

Francisco de Assis Costa Souza

**"AVALIAÇÃO CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA
E LABORATORIAL DO EIXO
HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL
DE PACIENTES COM OBESIDADE CLASSE III"**



DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA, OBSTETRÍCIA E MASTOLOGIA – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM TOCGINECOLOGIA – FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNESP, PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE.

ORIENTADOR: PROFESSOR ADJUNTO/LIVRE DOCENTE ROGÉRIO DIAS

BOTUCATU - SP

2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Souza, Francisco de Assis Costa.

Avaliação clínica-epidemiológica e laboratorial do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal de mulheres com obesidade classe III / Francisco de Assis Costa Souza. – Botucatu : [s.n.], 2008.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2008.

Orientador: Prof. Adj. Rogério Dias

Assunto CAPES: 40101150

1. Obesidade mórbida. 2. Resistência à insulina. 3. Distúrbios menstruais.

CDD 618.2

Palavras-chave: Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal; Hiperandrogenismo; Hiperestrogenismo; Obesidade classe III; Obesidade mórbida.

"Grandes realizações são possíveis quando se dá importância aos pequenos começos."

Lao Zi, (Sec.VII a.C).



Dados Curriculares

DADOS CURRICULARES

Nome: Francisco de Assis Costa Souza.

Nascimento: 10 de Agosto de 1947.

Naturalidade: Campina Grande, Estado da Paraíba.

Nacionalidade: Brasileira.

Filiação: Jose Franklin de Souza e Ana da Costa Souza.

Cônjuge: Telma Silvie Castilho Silveira Souza.

Endereço: Rua Indiana, 245, apto. 1401

CEP 19015-550 – Fone 18.32225876

Presidente Prudente – SP.

e-mail: csouzaf@terra.com.br

FORMAÇÃO:

1970/1975: Curso de Graduação em Medicina - Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco - PE / Brasil.

TÍTULOS E QUALIFICAÇÕES:

1993/1995: Chefe do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital e Maternidade Estadual "Dr. Odilo Antunes Siqueira" de Presidente Prudente/SP.

1996/2008: Supervisor do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital e Maternidade Estadual "Dr. Odilo Antunes Siqueira" de Presidente Prudente/SP.

1996/2008: Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Unoeste de Presidente Prudente/SP.

2004/2008: Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Unoeste de Presidente Prudente/SP.

2004/2008: Chefe do Serviço de Plantonistas do Hospital Universitário de Presidente Prudente/SP.

2005/2008: Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, SP. * Nível de Mestrado.



Dedicatórias
Homenagens
Agradecimentos

*Aos meus pais **JOSE FRANKLIN DE SOUZA** (in memorian) e **ANA DA COSTA SOUZA,***

De onde tudo começou; o exemplo de humildade e o sacrifício do trabalho. Não consigo agradecer-lhes o que realmente merecem;

*À minha esposa **TELMA,***

De quem recebo amor e carinho. Desculpe-me as irritações, os momentos de tensões, as correrias e as ausências;

*Aos meus filhos **ANDRÉA, ADRIANO, ALLAN, RENEÉ E FERNANDO,***

Pelo orgulho que me dão, motivo maior da minha vida;

*Aos meus irmãos **JOSE FRANKLIN, MARCOS ANTONIO E MARIA DO SOCORRO,***

Pela eterna memória da nossa infância, grandes companheiros;

*À minha sogra e meus cunhados, **EUNICE, TÂNIA, RICARDO,***

Pelo incentivo e apoio nesse trabalho.

Ao PROFESSOR ADJUNTO/LIVRE-DOCENTE ROGÉRIO DIAS,

Seus ensinamentos de maneira segura, o incentivo forte para não desanimar, a confiança transmitida, a mão na hora mais difícil. Agradecer-lhe, nesse momento, é pouco para uma página...

Às pacientes,

Pelo carinho e pelo interesse depositados nessa pesquisa e por todo o espírito de colaboração que demonstraram durante todo esse trabalho.

À PROFESSORA ADJUNTA/LIVRE-DOCENTE IRACEMA PARANHOS MATTOS CALDERÓN, COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA, OBSTETRÍCIA E MASTOLOGIA DO DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU, UNESP;

Pela sua ajuda, tolerância e capacidade administrativa.

AOS PROFESSORES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA, OBSTETRÍCIA E MASTOLOGIA DO DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU, UNESP;

Pelos ensinamentos, pela capacidade e pela dedicação; grandes mestres!

AO GRUPO DE APOIO À PESQUISA (GAP) DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNESP, NA PESSOA DO **PROFESSOR DR. ADRIANO DIAS.**

Pelo estudo estatístico e orientações oportunas; muito obrigado!

Ao DR. JEFFERSON TAGUSHI, CIRURGIÃO-CHEFE DO SERVIÇO DE CIRURGIA BARIÁTRICA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PRESIDENTE PRUDENTE, SP.

Pela compreensão e ajuda nessa pesquisa em me ceder às pacientes inscritas no seu ambulatório de cirurgia de redução de estômago, sem as quais essa pesquisa não teria sido realizada.

Ao DR. ROBERTO LOFTI, DIRETOR DO HOSPITAL E MATERNIDADE ESTADUAL "DR. ODILO ANTUNES SIQUEIRA" DE PRESIDENTE PRUDENTE E DIRETOR DE COMUNICAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA (APM).

Pela liberação do serviço de ultra-sonografia do Hospital Estadual de Presidente Prudente para a realização dos exames ultrasonográficos nesse trabalho.

Ao DR. FERNANDO RODRIGUES PIMENTEL FILHO, DOUTOR EM ENDOCRINOLOGIA E DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNOESTE DE PRESIDENTE PRUDENTE, SP.

Pelos conhecimentos transmitidos que contribuíram para o enriquecimento científico desse trabalho; muito obrigado!

À DRA. MARIA NOZAWA,

Minha sincera gratidão pelo carinho e amizade com que realizou os exames de ultra-sonografia dessa pesquisa.

A DRA. MARIA APARECIDA SOUZA (DRA. CIDINHA),

Pela disponibilidade do laboratório de análises para os exames laboratoriais das pacientes dessa pesquisa.

À PROFESSORA MARIA INEZ MEIRA,

Pelo apoio e colaboração junto ao serviço de Pós-graduação da Unoeste.

Agradeço a todos que contribuíram para a realização desse trabalho, em especial:

- Aos **Professores** do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Unoeste, pelo incentivo e apoio;

- Aos **Médicos** do Hospital e Maternidade Estadual “Dr. Odilo Antunes Siqueira” de Presidente Prudente, pela cobertura dos plantões e cirurgias;

- Ao Professor Mestre **Fernando Barreiros**, colega e incentivador dessa pesquisa;

- Às **Funcionárias** da secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e da Pós-Graduação (PPG-GOM) da Faculdade de Medicina de Botucatu, **Aparecida Benedita Vasquez; Ana Cláudia Garcia Mira, Sandra Aparecida Cruz e Célia Regina Gamito** pelas informações e orientações prestadas;

- Aos **Funcionários** da seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, **Janete Ap. Herculano Nunes Silva, Regina Célia Spadin, Lilian Cristina Nadal Bianchi, Andréa Paula Longo Devidé e Nathanael Pinheiro Salles**, pela gentileza nas informações.

- À **Funcionária** da biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu, **Nivaldete Costa Fernandes Cruz**, pelas referencias pesquisadas e a Sra. **Rosemeire Aparecida Vicente**, bibliotecária responsável pela elaboração da ficha catográfica;

- À **Equipe Multiprofissional** do laboratório de análises clínicas da APEC, **Dinamara Pereira Pinto Martins, Cristiane Aparecida de Souza, Marcio Pinha Bocari, Ana Cristina Messas e Adriana Araujo Pendenza Bocari**, na efetuação dos exames hormonais e bioquímicos indispensáveis a esse trabalho;

- À **Angela Maria Rosa Galindo**, secretária do ambulatório de cirurgia bariátrica, pelas informações e encaminhamento das pacientes para esse trabalho;

- À Professora Doutora em Letras, **Maria Antonia Vanalli**, Diretora Administrativa e Coordenadora Pedagógica do CEVEA (Centro Venceslauense de Estudos Avançados) da cidade de Presidente Venceslau, pelo seu trabalho de revisão de texto desta dissertação.

"Àqueles que involuntariamente omitimos e que nos auxiliaram de alguma forma, a certeza de que este fato, não diminuiu nossa gratidão".



Sumário

RESUMO**ABSTRACT**

1. INTRODUÇÃO _____	27
2. OBJETIVOS _____	38
2.1 Objetivo geral.....	39
2.2 Objetivo específico	39
3. PACIENTES E MÉTODOS _____	41
3.1 Casuística.....	42
3.2 Desenho de Estudo	42
3.3 Critérios de Inclusão	43
3.3 Critérios de Exclusão	43
3.4 Variáveis Estudadas	44
3.5 Coleta de Dados	48
3.6 Metodologia Estatística	49
3.7 Aspectos Éticos	50
4. RESULTADOS _____	51
5. DISCUSSÃO _____	60
5.1 Considerações Gerais	61
5.2. Discussão	61
6. CONCLUSÕES _____	70
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	72
8. ANEXOS _____	85



Resumo

Introdução: A obesidade classe III ou mórbida determina um risco significativamente aumentado para complicações metabólicas. Também são referenciadas alterações ginecológicas, como as irregularidades menstruais, o hirsutismo e as alterações hormonais.

Objetivo: Avaliação dos aspectos clínicos-epidemiológicos-laboratoriais de pacientes com obesidade classe III, portadoras de distúrbios metabólicos e hormonais. **Pacientes e Métodos:** foram analisadas 58 mulheres com obesidade classe III ou mórbida e divididas em 2 grupos de estudo; sendo um grupo com mulheres obesas grau III sem disfunção menstrual ou hirsutismo, (Grupo C) e outro grupo com mulheres obesas grau III apresentando disfunção menstrual associada ou não a hirsutismo (Grupo E). Foram avaliadas: idade, cor, paridade, estado civil, profissão, nível sócio-econômico, escolaridade, idade da menarca, peso corporal, estatura, índice de massa corpórea, presença de hirsutismo (Índice de Ferriman e Gallwey), medida da circunferência abdominal (CA), medida da circunferência do quadril (CQ), relação cintura-quadril (RCQ), ciclo menstrual, medida da pressão arterial, presença da acantose nigricans, avaliação da resistência a insulina, glicemia de jejum (GJ), colesterol total (CT), HDL-C, LDL-C, triglicerídeos (TG), hormônio tireo-estimulante (TSH), T4 livre, hormônio luteinizante (LH), o hormônio folículo-estimulante (FSH), prolactina (PRL), Testosterona total, sulfato de deidroepiandrosteron (DHEA-S), a insulina e o

HOMA test. **Resultados:** Os aspectos clínicos-epidemiológicos não apresentaram diferenças estatísticas. Os parâmetros clínicos e laboratoriais não apresentaram alterações estatisticamente significativas; entretanto, os valores do HOMA test para o grupo E foram significativamente maiores que os pacientes do grupo C.

