



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

RAISSA DE HOLANDA MELO

O papel da hemoglobina glicada no diagnóstico do pré-diabetes e
diabetes mellitus em
mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientadora: Profa. Titular Eliana Aguiar Petri Nahas
Coorientadora:
Profa. Dra. Ana Gabriela Pontes Santos

Botucatu

2022

Raíssa de Holanda Melo

**O papel da hemoglobina glicada no diagnóstico do pré-diabetes
e diabetes mellitus em
mulheres com síndrome dos ovários policísticos**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu para obtenção do Título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia.**

**Orientadora: Profa. Titular Eliana Aguiar Petri Nahás
Coorientadora:
Profa. Dra. Ana Gabriela Pontes Santos**

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Melo, Raíssa de Holanda.

O papel da hemoglobina glicada no diagnóstico do pré-diabetes e diabetes em mulheres com síndrome dos ovários policísticos / Raíssa de Holanda Melo. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Coorientador: Ana Gabriela Pontes Santos

Capes: 40101150

1. Diabetes. 2. Hemoglobina A glicada. 3. Resistência à insulina.
4. Stein-Leventhal, Síndrome de. 5. Teste de tolerância a glicose.

Palavras-chave: Diabetes ; Hemoglobina glicada; Resistência à insulina;
Síndrome dos ovários policísticos; Teste de tolerância oral à glicose.

Dedicatória

A minha mãe, que mesmo ausente, é minha fonte de luz e inspiração na minha vida.

Ao meu pai Pedro, por ser o maior apoiador de tudo que faço.

Ao meu irmão Ciro, por ser meu amigo e companheiro de sempre.

*As minhas tias Yolanda e Aparecida por serem exemplos de médicas e mulheres que tanto admiro,
e por sempre me incentivarem.*

A Nailde, minha amiga, presente em todos os momentos de minha vida e minha maior admiradora.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Eliana, pela atenção, ensinamentos, pela disponibilidade e orientação técnica e científica, e por acreditar nesse trabalho.

À Dra. Ana Gabriela, que me motivou a realizar essa pesquisa, por estar presente em todas as etapas da execução do projeto, e por sempre estar disposta a ouvir e contribuir com aconselhamentos e palavras de conforto, e que me acolheu em todos os sentidos.

Aos professores Dra. Heloisa Vespoli, Dr. Eduardo Pessoa, Dra. Carla Pessoa, Dr. Benedito Almeida, meus mestres da mastologia que tanto me ensinam.

A minha companheira de residência Dra. Dênia que foi companheira e parceira de trabalho, e me apoiou nos dias bons e ruins.

Agradecimento a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto.

Agradecimentos

As queridas pacientes que possibilitaram a realização deste trabalho e quem me tornam uma médica melhor.

Aos funcionários da Pós-Graduação e do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, por me ajudarem e permitirem a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Página

Lista de Abreviaturas	08
Resumo	10
Abstract	12
1. Introdução	14
2. Objetivo	26
3. Métodos	27
4. Resultados	
4.1. Publicação	36
<i>O papel da hemoglobina glicada no diagnóstico do pré-diabetes e diabetes em mulheres com síndrome dos ovários policísticos</i>	
5. Conclusão	71
6. Referências	72
7. Anexos	
7.1. Anexo I- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMB.	81
7.2 – Anexo II- Protocolo clínico de avaliação de prontuários – SOP	84

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA - American Diabetes

Association
AES - *Androgen Excess
Society*

ARIC - Atherosclerosis Risk in Communities

ASRM - *American Society for Reproductive Medicine*

CEP - Comitê de ética em

Pesquisa
CT – Colesterol Total

DCCT - Diabetes Control e Complications

Trial
DCV – Doença Cardiovascular

DHEA-S - Dehidroepiandrosterona
sulfato
DM – *Diabetes Mellitus*

ESHRE - *European Society for Human Reproduction and Embriology*

FMB- Faculdade de Medicina de

Botucatu
FSH - Hormônio Folículo-
Estimulante

HAS - Hipertensão Arterial

Sistêmica
HbA1c – Hemoglobina
Glicada

HDL - High-Density Cholesterol

HOMA – IR - Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance

HPLC – High Performance Liquid Chromatography

IG – Intolerância à glicose

IMC - Índice de Massa

Corpórea
LDL – Low density
cholesterol

LH - Hormônio Luteinizante

NCEP-ATPIII - *National Cholesterol Education Program – Expert Panel –*

ATPIIINGSP - National Glycohemoglobin Standardization Program

NIH - *National Institutes of Health Consensus Conference*

NICHHD - *National Institute of Child Health and Human Development*

OD - Ovário Direito

OE – Ovário

Esquerdo

OMS - Organização Mundial da

SaúdeOR - *Odds Ratio*

PA - Pressão Arterial

PAS- Pressão Arterial

Sistêmica PAD - Pressão

Arterial DiastólicaRI –

Resistência à Insulina

SBC – Sociedade Brasileira de

CardiologiaSM - Síndrome Metabólica

SOP – Síndrome dos Ovários Policísticos

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TTGO - Teste de Tolerância à glicose oral

TG - Triglicerídeos

UNESP - Universidade Estadual

PaulistaWHO - *World Health*

Organization

RESUMO

Objetivo: Avaliar o papel da hemoglobina glicada (HbA1c) comparado ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO) no diagnóstico do pré-diabetes e diabetes mellitus (DM) em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal. Foram incluídas mulheres com diagnóstico SOP, idade entre 20 a 40 anos, submetidas ao TTGO e a HbA1c para o rastreamento de pré-diabetes e DM. E excluídas aquelas com diagnóstico de diabetes, hiperprolactinemia, doenças da tireoide ou das adrenais, anemia, e usuárias de contracepção hormonal ou corticoide. A partir do prontuário médico eletrônico foram coletados dados clínicos, bioquímicos e ultrassonográficos. As participantes foram classificadas de acordo com os testes diagnósticos como apresentando metabolismo normal à glicose, pré-diabetes ou diabetes. Para análise estatística foram empregados o Teste do Qui-quadrado, ANOVA, Teste de tukey e teste de concordância de Kappa.

Resultados: Foram incluídas 154 mulheres com diagnóstico de SOP, média de idade de $28,8 \pm 6,2$ anos. A anovulação esteve presente em 83,8%, o hirsutismo em 72,3%, obesidade em 63,4%, aumento da circunferência da cintura em 81,4% e síndrome metabólica em 35% das mulheres com SOP. De acordo com os valores de TTGO e HbA1c, 79,2% e 76% das pacientes apresentavam-se dentro da normalidade, 16,8% e 19,5% com pré-diabetes e, 4% e 4,5% com DM respectivamente, sem diferença significativa entre os métodos ($p > 0,05$). Na análise de concordância entre os testes, pelo método de Kappa, encontrou-se valor de 0,41 (IC 95% 0,24-0,58), demonstrando concordância mediana. Considerando o TTGO como padrão ouro versus HbA1c, encontrou-se especificidade de 89,5% e sensibilidade de 85,7% para o diagnóstico de pré-diabetes e especificidade de 100% e sensibilidade de 66,7% para o diagnóstico de DM.

Conclusão: A hemoglobina glicada quando comparada ao teste de tolerância à glicose oral apresentou concordância moderada no diagnóstico de pré-diabetes e diabetes mellitus, mas com elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pré-diabetes, em mulheres com SOP.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the role of glycated hemoglobin (HbA1c) compared to oral glucose tolerance test (OGTT) in the diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: This is a cross-sectional clinical study. Women diagnosed with PCOS, aged between 20-40 years, submitted to OGTT and HbA1c to screen for prediabetes and diabetes were included in this study. And women diagnosed with diabetes, hyperprolactinemia, thyroid or adrenal diseases, anemia and users of hormonal contraception or corticosteroid were excluded. Clinical, biochemical and ultrasound data were collected from the electronic medical record. Patients were classified based on diagnostic tests as having normal glycoses metabolism, prediabetes or diabetes. The chi-square test, ANOVA, Tukey test and Kappa were used to statistical analysis.

Results: 154 women diagnosed with PCOS were included, with a median age of 28.8 ± 6.2 years. Anovulation was present in 83.8%, hirsutism in 72.3%, obesity in 63.4%, increased waist circumference in 81.4% and metabolic syndrome in 35% of women with PCOS. According to the OGTT and HbA1c values, 79.2% and 76% of patients were within the normal range, 16.8% and 19.5% had prediabetes and 4% and 4.5% had diabetes, respectively, with no significant difference between the methods ($p > 0.05$). In the analysis of agreement between tests, using the Kappa test, a value of 0.41 (95% CI 0.24-0.58) was found, demonstrating median agreement. Considering the TTGO as the gold standard versus HbA1c, a specificity of 89.5% and a sensitivity of 85.7% for the diagnosis of prediabetes and a specificity of 100% and a sensitivity of 66.7% for the diagnosis of diabetes were found.

Conclusion: Glycated hemoglobin when compared to the oral glucose tolerance test showed moderate agreement in the diagnosis of pre-diabetes and diabetes but with high sensitivity and specificity in the diagnosis of pre-diabetes in women with PCOS.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Síndrome dos Ovários Policísticos

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, com prevalência entre 6-15% (Bozdag et al, 2016). A SOP apresenta elevado impacto econômico, decorrente das complicações na esfera reprodutiva, metabólica e psicológica (Azziz et al 2005). Ainda assim, 70% das pacientes permanecem sem diagnóstico (March et al, 2010). Atualmente sabe-se que, além das repercussões de ordem reprodutiva, a SOP representa uma síndrome multifacetada, com consequências metabólicas e cardiovasculares em longo prazo, sendo que alguns autores a definem como síndrome metabólica reprodutiva (Hatch et al, 1981; Orio et al, 2008; Rezaee et al, 2016; Andersen & Glintborg, 2018; Livadas et al, 2020). A SOP está associada à reconhecidos fatores metabólicos de risco cardiovascular como obesidade, resistência à insulina (RI), intolerância à glicose [recentemente classificada como pré-diabetes pela *American Association of Diabetes* (ADA, 2020)], diabetes mellitus (DM) do tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e consequentemente a maior prevalência de síndrome metabólica (SM) (Dunaif et al, 1997; Moran L, 2010; Mani et al, 2013; Rezaee et al, 2016; ADA, 2020).

O primeiro consenso para o diagnóstico de SOP do *National Institutes of Health Consensus Conference / National Institute of Child Health and Human Development* (NIH/NICHHD,1990), baseava-se na presença do hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial associado à disfunção ovulatória após a exclusão de outras doenças, como hipotireoidismo, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita de início tardio e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou adrenal (Zawadeski & Dunaif, 1992). Em 2003, a *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) juntamente com a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) em um consenso realizado em Rotterdam na Holanda, incluíram a morfologia ovariana policística à ultrassonografia como um dos critérios diagnósticos (ESHRE/ASRM, 2004). Utilizando-se estes três critérios, a SOP pode ser

identificada em pacientes com os seguintes fenótipos: A) disfunção ovulatória e hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial com ovários policísticos; B) disfunção ovulatória e hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, sem ovários policísticos; C) hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e ovários policísticos, com ciclos ovulatórios; D) disfunção ovulatória e ovários policísticos, sem hiperandrogenismo (NIH, 2012).

Em 2006, a *Androgen Excess Society* (AES), manteve os critérios diagnósticos estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam, porém considerou importante para o diagnóstico de SOP a presença do hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, sugerindo que os fenótipos hiperandrogênicos apresentam repercussões metabólicas mais severas que os outros fenótipos (Carmina & Azziz, 2006). Contudo, o Consenso de Rotterdam continua sendo o mais empregado na literatura médica e foi recentemente endossado pela última revisão aprovada pelo *National Health and Medical Research Council*, realizada em 2018 (Teede et al, 2018) (**Figura 1**). Considerando que o diagnóstico SOP é de exclusão, as situações clínicas que cursam com disfunção ovulatória e/ou hiperandrogenismo devem ser afastadas para o seu diagnóstico, como a hiperprolactinemia, hipotireoidismo, hiperplasia adrenal congênita forma não clássica, Síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou adrenais (ESHRE/ASRM, 2004).

