESCOBAR-MORREALE, 2012).

## 5.2 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

### 5.2.1 Histórico

A primeira descrição da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) data de 1721 quando foi relatado que “jovens moderadamente obesas e inférteis apresentavam ambos os ovários aumentados, inchados, brilhantes e esbranquiçados como ovos de pombas” (MARCONDES, 2011). Em 1844, o endurecimento dos tecidos ovarianos em mulheres inférteis foi denominado alterações escleróticas (MARCONDES, 2011).

Os achados mais consistentes e a denominação de “Síndrome dos Ovários Policísticos” ocorreu em 1935 por Stein e Leventhal, os quais descreveram a associação entre aumento ovariano bilateral (com ovários policísticos), amenorreia e hirsutismo em sete mulheres adultas e obesas (MARCONDES, 2011). No entanto, a grande variedade de achados clínicos, laboratoriais e histológicos associados à SOP dificultou identificar uma característica específica.

Em 1976, concluíram que a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal não é a causa mas a resposta a um desarranjo funcional consequente da alteração no feedback do estrogênio (MARCONDES, 2011).

O uso da ultrassonografia (US) foi incentivada a partir da década de 1980 (SWANSON, 1981) com a diferenciação entre ovários multicísticos (presença de seis ou mais folículos entre

4 e 10 mm, de volume normal ou discretamente aumentado) e ovários policísticos (o mesmo, porém com aumento do estroma) (ADAMS, 1981). Entretanto, identificou-se que apenas a US não poderia fazer o diagnóstico isoladamente já que havia alta prevalência (20-25%) de ovários policísticos ao exame ecográfico (POLSON, 1988). Corroborado por Adams (1985) ao relatar que a presença de ovários multicísticos não era correlacionada ao hirsutismo e ciclos ovulatórios poderiam reverter a morfologia ovariana.

O primeiro consenso para o diagnóstico de SOP surgiu após uma reunião em Bethesda (EUA) em 1990 organizada pelo National Institute of Health (NIH). Os critérios para SOP estabelecidos nesta ocasião foram dois: presença de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e anovulação na ausência de hiperprolactinemia, doença tireoidiana, hiperplasia adrenal congênita de início tardio ou síndrome de Cushing. Utilizando esses critérios do NIH (1990) a prevalência de SOP entre as mulheres na menacme é 5 a 10% (ZAWADZKI, 1992).

O aprimoramento dos equipamentos de US possibilitou a Jonard (2003) destacar a importância da contagem dos folículos para o diagnóstico da síndrome, concluindo que a presença de 12 ou mais folículos entre 2 e 9 mm de diâmetro médio apresenta a melhor sensibilidade (75%) e especificidade (99%) para o diagnóstico.

O Consenso de Rotterdam publicado em 2003, patrocinado pela *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), incorporou o uso da US como critério diagnóstico e ampliou o número de fenótipos associados à SOP em relação NIH, como a anovulação e presença de alterações ultrassonográficas no ovário (MARCONDES, 2006). No consenso de Rotterdam (2003), a presença de dois dos três critérios seguintes são suficientes para o diagnóstico da síndrome: oligoanovulação e/ou anovulação, evidências clínicas ou laboratoriais de hiperandrogenismo e presença de ovários policísticos à ultrassonografia.

A *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* (AE-PCOS Society), em seu posicionamento de 2006, definiu que o excesso androgênico deve estar obrigatoriamente presente, seja pela hiperandrogenemia ou hiperandrogenismo (AZZIZ, 2006). Segundo esse posicionamento de 2006, para o diagnóstico da síndrome são necessários dois dos critérios seguintes: oligoanovulação e/ou anovulação ou ovários policísticos à ultrassonografia e evidências clínicas ou laboratoriais de excesso androgênico. Para chegar a esses critérios considerou-se a síndrome como uma desordem de excesso androgênico. Além disso, salientou que os fenótipos resultantes da combinação dessas características representam um grupo de risco para resistência à insulina e suas conseqüentes anormalidades metabólicas.

Na realidade esses dois últimos consensos não substituem o Consenso do NIH com seu fenótipo clássico, mas expandem o número de fenótipos possíveis para a síndrome, conforme a combinação de sinais e sintomas possíveis. E todos concordam que se trata de uma síndrome e não de uma doença específica, conseqüentemente nenhum critério isolado é suficiente para seu diagnóstico clínico, sendo portanto um diagnóstico de exclusão, ou seja, doenças que mimetizam seus fenótipos devem ser excluídas (Quadro 2).

Outras diretrizes foram publicadas desde a NIH (1990), porém essas três são as mais utilizadas na prática clínica.

### **5.2.2 Fisiopatologia**

A fisiopatologia da SOP é desconhecida. Entretanto, diversos fatores como a resistência à insulina, hiperandrogenismo e alteração na dinâmica das gonadotropinas são identificados em grande parte das pacientes (YILDIZ, 2003).

Na mulher a maior parte da testosterona circulante origina-se da conversão periférica de outros esteroides, principalmente androstenediona, e outra parte provém dos ovários e suprarrenais (ADAMS, 1985; AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, 2001). A di-hidro-testosterona forma-se pela ação da enzima 5-alfa-redutase a partir da testosterona e tem potência superior a ela (BLUME-PEYTAVI, 2012; ESCOBAR-MORREALE, 2012; SPRITZER, 2016).

Hiperandrogenismo é o termo utilizado para descrever os sinais clínicos devido ao aumento da ação dos androgênios, podendo ser classificado em clínico ou laboratorial (hiperandrogenemia).

O hiperandrogenismo clínico ocasiona quadro variável e manifesta-se por hirsutismo, acne, seborreia, alopecia androgênica e virilização. De todas as alterações clínicas hirsutismo é a mais relevante (ESCOBAR-MORREALE, 2012). Já a acne, especialmente quando isolada à face, frequentemente não possui relação com este diagnóstico (MARCONDES, 2011).

Hiperandrogenemia ou hiperandrogenismo bioquímico revela-se por níveis elevados de androgênios séricos encontrados na maioria das pacientes com SOP, sendo representado principalmente por um valor aumentado de testosterona (MARCONDES, 2011). A intensidade e extensão das manifestações clínicas dependem de vários fatores e inexistem correlação entre a intensidade do quadro clínico e as concentrações bioquímicas (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, 2001). Concentração aumentada do hormônio sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) é encontrada em 25% das pacientes, podendo ser o único andrógeno alterado em 10% delas (MARCONDES, 2011). A contribuição da dosagem de

androstenediona (DHEA) é discutível, apesar de poder aumentar o número de pacientes diagnosticadas, (MARCONDES, 2011), não é recomendada na avaliação rotineira em síndromes hiperandrogênicas devido ao valor diagnóstico limitado (MARCONDES, 2011).

A principal causa de hiperandrogenismo no sexo feminino é a SOP, que representa dois terços das mulheres hiperandrogênicas e metade dos casos de SOP é acompanhada do hiperandrogenismo funcional adrenal (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, 2001; AZZIZ, 2006).

A heterogeneidade da SOP reflete a participação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Entretanto, o quanto cada um contribui para gerar a síndrome ainda permanece desconhecido. O modelo de hereditariedade e fatores ambientais (dieta e estilo de vida) permanecem em investigação (YARAK, 2005).

Anormalidades bioquímicas descritas apontam para um defeito primário da resistência à insulina (RI) no tecido muscular e adiposo com hiperinsulinemia compensatória ainda que os ovários permaneçam sensíveis a insulina (YILDIZ., 2003). Além disso, é provável que a RI relacione-se com a disfunção intrínseca das células  $\beta$ -pancreática (YARAK., 2005).