Conclusões: Em mulheres obesas classe III a presença da resistência insulínica pode acarretar disfunções menstruais, como amenorréia ou oligomenorréia, mesmo na ausência do hiperandrogenismo, sugerindo um importante papel da resistência insulínica nos mecanismos ovarianos que envolvem o ciclo menstrual destas mulheres.

Palavras chaves: obesidade classe III, obesidade mórbida, eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, hiperandrogenismo, hiperestrogenismo.



Abstract

Introduction: Class-III or morbid obesity determines significantly increased risk for metabolic complications. Gynecologic alterations, such as menstrual irregularity, hirsutism and hormonal alterations are also reported. **Objective:** To evaluate the clinical, epidemiological and laboratory aspects of patients with class-III obesity showing metabolic and hormonal disorders. **Patients and methods:** Fifty-eight women with class-III or morbid obesity were evaluated. They were divided into 2 groups: one group comprising grade-III obese women without menstrual dysfunctions or hirsutism (Group C), and another with grade-III obese women showing menstrual dysfunction associated with hirsutism or not (Group E). The following aspects were evaluated: age, color, parity, marital status, profession, socio-economic level, education, age at menarche, body weight, height, body mass index, presence of hirsutism (Ferriman and Gallwey Index), abdominal circumference measurement (AC), hips circumference measurement (HC), waist-to-hip ratio (WHR), menstrual cycle, blood pressure, presence of acanthosis nigricans, evaluation of insulin resistance, fasting glycemia (FG), total cholesterol (TC), HDL-C, LDL-C, triglycerides (TG), thyroid-stimulating hormone (TSH), free T4, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), insulin and the HOMA test. **Results:** The clinical and epidemiological aspects did

not present statistical differences. The clinical and laboratory parameters did not show statistically significant alterations; however, the HOMA test values for group E were significantly higher than those for patients in group C. **Conclusions:** In class-III obese women, the presence of insulin resistance can cause menstrual dysfunctions, such as amenorrhea or oligomenorrhea even in the absence of hyperandrogenism, thus suggesting an important role of insulin resistance in the ovarian mechanisms involving such women's menstrual cycle.

Key words: class-III obesity, morbid obesity, hypothalamic-hypophyseal-gonadal axis, hyperandrogenism.



1. Introdução

A obesidade é uma doença multifatorial que vem atingindo proporções epidêmicas tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento ⁽¹⁻²⁻³⁾, sendo resultado de uma interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais e culturais. Além disso, na maioria dos casos ela também está associada ao abuso da ingestão calórica e ao sedentarismo, onde o excesso de calorias se armazena como tecido adiposo ⁽⁴⁾. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a obesidade como um excesso de tecido gorduroso no organismo. Para estudos epidemiológicos tem sido aceito o conceito de obesidade pelo índice de massa corporal (IMC) ou "índice de Quetelet", que relaciona o peso com a altura ao quadrado, calculado pela fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$. ⁽⁵⁻⁶⁻⁷⁾

Quanto à gravidade, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a obesidade em grau I, quando o IMC situa-se 30 e 34,9 kg/m^2 , obesidade grau II, quando o IMC está entre 35 e 39,2 kg/m^2 e obesidade grau III, quando o IMC ultrapassa 40 kg/m^2 . ⁽⁸⁾

Outros parâmetros utilizados no diagnóstico da obesidade são a relação da cintura quadril (RCQ) e a circunferência da cintura abdominal (CA). Uma RCQ acima de 0,85 cm, em mulheres, identifica o acúmulo de gordura abdominal e circunferência da cintura abdominal acima de 88 cm em mulheres é consistente com obesidade

abdominal, determinando desta forma, um risco aumentado significativo para complicações metabólicas. (9-10-11-12-13).

De destaque, a obesidade mórbida ou classe III constitui um problema de saúde pública em vários países e sua prevalência está crescendo com uma estimativa que equivale a 7% da população mundial. É mais prevalente entre o sexo feminino, estimando-se, no Brasil, que 0,5% das mulheres apresentam obesidade classe III. (14-15-16)

Os pacientes obesos mórbidos (OM) apresentam co-morbidades médicas importantes e que ocorrem à medida que aumenta o IMC. Destas, a hipertensão arterial, a resistência insulínica e a síndrome metabólica são os principais fatores responsáveis pela alta incidência de coronariopatias neste grupo de pacientes, onde ocorrem altos índices de mortalidade. (17-18-19-20)

Quanto à hipertensão arterial, a sua relação com a obesidade atualmente é amplamente reconhecida com demonstração de estudos clínicos e experimentais sobre ganho de peso e aumento da pressão sanguínea; por outro lado, estudos clínicos mostram que a perda de peso é efetiva na diminuição da hipertensão para a maioria dos pacientes. Estes estudos sugerem que aproximadamente 65% a 75% do risco para a hipertensão possa ser diretamente atribuído ao excesso de peso. (21-22)

Embora a importância de obesidade como causa de hipertensão essencial esteja bem estabelecida, os mecanismos pelos quais o ganho de peso excessivo altera a função renal e o aumento da pressão sanguínea só agora estão começando a ser elucidados. Estão envolvidos, além do aumento da pressão arterial, um aumento da produção cardíaca, ativação do sistema renina-angiotensina, retenção de sódio e água e expansão do volume extracelular. ⁽²³⁻²⁴⁻²⁵⁾

A resistência à insulina (RI) é uma anormalidade metabólica característica de indivíduos portadores de obesidade, bem como de indivíduos com diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 descontrolado, cetoacidose diabética, dislipidemias, hipertensão, entre outros. ⁽²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁾

Segundo Legro (2004), a resistência à insulina constitui uma resposta biológica subnormal para uma determinada concentração de insulina. Ela exerce ação em tecidos com atividades diferentes e tem ação específica em cada tecido. Assim, a resistência à insulina representa uma sensibilidade diminuída do tecido, à ação da insulina e à captação da glicose. Sabe-se que a sensibilidade da insulina varia com a idade, raça e massa corporal, porém os mecanismos para a sensibilidade seletiva do tecido para a insulina são desconhecidos. ⁽³¹⁾

Essa redução da ação insulínica pode estar acompanhada de um grupo de alterações metabólico-cardiovasculares que compreendem: hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução do HDL - colesterol,

intolerância aos carboidratos, obesidade centrípeta, aumento do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI 1), hiperuricemia e doença cardiovascular aterosclerótica. Este conjunto de alterações da resistência insulínica é conhecido como síndrome de resistência à insulina ou síndrome metabólica (SM).⁽³²⁻³³⁾

Vários estudos demonstram os aspectos neuroendócrinos envolvidos com a síndrome metabólica e a obesidade, notadamente com a deposição de gordura abdomino-visceral.⁽³²⁻³³⁾

A prevalência da síndrome metabólica aumenta substancialmente com a idade e etnia. Em mulheres depois da menopausa o acúmulo de gordura abdominal pode ser relacionado, em parte, a níveis de estrógenos diminuídos. Os estrógenos tendem a promover um acúmulo de gorduras glúteo-femoral. Alternativamente, a perda de estrógenos é associada com um aumento da obesidade abdominal, que pode aumentar o risco do desenvolvimento da resistência insulínica na mulher.⁽³⁴⁻³⁵⁾

Além disso, a gordura abdominal visceral e certos fatores em menopausa tais como hipertensão arterial, o diabetes mellitus, podem conduzir a dislipidemia, o que caracteriza síndrome metabólica. Nesse período de menopausa, a inflamação e estado pró-trombótico, ambos associado com a síndrome metabólica, também contribuem para o risco cardiovascular.⁽³⁶⁻³⁷⁾

A importância do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal evidenciada pela observação de que crianças desnutridas não entram em puberdade e que crianças obesas iniciam a puberdade em idade mais precoce, é antiga. Estudos epidemiológicos corroboraram a observação clínica da importância do tecido adiposo no desencadeamento e manutenção da atividade reprodutiva. ⁽³⁸⁻³⁹⁾

Chehab e cols. (1996) observaram que camundongos ob/ob, (que não produzem leptina) não entravam em puberdade e que a injeção de leptina recombinante desencadeava puberdade. Em camundongos selvagens, o jejum de 48 horas acarreta redução da frequência de pulsos de LH e, paralelamente, a leptina encontra-se suprimida. A administração de leptina, nesses camundongos, leva a um aumento do nível basal de LH. ⁽⁴⁰⁾ Através da injeção intracerebroventricular de anticorpo antileptina em camundongos consegue-se a redução na secreção pulsátil de LH, evidenciando-se a ação central da leptina sobre as gonadotrofinas. ⁽⁴¹⁻⁴²⁾

A anovulação crônica e infertilidade são associadas à obesidade, sendo a síndrome dos ovários policísticos (SOP) a responsável pela maior parte dos casos de infertilidade. Estudos demonstraram que, geralmente, a obesidade está associada a alterações nos níveis de gonadotrofinas. ⁽⁴³⁻⁴⁴⁾

Na obesidade, a produção androgênica adrenal e ovariana encontra-se elevada, apresentando correlação positiva com o índice de massa corpórea (IMC).⁽⁴³⁾

Nas mulheres, a obesidade abdominal é fortemente associada à hiperandrogenemia; também parece haver hiper-responsividade dos andrógenos adrenais ao estímulo corticotrófico, como demonstrado por aumento de deidroepiandrosterona (DHEA) e da relação DHEA/17-OH progesterona após administração exógena de ACTH. Este achado também apresenta correlação positiva com IMC.⁽⁴⁵⁾

A globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) encontra-se diminuída em indivíduos obesos causando grande impacto no metabolismo e na ação dos esteróides sexuais. Esta alteração pode também facilitar o aumento do clearance androgênico. A diminuição da SHBG decorre de menor produção hepática e correlaciona-se inversamente com IMC, hiperinsulinemia e relação cintura-quadril.⁽⁴⁶⁾

Há maior quantidade de testosterona livre (bioativa) nas mulheres. No entanto, na obesidade classe III, a testosterona livre pode estar reduzida devido à menor frequência e amplitude de pulso de LH nesses indivíduos.⁽⁴⁷⁾

A obesidade é uma condição de hiperestrogenismo, associada a aumento de risco para hiperplasia endometrial e carcinoma hormônio-sensível em mulheres. A aromatização, reação enzimática

responsável pela conversão de andrógenos a estrógenos, ocorre no tecido adiposo de mulheres (tanto na pré como na pós-menopausa) e é fortemente relacionada ao peso corporal. A androstenediona é o principal substrato para formação periférica de estrógenos e é convertida em estrona. Este seqüenciamento resulta no aumento da relação estrona/estradiol. A estrona também pode ser convertida em estradiol no próprio tecido adiposo por atividade 17-hidróxi-esteróide-desidrogenase. Os níveis de estrógenos totais são iguais aos de mulheres magras, mas a fração livre encontra-se aumentada. ⁽⁴⁸⁾