NIH , 1992 <i>Zawadaski e Dunaif, 1992</i>	ESHRE/ ASRM, 2004 <i>Human Reprod, 19(1): 41-47, 2004</i>	AES , 2006 <i>Azziz et al., 2006. Journ Clin Endocrinol Metab.91 (11):4237</i>
Disfunção ovulatória	Disfunção ovulatória	Disfunção ovulatória
Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico	Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico (testo livre, testo total, IAL)	*Hiperandrogenismo clínico e ou bioquímico (testo livre, testo total, IAL)
	Morfologia ovariana compatível	Morfologia ovariana compatível
Exclusão das etiologias que cursam com oligoanovulação e/ou hiperandrogenismo	Exclusão das etiologias que cursam com oligoanovulação e/ou hiperandrogenismo	Exclusão das etiologias que cursam com oligoanovulação e/ou hiperandrogenismo
	* Pelo menos 2 de 3 critérios	*Pelo menos 2 critérios com hiperandrogenismo obrigatoriamente presente

Figura 1. Consensos para o diagnóstico de SOP.

1.2. Diabetes e pré-diabetes na SOP

A prevalência de diabetes mellitus (DM) tem aumentado mundialmente, com especial incremento na população de baixo e médio nível socioeconômico (Bracco et al 2021). Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), o Brasil tem prevalência estimada de DM entre adultos de aproximadamente 10,2%, sendo o país da América do Sul com o maior número de pessoas com a doença (IDF, 2015). Em 2019, o Brasil ocupava quinto lugar entre os países quanto ao número absoluto de adultos com diabetes (16,8 milhões) (Dos Reis et al, 2021). O DM tipo 2, responsável por aproximadamente 90-95% dos casos da doença, é frequentemente assintomático em seus estágios iniciais e pode permanecer sem diagnóstico por anos (Vale Moreira et al, 2019). Cerca de 193 milhões de pessoas não sabem que têm a doença (IDF, 2015).

O DM, o pré-diabetes e suas complicações são problemas crescentes no Brasil (Duncan et al, 2017). O risco de complicações em longo prazo, principalmente as cardiovasculares, é alto para pessoas com DM, impondo altos custos aos pacientes,

familiares e sistemas de saúde (Vale Moreira et al, 2019; Dos Reis et al, 2021). A doença cardiovascular (DCV) é responsável por cerca de metade da mortalidade entre os indivíduos com DM. E a resistência à insulina (RI) tem sido sugerida como o principal elo fisiopatológico entre o DM e a DCV (Vale Moreira et al, 2019). A SOP é considerada uma desordem metabólica e a maioria das mulheres com SOP tem RI e o risco de pré-diabetes e DM tipo 2 é maior em comparação com a mulheres sem SOP (Rezaee et al, 2016; Andersen & Glintborg, 2018; Livadas et al, 2022).

A RI associada com disfunção da célula β -pancreática levando a hiperinsulinemia compensatória aumenta a prevalência de pré-diabetes e DM. Recente estudo de revisão encontrou que a prevalência de DM em mulheres com SOP variou de 2,5 a 12,4%, sendo que fatores como etnia e genética influenciaram essa prevalência (Livadas et al, 2022). Em mulheres com SOP observa-se risco de 3,5 a 7,0% de progressão do pré-diabetes para DM, comparado com 2,5% dos normoglicêmicos (Ng NYH et al, 2019). Importante destacar que o DM é diagnosticado cerca de quatro a dez anos antes em mulheres com SOP (Teede et al, 2018; Ng NYH et al, 2019). Portanto, a avaliação do estado glicêmico é necessária no diagnóstico e durante o acompanhamento de mulheres com SOP, que pode ser avaliado pelo teste oral de tolerância à glicose (TTGO), glicemia de jejum ou hemoglobina glicada (HbA1c) (Andersen & Glintborg, 2018).

Recente estudo avaliou a prevalência de distúrbios metabólicos em 462 mulheres brasileiras com SOP, com mediana de 25,0 anos de idade e 28,7 kg/m² de índice de massa corpórea (IMC). Foi observado que RI esteve presente entre 39,6 a 55,0%, pré-diabetes entre 7,2 a 28,1% e DM 2,0 a 4,1%, obesidade central entre 57,8 a 66,4%, diminuição de HDL entre 54,1 a 70,4%, hipertrigliceridemia entre 22,9 a 35,1% e síndrome 27,4 a 38,3%. Os autores concluíram que a prevalência de distúrbios metabólicos foi alta entre as mulheres brasileiras com SOP. Este estudo sugere que, do ponto de vista da saúde pública, as autoridades no Brasil devem estar atentas e incentivar o rastreamento de disfunção metabólica em mulheres com SOP em todas as regiões do país (Maffazioli et al, 2020).

A SOP é considerada um fator de risco independente para a DM (Livadas et al, 2020). Por isso, o rastreio de alterações do metabolismo glicídico deve ser realizado

em todas as portadoras de SOP no momento inicial do diagnóstico conforme preconizado em consenso de várias sociedades internacionais (Legro et al, 2013; Goodman et al, 2015). Se a investigação laboratorial inicial for normal, sugere-se repetir o rastreamento em intervalos de três anos. A *Androgen Excess Society* (AES) recomenda que todas as pacientes com SOP realizem o TTGO de 2 horas e, se normal, repetir a cada dois anos, se pré-diabetes, realizar anualmente (Carmina & Azziz, 2006). Segundo o *International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*, o TTGO deve ser realizado trienal ou anualmente, se estabelecida pré-diabetes ou fatores de risco conhecidos (Teede et al, 2018) (**Figura 2**).

Fatores de risco para SM e DCV	Rastreamento	População alvo	Frequência
Hipercolesterolemia /dislipidemia	Perfil lipídico completo	Todas com SOP LDL <130mg/dl em mulheres saudáveis LDL 70-100 mg/dl na SM LDL <70 mg/dl em DM e na DCV	periodicidade a depender do risco cardiovascular e na presença de dislipidemia instalada
DM tipo 2	GTT de 75 g/ Hb glicada	IMC ≥ 25 Kg/m ² ou IMC > 23 (asiáticas) glicemia de jejum alterada, histórico familiar de DM e HAS	pré - gestacional trienal ou anual se IG ou fatores de risco conhecidos
Hipertensão	PA	Todas com SOP	A cada consulta
Obesidade/ adiposidade central	IMC, circunferência da cintura	Todas com SOP	A cada consulta

LDL, low-density cholesterol; IMC, Índice de Massa Corpórea; PA, pressão arterial; SM, Síndrome Metabólica.

Figura 2. Recomendações para rastreio das complicações metabólicas

O TTGO é considerado o teste padrão ouro para o diagnóstico de pré-diabetes e DM, mas raramente é usado para fins diagnósticos em mulheres não grávidas, além daquelas com SOP (Andersen & Glintborg, 2018). Reconhecidamente,

o TTGO é um exame de maior custo, mais complexo, com maior tempo para realização, sendo desagradável para paciente (Livadas et al, 2022). A hemoglobina glicada (HbA1c) é outro teste frequentemente realizado em pacientes com SOP e com fatores de risco para o desenvolvimento de DM [índice de massa corpórea (IMC) > 25kg/m², história familiar, diabetes gestacional, hipertensão arterial]. De acordo com os critérios empregados pela ADA (2020), esta considera o valor maior ou igual a 6,5% como DM e valores entre 5,7 a 6,4% como pré-diabetes (ADA, 2020).

Em recente estudo de revisão, a prevalência de pré-diabetes foi de 16,6% em mulheres com portadoras de SOP (Livadas et al 2022). Sendo que a progressão para DM é elevada nesse grupo, entre 15,4% a 38.5% (NYH et al, 2019). Estudos mostram que mulheres com SOP não são diagnosticados apenas com a realização da glicemia de jejum, sendo necessária a realização de outro teste, como o TTGO ou a HbA1c (Teede et al, 2018). No consenso *International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*, apesar do TTGO ser reconhecido como padrão ouro, o papel da avaliação da HbA1c não ficou claramente estabelecido se este método poderia ser usado no rastreio inicial em portadoras de SOP (Teede et al, 2018). Melhorar o diagnóstico do pré-diabetes em mulheres com SOP possibilitaria intervenções clínicas para evitar a progressão para o DM e consequentemente reduziria o desenvolvimento de todas as complicações e efeitos deletérios em longo prazo da DM em mulheres com SOP

1.3. Hemoglobina glicada na SOP

A dosagem da glicose de jejum é um teste diagnóstico habitual para DM, e até 2009, a dosagem da HbA1c era o teste para monitoramento do controle glicêmico no DM diagnosticado (ADA, 2010). Mas, desde 2010, a *American Diabetes Association* incluiu a dosagem da HbA1c para diagnóstico e seguimento das alterações do metabolismo glicídico (ADA, 2020). A recomendação para o uso da HbA1c como teste diagnóstico foi uma grande mudança nas diretrizes da prática clínica do DM (Selvin et al, 2018; ADA, 2020). O ponto de corte diagnóstico de DM para HbA1c de 6,5% foi escolhido por sua alta especificidade (IEC, 2009) e com base em dados que mostraram

maior prevalência da associação com retinopatia acima desse limite (Colagiuri et al, 2011).

A HbA1c é formada como resultado de reações lentas que ocorrem durante a vida dos glóbulos vermelhos. As reações envolvem uma ligação de cetoamina entre a molécula de glicose e as cadeias β de hemoglobina (Rezaee et al, 2016). Valores de HbA1c refletem as medidas de glicose nos 2-3 meses anteriores. É um teste conveniente pois as amostras de sangue podem ser obtidas a qualquer hora do dia, o jejum noturno não é necessário e a reprodutibilidade da HbA1c de um mesmo paciente é superior à da glicose de jejum e da TTGO (Gonzalez et al, 2020). O Programa Nacional de Padronização da Hemoglobina Glicada levou a uma boa precisão nos diferentes testes, incluindo imunoenaios e cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Conseqüentemente, o teste de HbA1c de alta qualidade tornou-se amplamente disponível e, em alguns casos, o manejo da glicemia pode ser guiado mais pela HbA1c do que pelos níveis de glicose (Hemp et al, 2015). E por causa da melhoria da qualidade do teste, a concentração de HbA1c está sendo cada vez mais aplicada no diagnóstico de DM (Weykamp C, 2013).

O teste da HbA1c mostra-se de mais fácil execução, além do menor custo, correspondendo um terço do valor em relação ao TTGO (Livadas et al, 2022). Contudo, fatores não relacionados à glicemia podem afetar a relação entre os níveis de HbA1c e os níveis de glicose, incluindo fatores que afetam tanto a interpretação (por exemplo, raça, a idade, a quantidade de glóbulos vermelhos) quanto a sua medição (por exemplo, uremia) (Rezaee et al, 2016; Gonzalez et al, 2020). A HbA1c apresenta limitações em pacientes com deficiência de ferro e portadoras de sangramento uterino anormal, pela maior repercussão no hematócrito e ferritina, que podem levar a alteração da concentração da fração A1c da hemoglobina (Livadas et al, 2022). Recente estudo, avaliando 3106 participantes (idade 18-87 anos) sem diagnóstico de DM e submetidos ao TTGO e HbA1c, encontraram maiores discordâncias entre os testes no sexo masculino, raça negra e maior idade (Gonzalez et al, 2020).

Nas definições clínicas atuais de DM requerem testes repetidos para confirmar valores séricos elevados de glicose ou HbA1c para reduzir a possibilidade de um

diagnóstico falso-positivo (Selvin et al, 2018). As diretrizes da ADA recomendam que é preferível repetir o mesmo teste em uma nova amostra de sangue em momento diferente para confirmar o diagnóstico, mas que resultados de dois 2 testes bioquímicos diferentes excedendo os limites diagnósticos podem também confirmar o diagnóstico de DM (ADA, 2020). Selvin et al. examinaram o valor confirmatório de DM em única amostra sanguínea entre 12.268 participantes de ambos os sexos, sem diagnóstico de DM do estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Nessa população encontraram que 978 apresentavam valores basais elevados de glicose de jejum ou HbA1c. Entre estes, 39% tinham ambos exames confirmando DM, enquanto 61% tinham apenas um exame alterado. A definição confirmatória teve sensibilidade moderada (54,9%), mas alta especificidade (98,1%) para identificação de casos de DM diagnosticados durante os primeiros 5 anos de seguimento. Os resultados desse estudo suportam a utilização da combinação de valores elevados de glicose em jejum e HbA1c em uma única amostra de sangue para identificar DM não diagnosticada na população (Selvin et al, 2018). Estudo brasileiro de corte transversal avaliou a HbA1c como ferramenta diagnóstica para DM e pré-diabetes em 714 indivíduos de ambos os sexos, idade acima de 20 anos. Os autores concluíram que valor de corte de HbA1c $\geq 6,8\%$ pode ser adequado para o diagnóstico de DM, mas não suportam o uso de HbA1c para diagnosticar pré-diabetes na população geral brasileira (Vale Moreira et al, 2019). Para examinar a prevalência e os fatores de risco para alterações da HbA1c na SOP, um estudo de corte foi realizado em mulheres com SOP (n=154) comparadas a mulheres sem SOP pareadas pela idade (controle, n=469). A prevalência de HbA1c elevada ($\geq 5,7\%$) foi semelhante em mulheres obesas com SOP e controles obesas (23,5 e 20,0%, respectivamente). Por outro lado, mulheres não obesas com SOP tiveram maior prevalência de HbA1c elevada que as controles não obesas (31,2 versus 6,6%, respectivamente). O risco de uma mulher ter HbA1c elevada foi 6,7 vezes maior na presença de SOP. Para os autores, a própria SOP pode estar associada a um status normal de HbA1c. E avaliar o nível HbA1c em pacientes jovens e não obesas com SOP pode ser uma abordagem útil para o rastreamento de DM (Kim et al, 2012). Estudo transversal incluindo 288 mulheres brasileiras com SOP encontrou HbA1c $\geq 5,7\%$ em 38,54% das pacientes, que foi

positivamente correlacionada com o índice de massa corporal, deposição central de gordura e com os valores de testosterona. Os autores concluem que a HbA1C é maior em pacientes com SOP e pode ter potencial papel no rastreamento da disglucemia em mulheres com SOP (Medeiros et al, 2014a).