### **5.2.3 Diagnóstico**

Uma variedade de combinação de sinais, sintomas, alterações ultrassonográficas e laboratoriais são identificadas em pacientes portadoras da síndrome. Essas diferentes manifestações podem decorrer de características genéticas, presença de obesidade e do impacto da RI (LEGRO, 2013). O Quadro 2 demonstra os critérios diagnósticos de acordo com os três principais consensos.

Diferentes termos são empregados pelos documentos para caracterizar a disfunção menstrual nas pacientes com a síndrome: anovulação crônica (NIH, 1990), oligo e/ou anovulação (Rotterdam, 2003) e oligoanovulação (AE-PCOS Society, 2006). Se para o NIH a presença da anovulação crônica (amenorreia ou espaniomenorreia) é essencial para o diagnóstico de SOP, pacientes com ciclos menstruais regulares podem ser diagnosticadas como portadoras da síndrome pelos dois outros consensos.

A disfunção menstrual pode ser entendida como uma desordem do ciclo menstrual: na oligomenorreia os ciclos tem duração superior a 35 dias e a anovulação caracteriza-se pela ausência de ovulação (liberação do oócito). A dosagem de progesterona na fase lútea pode ser útil na confirmação da anovulação (LEGRO, 2013).

Quadro 2. Critérios diagnósticos para Síndrome dos Ovários Policísticos segundo o Consenso do NIH, Rotterdam e AE-PCOS Society.

CRITÉRIOS (Pelo menos 2)	NIH	Rotterdam	AE-PCOS Society
	Disfunção menstrual	Disfunção menstrual	Disfunção menstrual e/ou ovários policísticos <sup>a</sup>
	Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo	Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo Ovários policísticos <sup>a</sup>	Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo

a. Presença de 12 ou mais folículos entre 2 e 9 mm de diâmetro ou aumento do volume ovariano (> 10 cm<sup>3</sup>).

Fonte: ZAWADZKI, J. K., ET AL. **DIAGNOSTIC CRITERIA FOR POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: TOWARDS A RATIONAL APPROACH.** *POLYCYSTIC OVARY SYNDROME*, 1992, 4: 377-84.

ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. **REVISED 2003 CONSENSUS ON DIAGNOSTIC CRITERIA AND LONG-TERM HEALTH RISKS RELATED TO POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS).** *HUM REPROD.* 2004;19:41-7.

AZZIZ, RICARDO, ET AL. **CRITERIA FOR DEFINING POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AS A PREDOMINANTLY HYPERANDROGENIC SYNDROME: AN ANDROGEN EXCESS SOCIETY GUIDELINE.** *THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM*, 2006, 91.11: 4237-4245.

US na identificação da SOP deve obedecer critérios estabelecidos e não somente apoiar-se na aparência multicística ou policística do ovário (MARCONDES, 2011). Pelo menos um dos seguintes achados deve estar presente: 12 ou mais folículos medindo entre 2-9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado (>10 cm<sup>3</sup>), porém não se aplica a mulheres em uso de ACO (AZZIZ, 2006; Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004).

#### 5.2.4 Diagnóstico diferencial

SOP é um diagnóstico de exclusão, por isso doenças que possam mimetizar seu fenótipo devem ser pesquisadas (OLIVEIRA, 2013). A forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita, disfunções tireoidianas, neoplasias virilizantes da adrenal e do ovário, síndromes de resistência severa à insulina e hiperprolactinemia respondem por 5% a 10% das síndromes de excesso androgênico (AZZIZ, 2006) e por isso sugere-se o rastreamento dessas doenças mediante avaliação clínica e/ou laboratorial (Quadro 3).

Quadro 3. Diagnóstico diferencial para Síndrome dos Ovários Policísticos.

PATOLOGIA	INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL
Tireoidopatias	- TSH para rastreamento
Hiperprolactinemia	- Prolactina sérica - IGF-1 se suspeita concomitante de acromegalia
Hiperplasia adrenal congênita não clássica	- 17OHP sérica - 17OHP sérica após a estimulação (30-60 min) com ACTH sintético (Cortrosina®)
Amenorreia hipotalâmica	- LH - FSH - Estradiol
Neoplasias virilizantes	- Testosterona - SDHEA - Imagem (TC das glândulas adrenais)
Síndrome de Cushing	- Cortisol sérico às 8hs da manhã após supressão com 1 mg dexametasona <i>overnight</i> - Cortisol urinário livre (24h) - Cortisol salivar (1h30min-24h)

TSH hormônio tireoestimulante, IGF-1 Fator de crescimento Insulina-1, 17OHP 17-hidroxiprogesterona, ACTH hormônio adrenocorticotrófico, LH hormônio luteinizante, FSH hormônio folículo estimulante, SDHEA sulfato de dehidroepiandrosterona e TC tomografia computadorizada.

Fonte: LEGRO, Richard S., et al. **Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98.12: 4565-4592.

### 5.2.5 Comorbidades associadas a SOP

Mulheres portadoras de SOP tem maior risco para desenvolver obesidade, infertilidade, *diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2), doenças cardiovasculares, esteatose hepática, apneia do sono, depressão e câncer de endométrio (LEGRO, 2013). Também, a ação dos androgênios não se limita aos órgãos sexuais, pode agir em sítios como os ossos e músculos como os das vias aéreas e miocárdio (MONTAÑO, 2014; SATHISH, 2015).

#### 5.2.5.1 SOP e obesidade

A obesidade pode ser considerada tanto causa como consequência dos mecanismos fisiopatológicos que levam à SOP e aproximadamente 65% das mulheres com o diagnóstico têm índice de massa corporal (IMC) acima de 27kg/m<sup>2</sup>, com distribuição de gordura frequentemente visceral e associada a anormalidades metabólicas como HAS, RI, dislipidemia e intolerância à glicose (DE SOUZA FERREIRA, 2008).



Para Diamanti-Kandarakis (1999) entre mulheres caucasianas gregas portadoras de SOP 38% eram obesas e Álvarez-Blasco (2006) revelou que na menacme a prevalência de SOP está aumentada nas obesas quando comparadas com portadoras de IMC normal (28% x 5,5%).

#### 5.2.5.2 *SOP e infertilidade*

Segundo a Organização Mundial da Saúde, infertilidade é a incapacidade de concepção após um ano ou mais de relações sexuais regulares e sem contracepção, nas portadoras de SOP deve-se a anovulação crônica (LEGRO, 2013). Atualmente, SOP ainda é a maior causa de infertilidade endócrina em mulheres. Joham (2015) apontou que a infertilidade na SOP foi 15 vezes maior quando comparadas às mulheres sem a síndrome (odds ratio ajustado de 14,9) independente do IMC.

#### 5.2.5.3 *SOP e resistência à insulina*

Resistência insulínica (RI) pode ser definida como resposta insuficiente das células alvo aos níveis normais de insulina circulante, reduzindo a eliminação de glicose plasmática e elevando o risco para DM2, obesidade, HAS, dislipidemia e doenças cardiovasculares (CARNEIRO, 2011).

Das portadoras de RI, SOP pode estar presente em 50% das pacientes (BOOK, 1999) e entre as mulheres com SOP a RI é encontrada em 10 a 15% das não obesas e 20 a 40% das obesas ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (LEGRO, 2004).

Markopoulos (2013) identificou que na pós-menopausa recente as mulheres com SOP apresentam maior risco para hiperinsulinemia mas RI atenuada. A hiperinsulinemia está associada a circunferência abdominal aumentada e a RI inversamente aos índices de androgênios livres.

