
ARTIGO ORIGINAL

FATORES ASSOCIADOS A DOENÇAS CARDIOVASCULARES PRESENTES EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**ASSOCIATED FACTORS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SIMDROME**Fernanda Karine Walber¹
Jefferson Traebert²
Rodrigo Dias Nunes**RESUMO**

Introdução e objetivos: A síndrome dos ovários policísticos é uma desordem endócrina, comum na fase reprodutiva e pode estar relacionada a fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O estudo objetiva conhecer quais destes fatores de risco estão associados às pacientes com síndrome dos ovários policísticos. **Método:** Trata-se de um estudo caso-controle envolvendo pacientes atendidas em um ambulatório-escola de janeiro/2010 a dezembro/2015. Todas as pacientes diagnosticadas com síndrome dos ovários policístico formaram o grupo de casos, enquanto uma seleção aleatória entre aquelas sem a síndrome foi realizada para compor o grupo controle, resultando na análise de 168 prontuários. Estudou-se a associação dos fatores cardiovasculares com a presença da síndrome dos ovários policísticos pelo *odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança, com nível de significância $p < 0,05$. Foi realizada regressão logística entre as variáveis com $p < 0,20$. **Resultados:** Foram identificados 83 casos e 85 controles. A idade média foi de 28,8 ($\pm 7,1$) anos, com maioria de cor de pele branca (91,7%). As pacientes com síndrome dos ovários policísticos tiveram 3,23 vezes a chance (IC 95% 1,61; 6,49) de apresentarem obesidade ($p = 0,001$) e 2,48 vezes a chance (IC 95% 1,25; 4,91) de possuírem HDL-colesterol ≤ 50 mg/dl ($p = 0,010$). As demais variáveis estudadas não se mostraram estatisticamente associadas às pacientes com síndrome dos ovários policísticos. **Conclusões:** As pacientes com síndrome dos ovários policísticos apresentaram maior chance de apresentar fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como obesidade e HDL-colesterol insuficiente.

Descritores: Síndrome dos Ovários Policísticos. Doença cardiovascular. Síndrome Metabólica. Fatores de risco.

¹Faculdade de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina – Palhoça/SC, Brasil. E-mail: fernandawalber@gmail.com

²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade do Sul de Santa Catarina. Brasil. E-mail: jefferson.traebert@gmail.com
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade do Sul de Santa Catarina. E-mail: rodrigo.dias.nunes@hotmail.com

ABSTRACT

Background and objective: Polycystic ovarian syndrome is an endocrine disorder common among women at reproductive age that appears to be related to risk factors for the development of cardiovascular disease. This study aims to know witch of these risk factors associated with polycystic ovary syndrome. **Method:** A case-control study involving patients attended at a school clinic, from January 2010 to December 2015. All patients with polycystic ovarian syndrome composed the cases, while a random selection among patients without the syndrome was performed to compose the controls, resulting in the analysis of 168 medical records. The association of independent variables with the presence of polycystic ovarian syndrome was studied through odds ratio calculations and their respective confidence intervals, with significance level $p < 0.05$. Logistic regression was performed to improve the results of the variables with $p < 0,20$. **Results:** Among the population, 83 cases and 85 controls were identified. The mean age was 28.8 (± 7.1) years, with the majority of patients with white skin color (91.7%). Patients with polycystic ovary syndrome were 3.23 times more likely (95% CI 1.61; 6.49) to present obesity ($p = 0.001$) and 2.48 times more chance (95% CI 1.25; 4.91) to present HDL-cholesterol ≤ 50 mg/dl ($p = 0.010$). The other studied variables did not present statistical difference between patients with or without polycystic ovary syndrome after binary regression. **Conclusions:** Patients with polycystic ovarian syndrome are more likely to present risk factors for the development of cardiovascular diseases such as obesity and unfavorable HDL-cholesterol.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome. Cardiovascular Disease. Metabolic Syndrome. Risk Factors.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma desordem endócrina heterogênea e complexa, presente entre 4 e 13% das mulheres em idade reprodutiva. Trata-se da principal causa de hiperandrogenismo e anovulação crônica, e está intimamente ligada a distúrbios metabólicos¹⁻³.