A condição de hiperestrogenismo e hiperandrogenismo é comum em mulheres obesas devido aos níveis circulantes mais elevados de estradiol e estrona conseqüentes à aromatização dos androgênios no tecido adiposo. Entretanto, pode estar presente também em mulheres com IMC normal. ⁽³¹⁾

Por consenso geral, hiperandrogenismo é a presença de qualquer evidência clínica ou laboratorial do excesso de andrógeno em mulheres. A apresentação clínica mais comum de hiperandrogenismo em mulheres no menacme é o hirsutismo ou a acne, com ou sem evidência de anovulação, oligo ou amenorréia ou hemorragia disfuncional uterina. O hirsutismo afeta entre 2 a 10% das mulheres na faixa etária que vai de 18 e 45 anos. ⁽⁴⁹⁾

Existem vários sistemas de contagem que verificam a quantidade do hirsutismo, usados para unificar o diagnóstico e avaliar opções de tratamento. O melhor deles é a contagem ou índice de Ferriman-Gallwey (F-G). Uma adaptação popular deste índice (F-G) avalia nove locais do corpo. Cada local do corpo é marcado de 0-4 baseado na quantidade de pelo terminal. Uma contagem igual a 8 é considerada como suficiente no diagnóstico de hirsutismo. ⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾

As causas de hiperandrogenismo em mulheres em idade reprodutiva podem ser divididas em cinco categorias; sendo a primeira causa mais importante, a síndrome de ovários policísticos (SOP), seguida (em ordem decrescente de incidência) pelo hirsutismo idiopático, a deficiência de enzimas esteroidogênicas das Supra-renais ou ovarianas, os tumores ovarianos ou de supra-renal, produtores de andrógenos e, finalmente, considera-se o hirsutismo por outras desordens endócrinas como síndrome de Cushing, desordens de metabolismo do cortisol, hiperprolactinemia e acromegalia. ⁽⁵³⁻⁵³⁻⁵⁴⁻⁵⁴⁻⁵⁶⁾

O hiperandrogenismo ovariano, considerado o mais incidente, é resultante do aumento da produção dos esteróides pelas células da teca ovariana. A base genética dessa hiperatividade tem que ainda ser identificada, mas sua presença sugere fortemente que um defeito primário nessas células possa iniciar a SOP. ⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾

As anormalidades na secreção de LH nessas mulheres são resultado da anovulação e hiperandrogenismo ovariano. Essas anormalidades ocorrem devido à falta de produção cíclica da progesterona pelo corpo lúteo dessas mulheres, que serviria de inibição da secreção pulsátil de LH, e que resultam num hiperandrogenismo ovariano intrínseco. ⁽⁵⁹⁾

Vale ressaltar a importância da resistência insulínica e hiperinsulinemia que estão presentes em, aproximadamente, 50 a 70% das portadoras da síndrome. ⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾ Dunaif (1997) demonstrou que mulheres com resistência insulínica extrema devido a anticorpos de receptores de insulina ou com anormalidades genéticas do receptor de insulina têm hiperandrogenismo ovariano severo e virilização. ⁽⁶²⁾

A *Acanthosis nigricans* (AN) é condição dermatológica caracterizada por espessamento, hiperpigmentação e acentuação das linhas da pele, gerando aspecto grosseiro e aveludado no local afetado. Histologicamente é comum a observação de hiperqueratose, projeção das papilas da derme e discreto espessamento das camadas da epiderme. Embora possa ocorrer em qualquer local da superfície corpórea, a área mais atingida é a região posterior do pescoço, seguida pelas axilas, face lateral do pescoço, superfícies flexoras dos membros, região peri-umbilical, infra-mamária, mucosa oral ou mesmo, em casos raros, planta dos pés e palma das mãos. ⁽⁶³⁾ Ela é de fundamental importância quando encontrada com manifestações

clínicas de hiperandrogenismo, como o hirsutismo, configurando a chamada síndrome de Hiperandrogenismo-Resistência insulínica-Acantose nigricans (HAIR-AN), o que ocorre em 2% a 5% das mulheres hirsutas. ⁽⁶⁴⁾

A síndrome de HAIR-AN também é uma característica comum em pacientes portadoras de obesidade mórbida ou classe III, como pudemos, inclusive, constatar em nosso estudo. ⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁻⁶⁷⁾

Os estudos apresentados na literatura envolvendo pacientes portadores da obesidade classe III, na grande maioria, são referentes aos resultados da cirurgia de redução de estômago. ⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰⁻⁷¹⁾ Entretanto, já se demonstraram que a resistência insulínica e a prevalência de diabetes mellitus são as disfunções metabólicas freqüentemente relacionadas ao grau da obesidade, sendo que a resistência insulínica tem sido apontada como um dos principais fatores envolvidos no desenvolvimento da síndrome metabólica, freqüentemente observada na obesidade. ⁽³¹⁻³²⁾

Por outro lado, não encontramos estudos na literatura demonstrando que pacientes obesas classe III, com alterações clínicas relacionadas a disfunções hormonais, tais como irregularidade menstrual e hirsutismo, pudessem apresentar maior prevalência de alterações metabólicas.

Em vista do exposto e dos limitados trabalhos encontrados na literatura envolvendo essa problemática em questão optamos pelo delineamento deste estudo.



2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os aspectos clínicos-epidemiológicos-laboratoriais de pacientes com obesidade grau III portadoras de distúrbios metabólicos e/ou hormonais.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais em pacientes com obesidade grau III portadoras ou não de irregularidades menstruais e hirsutismo.

Os parâmetros analisados foram:

1. Clínicos-Epidemiológicos: idade, cor, paridade, estado civil, profissão, nível sócio-econômico, escolaridade, idade da menarca, data da última menstruação (DUM), peso corporal, estatura, Índice de massa corpórea (IMC), presença de hirsutismo, medida da circunferência abdominal, medida da circunferência do quadril, relação cintura-quadril (RCQ), ciclo menstrual, medida da pressão arterial, presença da acantose nigricans.

2. Laboratoriais: Insulina, glicemia de jejum (GJ), colesterol total (CT), HDL-C, LDL-C, triglicerídeos (TG), prolactina (PRL), hormônio tireo-estimulante (TSH), tetraiodotironina (T4) livre, Testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), hormônio luteinizante (LH), o hormônio folículo-estimulante (FSH) e a avaliação da resistência insulínica.

3. Comparações e correlações estatísticas: entre as variáveis estudadas nos grupos C e grupo E:

- Perfil lipídico ou correlação entre o colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos.
 - Relação entre os hormônios FSF, LH, testosterona e DHEA-S.
 - Correlações entre o IMC,CA,CQ,RCQ e testosterona total e o HOMA dos pacientes do grupo C e E.
-



3. Pacientes e Métodos

3.1 Casuística

Trata-se de estudo prospectivo-analítico que envolveu 58 mulheres, portadoras de obesidade classe III, candidatas a um programa de cirurgia para redução do estômago, acompanhadas na Santa Casa de Misericórdia de Presidente Prudente-SP, no período de dezembro de 2006 a dezembro de 2007. O estudo foi realizado no Hospital Universitário de Presidente Prudente / SP.

3.2 Desenho do Estudo

No presente estudo as pacientes foram divididas em 2 grupos assim distribuídos:

Grupo Controle ou **Grupo C** – foi composto por 21 pacientes obesas grau III **sem** disfunção menstrual com e sem hirsutismo.

Grupo Estudo ou **Grupo E** – com 37 pacientes obesas grau III **com** disfunção menstrual com ou sem hirsutismo.

Foram consideradas portadoras de disfunções menstruais as pacientes que apresentaram quaisquer das seguintes alterações: amenorréia ou oligomenorréia.

A presença de hirsutismo foi avaliada pelos escores de Ferriman e Gallwey. ⁽⁵⁰⁾ *Todas as pacientes foram submetidas a uma rigorosa anamnese, exame clínico geral e especial.*

3.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídas no presente estudo, somente as pacientes com IMC igual ou maior que 40 kg/m², com idades entre 20 e 40 anos, com condições de participar das entrevistas ginecológicas, das coletas de exames laboratoriais e que concordaram em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídas as pacientes que não se enquadravam dentro do índice de massa corpórea e da idade pré-estabelecidos, todas em uso de hormônios androgênicos ou anticoncepcionais orais há menos de 90 dias, comprovado pelos dados da anamnese, as portadoras de hiperprolactinemia, verificadas através da dosagem de prolactina, de alterações da tireóide, comprovadas pelos exames TSH e T4 livre e a presença de alterações ginecológicas importantes como miomatose gigante, malformações uterinas, câncer de endométrio ou anexos e endometriose ovariana, verificadas através da ultra-sonografia pélvica endovaginal e/ou pélvica.

3.5 Variáveis estudadas

Foi estabelecido um fichário de atendimento (Anexo I) através do qual se procurou avaliar as informações das pacientes, destacando-se as seguintes variáveis estudadas:

1. **Idade**: idade em anos completos.
 2. **Cor**: referência à cor da pele.
 3. **Paridade**: número total de partos.
 4. **Estado civil**: situação em relação à sociedade conjugal.
 5. **Profissão**: atividade profissional exercida na sociedade.
 6. **Nível sócio-econômico**: condição de aquisição econômica.
 7. **Escolaridade**: grau de instrução.
 8. **Idade da menarca**: data em que ocorreu a 1^o menstruação.
 9. **Data da última menstruação** (DUM) data em que ocorreu a última menstruação, em dia, mês e ano.
 10. **Peso corporal**: O peso corporal aferido em kilogramas.
 11. **Estatuta**: medida da altura aferida em metros.
 12. **Índice de massa corpórea**: cálculo para avaliar a obesidade, que foi realizado segundo o Índice de Quetelet, ou seja, pela divisão do peso corporal, em quilogramas, pelo quadrado da altura em metros: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$.
-

-
13. **Hirsutismo:** Presença de pelos distribuídos no corpo, avaliado pelo índice de Ferriman e Gallwey, nas regiões do lábio superior, queixo, tórax, dorso, região lombar, abdome superior, abdome inferior, membros superiores e coxas.
 14. **Medida da circunferência abdominal:** medida na metade da distância entre a face inferior da última costela e a porção superior da crista ilíaca.
 15. **Medida da circunferência do quadril:** medida ao redor da região do quadril, na área de maior protuberância ou pelo maior perímetro dos glúteos.
 16. **Relação cintura-quadril:** definida pela divisão das medidas dos perímetros da cintura abdominal e cintura do quadril.
 17. **Ciclo menstrual:** duração do ciclo menstrual e intervalo entre os ciclos menstruais.
 18. **Medida da pressão arterial:** aferição das pressões máxima e mínima.
 19. **Acantose nigricans:** presença nas regiões posterior do pescoço, axilas, face lateral do pescoço, região infra-mamária, região das coxas, abdome superior e inferior, braços e coxas.
 20. **Avaliação da Resistência à insulina** que foi definida pelo valor do HOMA test (*homeostasis model assesment*), através da fórmula:
-

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia } (\mu\text{Mol}) \times \text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) / 22,5.$$

Foram colhidos sangue para os seguintes exames laboratoriais:

1. Dosagem da **glicose** realizada pelo método glicose-oxidase colorimétrico, os resultados expressos em mg/dL e os valores de normalidade entre 60 a 99 mg/dL.