Celik (2014) avaliou a RI em portadoras de SOP e grupo controle em dois momentos, inicialmente 11,5% e 2,3% demonstraram RI, respectivamente. Em segunda análise, até 30 meses após a primeira coleta, encontrou um aumento de RI nos dois grupos, 10,4% (SOP) e 0,9% (controles).

Para Lerchbaum (2014) pacientes com SOP a história familiar positiva para DM2 e SOP estavam presentes em 36,8% e 21,4%, respectivamente. Também, houve associação independente de DM2 familiar com acúmulo central de gordura, obesidade, RI, síndrome metabólica, HDL baixo e HAS, enquanto SOP familiar foi independentemente associada com RI, hiperandrogenismo e hiperandrogenemia.

#### 5.2.5.4 SOP e diabetes mellitus tipo 2

*Diabetes mellitus* tipo 2 é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da incapacidade da ação insulínica, fortemente associada à obesidade e que afeta a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (HU, 2001).

Legro (1999) avaliou a prevalência de DM2 entre 254 mulheres com SOP pareadas com grupo controle, evidenciou que entre as pacientes com SOP 7,5% possuíam DM2, entre SOP não obesas o índice foi 1,5%. Comparando os grupos, SOP mostrou risco relativo para intolerância à glicose de 2,76 em relação ao controle.

Para Ajay (2014), entre as portadoras de SOP, 87% apresentavam *acanthosis nigricans* e destas 81% foram diagnosticadas com DM2.

Ganie (2016) encontrou prevalência de DM2 de 6,3% entre as portadoras da síndrome e notou que intolerância à glicose mostrou uma tendência crescente com o avanço da idade (30,3% e 58,8% na segunda e quinta décadas, respectivamente). A história familiar positiva para DM2 estava presente em 54,6% da amostra.

#### 4.2.5.5 SOP e doenças cardiovasculares

Portadoras de SOP teriam maior chance para desenvolver doenças cardiovasculares devido exposição a fatores de risco como RI, obesidade e DM2 (FUSTER, 1996). No entanto, os estudos que mostram eventos cardiovasculares nessa população ainda são controversos.

Pierpoint (1998) analisou inglesas portadoras de SOP e não encontrou risco aumentado de doença cardiovascular comparando com as taxas britânicas. Acompanhamento posterior desta coorte não encontrou aumento de morbidade ou mortalidade, mas as taxas de doença cerebrovascular autorreferida e DM2 aumentaram.

Krentz (2007) estudou mulheres com mais de 50 anos, na pós-menopausa, sem terapia de reposição hormonal e com história de SOP, demonstrou prevalência de doença cardiovascular semelhante entre as mulheres com o fenótipo clássico e as mulheres não afetadas.

Swaw (2008) entre mulheres com história autorrelatada de SOP e hiperandrogenemia demonstrou frequência aumentada para DM 2, obesidade, síndrome metabólica e coronariopatia. Também a sobrevida livre de doença cardiovascular em 5 anos foi menor em pacientes portadoras de SOP em relação a mulheres sem a síndrome.

Schmidt (2011) após 21 anos acompanhando 35 mulheres com SOP histologicamente comprovada e grupo controle sem a síndrome mostrou que as mulheres com SOP apresentaram maior prevalência de HAS e níveis elevados de triglicérides do que os controles, porém a

prevalência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, DM2, câncer e mortalidade foi semelhante nos dois grupos.

Armeni (2013) avaliou se a disfunção metabólica em pacientes com SOP pode influenciar o aumento do risco de HAS e doença cardiovascular, encontrando nas mulheres pós-menopausa com os ovários intactos níveis maiores de pressão arterial sistólica, triglicérides e HDL menor que os controles.

Mani (2013) em estudo de coorte retrospectivo de 20 anos no Reino Unido comparando mulheres com idade superior a 45 anos com e sem SOP, encontrou um risco relativo para infarto do miocárdio e angina superior nas portadoras de SOP (2,6 e 12,9, respectivamente). Ainda, demonstrou que a idade, HAS e tabagismo tiveram correlações significativas com resultados cardiovasculares nas pacientes com SOP.

#### *5.2.5.6 SOP e esteatose hepática*

Esteatose Hepática ou Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica é o acúmulo de gordura no fígado e pode ser evidente em mulheres com SOP associada à obesidade e resistência insulínica (MARKOU, 2010).

Jones (2012) comparou 29 portadoras de SOP com 22 mulheres sem SOP, após ajuste para IMC, o grupo com SOP apresentou maior depósito de gordura no fígado.

#### *5.2.5.7 SOP e apneia do sono*

A Síndrome da Apneia do Sono caracteriza-se por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono, o estrogênio e progesterona promovem a manutenção da permeabilidade dessas vias através da melhora do tônus da musculatura e do aumento do comando ventilatório enquanto os androgênios propiciam um maior depósito de gordura e relaxamento dos músculos dilatadores da faringe (MARTINS, 2007). Na SOP há maior nível de androgênios circulantes, portanto maior risco de apneia como demonstrado por Vgontzas (2001) avaliando mulheres com SOP e grupo controle encontrou uma prevalência de apneia muito maior no grupo da SOP (30:1).

#### *5.2.5.8 SOP e depressão*

É difícil diferenciar se os transtornos psíquicos das mulheres com SOP são consequentes a ação primária dos androgênios cronicamente aumentados alterando a neurotransmissão ou se ocorrem devido às manifestações sintomáticas da doença (hirsutismo, irregularidade menstrual, infertilidade e obesidade) (DE SOUZA FERREIRA, 2008).

Hollinrake (2007) indicou que as mulheres com SOP tiveram risco aumentado para transtornos depressivos em comparação com os controles e as mulheres com SOP deprimidas apresentavam maior índice de IMC e RI do que as pacientes portadoras de SOP sem depressão.

#### 5.2.5.9 SOP e câncer de endométrio

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma endometrial as terapias estrogênicas prolongadas sem oposição de progestogênios, tumores produtores de estrogênios, obesidade, nuliparidade, ciclos menstruais irregulares, menarca precoce, menopausa tardia, DM2 e HAS (HARDIMAN, 2003). Portadoras de SOP podem apresentar várias destas alterações, justificando o seu risco aumentado.

Coulam (1983) observou entre mulheres com anovulação crônica um risco de 3,1 para desenvolver câncer de endométrio, assim como Haoula (2012) em revisão sistemática, concluiu que mulheres com SOP são cerca de três vezes mais propensas a desenvolver câncer endometrial comparadas com mulheres sem a síndrome.

#### 5.2.5.10 SOP e hipertensão arterial sistêmica

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem importante associação com obesidade e DM2, sendo o principal causador de mortalidade cardiovascular precoce (KANNEL, 2000).

Shi (2014) ao comparar mulheres com SOP e controles encontrou prevalência de HAS elevada no grupo SOP e ainda esse grupo SOP com HAS apresentou níveis maiores de glicemia, insulina e lipídios séricos que o grupo SOP sem HAS.

Para Johan (2015), na sua amostra a prevalência SOP autorrelatada foi 5,8% e HAS estava presente em 5,5% nas com história positiva contra 2,0% nas que negavam SOP. Na análise de subgrupo, HAS foi associada a IMC elevado em mulheres que não relataram SOP, porém essa associação não foi encontrada no grupo de SOP autorrelatada.

Cheng (2015) apontou que entre chinesas portadoras SOP e controles uma história familiar de DM2 e HAS foi significativamente maior em pacientes com SOP do que nos controles (17,1% x 9,2% e 42,3% x 26,0%), sendo que isoladamente apenas a história paterna foi significativamente associada com o fenótipo clínico ou bioquímico da SOP.