Contudo existem controvérsias entre os estudos que avaliaram o papel da HbA1c como método de triagem no rastreamento de DM em pacientes com SOP. Alguns estudos não indicaram a utilização da HbA1c no diagnóstico do DM ou pré-diabetes (CeliK et al, 2013; Lerchbaum et al, 2013; Gooding et al, 2014). Por outro lado, outros estudos têm mostrado aspectos benéficos no uso de HbA1c para triagem de complicações da SOP, como doenças metabólicas e cardiovasculares (Mortada et al, 2013; Medeiros et al, 2014a e 2014b). Recente revisão sobre SOP e HbA1c encontrou que embora a HbA1c não tenha sido relatada como a ferramenta de triagem mais sensível e específica para alterações do metabolismo glicídico em pacientes com SOP, ela pode ser usada pois não é afetada pelas alterações diárias da glicose sérica. Para os autores mais estudos são recomendados, desde que sejam excluídos fatores de confusão que podem afetar a RI em pacientes com SOP, como agentes anti-hiperglicêmicos como metformina ou modificações do estilo de vida, que podem ser eficazes em pacientes com SOP (Rezaee et al, 2016).

1.4. Justificativa

Considerando a estreita relação entre SOP, RI, pré-diabetes e DM e este ser um problema de saúde pública com graves consequências em longo prazo, justifica-se a preocupação em estudar mulheres com SOP, pois a oportunidade de rastreamento, diagnóstico e tratamento das alterações do metabolismo glicídico precocemente pode prevenir os efeitos deletérios e reduzir a mortalidade nesse grupo de pacientes.

1.5. Hipótese

A hipótese desse estudo é que a hemoglobina glicada pode ser empregada no rastreamento inicial de anormalidades do metabolismo da glicídico em mulheres com SOP.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Principal

Avaliar o papel da hemoglobina glicada (HbA1c) comparado ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO) no diagnóstico do pré-diabetes e diabetes mellitus (DM) em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP).

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Foi realizado um estudo clínico de corte transversal. O grupo de estudo foi constituído de mulheres com SOP com base nos critérios de Rotterdam (disfunção menstrual, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e morfologia ovariana policística à ultrassonografia), idade entre 20 e 40 anos, atendidas no Setor de Ginecologia Endócrina e Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), entre 2016 a 2021. Foram incluídas todas as pacientes com diagnóstico de SOP submetidas ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO) e a hemoglobina glicada (HbA1c) para o rastreamento de pré-diabetes e DM. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico inicial de DM, hiperprolactinemia, hipotireoidismo, hiperplasia adrenal congênita forma não clássica, Síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou adrenal; gestantes; presença de sangramento uterino anormal ou hemoglobina menor que 12g/dL; usuárias de anticoncepcional hormonal combinado, progestagênio isolado, corticóides ou medicamentos antidiabéticos nos últimos três meses. Todas as voluntárias participantes do estudo foram informadas sobre os objetivos da pesquisa, procedimentos e confidencialidade dos dados, sem quaisquer prejuízos para as mesmas. Tendo a dispensa do Termo de Consentimento Livre e esclarecido, pois às mesmas realizaram o protocolo de rotina para rastrear as complicações metabólicas na SOP no HC-FMB. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB-UNESP sob número do parecer 4.898.404 e CAAE: 49323821.5.0000.5411 (Anexo I).

3.2. Dados Clínicos

A partir dos prontuários foram coletados os seguintes dados clínicos: idade, pressão arterial sistólica e diastólica, índice de Ferriman-Gallwey, padrão menstrual, *acantose nigricans* e acne. A hipertensão arterial foi definida como histórico ou diagnóstico de hipertensão, uso de anti-hipertensivo ou pelo menos duas medidas de

pressão arterial sistólica ≥ 140 e / ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg (Williams et al, 2018). Para o índice de Ferriman-Gallwey avaliou-se a presença de pelos terminais em nove áreas do corpo, com pontuação que varia de 0 a 4, considerando-se a presença do hirsutismo quando o somatório dos pontos foi maior do que seis (Teede H et al 2018). Amenorreia foi definida como ausência de sangramento em um período de 90 dias (Fraser et al, 2011). *Acanthosis nigricans* foi diagnosticada pela presença de hiperpigmentação e espessamento da pele com aspecto aveludado e rugoso e acentuação das linhas da pele, pesquisada em região de dobras como a nuca, axila, infra mamária e raiz de coxas (Hermanns-Lê et al, 2002). Para avaliação do grau de acne foi adotado o índice de Rosenfield, que classifica a acne em três graus (1, 2 ou 3) de acordo com a presença de pápulas ou pústulas (Rosenfield, 1993).

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC= peso/ altura²) e CC. Para mensuração do peso foi utilizada balança antropométrica eletrônica tipo plataforma (Filizola, Brasil), com capacidade de 150 kg e precisão 0,1 Kg e 0,5 cm (peso e estatura), com a paciente descalça e com o mínimo de roupa. Para medir a estatura, a paciente permaneceu com os braços ao longo do corpo ereto, mantendo os olhos fixos em plano horizontal paralelo ao chão, medida por haste vertical com graduação de 0,5 cm, acoplada à balança. Foram empregados os critérios da OMS para classificação das pacientes, quanto a obesidade, conforme o IMC: $\leq 24,9$ kg/m² normal, de 25 a 29,9 kg/m² sobrepeso e ≥ 30 kg/m² obesidade (WHO, 2000). A medida da CC foi realizada com fita métrica dividida em centímetros, com a paciente em posição ortostática, considerando como medida da cintura, a menor circunferência entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca ântero-superior, sendo a leitura realizada no momento da expiração. Foi considerada aumentada acima de 88 cm (NCEP-ATPIII, 2001). Foram consideradas com síndrome metabólica as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program (NCEP) / Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III): circunferência da cintura > 88 cm; triglicéridos ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sanguínea $\geq 135/85$ mmHg ou sob terapia; glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL ou sob terapia.

3.3. Análise Bioquímica

A partir do prontuário médico eletrônico foram coletados dados do perfil lipídico (colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicerídeos), perfil glicídico (glicemia em jejum, glicemia aos 120 minutos, HbA1c e insulinemia) e perfil hormonal [testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), prolactina (PRL) e hormônio estimulador da tireoide (TSH)]. Todas as amostras sanguíneas são rotineiramente coletadas pela manhã, após 10 horas de jejum.

As mensurações de colesterol total, HDL-C e triglicerídeos foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon*[®], USA), quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak*[®], Bayer, USA). O método é linear até 800mg/dL para triglicerídeos e 900mg/dL para colesterol total. O LDL-C foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso quando valores de triglicerídeos ultrapassam 400mg/dL. O LDL-C foi obtido subtraindo-se o valor do colesterol total da soma do HDL-C e dos triglicerídeos dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: colesterol total <200 mg/dL, HDL-C >50 mg/dL, LDL-C <100 mg/dL, triglicerídeos <150 mg/dL.

A glicemia foi determinada pelo teste enzimático calorimétrico da glicose – oxidase no equipamento *Vitrus*[®], modelo 950 (Johnson e Johnson[®]), com valores de normalidade <100 mg/dL. A insulina foi quantificada pelo Sistema Immulite[®] (*DPC*[®], NY, USA), que emprega imunoensaio, em fase sólida, por quimioluminescência, para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa. A taxa de normalidade segundo o método empregado foi de 6,0 a 27,0 μ U/ml. Para a avaliação da resistência insulínica (RI) foi utilizado método baseado em medida estática com dois constituintes plasmáticos (insulinemia e glicemia de jejum). O HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistant*) foi calculado pelo modelo matemático descrito por Matthews et al (1985), segundo a equação: $\text{insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glicemia de jejum (mg/dl)} / 405$. A RI foi definida como HOMA-IR $> 2,71$, de acordo com a distribuição de valores para a população brasileira normal (Gelonezi et al., 2006).

As dosagens hormonais foram realizadas pelo método de quimioluminescência no aparelho *Immulite 2000 automated Chemiluminescence, Imunoassay System* (Siemens, Califórnia, USA), para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa. As taxas de normalidade segundo o método empregado foram: LH de 1,1 -11,6 mIU/ml e FSH de 3,0-14,4 mIU/ml na fase folicular; LH de 17-77 mIU/ml e FSH de 5,8-21,0 mIU/ml no meio do ciclo e LH até 14,7 mIU/ml e FSH de 1,2- 9 mIU/ml na fase lútea; DHEA-S de 35 a 430µg/dL; testosterona total < 80 mg/dL ; prolactina de < 25 ng/mL e TSH de 0,35 a 4,94 IU/mL.

3.4. Dados ultrassonográficos

As pacientes foram submetidas a ultrassonografia pélvica e transvaginal para avaliação da morfologia ovariana. O diagnóstico ultrassonográfico de morfologia ovariana policística foi feito de acordo com os critérios estabelecidos segundo o Consenso de Rotterdam (Rotterdam PCOS Consensus, 2004 revisados por Teede H et al 2018): presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio entre 2-9 mm na periferia ovariana, ou aumento volume ovariano ($\geq 10\text{cm}^3$) em pelo menos 1 dos ovários. O cálculo do volume ovariano foi realizado pelo produto dos três diâmetros (longitudinal, ântero-posterior e transversal) multiplicado pela constante 0,52 (O’Herhily et al, 1980). Volume ovariano= longitudinal x ântero-posterior x transversal x 0,52.

3.4. Avaliação do pré-diabetes e diabetes mellitus

Todas as mulheres com diagnóstico de SOP foram avaliadas quanto ao diagnóstico das anormalidades do metabolismo da glicose por meio do teste de tolerância à glicose oral (TTGO) e da hemoglobina glicada (HbA1c). O TTGO é realizado com a ingestão de 75 gramas de glicose anidra, sem restrição calórica, por via oral, dissolvida em 300 mL de água, entre oito e nove horas da manhã, após jejum noturno de 10 horas. A solução é ingerida em tempo máximo de cinco minutos. Amostras de sangue para dosagem de glicose são obtidas imediatamente, antes e após 120

minutos da ingestão de glicose por via oral.

A HbA1c é um teste que tem como método mais confiável o método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) com rastreabilidade de desempenho analítico ao método utilizado no *Diabetes Control e Complications Trial* (DCCT). Foi utilizado o método de *Variant II Turbo HbA1c kit (BIO - RAD)*, que se baseia na separação cromatográfica de HbA1c em uma coluna de troca iônica. As amostras são automaticamente diluídas na estação de amostragem do *Variant II Turbo* e injetadas na coluna analítica. As duas bombas da estação cromatográfica do *Variant II Turbo* oferecem um gradiente de tampão programado de força iônica crescente para o cartucho, sendo as hemoglobinas separadas com base nas interações iônicas com o material do cartucho software *Variant II Turbo clinical data management* que executa a redução dos dados brutos coletados a partir de cada análise. A calibração de dois níveis é usada para ajustar os valores calculados para HbA1c. O pico de A1c é calculado com algoritmo de Gauss.

Os distúrbios do metabolismo da glicose foram classificados de acordo com critérios da ADA, 2020. O pré-diabetes foi diagnosticado quando valor sérico de glicose aos 120 minutos entre 140 a 199 mg/dL ou glicemia de jejum ≥ 100 e < 126 mg/dL. E DM quando glicose aos 120 minutos ≥ 200 mg/dL ou dois valores de glicemia ≥ 126 mg/dL ou um valor isolado maior que 200 mg/dL associado a sintomas. Para a dosagem de HbA1c foi empregado o valor de referência para pré-diabetes entre 5,7 e 6,4% e DM $\geq 6,5\%$ (**Quadro 1**).