Obs. Para o cálculo do HOMA test, os valores da glicose, expressos em mg/dl, foram transformados para mMol, multiplicando-se o valor obtido pela constante 0,5551.

2. **Colesterol total** dosado pelo método colorimétrico e os resultados expressos em mg/dL; os valores referenciais de CT < 200 a 240 mg/dL.
 3. **HDL-C** dosado pelo método direto sem precipitação, resultado expresso em mg/dL e valores referenciais, maiores que 40 mg/dl (critérios do NCEP, ATP III).
 4. Para o cálculo do **LDL-C** foi utilizada a fórmula de Friedwald (LDL= CT -(triglicerídeos/5) + HDL) considerando como valores de referência LDL-C <130 mg/dl. ⁽⁷⁴⁾
 5. **Triglicerídeos** foram dosados pelo método colorimétrico e os resultados expressos em mg/dL; os valores referenciais de TG < 50 a 200 mg/dl.
-

-
6. **TSH** dosado pelo método de quimioluminescência, Immulite 2000 – DPC, resultados expressos em $\mu\text{UI/mL}$ e valores entre 0,5 a 5,0 $\mu\text{UI/mL}$.
 7. **T4 livre** dosado pelo método de quimioluminescência, Immulite 2000 – DPC, resultados em ng/dL e valores entre 0,8 a 1,9 ng/dL;
 8. **LH** dosado pelo método de quimioluminescência, Immulite 2000 – DPC, os resultados em $\mu\text{UI/mL}$ e valores entre 1,0 a 11,6 $\mu\text{UI/mL}$;
 9. **FSH** dosado pelo método de quimioluminescência, Immulite 2000 – DPC, os resultados apresentados em $\mu\text{UI/mL}$ e valores referenciais entre 2,8 a 11,3 $\mu\text{UI/mL}$.
 10. **Prolactina** dosada pelo método de quimioluminescência, Immulite 2000 – DPC, com resultados em ng/dL e valores entre 1,9 a 25,9 ng/dL.
 11. **Testosterona total** dosada pelo método de quimioluminescência, Immulite 2000 – DPC, expressa em ng/dL e valores referenciais até 80 ng/dL.
 12. **DHEA-S** dosada pelo método de quimioluminescência, Immulite 2000 – DPC; os resultados em $\mu\text{g/dL}$ e valores referenciais entre 35 a 430 $\mu\text{g/dL}$.
-

13. **Insulina** dosada pelo método de quimioluminescência, Immulite 2000 – DPC, expressa em $\mu\text{UI/ml}$ e valores referenciais para jejum ou basal de 5,0 a 25,0 $\mu\text{UI/ml}$.

3.6 Coleta de Dados

As mulheres avaliadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão foram convidadas a participar do estudo. Após a convocação, essas pacientes participaram de uma palestra de informação a respeito dessa pesquisa, proferida pelo autor desse trabalho, fornecendo informações a respeito da relevância do estudo a ser realizado e os procedimentos básicos inseridos; foi apresentado e aceito o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), cujo conteúdo foi previamente lido e explicado (Anexo I).

Após a aceitação e assinatura do TCLE para a participação do estudo foi iniciado o preenchimento do protocolo de atendimento cujos dados foram coletados da ficha de atendimento da paciente (Anexo II)

Depois do preenchimento da ficha de atendimento, as pacientes foram encaminhadas para o laboratório, em jejum, para a coleta de 10 ml de sangue, colhidos das veias de um dos seus braços. Os resultados dos exames laboratoriais foram anotados no fichário de atendimento e, posteriormente, todos os dados foram transferidos para uma planilha Excel e encaminhados para análises estatísticas.

3.7 Metodologia Estatística

Na análise estatística, para a comparação entre os dois grupos foram utilizados testes não paramétricos de Mann-Whitney Wilcoxon, utilizando-se o programa Statwin (Sigma Stat).

Utilizam-se os testes não paramétricos de Mann-Whitney-Wilcoxon para inferir à cerca da distribuição (localização) de duas populações, com base em duas amostras independentes e aleatórias.

Foram calculadas as médias, os desvios padrões (DP) e os percentuais dos dados clínicos e laboratoriais.

O valor do nível de significância: quando **p** foi menor que 0,05.

Calculo Amostral: Foi considerado o procedimento de amostragem não-probabilística de conveniência, devido à disponibilidade de pacientes para tratamento e acompanhamento conforme descrito no nosso estudo. O dimensionamento da amostra tem como fundamentos, informações oriundas de censos e outras inferências realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e resultados obtidos no estudo realizado por Escobar (2005), ⁽⁷¹⁾ com relação à perda de peso dos pacientes acompanhados num estudo com características similares a este.

3.8 Aspectos Éticos

A presente pesquisa foi realizada obedecendo às normas éticas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Nestes termos foram ressaltadas as seguintes diretrizes:

As informações obtidas na pesquisa são sigilosas e foram utilizadas apenas nesta pesquisa. Nome e endereço ou qualquer outra forma de identificação da paciente não aparecerão em nenhum tipo de publicação, nem serão revelados aos profissionais de saúde, exceto aos médicos do ambulatório da Santa Casa de Misericórdia, no serviço de cirurgia de redução de estomago e no ambulatório do pesquisador dessa pesquisa que têm acesso ao prontuário e fazem seu acompanhamento para uma melhor abordagem diagnóstica ou terapêutica.

As pacientes foram esclarecidas, previamente, dos riscos e benefícios, da existência de métodos alternativos, da metodologia e da sua total liberdade de recusa ou retirada do consentimento sem qualquer penalização segundo o TCLE (Anexo II). O presente projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Unoeste para apreciação e aprovação, antes do início da pesquisa em questão. O estudo foi aprovado no dia 12 de dezembro de 2006, de acordo com o ofício n. 092/06 (Anexos III e IV).



4. Resultados

A **idade** das mulheres nos dois grupos variou entre 21 e 38 anos, sendo a média±desvio-padrão (média±DP) para as mulheres do grupo C de 32,2±4,1 anos e para as mulheres do grupo E, 30,3±4,7 anos. (tabela 1)

Com relação à **cor** da pele, 60,7% eram pardas, 34,2,1% eram brancas e apenas 5,1% eram de cor negra.

Quanto à **paridade** tivemos 19 pacientes sem filhos (32,7%), 09 com 01 filho (15,5%), 23 com 02 filhos (39,6%), 06 pacientes com 03 filhos (10,3%) e apenas 01 paciente com 05 filhos (1,7%).

Em relação ao **estado civil** apenas 05 pacientes eram solteiras (8,6%), enquanto as demais pacientes eram casadas (91,3%).

Quanto à **profissão**, nenhuma das pacientes apresentava *profissão* definida, sendo consideradas, por elas mesmas, como "do lar". No nosso prontuário não especificamos os tipos de atividades domésticas exercidas pelas pacientes.

Em relação ao **nível sócio-econômico**, todas as pacientes pertenciam à classe média baixa.

Em relação à **escolaridade** todas as pacientes eram alfabetizadas, tendo freqüentado, tão somente, o curso básico.

A **idade da menarca** entre todas as pacientes variou entre 09 e 15 anos, sendo a média±DP para as mulheres do grupo C de 11,8±1,6 anos e para as mulheres do grupo E, 11,2±2,3 anos (tabela 1).

Quanto à informação sobre a **data da última menstruação**, tivemos 21 pacientes (36,2%) com ciclos regulares, pois sabiam da DUM, enquanto 37 pacientes (63,7%) tinham ciclos irregulares, uma vez que não tinha certeza da DUM.

O **peso corporal** das mulheres variou entre 90 e 168 kg, sendo a média±DP para as mulheres do grupo C de 122,2±15,4 kg e para as mulheres do grupo E, 122,4±18,1 kg. (tabela 1).

A **estatura** das mulheres variou entre 1,42 e 1,79 metros sendo a média±DP para as mulheres do grupo C de 1,63±0,06 m e para as mulheres do grupo E, 1,62±0,07 m. (tabela 1).

Todas as mulheres apresentavam **Índice de Massa Corpórea (IMC)** ≥ 40 , sendo que a média±DP para as mulheres do grupo C foi de 45,4±3,9kg/m² e para as mulheres do grupo E, 47,4±7,3kg/m² (tabela 1).

A presença de **hirsutismo**, avaliado pelo índice de Ferriman e Gallwey (F/G) com valor igual ou maior que 08, foi encontrado em 25 pacientes da amostra (39.6%); destas, 23 pacientes pertenciam ao grupo E, enquanto apenas 02 pacientes pertenciam ao grupo C. As demais restantes (56,8%) tiveram os valores do índice de Ferriman e Gallwey inferior a 08.

A medida da **cintura abdominal (CA)** variou entre 1,48 e 1,04 cm, com média±DP de 1,24±0,1 cm para as mulheres do grupo C e

entre 1,53 e 1,06 cm com média±DP de 1,25±0,1 cm para as mulheres do grupo E (tabela 1).

A medida da **cintura do quadril (CQ)** variou entre 1,72 e 1,24 cm, com a média±DP de 1,42±0,1 cm para as mulheres do grupo C e entre 1,76 e 1,24 cm com média±DP de 1,41±0,1 cm para as mulheres do grupo E (tabela 1).

A **relação cintura-quadril (RCQ)** variou entre 0,97 e 0,73 cm, com média±DP de 0,8±0,07 cm para as mulheres do grupo C e entre 1,00 e 0,70 cm com média±DP 0,88±0,05 cm de para as mulheres do grupo E (tabela 1)

Tabela 1. Valores das médias±DP dos parâmetros epidemiológicos dos grupos C e E.