Chang (2015) incluiu mulheres com SOP e controles para avaliar se a etnia influencia fatores de risco para doenças cardiovasculares, a chance de HAS foi significativamente maior entre as mulheres com SOP que os controles após o ajuste para etnia (odds ratio 1,50). No entanto, a etnia não influenciou significativamente prevalência desses fatores entre SOP e controles.

### 5.2.6 Tratamento

A escolha da terapêutica tem como base o tratamento de sinais e sintomas do hiperandrogenismo, da infertilidade e a prevenção de consequências a longo prazo. Frequentemente é necessária abordagem multiprofissional.

Utiliza-se anticoncepcional hormonal oral (ACO) se a paciente queixa-se de irregularidade menstrual, hirsutismo ou acne, respeitando suas contraindicações, preferencialmente contendo uma progesterona de ação antiandrogênica (acetato de ciproterona, desogestrel, gestodeno, espironolactona ou drospirinona) (JATENE, 2002; LEGRO, 2013). Na irregularidade menstrual, além dos ACOs, podem ser usados progestágenos na segunda fase do ciclo (JATENE, 2002). A perda de peso é capaz de reverter os sinais e sintomas advindos do hiperandrogenismo (JATENE, 2002).

Em pacientes com infertilidade, após excluir outras causas, dieta e exercícios físicos são o tratamento de primeira linha melhorando a RI e retornando os ciclos ovulatórios, mesmo na ausência de perda de peso (LEGRO, 2013). O Citrato de Clomifeno (CC) é a droga de escolha para indução da ovulação em pacientes com SOP e pode ser associado a drogas que diminuam os níveis de insulina nas pacientes sem resposta ovulatória (LEGRO, 2013). A utilização isolada da Metformina (1500mg/dia a 2000mg/dia) promove a ovulação em 78% a 96% das pacientes (JUNQUEIRA, 2003). Aquelas com níveis elevados de DHEAS são mais resistentes ao CC e podem beneficiar-se da administração de corticoide e em alguns casos a fertilização in vitro será necessária (JATENE, 2002).

SOP representa o maior grupo de mulheres jovens de alto risco para o possível desenvolvimento de doença cardiovascular (LEGRO, 2013). O elo entre SOP e síndrome metabólica seria a RI (YILDIZ, 2003) e medidas cardioprotetoras devem ser adotadas para melhorar a função endotelial destas pacientes, incluindo dieta, prática de exercícios físicos, interrupção do tabagismo, controle da pressão arterial e em alguns casos uso de baixas doses de aspirina, estatinas e, principalmente, agentes sensibilizadores da ação da insulina (LEGRO, 2003). O rastreamento para doença cardiovascular baseia-se em fatores de risco como história familiar de doença cardiovascular precoce, tabagismo, DM2, RI, HAS, dislipidemia e obesidade. Além da presença de triglicerídeos elevados e diminuição do HDL (lipoproteína de alta densidade). O aumento da espessura das artérias carótidas e sua calcificação são preditores de acidente vascular cerebral e de infarto agudo do miocárdio, ambos mais observados na SOP em comparação com grupo controle (LEGRO, 2003).

### 5.2.7 SOP e menopausa

Atualmente não existem critérios diagnósticos definidos para SOP em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, sendo um diagnóstico presuntivo baseado na história de longo prazo e bem documentada de oligomenorreia e hiperandrogenismo durante a menacme. Inexistem valores de referência estabelecidos para hiperandrogenemia nessa fase (LEGRO, 2003).

Ainda pouco estudada, na menopausa aparentemente há melhora dos sintomas de SOP embora as alterações metabólicas possam persistir com o avançar da idade (LEGRO, 2003).

Polotsky (2014) em estudo longitudinal com 1929 mulheres da coorte de SWAN com acompanhamento por mais de 12 anos mostrou que a história de excesso de androgênios e irregularidade menstrual não foi associada com piora do perfil metabólico na pós-menopausa.

Para Kassanos (2010) as mulheres com SOP que apresentaram oligomenorreia e hiperandrogenemia tiveram uma maior qualidade de material ósseo na tíbia distal e provavelmente uma melhor resistência do osso na força de compressão, sem alterações na massa óssea e geometria, indicando que essas mulheres podem estar protegidas contra o desenvolvimento de osteoporose e risco de fratura na senectude.

Embora mulheres na menacme hiperandrogênicas com SOP apresentem correlação positiva entre os níveis de andrógenos e massa óssea total na densitometria óssea, esta associação não foi encontrada por Schimidt (2012) nas mulheres na pós-menopausa com história de SOP.

Nota 1: A metodologia e os resultados serão expostos no manuscrito.

Nota 2: O questionário aplicado pertence ao Estudo Glow® e foi autorizado apenas para a coleta de dados, por isso não poderá ser exposto neste trabalho. Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Available at: <http://www.outcomes-umassmed.org/GLOW/>. Acesso em: 8 agosto, 2014.

## 6. MANUSCRITO

### **HIGHER PREVALENCE OF CLINICAL CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH SELF-REPORTED PREMENOPAUSAL HIRSUTISM AND/OR OLIGO-AMENORRHEA**

**SUBMETIDO PARA O PERIÓDICO “JAMA DERMATOLOGY” EM 24/10/2016.**

**Higher prevalence of clinical cardiovascular comorbidities in postmenopausal women with self-reported premenopausal hirsutism and/or oligo-amenorrhea**

Fabio V. Comim, MD, PhD<sup>1</sup>; Cassia D.S. Wippel, MD<sup>2</sup>; Rafaela M. Copês, MD, MsC<sup>1</sup>; Felipe Langer, MS<sup>1</sup>; José M. de Carvalho, PharmD, PhD<sup>3</sup>; Rafael N. Moresco, PharmD, PhD<sup>3</sup>; Melissa O. Premaor, MD, PhD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, Federal University of Santa Maria (UFSM)

<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Federal University of Santa Maria (UFSM)

<sup>3</sup>Laboratory of Clinical Biochemistry, Federal University of Santa Maria (UFSM)

Corresponding author and person to whom reprint requests should be addressed:

Dr. Fabio V. Comim

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) – Sala 1337, Prédio 26 – CCS/ Avenida Roraima 1000, Campus UFSM – Santa Maria/ RS, Brazil. Phone: 00 55 55 32208508; Fax: 00 55 55 32208018 E-mail: [fabio.comim@ufsm.br](mailto:fabio.comim@ufsm.br)

This work was supported by National Council for Scientific and Technological Development - Brazil (CNPq) - grant (445019/2014-0) (<http://www.cnpq.br/>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Disclosure statement: The authors (FVC, CDSW, RMC, FL, JMC, RNM, and MOP) have nothing to disclose.

Word count: 1150

## Abstract

**Importance:** Hirsutism is a common condition, being present in about 5-15% of women. It is also the most useful indicator of clinical hyperandrogenism that may be linked to the development of health disorders.

**Objective:** The current study evaluated the association between a self-reported history of hirsutism and oligo-amenorrhea during reproductive age and the presence of several comorbidities in women after menopause.

**Design:** A total of 1057 women were investigated in a cross-sectional study, and information on the age at menarche, menstrual history, complaints about excessive hair growth, and disease development was obtained.

**Setting:** Primary care center with full coverage of the municipality.

**Participants:** Postmenopausal women aged >55 years who attended the Brazilian primary care service at least once during the 24-month period. Exclusion criteria included the presence of cognitive impairment and/or communication difficulties.

**Exposure(s):** A structured questionnaire was used to ascertain the presence of comorbidities and reproductive history, including complaints about hirsutism during menacme.