Quadro 1. Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e *diabetes mellitus* de acordo com *American Diabetes Association* (ADA, 2020).

Parâmetros	Glicose de Jejum	TTOG 75 gramas glicose pós 2h	HbA1c %
Normal	< 100mg/dL	< 140mg/dL	< 5.7 %
Pré diabetes	≥ 100 e < 126	140-199mg/dL	≥ 5.7 e <6.5%
Diabetes	≥ 126mg/dL em <i>2 amostras</i>	≥ 200mg/dL	≥6.5%

3.4. Análise estatística

O tamanho amostral foi realizado pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB). O cálculo foi embasado no estudo de Pontes et al (2012) que encontraram prevalência de DM em 5,7% de mulheres com SOP. Considerando essa frequência, uma razão espelhada de 1/10 paciente, com nível designificância de 5%, margem de erro de 5% e confiabilidade de 95% atribuídos ao estudo, foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 154 pacientes com SOP. Foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados. Todas as variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste

de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foram calculadas a média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Foram analisadas as seguintes variáveis: 1-clínicas (idade, peso, estatura, IMC, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, circunferência da cintura, índice de Ferriman-Gallwey); 2-laboratoriais (dosagem sérica de testosterona total, DHEA-S, LH, FSH, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, glicemia de jejum, glicemia aos 120min, insulinemia, HOMA-IR); 3-ultrassonografia pélvica e transvaginal (volume ovariano). Na comparação da frequência de pré-diabetes e DM entre os métodos diagnósticos, HbA1c versus TTGO (padrão ouro) foi empregado o Teste do Qui-quadrado. Para análise de concordância entre os testes foi utilizado o método de Kappa, considerando-se valores $> 0,75$ com excelente concordância, entre $0,40$ e $0,75$ concordância mediana e $< 0,40$ baixa concordância (Landis & Koch, 1977). Foram realizadas análises de sensibilidade e especificidade entre os testes (TTGO versus HbA1c) para o diagnóstico de pré-diabetes e DM. Na comparação entre as características clínicas e bioquímicas das pacientes classificadas pelos valores da HbA1c em normalidade, pré-diabetes e DM utilizou-se o delineamento em medidas repetidas no tempo (ANOVA) seguido do teste de comparação múltipla de Tukey ajustado para interação entre grupos. E para as variáveis assimétricas (LDL-C, insulina e HOMA-IR) foi empregado o mesmo delineamento em medidas repetidas através da distribuição Gama seguido do teste de comparação múltipla de Wald. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System (SAS)* for windows, versão 9.4, pelo EAP/FMB que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

4. RESULTADOS

4.1. Artigo Original

O papel da hemoglobina glicada no diagnóstico do pré-diabetes e diabetes mellitus em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

The role of glycated hemoglobin in the diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus in Brazilian women with polycystic ovary syndrome.

Melo RH, Pontes AG, Nahas EAP.

Resumo

Objetivo: Avaliar o papel da hemoglobina glicada (HbA1c) comparado ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO) no diagnóstico do pré-diabetes e diabetes mellitus (DM) em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal. Foram incluídas mulheres com diagnóstico SOP, idade entre 20 a 40 anos, submetidas ao TTGO e a HbA1c para o rastreamento de pré-diabetes e DM. E excluídas aquelas com diagnóstico de DM, hiperprolactinemia, doenças da tireoide ou das adrenais, anemia, e usuárias de contracepção hormonal ou corticoide. A partir do prontuário médico eletrônico foram coletados dados clínicos, bioquímicos e ultrassonográficos. As participantes foram classificadas de acordo com os testes diagnósticos como apresentando metabolismo normal à glicose, pré-diabetes ou DM. Para análise estatística foram empregados o Teste do Qui-quadrado, ANOVA, Teste de tukey e teste de concordância de Kappa.

Resultados: Foram incluídas 154 mulheres com diagnóstico de SOP, média de idade de $28,8 \pm 6,2$ anos. A anovulação esteve presente em 83,8%, o hirsutismo em 72,3%, obesidade em 63,4%, aumento da circunferência da cintura em 81,4% e síndrome metabólica em 35% das mulheres com SOP. De acordo com os valores de TTGO e HbA1c, 79,2% e 76% das pacientes apresentavam-se dentro da normalidade, 16,8% e 19,5% com pré-diabetes e, 4% e 4,5% com DM, respectivamente, sem diferença significativa entre os métodos ($p > 0,05$). Na análise de concordância entre os testes, pelo método de Kappa, encontrou-se valor de 0,41 (IC 95% 0,24-0,58), demonstrando concordância mediana. Considerando o TTGO como padrão ouro versus HbA1c, encontrou-se especificidade de 89,5% e sensibilidade de 85,7% para o diagnóstico de pré-diabetes e especificidade de 100% e sensibilidade de 66,7% para o diagnóstico de DM.

Conclusão: A hemoglobina glicada quando comparada ao teste de tolerância à glicose oral apresentou concordância moderada no diagnóstico de pré-diabetes e diabetes mellitus, mas com elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pré-diabetes, em mulheres com SOP.

Palavras-chaves: Resistência à insulina; Diabetes Mellitus; Síndrome dos Ovários

Policísticos; Hemoglobina glicada; Teste de tolerância oral à glicose.

Abstract

Objective: To evaluate the role of glycated hemoglobin (HbA1c) compared to oral glucose tolerance test (OGTT) in the diagnosis of prediabetes and diabetes in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: In this cross-sectional clinical study, women diagnosed with PCOS, aged between 20-40 years, submitted to OGTT and HbA1c to screen for prediabetes and diabetes were included. Women diagnosed with diabetes, hyperprolactinemia, thyroid or adrenal diseases, anemia and users of hormonal contraception or corticosteroid were excluded. Clinical, biochemical and ultrasound data were collected from the electronic medical record. Patients were classified based on diagnostic tests as having normal glycoses metabolism, prediabetes or diabetes. The chi-square test, ANOVA, Tukey test and Kappa were used to statistical analysis.

Results: 154 women diagnosed with PCOS were included, with a median age of 28.8 ± 6.2 years. Anovulation was present in 83.8%, hirsutism in 72.3%, obesity in 63.4%, increased waist circumference in 81.4% and metabolic syndrome in 35% of women with PCOS. According to the OGTT and HbA1c values, 79.2% and 76% of patients were within the normal range, 16.8% and 19.5% had prediabetes and 4% and 4.5% had diabetes, respectively, with no significant difference between the methods ($p > 0.05$). In the analysis of agreement between methods, using the Kappa test, a value of 0.41 (95% CI 0.24-0.58) was found, demonstrating median agreement. Considering the TTGO as the gold standard versus HbA1c, a specificity of 89.5% and a sensitivity of 85.7% for the diagnosis of prediabetes and a specificity of 100% and a sensitivity of 66.7% for the diagnosis of diabetes were found.

Conclusion: Glycated hemoglobin when compared to the oral glucose tolerance test showed moderate agreement in the diagnosis of pre-diabetes and diabetes but with high sensitivity and specificity in the diagnosis of pre-diabetes in women with PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; Glycated hemoglobin;

Oralglicose tolerance test; Diabetes.

Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, com prevalência entre 6-15%¹, e que causa oligo ou anovulação, sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo e características morfológicas ultrassonográficas especiais dos ovários^{2,3}. Além destes, a resistência à insulina (RI) é um dos eventos fisiopatológicos que se apresentam na maioria das mulheres com SOP, estando intimamente associada à obesidade⁴⁻⁶. Evidências suportam uma associação entre SOP e a região próxima ao gene do receptor de insulina⁴ e, um componente genético da disglucemia entre mulheres com SOP deve ser considerado⁷. A RI causa hiperinsulinemia compensatória, que resulta em hiperandrogenismo por estímulo ovariano, com aumento da testosterona livre sanguínea e com supressão da produção hepática de globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG)⁸. Mulheres com SOP estão predispostas às consequências e complicações da RI, como doença cardiovascular (DCV), hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, síndrome metabólica e diabetes mellitus (DM)⁹⁻¹³.

A SOP é considerada uma desordem metabólica, associada ao aumento no risco de pré-diabetes e DM tipo 2^{7,14} sendo diagnosticados em idade mais jovem quando comparadas as mulheres sem SOP⁵. Em geral, a prevalência de disglucemia é significativamente maior em mulheres com SOP em comparação a mulheres de mesma idade e peso corporal⁷. Em relação ao DM tipo 2, em mulheres em idade reprodutiva, a prevalência média é de 1%-3%¹⁵. Por outro lado, recente estudo de revisão encontrou que a prevalência de DM em mulheres com SOP variou de 2,5 a 12,4%, e fatores como etnia e genética influenciaram na prevalência⁷. Importante destacar que o DM é diagnosticado cerca de quatro a dez anos antes em mulheres com SOP^{12,16}. Evidências de grandes coortes prospectivas demonstraram progressão do pré-diabetes para DM tipo 2 ao longo do tempo em mulheres com SOP^{5,17}. Portanto, a avaliação do estado glicêmico é necessária no diagnóstico e durante o acompanhamento de mulheres com SOP, que pode ser avaliado pelo teste oral de

tolerância à glicose (TTGO), glicemia de jejum ou hemoglobina glicada (HbA1c)¹⁸⁻²⁰.

O TTGO, apesar de ser considerado o teste padrão ouro para o diagnóstico de pré-diabetes e DM, raramente é usado para fins diagnósticos em mulheres não grávidas, além daquelas com SOP¹⁹. Reconhecidamente, o TTGO é um exame de maior custo e complexidade, necessitando de jejum e com maior tempo para realização, sendo muitas vezes desagradável para a mulher⁷. Desde 2010, a *American Diabetes Association* incluiu a dosagem da HbA1c no rastreamento, diagnóstico e seguimento das alterações do metabolismo glicídico²⁰. A recomendação para o uso da HbA1c comoteste diagnóstico foi uma grande mudança nas diretrizes da prática clínica do DM²¹. É um teste conveniente pois as amostras de sangue podem ser obtidas a qualquer hora do dia, o jejum noturno não é necessário e a reprodutibilidade da HbA1c de um mesmo paciente é superior à da glicose de jejum do TTGO²². No consenso *International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome* não foi definido o método de escolha para o rastreamento das alterações do metabolismo glicídico. Apesar do TTGO ser reconhecido como padrão ouro, o papel da avaliação pela HbA1c não ficou claramente estabelecido ou de este método poderia ser usado no rastreio inicial em mulheres com SOP¹².

Existem controvérsias entre os estudos que avaliaram o papel da HbA1c como método de triagem no rastreamento do pré-diabetes e DM em mulheres com SOP. Alguns autores não indicaram a utilização da HbA1c no diagnóstico do DM ou pré-diabetes²³⁻²⁵. Por outro lado, estudos têm mostrado aspectos benéficos no uso de HbA1c para triagem de complicações da SOP, como doenças metabólicas e cardiovasculares²⁶⁻²⁹. Recente revisão encontrou que embora a HbA1c não se apresente como ferramenta de triagem mais sensível e específica para alterações do metabolismo glicídico em mulheres com SOP, o teste pode ser usado pois não é afetado pelas alterações diárias da glicose sérica. Para os autores mais estudos são recomendados em mulheres com SOP, desde que sejam excluídos fatores que afetam o RI como agentes anti-hiperglicêmicos ou modificações do estilo de vida⁴. Para Andersen & Glintborg (2018) são necessários mais dados sobre pré-diabetes na SOP e o impacto do diagnóstico sobre a DCV no futuro¹⁹. Portanto, melhorar rastreamento das disglucemias em

mulheres com SOP possibilitaria intervenções clínicas para evitar a progressão para o DM e conseqüentemente reduziria o desenvolvimento de todas as complicações e efeitos deletérios em longo prazo da DM em mulheres com SOP.

Considerando a estreita relação entre SOP, RI, pré-diabetes e DM, e sendo o DM tipo 2 um problema de saúde pública com conseqüências em longo prazo, justifica-se a preocupação em estudar esse grupo de mulheres. Diante do exposto, este estudo objetivou avaliar o papel da hemoglobina glicada (HbA1c) comparado ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO), no diagnóstico do pré-diabetes e diabetes mellitus em pacientes com SOP.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Foi realizado um estudo clínico de corte transversal. Foram incluídas mulheres com SOP com base nos critérios de Rotterdam² (disfunção menstrual, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e morfologia ovariana policística à ultrassonografia), idade entre 20 e 40 anos, submetidas ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO) e a hemoglobina glicada (HbA1c) para o rastreamento de pré-diabetes e DM. E foram excluídas aquelas com diagnóstico inicial de DM, hiperprolactinemia, hipotireoidismo, hiperplasia adrenal congênita forma não clássica, Síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou adrenal; gestantes; presença de sangramento uterino anormal ou hemoglobina menor que 12g/dL; usuárias de medicações que bloqueiam o eixo hipotálamo hipófise ovário, corticoides ou medicamentos antidiabéticos nos últimos três meses. O estudo seguiu as exigências da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (parecer número 4.898.404 e CAAE: 49323821.5.0000.5411).