Parâmetros	GRUPO C	GRUPO E	p
	média±DP	média±DP	
Idade	32,2±4,1	30,3±4,7	0,15
Menarca	11,8±1,6	11,2±2,3	0,35
Peso	122,2±15,4	122,4±18,1	0,86
Estatura	1,63±0,06	1,62±0,07	0,62
IMC	45,4±3,9	47,4±7,3	0,64
Cintura abdominal	1,24±0,1	1,25±0,1	0,84
Cintura Quadril	1,42±0,1	1,41±0,1	0,62
Rel. Cintura-Quadril	0,87±0,0	0,88±0,0	0,63

A média das **pressões arteriais** no grupo C e no grupo E estão expressas na tabela 2.

Tabela 2. Comparação entre os valores das pressões arteriais, máxima e mínima, nos grupos Controle e Estudo.

	Grupo C	Grupo E
P.Art. Máxima	148,4 ± 35,6	143,6 ± 24,4
P.Art. Mínima	98,5 ± 23,2	100,0 ± 21,2

Valores expressos em média ± desvio padrão

O **ciclo menstrual** foi classificado como regular e irregular e utilizado como parâmetro importante na separação entre os grupos: 21 pacientes apresentando ciclos regulares (36,2%) constituindo o grupo C e 37 pacientes com ciclos irregulares (63,7%) constituindo o grupo E (figura 1).

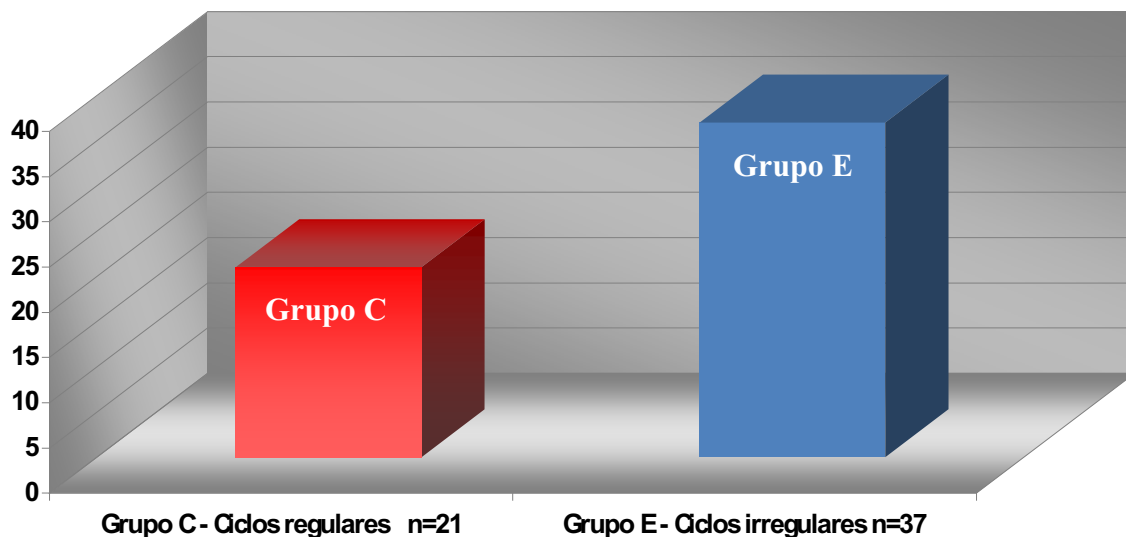


Figura 1. Distribuição dos pacientes, segundo a classificação dos ciclos regulares e irregulares entre grupos Controle e Estudo

A ***Acantose Nigricans*** foi encontrada em 43 pacientes (74,1%); destas, 14 pertenciam ao grupo C (32,5%), e 29 pertenciam ao grupo E (67,4%)(figura 2).

Acantose nigricans

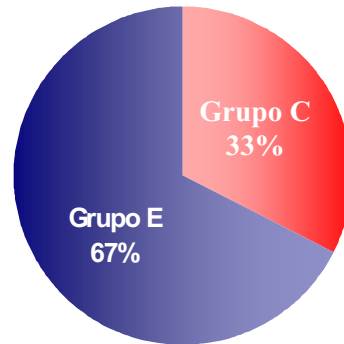


Figura 2. Distribuição das pacientes com acantose nigricans entre os grupos C e E.

O **perfil lipídico** e a **Glicemia** do grupo C e do grupo E apresentaram as seguintes médias \pm DP de acordo com a tabela 3 abaixo:

Tabela 3. Comparações do perfil lipídico do colesterol total, HDL-C, LDL-C e da glicemia entre os grupos Controle e grupo Estudo.

	Grupo C	Grupo E	p
Colesterol T	182,0 \pm 35,9	168,5 \pm 26,8	0,08
HDL-C	44,0 \pm 12,4	42,5 \pm 7,2	0,35
LDL-C	108,4 \pm 28,7	100,0 \pm 25,	0,37
Triglicerídeos	127,0 \pm 66,4	133,5 \pm 71,0	0,82
Glicemia	113,6 \pm 53,8	108,5 \pm 40,9	0,76

Valores expressos em média \pm DP

Os **valores hormonais** dos pacientes do grupo C e grupo E estão descritos na tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Comparações dos valores hormonais da testosterona total, do hormônio folículo estimulante, do hormônio luteinizante, do sulfato de deidroepiandrosterona, prolactina, hormônio tireo-estimulante e T4 livre dos grupos Controle e grupo Estudo.

	Grupo C	Grupo E	p
Testosterona T	58,8 ± 37,4	46,6 ± 27,8	0,18
FSH	4,6 ± 2,9	4,6 ± 7,6	0,88
LH	6,0 ± 6,4	4,8 ± 5,6	0,91
DHEA-S	140,0 ± 65,1	113,5 ± 60,2	0,17
Prolactina	10,6 ± 5,0	9,2 ± 4,8	0,26
TSH	2,5 ± 0,8	2,8 ± 1,4	0,73
T4 livre	1,5 ± 1,4	1,8 ± 2,4	0,74

Valores expressos em média ± DP.

A avaliação da **resistência insulínica** entre mulheres do Grupo C e mulheres do Grupo E foi realizada através do HOMA-test. Os resultados obtidos da glicemia e expressos em mg/dL foram convertidos em $\mu\text{UI/mL}$, através da constante 0,5551, a fim de que pudessem ser introduzidos na fórmula do HOMA.

Os níveis séricos de insulina para os pacientes do grupo C foram significativamente menores que aqueles do grupo E, com $p = 0,018$ (tabela 5).

Tabela 5. Comparação entre níveis séricos de insulina das pacientes do grupo Controle e grupo Estudo.

	Grupo C	Grupo E	p
insulina	10,9 ± 7,4	17,9 ± 13,1	0, 018

Valores expressos em medianas ± DP.

Os níveis de HOMA para os pacientes do grupo C foram significativamente menores que aqueles do grupo E, com $p = 0, 016$ (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação entre os índices HOMA das pacientes do grupo Controle e grupo Estudo.

	Grupo C	Grupo E	p
HOMA	3,0 ± 1,5	4,5 ± 3,6	0,016

Valores expressos em medianas ± DP

Excluindo-se do grupo E as pacientes que apresentavam hirsutismo, pudemos demonstrar que os níveis de HOMA dos pacientes do grupo C também foram significativamente menores que aqueles do grupo E, com $p = 0, 04$ (tabela 7).

Tabela 7. Comparação entre os índices HOMA das pacientes do grupo Controle e Estudo, excluindo-se as pacientes que apresentavam hirsutismo.

	Grupo C	Grupo E	p
HOMA	3,1 ± 1,6	5,0 ± 4,0	0, 04

Valores expressos em medianas ± DP

Entre os dados antropométricos estudados encontramos correlação positiva entre os níveis séricos de insulina e HOMA tanto nas pacientes do Grupo C quanto nas do Grupo E.

Houve correlação positiva entre o Homa e a CA das pacientes do grupo E; Não houve correlação entre o HOMA e a CA das pacientes do Grupo I.

Não observamos correlações entre o IMC,CQ,RCQ e testosterona total e o HOMA dos pacientes do grupo C e E;



5. Discussão

5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Tendo em vista a grande escassez de trabalhos da literatura sobre o tema, encontramos uma substancial dificuldade de podermos realizar uma análise comparativa com os resultados por nós obtidos. Entretanto, dentre os poucos trabalhos encontrados foi possível tecer alguns comentários comparativos com a nossa pesquisa.

Desta forma acreditamos trazer uma significativa contribuição ao meio científico, embora tenhamos a plena consciência de que trabalhos futuros devam ser realizados objetivando maiores esclarecimentos sobre o tema em estudo.

5.2 DISCUSSÃO

Em nosso trabalho a análise estatística não revelou diferença significativa em relação à **idade** das pacientes nos dois grupos, sendo a média \pm desvio-padrão para as mulheres do grupo C de $32,2 \pm 4,1$ anos e para as mulheres do grupo E, $30 \pm 4,7$ anos, cuja variação entre as idades foi de 21 a 38 anos. No trabalho de Porto et al (2002),⁽⁷⁵⁾ onde ele estudou o perfil de obesos mórbidos, a idade de suas pacientes foi, em média, de 37 ± 10 anos. Eles observaram que a variação entre as idades mínima e máxima, foi de 13 e 69 anos. A

diferença em relação ao nosso trabalho deve-se ao fato de que as nossas pacientes, nos critérios de inclusão, deveriam apresentar idades entre 20 e até 40 anos.

Quanto à **cor da pele**, as mulheres negras representaram 5,1% de toda a amostra da pesquisa, enquanto as pacientes pardas e brancas representaram 60,7% e 34,2,1%, respectivamente; diferentemente do trabalho de Porto et al (2002),⁽⁷⁵⁾ que encontraram, na sua amostra, 27,2% de pacientes negros, 38,9% de pacientes pardos e 33,8% de brancos. Isto se deve, provavelmente, ao fato do número da população negra, naquele estado (Bahia), ser bem superior a do estado de São Paulo.

No nosso trabalho, no que se refere à **paridade**, 19 pacientes não tinham filhos, (32,7%), enquanto que 39 pacientes (67,3%), tinham entre 1 a 5 filhos; Dados semelhantes, são encontrados no trabalho de Porto et al (2002),⁽⁷⁵⁾ com 22,1% para as mulheres sem filhos e 77,9% para as mulheres com filhos, corroborando, desta forma, com a nossa casuística.

Em relação ao **estado civil** apenas 5 pacientes eram solteiras, representando 8,6% do grupo total da amostra, enquanto as demais pacientes eram casadas, representando 91,3% das pacientes. Não houve significado estatístico, nesta variável, em relação aos dois grupos estudados. Ao analisarmos esta variável, em outros trabalhos

da literatura, não foi possível chegarmos a alguma conclusão comparativa por falta de dados.

Na observação da variável **profissão**, nenhuma das mulheres apresentava profissão definida, mas com opções de trabalho dirigidas ao bem estar da família ou do lar. Não foi realizada uma classificação mais detalhada, como aquela verificada em Porto et al (2002),⁽⁷⁵⁾ onde eles classificaram as diversas atividades dos pacientes, tais como serviços domésticos, atividades comerciais, estudantes, cozinheiras, atividades administrativas, professores, auxiliar de enfermagem, entre outras, por omissão da informação no nosso prontuário.