**Main Outcome(s) and Measure(s):** Comorbidities after menopause.

**Results:** The prevalence of comorbidities was significantly higher in women with a history of hirsutism and/or oligo-amenorrhea [OR=1.6 (95% CI 1.1-2.4), p=0.002] or isolated hirsutism [OR 2.0 (95% CI 1.3-3.2), p=0.004]. The prevalence of stroke, angina or myocardial infarction, cardiac failure, chronic obstructive pulmonary disease, and osteoarthritis were significantly higher in postmenopausal women who had experienced hirsutism and/or oligomenorrhea (p<0.03).

**Conclusions and Relevance:** The presence of hirsutism and oligo-amenorrhea during the female reproductive period may indicate susceptibility to important diseases at old age.

## Introduction

Hirsutism, which is the growth and distribution of male-type terminal hair, is a common condition in women of reproductive age<sup>1,2</sup>. Women with hirsutism frequently demonstrate increased androgen levels in the blood and/or polycystic ovary syndrome (PCOS)<sup>1,2</sup>. Indeed, reports in the literature show that the prevalence of hirsutism is as high as 60-80% in women with PCOS as against 3-11% in the general population<sup>1-3</sup>. A correlation between



hyperandrogenism and cardiovascular comorbidities in women has also been proposed, but is still being debated because of several conflicting results. Moreover, it is unclear whether hyperandrogenic women are more prone to cardiovascular complications such as angina, myocardial infarction, or stroke<sup>4,5</sup>.

Therefore, this study aimed to address whether hirsutism and/or oligo-amenorrhea during menopause were associated with the presence of self-reported key comorbidities (including cardiovascular disorders) after menopause.

## **Material and Methods**

### **Study and Population**

A cross-sectional survey was carried out in the municipality of Santa Maria (south Brazil) between 10<sup>th</sup> March and 31<sup>st</sup> August 2013. This study included postmenopausal women aged >55 years who attended the Brazilian primary care service at least once during the 24-month period. Exclusion criteria included the presence of cognitive impairment and/or communication difficulties. The estimated ethnic composition of the population comprised 63.5% Caucasians, 29.5% mixed, 6.6% Africans, and 0.4% other, according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics<sup>6</sup>.

### **Variables**

Data were collected using a standard questionnaire for comorbidities established and authorized by the GLOW study and The Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School, as previously published<sup>7</sup>. This questionnaire obtained data regarding demographic characteristics including lifestyle (alcohol and tobacco use), menopause, medications, falls, and comorbidities (type 2 diabetes mellitus, asthma, stroke, inflammatory intestinal disease, cardiac failure, angina, myocardial infarction, cancer, Parkinson's disease, multiple sclerosis, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis). In addition, other questions concerning hirsutism, oligo-amenorrhea, abortion and treatment for hypothyroidism, infertility due to congenital adrenal hyperplasia, and Cushing's Syndrome or hyperprolactinemia were included, based on previous reports in the literature<sup>6,8</sup>. The questions regarding hirsutism and oligo-amenorrhea were modified from the study by Koivunen *et al.* and consisted of the following questions: 1) "Do you remember if your menstrual cycles occurred at intervals greater than 35 days at least twice a year?" 2) "Do you usually have less than 8 cycles per year or do not menstruate?" 3) "Do you remember if in the past you had problems with the excessive growth of body hair?"<sup>9</sup>. Oligo-amenorrhea was considered present

when question one or two had a positive answer. Hirsutism was considered present when question three had a positive answer. Moreover, anthropometric measures including weight and height were obtained in all participants.

Informed consent was obtained from all participants. This study was approved by the municipality of Santa Maria, Brazil, and the Ethics Committee of the Federal University of Santa Maria (CAAE 11166012.6.0000.5346).

### Statistical Analysis

Description of data included mean $\pm$ SD, median (IQR 25, 75), and frequency (n/total n). To address differences between groups, the Fisher's Exact, Chi-square, Student's t, and Mann-Whitney U-tests were employed. Logistical regression models were used to adjust for confounding factors, if present. The results of these models were expressed in odds ratios and 95% confidence intervals [OR (95% CI)]. A statistically significant association was noted when  $P < 0.05$ . The analyses were performed using the statistical program IBM SPSS for Windows (version 19.0, IBM Brazil, São Paulo, Brazil).

### Results

Of 1301 women eligible for the study, only 1057 completed the questionnaire (239 declined and 5 did not meet the inclusion criteria).

The participants' age and BMI were  $67.2 \pm 7.6$  years and  $29.3 \pm 5.5$  kg/m<sup>2</sup>, respectively. Hirsutism during reproductive age was reported by 12.7% of the women, oligo-amenorrhea by 10.6%, and 21.8% of the women reported having both conditions at the same or different time points (1.7% of the women reported simultaneous hirsutism and oligo-amenorrhea).

As shown in table 1, no differences in age, BMI (body mass index), years after menopause, education, tobacco use, or alcohol consumption were observed in women regarding self-reported hirsutism and/or oligo-amenorrhea. Nevertheless, women who complained of hirsutism and/or oligo-amenorrhea had a higher prevalence of comorbidities (78.7%) compared to women without this history (67%) ( $p=0.002$ ).

When the presence of hirsutism and/or oligo-amenorrhea was considered, a larger association with other cardiovascular comorbidities was noted including stroke [OR 1.8 (95% CI 1.04-3.0),  $p=0.03$ ], angina or myocardial infarction [OR 1.9 (95% CI 1.2-2.9),  $p=0.006$ ], and cardiac failure [OR 1.8 (95% CI 1.1-3.1)  $p=0.03$ ]. Interestingly, a higher OR for COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and osteoarthritis was also observed in hirsutism even when not associated with oligo-amenorrhea (table 2).

## Discussion

Our study, carried out in a multiracial population in south Brazil, provided evidence that self-reported hirsutism and/or oligo-amenorrhea during menacme was associated with the presence of comorbidities during the postmenopausal period.

The commonest cause of hirsutism is PCOS<sup>2</sup>. Nevertheless, the identification of PCOS is only possible during the reproductive period, and even so, a putative phenotype of PCOS based on the history of menstrual cycles during menacme and the presence of clinical signs of hyperandrogenism has been employed for research purposes<sup>10</sup>. Another disorder that is associated with increased cardiovascular risk is congenital adrenal hyperplasia (CAH), highlighting the key role of excessive androgen secretion in the development of some comorbidities<sup>11</sup>. Although hirsutism is directly related to hyperandrogenism, other features such as insulin resistance, glucose intolerance, dyslipidemia, increased inflammation, and oxidative stress status are commonly present in PCOS and should be put in perspective.

In addition to cardiovascular comorbidities, our results showed that women with a history of hirsutism and/or oligo-amenorrhea in menacme more significantly reported diseases like COPD and osteoarthritis. Although the mechanisms involved in both disorders are unknown, the role of androgens (testosterone) in the worsening of COPD or development of abnormal knee cartilage thickness in women have been described<sup>12,13</sup>.

The strengths of this study include the representative sampling of individuals attending the primary care, which comprises more than 90% of women living in the city, and the evaluation of a multiracial population, with the exception of Asians. These mean that the results of this study can be extrapolated to other postmenopausal women worldwide. Globally, PCOS remains under-recognized in primary care. In the UK, the primary care system indicates that the incidence of PCOS (2004-2014) was up to 50% of the expected cases<sup>14</sup>. Similar figures have been described in Australia<sup>15</sup>. The use of a questionnaire allowed us to include clinically hyperandrogenic women not formally diagnosed with PCOS in the study.

The limitations of the study include its cross-sectional design and self-reported data. Moreover, recall bias, in relation to the questionnaire sections about hyperandrogenism and/or oligo-amenorrhea, could not be excluded.