Dados Clínicos

A partir dos prontuários foram coletados os seguintes dados clínicos: idade, pressão arterial sistólica e diastólica, índice de Ferriman-Gallwey, padrão menstrual, *acantose nigricans* e acne. A hipertensão arterial foi definida como histórico ou diagnóstico de hipertensão, uso de anti-hipertensivo ou pelo menos duas medidas de pressão arterial sistólica ≥ 140 e / ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg³⁰. Para o índice de Ferriman-Gallwey avaliou-se a presença de pelos terminais em nove áreas do corpo, com pontuação que varia de 0 a 4, considerando-se a presença do hirsutismo quando a somatório dos pontos foi maior que seis¹². A amenorreia foi definida como ausência de sangramento em um período superior de 90 dias³¹. A *acantose nigricans* foi diagnosticada pela presença de hiperpigmentação e espessamento da pele com aspecto aveludado e rugoso e acentuação das linhas da pele, pesquisada em região de dobras como a nuca, axila, infra mamária e raiz de coxas³². Para avaliação do grau de acne foi adotado o índice de Rosenfield, que classifica a acne em três graus (1, 2 ou 3) de acordo com a presença de pápulas ou pústulas³³.

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC= peso/ altura²) e CC. Foram empregados os critérios da Organização Mundial da Saúde para classificação das pacientes, conforme o IMC: $\leq 24,9$ kg/m² normal, de 25 a 29,9 kg/m² sobrepeso e ≥ 30 kg/m² obesidade (WHO, 2000). Considerou-se como medida da cintura a menor circunferência entre rebordo costal inferior e a crista ilíaca ântero-superior, sendo aumentada acima de 88 cm³³. Foram consideradas com síndrome metabólica as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program (NCEP) / Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*³⁴: circunferência da cintura > 88 cm; triglicérides ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sanguínea $\geq 135/85$ mmHg ou sob terapia; glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL ou sob terapia.

Análise Bioquímica

A partir do prontuário médico eletrônico foram coletados dados do perfil lipídico (colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicérides), perfil glicídico (glicose de jejum, glicose

aos 120 minutos, HbA1c e insulina) e perfil hormonal [testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículoestimulante (FSH), prolactina e hormônio estimulador da tireoide (TSH)]. Todas as amostras sanguíneas são rotineiramente coletadas pela manhã, após 10 horas de jejum. As mensurações de colesterol total, HDL-C e triglicerídeos foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon*[®], USA), quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak*[®], Bayer, USA). O LDL-C foi obtido subtraindo-se o valor do colesterol total da soma do HDL-C e dos triglicerídeos dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: colesterol total <200 mg/dL, HDL-C >50mg/dL, LDL-C <100 mg/dL, triglicerídeos <150 mg/dL³⁴.

A concentração plasmática de glicose foi determinada pelo teste enzimático calorimétrico da glicose-oxidase no equipamento *Vitrus*[®], modelo 950 (Johnson e Johnson[®]), com valores de normalidade <100mg/dL. A insulina foi quantificada pelo Sistema Immulite[®] (*DPC*[®], NY, USA), que emprega imunoensaio, em fase sólida, por quimioluminescência, para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa. A taxa de normalidade foi de 6,0 a 27,0 µIU/ml. Para a avaliação da resistência insulínica (RI) foi utilizado método baseado em medida estática com dois constituintes plasmáticos (insulina e glicose de jejum). O HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistant*) foi calculado pelo segundo a equação: insulina (µUI/mL) x glicose de jejum (mg/dl) / 405. A RI foi definida como HOMA-IR > 2,71³⁵.

As dosagens hormonais foram realizadas pelo método de quimioluminescência no aparelho *Immulite 2000 automated Chemiluminescence, Imunoassay System* (Siemens[®], Califórnia, USA), para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa. As taxas de normalidade segundo o método empregado foram: LH de 1,1 -11,6 mIU/ml e FSH de 3,0-14,4 mIU/ml na fase folicular; LH de 17-77 mIU/ml e FSH de 5,8-21,0 mIU/ml no meio do ciclo e LH até 14,7 mIU/ml e FSH de 1,2- 9 mIU/ml na fase lútea; DHEA-S de 35 a 430µg/dL; testosterona total < 80 mg/dL ; prolactina de < 25 ng/mL e TSH de 0,35 a 4,94 IU/mL.

Dados ultrassonográficos

As pacientes foram submetidas à ultrassonografia pélvica e transvaginal para avaliação da morfologia ovariana. O diagnóstico ultrassonográfico de morfologia ovariana policística foi feito de acordo com os critérios estabelecidos segundo o Consenso de Rotterdam², revisado em Consenso de 2018¹²: presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio entre 2-9 mm na periferia ovariana, ou aumento volumeovariano ($\geq 10\text{cm}^3$) em pelo menos 1 dos ovários. O cálculo do volume ovariano foi realizado pelo produto dos três diâmetros (longitudinal, ântero-posterior e transversal) multiplicado pela constante 0,52.

Avaliação do pré-diabetes e diabetes mellitus

Todas as mulheres com diagnóstico de SOP foram avaliadas quanto ao diagnóstico das anormalidades do metabolismo da glicose por meio do teste de tolerância à glicose oral (TTGO) e da hemoglobina glicada (HbA1c). O TTGO é realizado com a ingestão de 75 gramas de glicose anidra, sem restrição calórica, por via oral, dissolvida em 300 mL de água, entre oito e nove horas da manhã, após jejum noturno de 10 horas. A solução é ingerida em tempo máximo de cinco minutos. Amostras de sangue para dosagem de glicose são obtidas imediatamente, antes e após 120 minutos da ingestão de glicose por via oral.

Para a dosagem da HbA1c foi utilizado o método de *Variant II Turbo HbA1c kit (BIO - RAD)*, que se baseia na separação cromatográfica de HbA1c em uma colunade troca iônica, método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)* com rastreabilidade de desempenho analítico ao método utilizado no *Diabetes Control e Complications Trial (DCCT)*²⁰. As amostras são automaticamente diluídas na estação de amostragem do *Variant II Turbo* e injetadas na coluna analítica. As duas bombas da estação cromatográfica do *Variant II Turbo* oferecem um gradiente de tampão programado de força iônica crescente para o cartucho, sendo as hemoglobinas separadas com base nas interações iônicas com o material do cartucho software *Variant II Turbo clinical data management* que executa

a redução dos dados brutos coletados a partir de cada análise. A calibração de dois níveis é usada para ajustar os valores calculados para HbA1c. O pico de A1c é calculado com algoritmo de Gauss.

Os distúrbios do metabolismo da glicose foram classificados de acordo com critérios da ADA de 2020. O pré-diabetes foi diagnosticado quando valor sérico de glicose os 120 minutos entre 140 a 199 mg/dL ou glicemia de jejum ≥ 100 e < 126 mg/dL. E DM quando glicose aos 120 minutos ≥ 200 mg/dL ou dois valores de glicemia ≥ 126 mg/dL ou um valor isolado maior que 200mg/dL associado a sintomas. Para a dosagem de HbA1c foi empregado o valor de referência para pré-diabetes entre 5,7 e 6,4% e DM $\geq 6,5\%$ ²⁰.

Análise estatística

O tamanho amostral foi realizado pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB). O cálculo foi embasado no estudo de Pontes et al.¹⁰ que encontraram prevalência de DM em 5,7% de mulheres com SOP. Considerando essa frequência, uma razão espelhada de 1/10 paciente, com nível de significância de 5%, margem de erro de 5% e confiabilidade de 95% atribuídos ao estudo, foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 154 pacientes com SOP. Foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados. Todas as variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculada média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Foram analisadas as seguintes variáveis: 1- clínicas (idade, peso, altura, IMC, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, circunferência da cintura, índice de Ferriman-Gallwey); 2- laboratoriais (dosagem sérica de testosterona total, DHEA-S, LH, FSH, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, glicemia de jejum, glicemia aos 120min, insulina de jejum, HOMA-IR); 3- ultrassonografia pélvica (volume ovariano). Na comparação da frequência de pré- diabetes e DM entre os métodos diagnósticos, HbA1c versus TTGO (padrão ouro) foi empregado o Teste do Qui-quadrado. Para análise de concordância entre os testes foi utilizado o método de Kappa, considerando-se valores $> 0,75$ com excelente concordância, entre 0,40 e 0,75 concordância mediana e $< 0,40$ baixa concordância³⁶. Foram realizadas análises de sensibilidade e especificidade entre os testes (TTGO versus HbA1c) para o diagnóstico de pré-diabetes e DM.

Na comparação entre as características clínicas e bioquímicas das pacientes classificadas pelos valores da HbA1c em normalidade, pré-diabetes e DM utilizou-se o delineamento em medidas repetidas no tempo (ANOVA) seguido do teste de comparação múltipla de Tukey ajustado para interação entre grupos. E para as variáveis assimétricas (LDL-C, insulina e HOMA-IR) foi empregado o mesmo delineamento em medidas repetidas através da distribuição Gama seguido do teste de comparação múltipla de Wald. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System (SAS) for windows*, versão 9.4.

Resultados

No total de 347 mulheres avaliadas com anovulação crônica no período, foram incluídas 154 mulheres no estudo, por apresentarem os critérios diagnósticos para SOPe realizados os testes de TTGO e Hb1Ac para o rastreamento de pré-diabetes e DM (**Figura 1**). As características descritivas clínicas, bioquímicas e ultrassonográficas das 154 mulheres com SOP estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

A média de idade foi de $28,8 \pm 6,2$ anos, com os valores médios da pressão arterial sistólica e diastólica dentro da normalidade. Quanto aos valores dos indicadores da composição corporal, as pacientes foram classificadas em média com obesidade ($\text{IMC} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) e aumento da circunferência da cintura ($\geq 88 \text{ cm}$), demonstrando distribuição central de gordura corporal. O hiperandrogenismo clínico foi observado pela presença de hirsutismo, com valor médio do IFG aumentado ($9,6 \pm 6,2$). No perfil hormonal das 154 mulheres, o valor médio da testosterona total apresentava-se dentro da normalidade ($42,6 \pm 21,7 \text{ ng/dL}$), não refletindo hiperandrogenismo laboratorial, possivelmente pela inadequação do método de análise sérica. Os valores médios de LH ($7,7 \pm 7,1 \mu\text{IU/mL}$) e de FSH ($4,2 \pm 1,6 \mu\text{IU/mL}$) confirmaram a relação $\text{LH} > \text{FSH}$ na SOP (**Tabela 1**).

Na análise do perfil lipoprotéico, os valores médios de colesterol total ($179,0 \pm 35,9 \text{ mg/dL}$), LDL-C ($100,1 \pm 26,6 \text{ mg/dL}$) e triglicérides ($135,0 \pm 76,8 \text{ mg/dL}$) apresentaram-se dentro da normalidade e o HDL-C ($49,5 \pm 14,3 \text{ mg/dL}$) com valores

médios abaixo do desejado (HDL-C > 50mg/dL). Em relação ao perfil glicídico, os valores médios da HbA1c ($5,4 \pm 0,8\%$), da glicemia de jejum ($86,8 \pm 21,2\text{mg/dL}$) e da glicemia aos 120 minutos ($118,5 \pm 21,4\text{mg/dL}$) encontravam-se dentro da normalidade. Contudo, pelo cálculo do HOMA-IR, com valores elevados em média ($10,5 \pm 25,9$) demonstraram resistência à insulina, o esperado para este grupo de pacientes. As medidas dos ovários, com médias do direito ($13,9 \pm 17,6\text{cm}^3$) e do esquerdo ($12,2 \pm 8,8\text{cm}^3$) aumentados, confirmaram as características ultrassonográficas de morfologia ovárica policística (**Tabela 1**).