Quanto ao **nível sócio-econômico**, todas as pacientes pertenciam à classe média baixa, motivo pelo qual procuraram o programa de redução de estomago no serviço do SUS.

Em relação à **escolaridade** todas as pacientes eram alfabetizadas, tendo freqüentado, tão somente, o curso básico. Este aspecto vem de encontro com a profissão das pacientes e ao seu baixo padrão sócio-econômico.

Não houve nenhuma diferença estatística em relação à **idade da menarca** sendo a média±desvio-padrão para as mulheres do grupo C de 11,8±1,6 anos e para as mulheres do grupo E, 11,2±2,3 anos. Valores idênticos também são encontrados no trabalho de Poy

et al (2001),⁽⁶¹⁾ quando analisaram mulheres com hirsutismo idiopático e síndrome dos ovários policísticos, com médias de $12,3\pm 1,3$ e $11,8\pm 1,8$, respectivamente.

Devido ao fato de que o nosso trabalho avaliou 2 grupos de pacientes, sendo um grupo com ciclos regulares e outro caracterizado por distúrbios menstruais, a **data da última menstruação** serviu-se, apenas, como um parâmetro importante na separação entre esses grupos, ou seja, 21 mulheres (36,2%) com ciclos regulares e 37 mulheres (63,7%) com distúrbios menstruais. Não encontramos na literatura trabalhos com os quais pudéssemos comparar esta variável.

A análise estatística não revelou diferença significativa em relação ao **peso corporal** dos dois grupos, sendo a média±desvio-padrão para as mulheres do grupo C de $122,2\pm 15,4$ kg e para as mulheres do grupo E, $122,0\pm 18,1$ kg. Dados semelhantes são encontrados no trabalho de Porto et al (2002),⁽⁷⁵⁾ que apresentou média±desvio-padrão do peso corporal dos seus pacientes $118,0\pm 21$ Kg. As semelhanças encontradas entre os trabalhos provavelmente são devidas a homogeneidade das amostras, ou seja, pacientes com pesos elevados, cujo IMC caracterizavam a sua obesidade em mórbida ou classe III.

A análise estatística também não revelou diferença significativa em relação à **estatura** dos dois grupos, sendo a média±desvio-

padrão para as mulheres do grupo C de $1,6\pm 0,06$ m e para as mulheres do grupo E, $1,6\pm 0,07$ m. A provável razão para tal fato se deve a homogeneidade das amostras. A avaliação da estatura foi inferido como dado importante e coadjuvante para o cálculo do IMC dessas pacientes.

Não houve diferença significativa em relação ao **IMC** dos dois grupos, sendo média \pm desvio-padrão para as mulheres do grupo C de $45,4\pm 3,9$ kg/m² e para as mulheres do grupo E, $44,4\pm 7,3$. Valores muito aproximados foram encontrados em Porto et al (2002),⁽⁷⁵⁾ com IMC média \pm desvio-padrão de 47 ± 6 kg/m². Esses dados também podem ser explicados pela homogeneidade das amostras, uma vez que todas as mulheres, nos dois trabalhos, apresentavam IMC ≥ 40 kg/m².

Quando comparamos a **presença do hirsutismo** entre os 2 grupos, a análise estatística revelou-se significativa com um valor de $p > 0,001$, demonstrando que as paciente do grupo E apresentavam maior grau de hirsutismo que as pacientes do grupo C. Acreditamos que a significância encontrada em nosso trabalho, em relação ao hirsutismo, além de estar na dependência do aumento do IMC apresentado por nossas pacientes, o que poderia estar acarretando maior grau de hiperandrogenismo e, conseqüentemente, maior índice de hirsutismo, também pode ser explicado pelo elevado índice de resistência á insulina nestas pacientes, que, por sua vez, poderia

estar levando a um alterado estado de hiperandrogenismo, além da maior frequência de pacientes com hirsutismo ocorrida no grupo de estudo.

As **medidas da cintura abdominal, cintura quadril e a relação cintura quadril**, em nosso trabalho, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os valores analisados entre os dois grupos. Resultados diferentes são relatados no trabalho de Poy et al (2001),⁽⁶¹⁾ com a relação da cintura quadril que apresentou dados estatísticos significantes entre os seus grupos. A discrepância existente entre os dois trabalhos, provavelmente, se deva ao fato que as nossas pacientes, apresentaram um IMC muito elevado (>40) e uniforme.

O **ciclo menstrual** foi classificado como regular, para aquelas mulheres que menstruavam mensalmente e, como irregular, para as que apresentavam alterações do ciclo menstrual, como amenorréia ou oligomenorréia. Desta forma, nesse trabalho, o ciclo menstrual funcionou como um parâmetro importante na separação entre os 2 grupos, sendo o grupo C constituído por 21 mulheres (36,2%) com ciclos regulares e 37 mulheres (63,7%) com ciclos irregulares.

Em nosso trabalho observamos que a média da **pressão arterial** no grupo C a média foi de 148/99 mmHg e no grupo E a

média foi de 144/100 mmHg. Não houve significância estatística entre os valores das pressões arteriais encontradas.

Trabalhos da literatura nos mostram que freqüências e resultados semelhantes são encontrados em Porto et al (2002),⁽⁷⁵⁾ no seu estudo com obesos mórbidos. No trabalho de Kuba et al (2006),⁽⁷⁶⁾ avaliando as médias das pressões arteriais em grupos com sobrepeso e obesos de IMC variados (de 25 a 40kg/m²) encontrou-se valores de extrema significância entre essas médias. Acreditamos que estes resultados divergentes do nosso trabalho são motivados por serem, aqueles, um grupo de pacientes com IMC variáveis, o que não ocorreu com o nosso grupo de pacientes, que apresentavam IMC mais altos, mais homogêneos e semelhantes aos resultados de Porto et al (2002),⁽⁷⁵⁾ os quais estudaram obesos mórbidos. Também inferimos a possibilidade de que, a resistência à insulina, freqüente no paciente obeso classe III e determinando uma hiperinsulinemia compensatória, possa acarretar prejuízos à hipertensão arterial sistêmica desses pacientes.⁽⁷⁷⁾

É importante salientarmos que os valores considerados para a avaliação da pressão arterial nesse trabalho foram os postulados pelo National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)⁽⁷²⁾ que considera como valor hipertensivo a pressão arterial igual ou acima de 130/85 mm Hg.

A **Acanthosis nigricans** foi encontrada em 43 mulheres nos dois grupos, correspondendo a 74,1% do total das pacientes. Essa alta incidência da acanthosis nigricans em pacientes obesas classe III encontrada em nosso trabalho é corroborada pelo trabalho de Araujo et al (2002),⁽⁶³⁾ que estudando a acanthosis nigricans em mulheres obesas com IMC de 33 a 44 47kg/m², observou sua presença em 80,7% das suas pacientes. Acreditamos que a alta incidência de acanthosis nigricans deva-se ao alto índice de RI presente nesse tipo de obesidade.

Observamos que os níveis séricos de **insulina** foram significativamente menores nos pacientes do grupo C quando comparados com os do grupo E (tabela 5). Após a realização dos cálculos com o HOMA test (dados de insulina e glicemia) as análises estatísticas demonstraram resultados significantes a respeito da **avaliação da resistência á insulina** (RI) nas pacientes dos dois grupos (tabela 6). Desta forma quando comparamos as 37 mulheres do grupo E, hirsutas e com ciclos irregulares, com as 21 mulheres do grupo C, com ciclos regulares e que apresentavam ou não hirsutismo, observamos um elevado índice de RI nas pacientes do grupo E, demonstrando a importância, já comprovada na literatura, do hirsutismo frente à pacientes portadores da RI. ^(23, 61,65,76,78,79)

Analisado os dados apresentados na tabela 7, onde comparamos os índices HOMA das pacientes do grupo Controle e

Estudo, excluindo-se as pacientes que apresentavam hirsutismo, podemos verificar que essas mulheres mantiveram o alto índice de RI, caracterizando o possível papel direto da RI nos ovários dessas pacientes, sem a presença do hiperandrogenismo. Esta observação, da nossa casuística, devido a inexistência de dados na literatura vigente, não foi possível fazermos correlações comparativas.

No presente trabalho não encontramos correlação entre o perfil lipídico e glicemia entre as pacientes do grupo C e grupo E (tabela 4). Os valores do colesterol, HDL-C, LDL-C, triglicerídeos e glicemia de jejum foram muito semelhantes entre os dois grupos. Kuba et al (2006),⁽⁷⁶⁾ em estudo recente, também não encontrou correlações entre o perfil lipídico e glicemia. Acreditamos que os parâmetros analisados por nós não são diferentes devido à homogeneidade da amostra.

As **variáveis hormonais**, testosterona total, hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), prolactina, hormônio tireo-estimulante (TSH) e T4 livre, analisadas conforme a tabela 4, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparadas entre os grupo C e E. Não encontramos, na literatura vigente, trabalhos semelhantes com os quais pudéssemos estabelecer comparações.



6. Conclusões

- 1.** As avaliações dos aspectos clínicos-epidemiológicos das pacientes obesas, classe III, mostraram-se homogêneas.
 - 2.** A análise comparativa dos valores hormonais entre os dois grupos não apresentaram diferenças estatísticas.
 - 3.** Não encontramos correlação significativa entre o perfil lipídico, a glicemia e dos dados antropométricos entre os dois grupos estudados.
 - 4.** A resistência insulínica nas pacientes com obesidade classe III, portadoras de ciclos menstruais irregulares e hirsutismo (grupo E) apresentou índice mais elevado em relação às pacientes com obesidade classe III, com ciclos menstruais regulares; provavelmente, decorrente de um hiperandrogenismo.
 - 5.** O aumento do índice de resistência insulínica encontrado nas pacientes obesas, classe III, com ciclos menstruais irregulares e sem hirsutismo, possivelmente caracteriza a ação direta da resistência insulínica sobre os ovários destas mulheres, determinando, conseqüentemente, distúrbios menstruais importantes.
-



7. Referências Bibliográficas

-
1. Peña, M; Bacallao, J. La obesidad en la pobreza: Un nuevo reto para la salud pública. Publicação Científica, Washington (DC), OPS, n.576, 2000.
 2. KM Flegal, Carroll MD, Ogden CL. Prevalência e tendências em obesidade entre adultos de EUA, 1999–2000. JAMA. V.288, p.1723–1727, 2000.
 3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA. Prevalência de obesidade, diabetes, saúde obesidade-relacionada e fatores de risco. JAMA, v.289, p.76–79, 2003.
 4. Kolotkin, R. Quality of Life and Obesity. Obesity Reviews, v. 2, p. 219-229, 2001.
 5. World Health Organization. Report of a WHO Consultation on Obesity. Preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneve, 1998.
 6. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. Med Clin North Am 1989;73:1-13.
 7. World Health Organization. Report of a WHO Consultation on Obesity. Preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneve, 1998.
 8. Bray GA. An approach to the classification and evaluation of obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN. Obesity. Philadelphia: JB Lippincott. 1992;p.294-308.
-