In conclusion, the co-occurrence of hirsutism and oligo-amenorrhea during the reproductive period of a woman is predictive of important cardiovascular diseases such as angina/myocardial infarction, stroke, and cardiac failure at old age. Further observational studies including women with established diagnosis of PCOS and those with peripheral hirsutism will be helpful to validate the associations identified in our report.

## References

1. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-462.
2. Franks S. The investigation and management of hirsutism. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.* 2012;38(3):182-186.
3. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41.
4. Schaffrath G, Kische H, Gross S, et al. Association of sex hormones with incident 10-year cardiovascular disease and mortality in women. *Maturitas.* 2015;82(4):424-430.
5. Macut D, Antic IB, Bjekic-Macut J. Cardiovascular risk factors and events in women with androgen excess. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(3):295-301.
6. Comim FV, Marchesan LQ, Copes RM, et al. Increased risk of humerus and lower leg fractures in postmenopausal women with self-reported premenopausal hirsutism and/or oligomenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:162-166.
7. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *The American journal of medicine.* 2011;124(11):1043-1050.
8. West S, Vahasarja M, Bloigu A, et al. The impact of self-reported oligo-amenorrhea and hirsutism on fertility and lifetime reproductive success: results from the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Hum Reprod.* 2014;29(3):628-633.
9. Koivunen R, Pouta A, Franks S, et al. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod.* 2008;23(9):2134-2139.
10. Merz CN, Shaw LJ, Azziz R, et al. Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(9):875-881.
11. Falhammar H, Frisen L, Hirschberg AL, et al. Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3520-3528.
12. Sathish V, Martin YN, Prakash YS. Sex steroid signaling: implications for lung diseases. *Pharmacol Ther.* 2015;150:94-108.
13. Antony B, Venn A, Cicuttini F, et al. Association of Body Composition and Hormonal and Inflammatory Factors With Tibial Cartilage Volume and Sex Difference in Cartilage Volume in Young Adults. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(4):517-525.
14. Ding T, Baio G, Hardiman PJ, Petersen I, Sammon C. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004-2014): a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(7):e012461.
15. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-551.

**Table 1. Characteristics of women regarding the presence or absence of hirsutism and/or oligo-amenorrhea**

	<b>Without Hirsutism or Oligo-amenorrhea</b>	<b>With Hirsutism and /or Oligo-amenorrhea</b>	<i>P</i>
<b>Age (years)</b>	67.2 (7.6)	66.5 (7.6)	0.21
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.1 (5.3)	29.9 (6.4)	0.11
<b>Years after menopause</b>			
< 10 years	14.7% (115/780)	18.1% (40/221)	0.15
10 – 19 years	40.8% (318/780)	34.4% (76/221)	
20 – 29 years	29.5% (230/780)	34.8% (77/221)	
≥ 30 years	15.0% (117/780)	12.7% (28/221)	
<b>Tabagism</b>	12.4% (98/788)	10.5% (23/220)	0.42
<b>Alcohol use (&gt; 3 un/day)</b>	0.3% (2/786)	0% (0/220)	1.0
<b>Education</b>			
Primary School	75.7% (544/731)	73.8% (150/203)	0.45
Secondary School	16.8% (123/731)	20.0% (41/203)	
Graduation or more	7.3% (54/731)	5.9% (12/203)	
<b>Comorbidities*</b>	67.5% (509/754)	78.7% (166/211)	0.002

BMI (body mass index) e COPD (chronic obstructive pulmonary).

\*Reported at least one of the following: asthma, COPD, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, heart failure, hypertension, ischemic heart disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, cancer, diabetes, inflammatory bowel disease.

**Table 2. Comorbidities according to the presence of hirsutism and/or oligo-amenorrhea**

	<b>With Hirsutism and /or Oligo- amenorrhea</b>	<b><i>P</i></b>	<b>With Hirsutism</b>	<b><i>P</i></b>
<b>Presence of Comorbidities</b>	1.6 (1.1-2.4)	0.02	2.0 (1.3 – 3.2)	0.004
<b>Diabetes Mellitus</b>	1.1 (0.7-1.6)	0.65	1.2 (0.8 – 1.9)	0.36
<b>Hypertension</b>	1.4 (0.9-2.0)	0.07	1.5 (0.99 – 2.2)	0.06
<b>Cardiac Failure</b>	1.8 (1.1-3.1)	0.03	2.2 (1.3 – 3.9)	0.005
<b>Stroke</b>	1.8 (1.04-3.0)	0.03	1.3 (0.7 – 2.5)	0.34
<b>Angina or Myocardial Infarction</b>	1.9 (1.2-2.9)	0.006	1.5 (0.9 – 2.4)	0.15
<b>COPD<sup>a</sup></b>	1.8 (1.1-3.0)	0.02	2.07 (1.2 -3.4)	0.006
<b>Asthma</b>	1.3 (0.8-2.2)	0.27	1.57 (0.8-2.8)	0.08
<b>Osteoarthritis</b>	1.5 (1.1 -2.1)	0.02	1.6 (1.1 -2.3)	0.01
<b>Rheumatoid Arthritis</b>	1.45 (0.9-2.2)	0.08	1.3 (0.8-2.2)	0.14
<b>Inflammatory Bowel Disease</b>	1.67 (0.6-4.4)	0.27	0.7 (0.17-3.3)	1.0
<b>Multiple Sclerosis</b>	0.78 (0.7-0.8)	1.0	0.87 (0.85-0.89)	1.0
<b>Parkinson´s Disease</b>	1.3 (0.3- 5.1)	0.7	0.87 (0.85-0.89)	0.38
<b>Cancer</b>	1.4 (0.8-2.5)	0.21	1.28 (0.6-2.5)	0.44
<b>Hyperprolactinemia</b>	3.52 (1.6-7.6)	0.03	3.0 (1.3-7.0)	0.01
<b>Hypothyroidism</b>	1.0 (0.70-1.4)	0.85	1.22 (0.7-1.8)	0.35

<sup>a</sup> COPD (chronic obstructive pulmonary) adjusted to corticoid use: With Hirsutism and /or Oligomenorrhea - OR of 1.7 (1.05 -2.9) p= 0.03, and Hirsutism -OR of 1.9 (1.1 – 3.3) p = 0.019.

## 7. DISCUSSÃO

Em nosso estudo as mulheres com queixa de hirsutismo e/ou oligomenorreia na menacme apresentaram maior prevalência de comorbidades no período pós-menopausa, com risco aumentado para o desenvolvimento de patologias cardiovasculares, incluindo acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, angina ou infarto do miocárdio. Ainda que não seja demonstrada por todos os estudos envolvendo hiperandrogenismo e doença cardiovascular, os que comprovaram essa associação basearam-se na tendência a presença de fatores de risco como obesidade, RI, DM2, dislipidemia e HAS nessas mulheres (ARMENI, 2013; CHANG, 2015; CHENG, 2015; FUSTER, 2003; JOHAN, 2015; KANNEL, 2000; KRENTZ, 2007; MANI, 2013; PIERPOINT, 1998; SCHMIDT, 2011; SHAW, 2008; SHY, 2014). Podendo ser explicado por níveis elevados de testosterona, hormônio com ação sobre as fibras musculares cardíacas e dos vasos sanguíneos (GEBARA, 2002) e cujos níveis mais elevados associam-se a RI, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares em mulheres idosas (MATURANA, 2008; PATEL, 2009).