Na Tabela 2 foram avaliadas as frequências das características clínicas apresentadas pelas 154 mulheres com SOP. A anovulação esteve presente em 83,8% (129/154) das pacientes, com apenas 13,0% (20/154) apresentando ciclos menstruais regulares. O hirsutismo (IFG ≥ 6) foi demonstrado em 72,3% (107/154) e a hiperandrogenemia (testosterona $\geq 80\text{ng/dL}$) em apenas 4,4% (6/154) das pacientes. *Acanthosis nigricans*, demonstrando a resistência à insulina, foi observada em 59,2% (87/154) e a acne em 38,1% (56/154). A obesidade e o sobrepeso ocorreram em 63,4% (97/154) e em 16,3% (25/154), respectivamente, e apenas 20,3% (31/154) das mulheres apresentavam peso adequado. A circunferência da cintura elevada (≥ 88 cm) ocorreu em 81,4% (83/154) das pacientes. A hipertensão arterial foi diagnosticada em 22,1% (27/154) e a síndrome metabólica esteve presente em 35% (28/80) das mulheres com SOP (**Tabela 2**).

De acordo com os critérios da ADA (2020), a ocorrência de pré-diabetes e DM nas pacientes com SOP pelo TTGO e HbA1c foi demonstrada na Tabela 3. Observou-se que 79,2% e 76% das pacientes apresentavam-se dentro da normalidade, 16,8% e 19,5% pré-diabéticas e 4% e 4,5% diabéticas, pelo TTGO e HbA1c, respectivamente, sem diferença significativa na frequência entre os métodos ($p > 0,05$) (**Tabela 3**). Na análise de concordância entre os testes, pelo método de Kappa, encontrou-se valor de 0,41 (IC 95% 0,24-0,58), demonstrando concordância mediana. Considerando o TTGO como padrão ouro versus HbA1c, encontrou-se especificidade de 89,5% e sensibilidade de 85,7% para o diagnóstico de pré-diabetes e especificidade de 100% e sensibilidade de 66,7% para o diagnóstico de DM (dados não demonstrados).

Na Tabela 4 foram comparadas as características clínicas e laboratoriais das 154 pacientes com SOP de acordo com os valores de HbA1c, em normal, pré-diabetes e DM. Observou-se, estatisticamente significativo, que as pacientes pré-diabéticas e diabéticas eram mais velhas, com maior IMC e circunferência da cintura, menores valores de HDL-C e maiores valores de triglicerídeos, e com valores de HOMA-IR compatíveis com resistência à insulina. Apenas as pacientes com DM apresentavam valores elevados da pressão arterial sistólica ($p < 0.05$). Não foram encontradas diferenças significativas nos valores da pressão arterial diastólica, de testosterona total, de colesterol total e de LDL-C ($p > 0.05$) (**Tabela 4**).

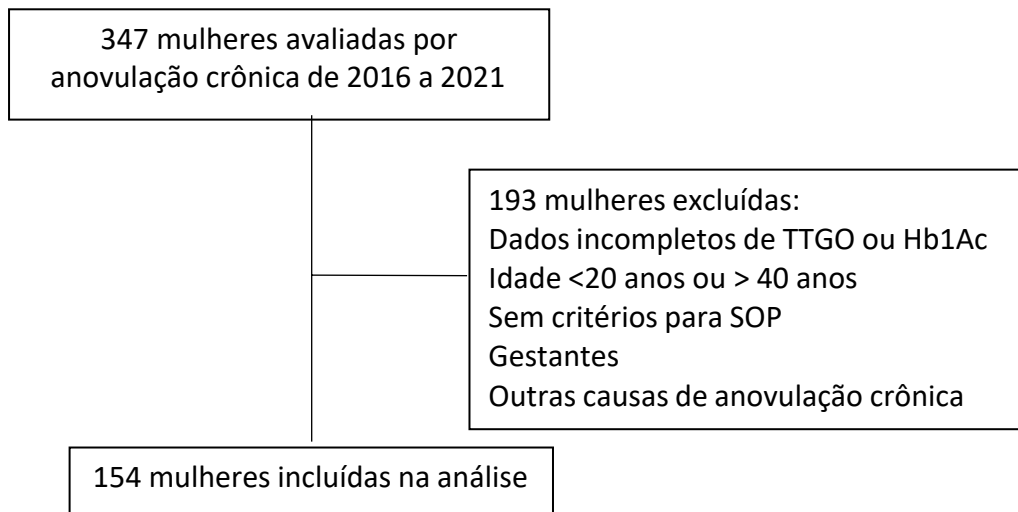


Figura 1- Fluxograma das mulheres incluídas no estudo

Tabela 1. Características clínicas, bioquímicas e ultrassonográficas das 154 mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Variáveis	Média (±desvio-padrão)
Idade (anos)	28,8 ± 6,2
Pressão arterial sistólica (mmHg)	118,4 ± 6,5
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,3 ± 14,6
IMC (Kg/m ²)	32,9 ± 7,8
Circunferência da cintura (cm)	97,9 ± 18,5
Índice de Ferriman-Gallwey	9,5 ± 6,2
Testosterona total (ng/dL)	42,6 ± 21,7
DHEA-S (µg/dL)	177,4 ± 105,2
LH (µIU/mL)	7,7 ± 7,1
FSH (µIU/mL)	4,2 ± 1,6
PRL (ng/mL)	12,8 ± 6,1
TSH (µIU/mL)	2,4 ± 1,1
Colesterol total (mg/dL)	179,0 ± 35,9
LDL-C (mg/dL)	100,1 ± 26,6
HDL-C (mg/dL)	49,5 ± 14,3
Triglicerídeos (mg/dL)	135,0 ± 76,8
Hemoglobina glicada (%)	5,4 ± 0,8
Glicemia de jejum (mg/dL)	86,8 ± 21,2
Glicemia aos 120 minutos (mg/dL)	118,5 ± 21,4

Insulina de jejum ($\mu\text{IU/mL}$)	18,6 \pm 21,4
HOMA-IR	10,5 \pm 25,9
Ovário Direito (cm^3)	13,9 \pm 7,6
Ovário Esquerdo (cm^3)	12,2 \pm 8,8

DHEA-S, dehidropiandrosterona sulfato; FSH, hormônio folículo-estimulante; HDL-C, lipoproteína de alta densidade colesterol; HOMA-IR, *Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance*; IMC, Índice de Massa Corpórea; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade colesterol; LH, hormônio luteinizante; PRL, prolactina; TSH, hormônio estimulador da tireoide.

Tabela 2. Frequência das características clínicas apresentadas pelas 154 mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Variáveis	n	%
Anovulação	129	83,8
Ciclo menstrual regular	20	13,0
Hirsutismo (IFG \geq 6)	107	72,3
Hiperandrogenemia (testosterona \geq 80ng/dL)	6	4,4
Acantose Nigricans	87	59,2
Acne	56	38,1
Circunferência da cintura \geq 88 cm	83	81,4
Obesidade (IMC \geq 30)	97	63,4
Sobrepeso (IMC \geq 25 até 29,9)	25	16,3
Peso saudável (IMC \geq 18,5 até 24,9)	31	20,3
Hipertensão Arterial (PAS \geq 130 e/ou PAD \geq 85)	27	22,1
Síndrome Metabólica	28	35,0

IFG, Índice de Ferriman-Gallwey; IMC, Índice de Massa Corpórea; PAS, pressão arterialsistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

Tabela 3. Comparação entre a frequência de pré-diabetes e diabetes mellitus entre as 154 mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) de acordo com os testes diagnósticos, hemoglobina glicada (HbA1c) versus teste de tolerância oral a glicose (TTGO, padrão ouro).

Categoria (ADA, 2020)	HbA1c		TTGO		Valor de p*
	n	%	n	%	
Normal	122	79,2	117	76,0	0.551
Pré-diabetes	26	16,8	30	19,5	0.606
Diabetes	6	4,0	7	4,5	0.971

ADA, *American Diabetes Association*.

*Diferença significativa se $p < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 4. Características clínicas e bioquímicas das 154 pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP) de acordo com a hemoglobina glicada, classificadas como normal, pré-diabetes e *diabetes mellitus*.

Variáveis	Normal (n=122)	Pré-diabetes (n=26)	Diabetes (n=6)	Valor de p
Idade (anos)	28,1±6,1 ^a	32,2±5,6 ^b	32,7±5,9 ^b	0.003*
Peso (Kg)	81,9±19,0 ^a	102,6±22,0 ^b	103,6±18,5 ^b	<.0001*
IMC (Kg/m ²)	31,5±7,3 ^a	38,7±7,9 ^b	38,6±6,4 ^b	<.0001*
Cintura (cm)	94,2±17,9 ^a	111,2±15,1 ^b	112,6±10,2 ^b	0.001*
PAS (mmHg)	117,4±15,8 ^a	118,3±14,9 ^a	142,0±24,9 ^b	0.004*
PAD (mmHg)	76,3±15,1 ^a	74,2±10,2 ^a	88,0±21,7 ^a	0.151*
Testosterona (ng/dL)	42,8±20,0 ^a	42,1±26,7 ^a	40,3±16,7 ^a	0.944*
Colesterol total (mg/dL)	178,2±33,0 ^a	180,8±46,7 ^a	172,8±43,3 ^a	0.876*
HDL-C (mg/dL)	51,3±14,4 ^a	43,5±11,9 ^b	37,7±8,1 ^b	0.004*
LDL-C (mg/dL)	100,4±25,6 ^a	94,4±31,4 ^a	130±40,0 ^a	0.371 [#]
Triglicerídeos (mg/dL)	125,6±70,2 ^a	163,1±94,0 ^b	214,7±71,1 ^b	0.005*
Insulina (μIU/mL)	16,1±21,6 ^a	25,1±17,8 ^b	41,8±11,4 ^b	0.001 [#]
HOMA-IR	8,8±2,2 ^a	17,8±4,1 ^b	22,5±3,2 ^b	0.035 [#]

HDL-C, *high-density cholesterol*; HOMA-IR, *Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance*; IMC, Índice de Massa Corpórea; LDL-C, *low-density cholesterol*; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica.

Valor de p < 0.05, diferença significativa entre os três grupos (*ANOVA seguido do teste de Tukey e medidas repetidas por meio da distribuição Gama seguido do teste de Wald). Letras diferentes (a,b) mostram diferenças significante entre dois grupos (p<0.05) e leras iguais (a,a) sem diferença entre dois grupos (p>0,05).

Discussão

A SOP é considerada um fator de risco independente para pré-diabetes e DM⁷. Por isso, o rastreamento de alterações do metabolismo glicídico deve ser realizado em todas as portadoras de SOP no momento inicial do diagnóstico conforme preconizado em consensos de várias sociedades internacionais^{18,37}. O rastreamento de uma doença é essencial quando esta condição constitui problema de saúde importante e o diagnóstico e tratamento estão disponíveis, como o DM⁷. No presente estudo, no rastreamento do metabolismo glicídico de mulheres jovens com SOP, observou-se que a HbA1c quando comparada ao TTGO apresentou concordância moderada no diagnóstico de pré-diabetes e DM, contudo demonstrou elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pré-diabetes. Este é definido quando os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM²⁰. O pré-diabetes não se caracteriza como uma doença, mas uma condição de alto risco para o desenvolvimento de diabetes e está associado à obesidade (especialmente abdominal ou visceral), dislipidemia com triglicerídeos elevados e/ou colesterol HDL baixo e hipertensão²⁰. A progressão para DM é elevada em mulheres com SOP e pré-diabetes, entre 15,4% a 38,5%¹⁶, demonstrando a importância do diagnóstico e instituição precoce de medidas terapêuticas para evitar a progressão para o DM.

No presente estudo, a prevalência de pré-diabetes e DM de acordo com critérios diagnósticos da ADA (2020), foi de 16,8% pela HbA1c e 19,5% pelo TTGO e de 4,0% pela HbA1c e de 4,5% pelo TTGO, respectivamente, sem diferenças entre os métodos. Esses resultados estão em concordância com estudos prévios que avaliaram anormalidades do metabolismo da glicose em mulheres com SOP. Recente estudo de revisão constatou que a prevalência do DM na SOP variou entre 1,5 a 12,4%, com valormediano de 4,5%⁷. As maiores prevalências do DM foram registradas em estudos de mulheres com SOP na perimenopausa e na população de mulheres asiáticas,

refletindo o impacto da etnia e da idade^{7,38}. No nosso estudo, a média etária foi de $28,8 \pm 6,3$ anos, ou seja, representada por mulheres jovens. Esse resultado está em estudos prévios que avaliaram anormalidades do metabolismo da glicose na SOP^{13,16,17} e em recente revisão que encontrou média de idade de mulheres com SOP variando entre 25 a 30 anos⁷.