-
- 9.** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, v. 285, n. 19, mai 2000.
 - 10.** Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, v.364, p.953-962, 2004.
 - 11.** Haffner SM, Despres J-P, Balkau B, et al. Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey. *J Am Coll Cardiol*, v.47(4 suppl A)358A, Abstract p.842-6, 2006.
 - 12.** Schneider, J Gabriel MD; Tompkins, Christine MD; Blumenthal, Roger S. MD; Mora, Samia MD, MHS. The Metabolic Syndrome in Women. v.14(6), pp 286-291, November/December 2006.
 - 13.** Bloomgarden, Zachary T. MD. Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: Associated conditions. American Diabetes Association, Inc. v. 29(9), p 2165–2174, 2002.
-

-
- 14.** Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here?. *Science*, v.299 (5608), p.853-5, 2003.
 - 15.** Segal A, Libanori HT, Azevedo A. Bariatric surgery in a patient with possible psychiatric contraindications. *Obes Surg* v.12(4), p.598-601, 2002.
 - 16.** Fandiño JNP, Benchimol AK, Barroso FL, Coutinho W, Appolinario JC. Aspectos clínicos, cirúrgicos e psiquiátricos de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. *Psiquiatr Med*. (in press).2002
 - 17.** Scopinaro N, Adami GF, Marinari G, Traverso E, Papadia F. Biliopancreatic diversion: two decades of experience. In: Deitel M, Cowan Jr-GSM. *Update: Surgery for the morbidly obese patient*. Toronto: FD-Communications Inc. p. 227-58, 2000.
 - 18.** Marceau P, Hould F-S, Potvin M, Lebel S, Biron S. Biliopancreatic diversion (Duodenal switch procedure). In: Deitel M, Cowan Jr-GSM. *Update: Surgery for the morbidly obese patient*. Toronto: FD-Communications Inc, p. 259-66, 2000.
 - 19.** International Federation for the Surgery of Obesity [IFSO]. Website Patient selection for bariatric surgery; 2001.
 - 20.** Gould JC; Garren M.J; Gutowski KA. Bariatric Surgery, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 49(2), p. 375-388, 2006.
-

-
- 21.** Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, V.364, p.937-952, 2004.
 - 22.** Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep.* v.2, p.139–147, 2000.
 - 23.** Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* v.14, P. 103S–115S, 2001.
 - 24.** Flegal KM; Carroll MD; Ogden CL; Johnson CL. Prevalence and trendson obesity among US adults. 1999–2000. *JAMA.* v. 288, p. 1723–1727, 2002.
 - 25.** John E. Hall. The Kidney, Hypertension, and Obesity. *Hipertensão.* V.41, P.625-633, Jan 20, 2003.
 - 26.** Dunaif A; Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endoc. Rev.* v. 18, p. 774-800, 1997.
 - 27.** Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA–IR) in an admixtured population IR in the Brazilian. *Metabolic Syndrome Study.* *Diabetes Res Clin Pract*, 2005.
-

-
- 28.** Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA. The insulin tolerance test in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res* , v.9, p.763-9, 2001.
 - 29.** Bonora, E. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, v. 25, n. 7, p. 1135-41, 2002.
 - 30.** Geloneze, B; Tambascia, M.A. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.50, n. 2, p. 208-215, Abril 2006.
 - 31.** Legro RS; Castracane VD; Kauffman R. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv (Obstetrical & gynecological survey)*. v. 59, n. 2, p. 141-54, feb 2004.
 - 32.** Matos, A.F.G; Moreira, R.O; Guedes E.P. Neuroendocrinology of the metabolic syndrome. *Arq.Bras.Endocrinol Metabol.* v.47, n.4, agos 2003.
 - 33.** Miller, EL; Mitchella A. Metabolic syndrome: screening, diagnosis, and management. *J Midwifery Womens Health*, v. 51(3), p. 141-51, may-jun 2006.
-

-
- 34.** Schneider, J G; Tompkins, C; Blumenthal, R S; Mora, S. The Metabolic Syndrome in Women, v.14(6), p.286-291, November/December,2004.
 - 35.** Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* v.52, p.908-15, 2003.
 - 36.** Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab.* V.14, p.365-70, 2003.
 - 37.** Ehrmann, D A. Medical Progress: Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of medicine.* V.352(12), pp 1223-1236, 24 March 2005.
 - 38.** Frish RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. In: Frish RE (ed.). *Adipose Tissue and Reproduction.* Basel: S. Karger, pp.1-26, 1990.
 - 39.** Lordelo RA; Mancini MC; Cercato C; Halpen A. Hormone axés in obesiti: cause or effect? *Arq Bras Endocrinol Metab.* V.51, n.1, fev, 2007.
 - 40.** Chehab FF; Lim ME; Ronghuc LL. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet,* v.12, P.318-20, 1996.
-

-
- 41.** Foster DL; Nagatani S. Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty. *Biol Reprod*, v.60, p.205-15, 1999.
 - 42.** Feitosa ACR; Mancini MC; Cercato C; Villares SM; Halpern A. Molecular genetics of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.51, n.1, fev, 2007.
 - 43.** Glass AR; Swerdloff RS; Brady GA; Dahms WT; Atkinson RL. Low serum testosterone and sex hormone binding globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 45, p.1211-9, 1997.
 - 44.** Pasquali R, M.D. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*. V. 85, p.1319-40. 2006
 - 45.** Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*. v.8(3), p.549-75, 1994.
 - 46.** Evans DJ; Hoffman RG; Kalkhoff R; Kissebah AH. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, v.57, p. 304-10, 1983.
 - 47.** Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, v.79 (4), p.997-1000, 1994.
-

-
- 48.** Kopelman PG; Pilkington TER; White N; Jeffcoate SL. Abnormal sex steroid secretion and binding in massively obese women. Clin Endocrinol, v.12, p.363-9, 1980.
 - 49.** Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev. v.21, p.363-92, 2000.
 - 50.** Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab. V. 21, p.1440-7, 1961.
 - 51.** Hock DL, Seifer DB. New treatments of hyperandrogenism and hirsutism. Obstet Gynecol Clin North Am. V. 27,p.567-81,2000.
 - 52.** Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. Endocr Rev. v.21, p.347-62, 2000.
 - 53.** Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. Eur J Endocrinol. V.139, p.421-3, 1998.
 - 54.** White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. v.21, p.245-91, 2000.
 - 55.** Neithardt AB, Barnes RB. The diagnosis and management of hirsutism. Seminars in reproductive medicine. v.21, p.285-293, 2003.
 - 56.** White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. v.21,p.245-91,2000.
-

-
- 57.** Lebinger, TG. Metformin and the polycystic ovary syndrome. *Current Opinion in endocrinology and diabetes*. V.14(2), p.132-140,2007.
 - 58.** Neithardt AB, Barnes RB. The diagnosis and management of hirsutism. *Seminars in reproductive medicine*. v.21, p.285-293, 2003.
 - 59.** Barnes R.B; Neithardt A.B; Kalra, S.K. hyperandrogenism, hirsutism and polycystic ovary syndrome. 2003.
 - 60.** Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. v.77, p.1095-105, 2002.
 - 61.** Poy M, Wiltgen D, Spritzer PM. Perfil Hormonal e Metabólico em Pacientes Hirsutas com a Síndrome dos Ovários Policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*; vol.45 no.4, Aug. 2001.
 - 62.** Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* v. 18, p.774-800, 1997.
 - 63.** Araujo, LMB; Viveiros, AMC; Lopes, RC; V,AC; Ursich,MJM. Acanthosis nigricans em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos *An bras Dermatol*, v. 77(5), p.537-543, set./out. 2002.
-

-
- 64.** Barbieri, R.L; Ryan, K.J. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.147, p.90-101, 1983.

 - 65.** Globerman,Z, Analysis of the peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) gene in HAIRAN syndrome with obesity *Clinical Endocrinology*. V. 52,(4), p. 479, April 2000.

 - 66.** Manco, M; Castagneto, M; Nanni, G; Guidone, C; Tondolo, V; Greco, AV; Gasbarrini, G; Mingrone, G. Biliopancreatic Diversion as a Novel Approach to the HAIR-AN Syndrome .*Obesity Surgery*, v.15, n. 2, p. 286-289(4), February 2005.

 - 67.** Maddi SR, Fox SR, Khoshaba DM, Harvey RH, Lu JL, Persico M. Reduction in psychopathology following bariatric surgery for morbid obesity. *Obes Surg*. C.11(6), p.680-5, 2001.

 - 68.** Vallis TM, Butler GS, Perey B, van Zanten SJV, MacDonald AS, Konok G. The role of psychological functioning in morbid obesity and its treatment with gastroplasty. *Obes Surg*. V.11(6), p.716-25, 2001.

 - 69.** Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Body image: appearance orientation and evaluation in the severely obese. Changes with weight loss. *Obes Surg*, v.12(1), p.65-71, 2002.
-

-
- 70.** Madan AK. Metabolic síndrome: yet another co-morbidity gastric bypass help cure.
- 71.** Morreale E; Botella C; Alvarez BF; Sancho J; San MJL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery; J Clin Endocrinol Metab; v. 90(12), p. 6364-9, dec 2005.
- 72.** National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. Circulation. v.106, p. 3143-421, 2002.
- 73.** Oliveira EP; Lima MAD; Souza MLA. Metabolic syndrome, its phenotypes, and insulin resistance by HOMA-IR. Arq Bras Endocrinol Metab. v.51, n.9, 2007.
- 74.** Friedewald W; Levy RJ; Frederickson DS. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge. Clin chem, v.18, p.449-502, 1972.
- 75.** Porto MCV; Brito IC; Calfa ADF; Amoras M; Villela NB; Araújo LMB. Perfil do obeso classe III do ambulatório de obesidade de um hospital universitário de Salvador, Bahia. Arq Bras Endocrinol Metab v.46, n.6, 2002.
-

-
- 76.** Kuba VM; Cavalieri PM; Christóforo AC; Junior RF; Caetano R; Coeli CM; Athayde A. Resistência insulínica e perfil metabólico em pacientes com síndrome dos ovários policísticos de peso normal e sobrepeso/obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* v.50, n.6, São Paulo, 2006.
- 77.** Premoli ACG; Moura MD; Ferriani RA; Sá MFS; Reis RM. Lipid Profile in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* v.22, n.2, Rio de Janeiro, 2000.
- 78.** Vrbíková J, Cibula D, Dvorárová K, Stanickás S, Sindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*v.89 (6), n.2942-5, 2204.
- 79.** Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* v.22(1), p.141-5, 1999
-