Outras patologias associadas com o hirsutismo e oligomenorréia foram o DPOC, osteoartrite e hiperprolactinemia. Embora não se conheça os mecanismos que associem DPOC, hirsutismo e oligomenorreia e quase inexistem trabalhos que avaliem essa associação, há um reconhecimento de que os hormônios sexuais possam exercer funções em órgãos não sexuais, como os pulmões (SATHISH, 2015), onde há influência no músculo liso das vias aéreas pelos androgênios dificultando o relaxamento (MONTAÑO, 2014). Da mesma forma, o risco aumentado para osteoartrite poderia ser explicado por uma diminuição da qualidade óssea ainda na juventude associada as alterações hormonais, já que os hormônios sexuais relacionam-se com a manutenção das cartilagens e ossos (WOLFF, 2012). Também o estresse oxidativo, inflamação crônica e a RI tem efeito sobre os ossos (MURRI, 2013; YANG, 2014).

Houve ainda um maior risco relativo para a presença de hiperprolactinemia. Níveis elevados de prolactina estão presentes em até 35% das portadoras de SOP, possivelmente porque os estrogênios estimulam sua produção (SOUSA, 2013). A hiperprolactinemia pode causar aumento da produção de testosterona e DHEAS, efeito inibitório sobre a expressão dos receptores gonadais de LH e FSH e alteração da ovulação, resultando em hirsutismo e/ou irregularidade menstrual (ARIE, 1996; BERGA & NAFTOLIN, 2012).

Sabe-se que SOP predispõe maior risco para o desenvolvimento de comorbidades como DM2, HAS e doenças cardiovasculares (LEGRO, 2013). Isso pode ser explicado pela tendência aumentada a obesidade, RI, intolerância à glicose, dislipidemia, aumento da inflamação e

estresse oxidativo (BOOK, 1999; CARNEIRO, 2011; DE SOUZA FERREIRA, 2008). O primeiro consenso para o diagnóstico de SOP foi proposto apenas em 1990 (ZAWADZKI, 1992), portanto é possível que muitas dessas mulheres com história de hirsutismo e oligomenorreia não tenham sido corretamente diagnosticadas na menacme. No entanto, não podemos extrapolar os resultados encontrados considerando-as como portadoras ou aplicando os critérios vigentes para comprovar pois não há critérios clínicos, laboratoriais (níveis séricos de androgênicos) nem ultrassonográficos estabelecidos para o seu diagnóstico no período pós-menopausa, apesar do hirsutismo estar fortemente associado a síndrome (BLUME-PEYTAVI, 2012) assim como uma história de oligomenorreia e hiperandrogenismo durante a menacme aumentarem a suspeita para SOP (LEGRO, 2013).

Podem ser destacados pontos fortes e limitações do estudo realizado. Como pontos positivos, destacamos a inclusão de uma amostra representativa das mulheres atendidas na atenção primária (mais de 90% da população residente na cidade utiliza esse serviço) e multirracial (exceto asiáticas). Isto significa que os resultados deste estudo podem ser extrapolados para outras mulheres pós-menopausa. De maneira semelhante, a avaliação de comorbidades e da história de hirsutismo e oligomenorreia foi feita através de questionários validados para esta finalidade. Entendemos que as limitações do estudo corresponderam a sua concepção transversal e ao emprego de dados autorrelatados. Além disso, não foi possível excluir o viés de memória, em relação às seções do questionário sobre hiperandrogenismo e/ou oligomenorreia.

Cada vez mais, a preocupação com as mulheres com SOP estendem-se além das manifestações no período da idade reprodutiva para além da menopausa. Porém, os desafios em entender as manifestações clínicas associadas a SOP na pós-menopausa esbarram em outras dificuldades, como o estabelecer corretamente o diagnóstico desta patologia. Isso foi demonstrado por estudos recentes. Cussons (2005) concluiu que inexistia uniformidade no diagnóstico e tratamento entre endocrinologistas e ginecologistas australianos. March (2010) investigou a prevalência de SOP em uma mesma amostra e houve diferença de acordo com o consenso utilizado (NIH, Rotterdam ou *AE-PCOS Society*). E, Ding (2016) estimou a incidência de SOP na atenção primária inglesa durante dez anos encontrando valores inferiores aos esperados pelas estatísticas, sugerindo subdiagnóstico.



## **8. CONCLUSÃO**

Identificamos no presente estudo que a queixa autorreportada de hirsutismo e oligomenorreia durante a menacme estão associados na pós-menopausa aos relatos de comorbidades, em especial, as doenças cardiovasculares como angina, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Futuros projetos com delineamento longitudinal e que contemplem o seguimento de pacientes com diagnóstico estabelecido de SOP poderão confirmar os achados aqui reportados.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, J., et al. **Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone.** *The Lancet*, 1985, 326.8469: 1375-1379.
- ALVAREZ-BLASCO, Francisco, et al. **Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women.** *Archives of internal medicine*, 2006, 166.19: 2081-2086.
- AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, et al. **Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders.** *Endocr Practice*, 2001, 7: 121-34.
- ARIE, Maria Herminia Alegre. **Contribuição para o estudo do comportamento da prolactina endometrial.** *Rev. ginecol. obstet*, 1998, 9.2: 94-105.
- ARMENI, Eleni, et al. **Arterial stiffness is increased in asymptomatic nondiabetic postmenopausal women with a polycystic ovary syndrome phenotype.** *Journal of hypertension*, 2013, 31.10: 1998-2004.
- AZZIZ, Ricardo, et al. **Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91.11: 4237-4245.
- AZZIZ, Ricardo, et al. **The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89.6: 2745-2749.
- BERGA, Sarah; NAFTOLIN, Frederick. **Neuroendocrine control of ovulation.** *Gynecological Endocrinology*, 2012, 28.sup1: 9-13.
- BLUME-PEYTAVI, Ulrike, et al. **Skin academy: hair, skin, hormones and menopause—current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women.** *European Journal of Dermatology* 22.3 (2012): 310-318.
- BOOK, Carol-Beth; DUNAIF, Andrea. **Selective Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999, 84.9: 3110-3116.
- CARNEIRO, Joana, et al. **Insulino-Resistência e Síndrome Metabólica: perspectiva imunológica Insulin resistance and the metabolic syndrome: an immunological perspective.** *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 02 (2011): 91-100.
- CELIK, Cem, et al. **Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study.** *Fertility and sterility*, 2014, 101.4: 1123-1128. e1.

- CHANG, Alice Y., et al. **Influence of race/ethnicity on cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome, the Dallas Heart Study.** *Clinical endocrinology*, 2015.
- CHENG, Chen, et al. **Paternal history of diabetes mellitus and hypertension affects the prevalence and phenotype of PCOS.** *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2015, 32.12: 1731-1739.
- COULAM, CAROLYN B., JOHN F. ANNEGERS, and JANET S. KRANZ. **Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia.** *Obstetrics & Gynecology* 61.4 (1983): 403-407.
- CUSSONS, Andrea J., et al. **Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management.** *Clinical endocrinology*, 2005, 62.3: 289-295.
- DAS, Ajay Kumar, et al. **Association of Acanthosis Nigricans with Diabetes Mellitus and Family History of Diabetes in 1° Relatives of PCOS Women in South Indian Population.** *International Journal of Contemporary Medicine*, 2014, 2.2: 57-60.
- DE SOUZA FERREIRA, José Arnaldo, et al. **Síndrome dos ovários policísticos: uma visão atual.** *Femina*, 2008, 36.8.
- DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia, et al. **A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999, 84.11: 4006-4011.
- DING, Tao, et al. **Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004–2014): a retrospective cohort study.** *BMJ open*, 2016, 6.7: e012461.
- ESCOBAR-MORREALE, H. F., et al. **Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society.** *Human Reproduction Update*, 2012, 18.2: 146-170.
- ESCOBAR-MORREALE, Héctor F. **Diagnosis and management of hirsutism.** *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1205.1: 166-174.
- FLORES, C.B.; FLORES, L.; COMIM, F.V. **Hirsutismo: avaliação e princípios do tratamento.** *Revista da AMRIGS* 57.3 (2013): 232-9.
- FUSTER, Valentin; PEARSON, Thomas A. **27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events.** *Journal of the American College of Cardiology*, 1996, 27.5: 957-1047.
- GANIE, Mohd Ashraf, et al. **Oral glucose tolerance test significantly impacts the prevalence of abnormal glucose tolerance among Indian women with polycystic ovary syndrome: lessons from a large database of two tertiary care centers on the Indian subcontinent.** *Fertility and Sterility*, 2016, 105.1: 194-201. e3.
- GEBARA, Otavio CE, et al. **Efeitos cardiovasculares da testosterona.** *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2002, 79.6: 644-649.