Por outro lado, existem dados conflitantes sobre a prevalência de pré-diabetes em mulheres com SOP, variando entre 4 a 31,4%, com média de 16,6%⁷, este valor semelhante a nossa pesquisa (16,8%), mas bem superior a prevalência correspondente aos pares saudáveis de mulheres sem SOP que varia de 4% a 8%¹⁵. As razões para esta alta heterogeneidade entre os estudos não estão totalmente elucidadas, podendo corresponder as diferenças étnicas, fatores genéticos e ambientais (estilo de vida), idade e a distribuição do IMC nos diferentes grupos estudados⁷. Assim como, os critérios diagnósticos empregados para diagnosticar a pré-diabetes também podem desempenhar um papel importante, principalmente em relação aos diferentes pontos de corte da HbA1c entre as diretrizes de prática clínica, a ADA²⁰ que considera pré-diabetes $\geq 5,7\%$ e a Organização Mundial da Saúde (OMS)³⁹ $\geq 6,0\%$. Portanto, a prevalência de pré-diabetes, por exemplo, foi menor em estudo que empregou critério da OMS de 11,6%⁴⁰ comparado a estudo que utilizou critério mais rigoroso da ADA de 21%⁴¹.

No presente estudo, as pacientes foram avaliadas com objetivo de comparar a HbA1c ao TTGO, metodologia consagrada para o diagnóstico de pré-diabetes e DM na

SOP, e verificar a possibilidade de substituir o TTGO (exame de maior custo e complexidade) pela HbA1c no rastreamento inicial das anormalidades do metabolismo da glicose. Pois, em recente consenso a HbA1c foi recomendada no protocolo de rastreamento das anormalidades do metabolismo da glicose em mulheres com SOP, porém não ficando claro se poderia substituir o TTGO para o diagnóstico de pré-diabetes¹². Em nosso estudo, ao se comparar TTGO e Hb1ac foi observado moderada concordância entre os métodos. E considerando o TTGO como padrão ouro, encontrou-se elevada especificidade e sensibilidade para HbA1c especialmente no diagnóstico de pré-diabetes, indicando que esta pode ter potencial papel no rastreamento inicial da disglucemia em mulheres com SOP. De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, deve-se ter critério ao considerar a HbA1c para o diagnóstico de DM devido à sua correlação variada com a glicemia, em etnias e raças diferentes. Contudo, parece ter uma boa consistência individual⁴².

A HbA1c é formada como resultado de reações lentas que ocorrem durante a vida dos glóbulos vermelhos. As reações envolvem uma ligação de cetoamina entre a molécula de glicose e as cadeias β de hemoglobina⁴. Valores de HbA1c refletem as medidas de glicose nos 2 a 3 meses anteriores²². O teste de HbA1c de alta qualidade tornou-se amplamente disponível e, em alguns casos, o manejo da glicemia pode ser guiado mais pela HbA1c do que pelos níveis séricos de glicose⁴³. E por causa da melhoria da qualidade do teste, a concentração de HbA1c está sendo cada vez mais aplicada no diagnóstico de pré-diabetes e DM⁴⁴. O teste da HbA1c mostra-se de mais fácil execução, além do menor custo em relação ao TTGO⁷. Contudo, fatores não relacionados à glicemia podem afetar a relação entre os valores de HbA1c e os níveis de glicose²². A HbA1c apresenta limitações em pacientes com deficiência de ferro e portadoras de sangramento uterino anormal, pela maior repercussão no hematócrito e ferritina, que podem levar a alteração da concentração da fração A1c da hemoglobina⁷. Em nosso estudo foram excluídas mulheres com anemia ou história de

sangramento uterino anormal.

Para examinar a prevalência e os fatores de risco para alterações da HbA1c, um estudo de corte foi realizado em mulheres com SOP comparadas a mulheres sem SOP pareadas pela idade. A prevalência de HbA1c elevada ($\geq 5,7\%$) foi semelhante em mulheres obesas com SOP e controles obesas (23,5 e 20,0%, respectivamente). Por outro lado, mulheres não obesas com SOP apresentaram maior prevalência de HbA1c elevada que as controles não obesas (31,2 versus 6,6%, respectivamente). O risco de uma mulher ter HbA1c elevada foi 6,7 vezes maior na presença de SOP. Para os autores avaliar o nível HbA1c em pacientes jovens e não obesas com SOP pode ser uma abordagem útil para o rastreamento de pré-diabetes e DM²⁶. Recente estudo de revisão avaliou o papel do TTGO no rastreamento do diabetes em mulheres com SOP. Segundo os autores os dados são convincentes contra a recomendação de TTGO em mulheres não grávidas com SOP, pois raramente se emprega o TTGO para diagnóstico de pré-diabetes ou DM em outras populações de risco para disglucemias. Em mulheres com SOP, o TTGO poderia ser realizado se estiver facilmente disponível. No entanto, é necessário levar em consideração a baixa reprodutibilidade das medidas de glicose de 2 horas e o risco de diagnóstico falso-positivo. Assim, o rastreamento do estado glicêmico pode ser avaliado pela HbA1c na maioria das mulheres com SOP¹⁹.

Nesta pesquisa, as pacientes pré-diabéticas e diabéticas pelo teste da HbA1c apresentaram em média maiores valores de índice de massa corpórea, de circunferência da cintura e de HOMA-IR, quando comparadas as mulheres normoglicêmicas. Dados estes compatíveis com a literatura demonstrando que a prevalência de pré-diabetes e DM aumentam, substancialmente, em mulheres com SOP e obesas^{5,9,10,17,28}. Na SOP, a RI parece ser essencial no desenvolvimento da pré-diabetes e é considerada como um importante fator na patogênese do DM^{6-8,45}. A RI representa estado de interrupção da ligação da insulina ao seu receptor e/ou ativação ineficaz, forçando as células β pancreáticas a liberar grandes

quantidades de insulina na circulação para manter a euglicemia⁴⁵. Esse estímulo pancreático contínuo leva a alterações no metabolismo da glicose, manifestando-se inicialmente como pré- diabetes; no entanto, com a exaustão funcional das células β em resposta ao estímulo crônico, acontece o DM tipo 2⁷. Portanto, a melhora da sensibilidade à insulina com intervenções iniciais no estilo de vida levando a perda de peso e ganho de massa muscular, pela atividade física e reeducação alimentar, associados a agentes sensibilizadores de insulina podem normalizar os distúrbios reprodutivos e endócrinos, com redução da incidência de DM e benefícios sobre a saúde metabólica de mulheres com SOP^{6,12}.

Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, por se tratar de um estudo transversal, não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito e outras variáveis não controladas podem influenciar os resultados. Segundo, foi um estudo de centro único terciário e composto por uma população majoritariamente caucasiana, portanto a generalização para outras populações étnicas deve ser feita com cautela. Terceiro, o estudo baseou-se em dados clínicos e laboratoriais coletados de prontuário médico eletrônico, sem grupo controle. Quarto, para avaliação da RI foi empregado o índice HOMA-IR. Embora o *clamp* hiperinsulinêmico-euglicêmico seja o método sugerido como de melhor precisão para medir a sensibilidade à insulina, este é muito caro e trabalhoso, e o HOMA-IR é mais acessível e muito empregado na prática clínica³⁷. E por último, a testosterona total não foi dosada pela cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS), técnica com maior sensibilidade⁴⁶, mas pelo método de quimioluminescência que é uma alternativa aceita com boa sensibilidade⁴⁷.

Conclusão

A hemoglobina glicada quando comparada ao teste de tolerância à glicose oral apresentou concordância moderada no diagnóstico de pré-diabetes e diabetes mellitus, mas com elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pré-diabetes. O presente estudo demonstrou que a HbA1c pode ter papel potencial no rastreamento inicial das disglucemias em mulheres com SOP.

Referências

- 1- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESEPCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014;171: P1-29
- 2- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19
- 3- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016. 31(12): p. 2841-2855. 4237-45.
- 4-Rezaee M, Asadi N, Pournalborz Y, Ghodrat M, Habibi S. A Review on Glycosylated Hemoglobin in Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(6):562- 566.
- 5- Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3848-3857.
- 6- Pani A, Gironi I, Di Vieste G, Mion E, Bertuzzi F, Pintaudi B. From Prediabetes to Type

- 2 Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Lifestyle and Pharmacological Management. *Int J Endocrinol* 2020; 2020: 6276187
- 7- Livadas S, Anagnostis P, Bosdou JK, Bantouna D, Papanicolaou R. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus: A state-of-the-art review. *World J Diabetes* 2022;13(1): 5-26
- 8- 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
- 9- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(4):347-63.
- 10- Pontes AG, Rehme MF, Micussi MT, Maranhão TM, Pimenta Wde P, Carvalho LR, Pontes A. The importance of oral glucose tolerance test in diagnosis of glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(3):128-32.
- 11- Mani H, Miles LJ, Davies MJ, Morris DH, Gray LJ, Bankart J, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:926-34.
- 12- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618.
- 13- Maffazioli GDN, Lopes CP, Heinrich-Oliveira V, Lobo RA, Hayashida SAY, Soares JM Jr, Maciel GAR, Baracat EC. Prevalence of metabolic disturbances among women with polycystic ovary syndrome in different regions of Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(3):383-391.
- 14- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16057

- 15- Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia* 2019; 62: 1761-1772.
- 16- Ng NYH, Jiang G, Cheung LP, Zhang Y, Tam CHT, Luk AOY, et al. Progression of glucose intolerance and cardiometabolic risk factors over a decade in Chinese women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PLoS Med* 2019; 16(10): e1002953
- Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Pagotto U, Pasquali R. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53: 2353-2358.
- 17- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565- 4592.
- 18- Andersen M, Glintborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS. A role of OGTT? *Eur J Endocrinol.* 2018;179(3):D1-D14.
- 19- American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes— 2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 1 January 2020; 38 (1): 10–38.
- 21- Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;;169(3):156.
- 22- Gonzalez A, Deng Y, Lane AN, *et al.* Impact of mismatches in HbA_{1c} vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. *Diabet Med.* 2020;37:689–96.
- 23- Celik C, Abali R, Bastu E, et al. Assessment of impaired glucose tolerance prevalence with hemoglobin A(1)c and oral glucose tolerance test in 252 Turkish women with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study. *Hum Reprod* 2013; 28:1062
- 24- Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al. Assessment of glucose

metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Hum Reprod* 2013; 28: 2537 Gooding HC, Milliren C, St Paul M, et al. Diagnosing dysglycemia in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health* 2014; 55:79

25- Kim JJ, Choi YM, Cho YM, Jung HS, Chae SJ, Hwang KR, Hwang SS, Ku SY, Kim SH, Kim JG, Moon SY. Prevalence of elevated glycosylated hemoglobin in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1439-44.

26- Mortada R, Comerford K, Kallail KJ, et al. Utility of hemoglobin-A1C in nondiabetic women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2013; 19: 284

27- Medeiros SF, Yamamoto MM, Bueno HB, et al: Prevalence of elevated glycosylated hemoglobin concentrations in the polycystic ovary syndrome: anthropometrical and metabolic relationship in amazonian women. *J Clin Med Res* 2014a; 6:278

28- Medeiros SF, Barbosa JS, de Medeiros MA, et al: Is glycosylated hemoglobin related to other dysmetabolic variables implicated in the increase of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome? A comparative study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014b; 122:553.

29- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953- 2041.

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

31- Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard GE. Juvenile acanthosis nigricans and insulinresistance. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(1):12-4.

- 32- Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. Clinicaexpressions of androgen excess. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22(3):507-32.
- 34- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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* 2001;285:2486–97
- 35- Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA; BRAMS Investigators. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):281-7.
- 36- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-75.
- 37- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. *Endocr Pract* 2015; 21: 1415-1426
- 38- Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, Harrison CL, Ranasinha S, Teede HJ, Moran LJ. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta- regression. *Hum Reprod Update* 2018; 24: 455-467
- 39- World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva; 2016. Disponível em: [http:// apps.who.int/ iris/bitstream/ 10665/204871 /1/ 9789241565257 _eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf).
- 40- Amato MC, Magistro A, Gambino G, Vesco R, Giordano C. Visceral adiposity index and DHEAS are useful markers of diabetes risk in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 79-88

- 41- Veltman-Verhulst SM, Goverde AJ, van Haeften TW, Fauser BC. Fasting glucose measurement as a potential first step screening for glucose metabolism abnormalities in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2013; 28: 2228- 2234.
- 42- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) 2019-2020. Disponível em : <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>
- 43- Hempe JM, Liu S, Myers L, McCarter RJ, Buse JB, Fonseca V. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1067–1074.
- 44- Weykamp C. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. *Ann Lab Med.* 2013;33(6):393-400.
- 45- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33: 981-1030
- 46- Owen, L.J. and B.G. Keevil, Testosterone measurement by liquid chromatography tandem mass spectrometry: the importance of internal standard choice. *Ann Clin Biochem*, 2012. 49(Pt 6): p. 600-2.
- 47- Brandhorst, G., F. Streit, J. Kratzsch, et al., Multicenter evaluation of a new automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantification of testosterone compared to liquid chromatography tandem mass spectrometry. *ClinBiochem*, 2011. 44(2-3): p. 264-7.