ANEXO I**FICHÁRIO MÉDICO DA PESQUISA**

Nome: _____ **idade:** _____ **DN:** _____ **Data** _____
Consulta: _____
Endereço: _____ **Nº** _____ **Bairro:** _____
Cidade: _____ **Estado:** _____ **Fone 1:** _____ **Fone 2:** _____
Cor: Branca () Negra () Parda () outra ()
Profissão: Do lar () outros () Especifique: _____
Estado Civil: Casada () Solteira () Divorciada () Outro ()
Escolaridade: 1º grau () 2º grau () Curso Superior ()
Nível sócio-econômico: Baixo () Médio () Alto ()

HISTÓRIA GINECOLÓGICA

Menarca: _____ **DUM:** _____
Paridade: Infértil () 1 filho () 2 filhos () 3 ou + filhos ()
Ciclo Menstrual: regular () Irregular ()
Especifique:

DADOS PESSOAIS

Peso: _____ **Altura:** _____ **IMC:** _____
C.A: _____ **C.Q:** _____ **RCQ:** _____
P.Arterial: _____
Acantose nigrans: pescoço () axila () seios () virilha ()
Hirsutismo: (F/G)labio S () mento () abd.Sup () abd.Inf ()
braços () costas () coxas ()

EXAMES LABORATORIAIS - BASAL

Insulina	µUI/ml	Glicose	mg/dl	Col.Total	mg/dl
HDL-c	mg/dl	LDL-c	mg/dl	Triglicerídeos	mg/dl
TSH	µUI/ml	T4 livre	ng/dl	Prolactina	ng/dl
DHEA-S	µg/dl	FSH	mUI/ml	LH	mUI/ml
Testo Total	ng/dl				

ULTRA-SONOGRAFIA

Ovário D: _____ Ovário E: _____ Útero: _____ Endométrio: _____
Nº folículos: _____ Outros (especifique):
Hipótese Diagnóstica:

Anexo II. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

(Resolução 01/88)

Pesquisa: Avaliação clínica-epidemiológica e laboratorial do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal de mulheres com obesidade classe III.

Pesquisador: Francisco de Assis Costa Souza.

Orientador: Professor Adjunto / Livre-Docente Rogério Dias.

Esta é uma pesquisa que têm por finalidade avaliar o funcionamento dos ovários da Sra... através da realização de exames clínicos e dosagens dos hormônios denominados FSH, LH, Prolactina, Insulina, Testosterona, DHEA-S, além de exames bioquímicos.

Essa pesquisa se justifica devido ao fato da Sra... ser portadora de obesidade classe III, também chamada de obesidade mórbida e estando a Sra. ... participando de um programa para cirurgia de redução de estômago.

Ao ingressar na pesquisa a Sra... participará de uma palestra informativa sobre a pesquisa, responderá a uma entrevista feita pelo pesquisador, realizará um exame físico inicial que constará de medidas da sua cintura abdominal e da sua cintura quadril, além de aferição do seu peso, altura e de sua pressão arterial.

Depois a Sra... fará uma coleta de sangue (volume: 10 ml) na veia de um dos seus braços para a execução dos exames laboratoriais.

O exame físico não causará dor ou desconforto. A coleta de sangue um leve desconforto no momento da punção venosa. Esse material será submetido a análises no laboratório clínico da Associação Prudentina de Educação e Cultura – APEC.

Os benefícios da Sra... em participar desse estudo é que ele lhe proporcionará informações sobre o funcionamento dos seus ovários, as condições dos seus hormônios, do seu colesterol, da sua glicose, da sua obesidade, bem como seu estado geral de saúde.

Foi garantido a Sra... que, se tiver qualquer dúvida sobre o estudo, ela poderá procurar o Dr. Francisco de Assis Costa Souza, na disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, que poderá estar esclarecendo as suas dúvidas.

Ainda foi informada que, se ela tiver reclamações sobre qualquer procedimento do estudo, poderá procurar a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade da Unoeste, telefone 18.3229.2077.

Serão garantidos totais sigilos e privacidade sobre sua identidade, seu estado de saúde e sobre os resultados dos exames realizados.

Não está prevista nenhuma forma de ressarcimento ou indenização durante este estudo, exceto a manutenção de sua assistência médica.

Portanto, a Sra... não terá nenhum prejuízo financeiro com a realização desses exames, que será comunicada de toso os resultados desses exames e sobre a finalização do mesmo.

Desta forma a Sra... DECLARA estar satisfeita com as informações recebidas e afirmando ter entendido as explicações que lhes foram prestadas em linguagem clara e simples, estando o pesquisador à disposição para esclarecer outras dúvidas que surgirem durante a realização da pesquisa.

Portanto, entende a paciente que poderá REVOGAR o consentimento que agora presta sem qualquer penalização ou prejuízo para a assistência de sua saúde.

Por tal razão e nestas condições CONSENTO que se realize o protocolo de pesquisa proposto.

Presidente Prudente, de de 200.

Sra.	Francisco de Assis Costa Souza
- Paciente-	- Pesquisador Legal -
Endereço:	Rua Indiana, 245, Apto 1401
Bairro:	Vila Euclides
Cidade:	Presidente Prudente
Estado:SP	Estado: SP
Fone:	Fone: 18.32225876

Anexo III. Comitê de Ética em Pesquisa**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNIVERSIDADE DO OESTE PAULISTA****DECLARAÇÃO**

Declaro para os devidos fins que o Protocolo de Pesquisa intitulado “Avaliação clínica-epidemiológica e laboratorial do Eixo Hipotálamo-Hipófise Gonadal de Pacientes com Obesidade Classe III” e cadastrado sob número 092/06 tendo como pesquisador responsável Francisco de Assis Costa Souza foi avaliado e atendeu a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa- CEP da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE de Presidente Prudente-SP, em reunião realizada em 11/12/2007.

Declaro, ainda, que o Relatório Final do projeto acima deve ser entregue na secretaria do CEP em 07/01/2008.

Presidente Prudente, 12 de dezembro de 2007.

A handwritten signature in black ink, enclosed in a hand-drawn oval. The signature is cursive and appears to read "Dra. Rosa Maria Barilli Nogueira".

Dra. Rosa Maria Barilli Nogueira
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da UNOESTE

Anexo IV. Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DO OESTE PAULISTA
UNOESTE
www.unoeste.br

Universidade do Oeste Paulista
Portaria nº 83/87 - D.O.U. 12/07/87
MANTIDA PELA ASSOCIAÇÃO PRUDENTINA
DE EDUCAÇÃO E CULTURA - A.P.E.C.

Campus I - Rua José Bongiovani, nº 700 - Cidade Universitária - CEP: 19050 900 - Fone: (018) 229 1000
Campus II - Rodovia Raposo Tavares, Km 572 - Bairro Limoeiro - CEP: 19067 175 - Fone: (018) 229 2000

Comitê de Ética em Pesquisa - UNOESTE
Ofício CEP/UNOESTE nº 001/08
Presidente Prudente, 12 de dezembro de 2007.

Ao Prof. Francisco de Assis Costa Souza

Em resposta a solicitação feita por Vossa Senhoria ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNOESTE quanto a mudança de título do trabalho aprovado por este comitê "Avaliação clínica e laboratorial em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos, submetidas à cirurgia bariátrica" resolve-se que:

- tendo o pesquisador afirmado que os mesmos critérios estabelecidos no projeto inicial serão mantidos, a metodologia será a mesma, a amostragem será apenas da fase pré-cirúrgica e que somente será aumentado o número de pacientes de 30 para 65 mulheres o Comitê de Ética em Pesquisa aceita o pedido e o projeto passa a ter o seguinte título: "Avaliação Clínica-epidemiológica e Laboratorial do Eixo Hipotálamo-Hipófise Gonadal de Pacientes com Obesidade Classe III".


D^a Rosa Maria Barilli Nogueira
Coordenadora do CEP - UNOESTE

ROSA BARILLI NOGUEIRA
Médica Veterinária
CRMV-SP 7.629

Anexo V. Relação entre os dados colhidos de pacientes obesas grau III sem disfunção menstrual ou hirsutismo (Grupo C) e Pacientes obesas grau III com disfunção menstrual associada ou não a hirsutismo (Grupo E).

	GRUPO C N = 21				GRUPO E N = 37			
	Maximo	Mínimo	Medias	DP	Máximo	Mínimo	Médias	DP
Idade	38,0	25,0	32,2	4,1	38,0	21,0	30,3	4,7
Peso	153,1	100,4	122,2	15,4	168,0	95,1	122,4	18,1
Estatura	1,79	1,51	1,63	0,06	1,80	1,40	1,62	0,07
IMC	54,0	40,8	45,4	3,9	72,1	36,5	47,4	7,4
CA	1,48	1,04	1,24	0,12	1,53	1,06	1,25	0,12
CQ	1,72	1,24	1,42	0,1	1,76	1,24	1,41	0,1
RCQ	0,97	0,73	0,87	0,07	1,00	0,70	0,88	0,05
Menarca	15,0	9,0	11,8	1,6	15,0	10,0	11,2	2,3
Pressão Art. Max.	220,0	100,0	148,4	35,6	200,0	100,0	143,6	24,4
Pressão Art. Min.	140,0	60,0	98,5	23,2	150,0	70,0	100,0	21,2
F/G	12,0	0,0	3,7	3,0	19,0	1,0	9,6	6,0
Glicemia	308,0	67,0	113,6	53,8	264,0	20,0	108,9	40,9
Colesterol total	282,00	125,0	185,6	35,9	254,0	125,0	175,2	26,8
HDH-C	87,0	34,0	47,7	12,4	63,0	30,0	43,8	7,2
LDL-C	178,8	51,0	110,0	28,7	176,0	44,0	103,7	25,9
Triglicerídeos	288,0	54,0	139,1	66,4	400,0	40,0	135,3	71,0
TSH	4,0	0,9	2,5	0,8	6,6	0,5	2,8	1,4
T4	7,7	0,9	1,5	1,4	13,5	0,8	1,8	2,4
Prolactina	25,0	3,3	10,6	5,0	25,0	2,7	9,2	4,8
DHEA-S	303,0	32,1	134,1	65,1	282,0	22,3	110,8	60,2
FSH	13,8	1,9	5,1	2,9	48,9	2,0	6,1	7,6
LH	27,1	0,9	7,0	6,4	28,9	0,9	6,3	5,6
Testosterona	138,0	20,0	69,2	37,4	145,0	20,0	53,7	27,8
Insulina	28,1	2,0	12,7	7,4	67,8	3,0	20,1	13,1
HOMA	6,6	0,4	3,0	1,5	16,3	0,7	4,5	3,6