HAOULA, Zeina; SALMAN, Maisa; ATIOMO, William. **Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome.** *Human reproduction*, 2012, 27.5: 1327-1331.

HARDIMAN, Paul; PILLAY, Ouma S.; ATIOMO, William. **Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma.** *The lancet*, 2003, 361.9371: 1810-1812.

HOLLINRAKE, Elizabeth, et al. **Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome.** *Fertility and sterility*, 2007, 87.6: 1369-1376.

HU, Frank B., et al. **Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women.** *New England Journal of Medicine*, 2001, 345.11: 790-797.

JATENE, Fabio Biscegli; CUTAIT, Raul. **Projeto diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.** In: *Projeto diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina*. Associação Médica Brasileira, 2002.

JOHAM, Anju E., et al. **Hypertension in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome and association with obesity.** *American journal of hypertension*, 2015, 28.7: 847-851.

JOHAM, Anju E., et al. **Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study.** *Journal of Women's Health*, 2015, 24.4: 299-307.

JONARD, Sophie, et al. **Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles?** *Human Reproduction*, 2003, 18.3: 598-603.

JONES, Helen, et al. **Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97.10: 3709-3716.

JUNQUEIRA, Paulo Augusto de Almeida; FONSECA, Angela Maggio da; ALDRIGHI, José Mendes. **Síndrome dos ovários policísticos.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2003, 49.1: 13-14.

KANNEL, William B. **Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study.** *American journal of hypertension*, 2000, 13.S1: 3S-10S.

KASSANOS, D., et al. **Augmentation of cortical bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome: a peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study.** *Human reproduction*, 2010, 25.8: 2107-2114.

KRENTZ, Andrew J.; VON MÜHLEN, Denise; BARRETT-CONNOR, Elizabeth. **Searching for Polycystic Ovary Syndrome in Postmenopausal Women: Evidence for a Dose-Effects Association with Prevalent Cardiovascular Disease.** *Menopause (New York, NY)*, 2007, 14.2: 284.

- LEGRO, Richard S., et al. **Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98.12: 4565-4592.
- LEGRO, Richard S., et al. **Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women.** *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 1999, 84.1: 165-169.
- LEGRO, Richard S., et al. **Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95.12: 5305-5313.
- LEGRO, Richard S.; CASTRACANE, V. Daniel; KAUFFMAN, Robert P. **Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls.** *Obstetrical & gynecological survey*, 2004, 59.2: 141-154.
- LERCHBAUM, Elisabeth, et al. **Influence of a positive family history of both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women.** *European Journal of Endocrinology*, 2014, EJE-13-1035.
- MANI, Hamidreza, et al. **Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study.** *Clinical endocrinology*, 2013, 78.6: 926-934.
- MARCH, Wendy A., et al. **The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria.** *Human reproduction*, 2010, 25.2: 544-551.
- MARCONDES, J.A.M.; BARCELLOS, C.R.G.; ROCHA, M.P. **Difficulties and pitfalls in the diagnosis of polycystic ovary syndrome.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v 55, n.1, p 6-15, 2011.
- MARKOPOULOS, Marios C., et al. **Study of carbohydrate metabolism indices and adipocytokine profile and their relationship with androgens in polycystic ovary syndrome after menopause.** *European Journal of Endocrinology*, 2013, 168.1: 83-90.
- MARKOU, Athina, et al. **Hepatic steatosis in young lean insulin resistant women with polycystic ovary syndrome.** *Fertility and sterility*, 2010, 93.4: 1220-1226.
- MARTINS, Andrea Barral; TUFIK, Sérgio; MOURA, Sonia Maria Guimaraes Pereira Togeiro. **Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiopatologia.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2007, 33.1: 93-100.
- MATURANA, Maria Augusta, et al. **Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women.** *Metabolism*, 2008, 57.7: 961-965.
- MONTAÑO, Luis M., et al. **Androgens are bronchoactive drugs that act by relaxing airway smooth muscle and preventing bronchospasm.** *Journal of Endocrinology*, 2014, 222.1: 1-13.

- MURRI, Mora, et al. **Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis.** *Human reproduction update*, 2013, dms059.
- OLIVEIRA, Renata do Sacramento Monte de, et al. **Arterial hypertension and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2013, 35.1: 21-26.
- PATEL, Shrita M., et al. **Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 94.12: 4776-4784.
- PIERPOINT, T., et al. **Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up.** *Journal of clinical epidemiology*, 1998, 51.7: 581-586.
- POLOTSKY, Alex J., et al. **Hyperandrogenic oligomenorrhea and metabolic risks across menopausal transition.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99.6: 2120-2127.
- POLSON, D. W., et al. **Polycystic ovaries—a common finding in normal women.** *The Lancet*, 1988, 331.8590: 870-872.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).** *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
- SATHISH, Venkatachalem; MARTIN, Yvette N.; PRAKASH, Y. S. **Sex steroid signaling: Implications for lung diseases.** *Pharmacology & therapeutics*, 2015, 150: 94-108.
- SCHMIDT, Johanna, et al. **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.
- SCHMIDT, Johanna, et al. **Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96.12: 3794-3803.
- SHAW, Leslee J., et al. **Withdrawn: Postmenopausal Women with a History of Irregular Menses and Elevated Androgen Measurements at High Risk for Worsening Cardiovascular Event-Free Survival: Results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93.4: 1276-1284.
- SHY, Y., et al. **Hypertension in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated cardiovascular risk factors.** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2014, 173: 66-70.

- SOUSA, Rosângela Maria Lopes de, et al. **Perfil metabólico em mulheres de diferentes índices de massa corporal com síndrome dos ovários policísticos.** *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2013, 413-420.
- SPRITZER, P. M.; BARONE, C. R.; DE OLIVEIRA, F. B. **Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management.** *Current pharmaceutical design*, 2016.
- SWANSON, Mark; SAUERBREI, Eric E.; COOPERBERG, Peter L. **Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries.** *Journal of Clinical Ultrasound*, 1981, 9.5: 219-222.
- VGONTZAS, Alexandros N., et al. **Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86.2: 517-520.
- WOLFF, Roberta Bastos, et al. **Molecular features of sexual steroids on cartil age and bone.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2012, 58.4: 493-497.
- YANG, Shuman, et al. **Association between global biomarkers of oxidative stress and hip fracture in postmenopausal women: a prospective study.** *Journal of Bone and Mineral Research*, 2014, 29.12: 2577-2583.
- YARAK, Samira, et al. **Hyperandrogenism and skin: polycystic ovary syndrome and peripheral insulin resistance.** *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2005, 80.4: 395-410.
- YILDIZ, Bulent O., et al. **Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88.5: 2031-2036.
- ZAWADZKI, J. K., et al. **Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach.** *Polycystic ovary syndrome*, 1992, 4: 377-84.