5. CONCLUSÃO

No grupo estudado de mulheres com SOP foi observado que a hemoglobina glicada quando comparada ao teste de tolerância à glicose oral apresentou concordância moderada no diagnóstico de pré-diabetes e diabetes mellitus, mas com elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pré-diabetes. O presente estudo demonstrou que a hemoglobina glicada pode ter papel potencial no rastreamento inicial das disglucemias em mulheres com SOP.

6. REFERÊNCIAS

- Amato MC, Magistro A, Gambino G, Vesco R, Giordano C. Visceral adiposity index and DHEAS are useful markers of diabetes risk in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 79-88
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Suppl. 1):S14–S31.
- Andersen M, Glintborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS. A role of OGTT? *Eur J Endocrinol*. 2018;179(3):D1-D14.
- Azziz R. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005. 90(8):4650-8.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16057
- Bracco PA, Gregg EW, Rolka DB, Schmidt MI, Barreto SM, Lotufo PA, Bensenot I, Duncan BB. Lifetime risk of developing diabetes and years of life lost among those with diabetes in Brazil. *J Glob Health* 2021;11:04041.
- Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016. 31(12): p. 2841-2855. 4237-45.
- Brandhorst, G., F. Streit, J. Kratzsch, et al., Multicenter evaluation of a new automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantification of testosterone compared to liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*, 2011. 44(2-3): p. 264-7.
- Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype and prevalence of polycystic ovary syndrome

me. *Fertil Steril*. 2006;88:57-8.

Celik C, Abali R, Bastu E, et al: Assessment of impaired glucose tolerance prevalence with hemoglobin A(1)c and oral glucose tolerance test in 252 Turkish women with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study. *Hum Reprod* 2013; 28:1062

Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE. Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:145–50

Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33: 981-1030

Dos Reis RCP, Duncan BB, Szwarzwald CL, Malta DC, Schmidt MI. Control of Glucose, Blood Pressure, and Cholesterol among Adults with Diabetes: The Brazilian National Health Survey. *J Clin Med*. 2021;10(15):3428.

Duncan BB, Schmidt MI, Ewerton Cousin, Moradi-Lakeh M, Passos VMA, França EB, Marinho F, Mokdad AH. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:18.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.

Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, PugeatM, Yildiz BO; ESEPCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: P1-29

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

Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Pagotto U, Pasquali R. Glucose intolerance in a large cohort of

mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53: 2353-2358.

Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA; BRAMS Investigators. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):281-7.

Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. *Endocr Pract* 2015;21: 1415-1426

Gooding HC, Milliren C, St Paul M, et al: Diagnosing dysglycemia in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health* 2014; 55:79

Gonzalez A, Deng Y, Lane AN, Benkeser D, Cui X, Staimez LR, Ford CN, Khan FN, Markley Webster SC, Leong A, Wilson PWF, Phillips LS, Rhee MK. Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. *Diabet Med.* 2020 Apr;37(4):689-696.

Hatch R. Hirsutism implications etiology and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.

Hempe JM, Liu S, Myers L, McCarter RJ, Buse JB, Fonseca V. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1067–1074.

Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard GE. Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(1):12-4.

Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia* 2019; 62: 1761-1772.

IDF Diabetes Atlas; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2015.

International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1327–34.

Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, Harrison CL, Ranasinha S, Teede HJ, Moran LJ. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta- regression. *Hum Reprod Update* 2018; 24: 455-467

Kim JJ, Choi YM, Cho YM, Jung HS, Chae SJ, Hwang KR, Hwang SS, Ku SY, Kim SH, Kim JG, Moon SY. Prevalence of elevated glycated hemoglobin in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1439-44.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-75.

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565-4592

Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al: Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Hum Reprod* 2013; 28: 2537

- Livadas S, Anagnostis P, Bosdou JK, Bantouna D, Papanicolaou DA, Papanicolaou DA, Papanicolaou DA, Papanicolaou DA, Papanicolaou DA, Papanicolaou DA. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus: A state-of-the-art review. *World J Diabetes* 2022;13(1): 5-26
- Maffazioli GDN, Lopes CP, Heinrich-Oliveira V, Lobo RA, Hayashida SAY, Soares JM Jr, Maciel GAR, Baracat EC. Prevalence of metabolic disturbances among women with polycystic ovary syndrome in different regions of Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.*2020;151(3):383-391.
- Mani H, Miles LJ, Davies MJ, Morris DH, Gray LJ, Bankart J, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:926-34.
- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010. 25(2):544-51.
- Medeiros SF, Yamamoto MM, Bueno HB, et al. Prevalence of elevated glycated hemoglobin concentrations in the polycystic ovary syndrome: anthropometrical and metabolic relationship in amazonian women. *J Clin Med Res* 2014a; 6:278
- Owen, L.J. and B.G. Keevil, Testosterone measurement by liquid chromatography tandem mass spectrometry: the importance of internal standard choice. *Ann Clin Biochem*, 2012. 49(Pt 6): p. 600-2.
- Pani A, Gironi I, Di Vieste G, Mion E, Bertuzzi F, Pintaudi B. From Prediabetes to Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Lifestyle and Pharmacological Management. *Int J Endocrinol* 2020; 2020: 6276187
- Pontes AG, Rehme MF, Micussi MT, Maranhão TM, Pimenta Wde P, Carvalho LR, Pontes A. The importance of oral glucose tolerance test in diagnosis of glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(3):128-32.
- Rezaee M, Asadi N, Pournalborz Y, Ghodrati M, Habibi S. A Review on

Glycosylated Hemoglobin in Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(6):562-566.

Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. Clinical expressions of androgen excess. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22(3):507- 32.

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

Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3848-3857.

SBD- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) 2019-2020. Disponível em: Medeiros SF, Barbosa JS, de Medeiros MA, et a.: Is glycated hemoglobina related to other dysmetabolic variables implicated in the increase of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome? A comparative study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014**b**; 122:553

Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(4):347-63.

NCEP- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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* 2001;285:2486– 97

Ng NYH, Jiang G, Cheung LP, Zhang Y, Tam CHT, Luk AOY, et al. Progression of glucose intolerance and cardiometabolic risk factors over a decade in Chinese women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PLoS Med* 2019; 16(10): e1002953. NIH Evidence based workshop panel, NIH Evidence based workshop on Polycystic Ovary Syndrome.

<http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/resources.aspx>,
2012.

Mortada R, Comerford K, Kallail KJ, et al: Utility of hemoglobin-A1C in nondiabetic women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2013; 19: 284

Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2008;60:39-51.

[http://www.saude.ba.gov.br/wp-](http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf)

[content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade- Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf](http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf)

Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic Implications of Single- Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;169(3):156-164.

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29:181-91.

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

Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618.

Vale Moreira NC, Montenegro RM Jr, Meyer HE, Bhowmik B, Mdala I, Siddiquee T, Oliveira Fernandes V, Hussain A. Glycated Hemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus in a Semi-Urban Brazilian Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 26;16(19):3598.

Veltman-Verhulst SM, Goverde AJ, van Haeften TW, Fauser BC. Fasting glucose measurement as a potential first step screening for glucose metabolism abnormalities in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2013; 28: 2228-2234.

Weykamp C. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. *Ann Lab Med.*

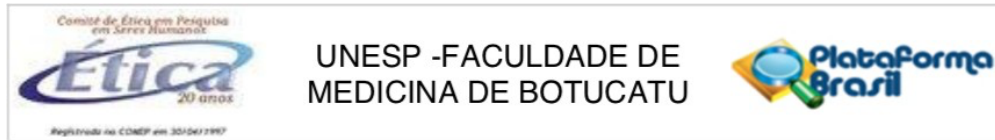
2013;33(6):393-400. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.

World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva; 2016. Disponible em: [http:// apps.who.int/ iris/bitstream/ 10665/204871 /1/9789241565257_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf).

Zawadeski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam MR, editors. *PCOS*. Boston:Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.

7. ANEXO

7.1 ANEXO I – Comitê de Ética e Pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diagnóstico de diabetes mellitus em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos: o papel do teste de tolerância oral a glicose

Pesquisador: RAISSA DE HOLANDA MELO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49323821.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.898.404

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas do Projeto.

Trata-se de estudo retrospectivo de análise de dados de prontuário de 156 pacientes com diagnóstico de S de ovários policísticos, atendidas no ambulatório da ginecologia no período de 2015 a 2020. Serão obtidos dados demográficos, clínicos e os bioquímicos obtidos em atendimento de rotina da disciplina. Os dados serão tabulados e compilados.

Objetivo da Pesquisa:

As informações descritas nos campos foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas do Projeto.

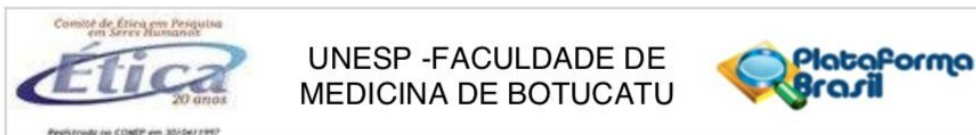
Avaliar o papel do teste de tolerância à glicose oral (TTGO) comparado à hemoglobina glicada (Hb1AC) e à glicose de jejum no diagnóstico do diabetes mellitus em pacientes com SOP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações descritas nos campos foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas do Projeto.

Não haverá benefício direto, porém a participação ajudará a compreender melhor a associação de resistência a glicose/DM e SOP. Como risco, há o acesso aos dados, porém minimizado pela garantia de sigilo pelos pesquisadores.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU **CEP:** 18.618-970
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.896.404

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem fundamentada, com metodologia adequada, grupo com experiência na área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados, TCLE foi solicitado dispensa por se tratar de estudo retrospectivo com pacientes atendidos há um período maior, sem estarem em acompanhamento contínuo.

Recomendações:

sem recomendação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 02/08/2021, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

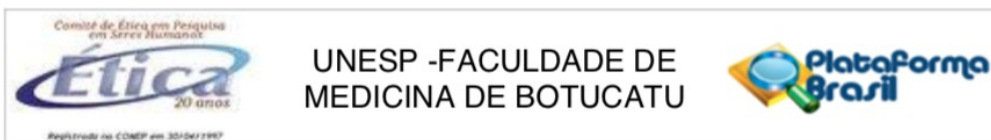
Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1778330.pdf	02/07/2021 15:43:37		Aceito
Outros	AnuenciaHcSipe2222021.pdf	02/07/2021 15:43:07	RAISSA DE HOLANDA MELO	Aceito
Outros	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	02/07/2021 15:42:33	RAISSA DE HOLANDA MELO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	02/07/2021 15:41:23	RAISSA DE HOLANDA MELO	Aceito
Declaração de concordância	Termo_Anuencia_Setor.pdf	25/06/2021 09:48:33	RAISSA DE HOLANDA MELO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	Justificativa_Dispensa_TCLE.pdf	25/06/2021 09:45:27	RAISSA DE HOLANDA MELO	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.898.404

Justificativa de Ausência	Justificativa_Dispenza_TCLE.pdf	25/06/2021 09:45:27	RAISSA DE HOLANDA MELO	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	25/06/2021 09:45:12	RAISSA DE HOLANDA MELO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_CEP.pdf	25/06/2021 09:45:02	RAISSA DE HOLANDA MELO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 11 de Agosto de 2021

**Assinado por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador(a))**

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

7.2 ANEXO II – Protocolo clínico de avaliação de prontuários – SOP

PRONTUÁRIO SOP/OBESA	RGHC
----------------------	------

Nome:
Idade:

Peso:	Estatura:	PA:	Cintura:	Gesta	Para	Aborto
-------	-----------	-----	----------	-------	------	--------

Menarca: _____ Ciclos menstruais: Regulares Disfunção menstrual

IFG									
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Antec Pessoal: Acantosis <input type="checkbox"/> Acne <input type="checkbox"/> DM: <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/>
Antec Familiar: DM familiar <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> IAM <input type="checkbox"/> Trombose <input type="checkbox"/> AVC <input type="checkbox"/>

Ultrassonografia: Útero _____ OD _____ OE _____ Endométrio

EXAME COMPLEMENTARES

Exame	Data	Resultado	Exame	Data	Resultado
Testo total					
SDHEA					
SHBG					
Colesterol total					
LDL					
HDL					
Triglicerídeos					

TTGO					
LH					
FSH					
PRL					
TSH					

Data:

T4 livre					
Anti-TPO					
Anti-TIG					
Hb1Ac					

	0	30	60	90	120
Glicemia					
Insulina					