As diferentes manifestações clínicas da SOP podem ser decorrentes de características genéticas, da presença da obesidade e do impacto da resistência insulínica, fatores associados à sua fisiopatogenia⁴.

O diagnóstico da SOP é estabelecido por meio dos critérios do Consenso de Rotterdam, o qual considerou que seu aparecimento ocorre em virtude da produção aumentada de andrógenos pelo ovário (atresia folicular com anovulação associada ao hiperandrogenismo). Por esse motivo, o consenso definiu que, para o diagnóstico da síndrome, seria suficiente existirem dois dos três critérios seguintes: oligo/amenorreia, evidências clínicas ou laboratoriais de hiperandrogenismo (excluídas outras etiologias) e presença de ovários policísticos à ultrassonografia (presença de 12 ou mais folículos medindo entre 2 e 9 mm de diâmetro ou volume ovariano maior que 10 cm³)^{5,6}.

A SOP pode promover complicações que aumentam a morbidade das pacientes portadoras⁷⁻¹⁰. A menor sensibilidade à insulina está associada à maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares,

como *diabetes mellitus* (DM), dislipidemia, obesidade, síndrome metabólica (SM), e ainda, infertilidade ou complicações na gestação¹¹⁻¹⁴. Há evidências de que o acometimento do sistema vascular ocorre mais precocemente em mulheres com SOP do que em mulheres sem a síndrome, e quando ocorrem, têm pior prognóstico^{8,15,16}.

O hiperandrogenismo, principal componente da SOP aparece em poucos estudos que avaliam sua associação com as doenças cardiovasculares. Todavia, sua relação com o metabolismo da insulina e as alterações do perfil lipídico colocam-no como importante estímulo ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e, conseqüentemente, de doenças cardiovasculares¹⁷⁻²⁰.

Os dados relacionados à maior incidência de doença coronariana prematura em pacientes com SOP são conflitantes. Isso é devido, provavelmente, à diferença entre os critérios diagnósticos utilizados nos diversos estudos, ao tamanho das amostras, ao curto prazo de seguimento e à idade média das populações estudadas. A SOP pode afetar adversamente o perfil cardiovascular, com desenvolvimento de aterosclerose subclínica. Porém, os dados sugestivos da maior incidência de eventos ou mortalidade associada à doença cardiovascular ainda são limitados, principalmente nas pacientes com SOP em idade reprodutiva²¹.

Diversas são as condições que favorecem o aparecimento destas patologias que acometem inúmeras mulheres, porém a relação específica entre a SOP e os precursores necessita maior investigação. As doenças cardiovasculares apresentam repercussões sociais e econômicas em pacientes de maior idade, podendo ser reduzidas se fosse possível trabalhar a prevenção do risco cardiovascular, individualmente ou em conjunto, na população feminina mais jovem,

Este trabalho tem como objetivo conhecer eventuais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nas pacientes com SOP atendidas em um ambulatório-escola.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle desenvolvido no serviço de ginecologia e obstetrícia do ambulatório médico de especialidades, da Universidade do Sul de Santa Catarina, no município de Palhoça, estado de Santa Catarina. Foram analisados os prontuários das pacientes que foram atendidas neste serviço, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. A amostra foi calculada com os seguintes parâmetros: nível de confiança de 95%, poder do teste de 80%, razão de controles para casos de 1:1, percentual de controles expostos de 25%, percentual de casos expostos de 40%, *odds ratio* de pelo menos 3, acrescido de 10% para possíveis perdas. O procedimento resultou em um tamanho de

amostra final de 162 pacientes, sendo realizado um censo para os casos e uma amostra aleatória para os controles.

Para o grupo caso foram selecionados os prontuários de pacientes com diagnóstico de SOP que possuíam idade entre 18 e 45 anos. O grupo controle foi composto por pacientes com o número de prontuário subsequente a cada caso, com mesma faixa etária, porém sem o diagnóstico de SOP. Se o prontuário seguinte não apresentasse a idade para pareamento, o subsequente seria selecionado, e assim sucessivamente, até o pareamento adequado. Foram excluídos os prontuários que não continham dados suficientes para o estudo.

O diagnóstico da SOP foi estabelecido de acordo com os Critérios de Rotterdam^{5,6}, que exigem a presença de duas entre três das seguintes características: oligo/amenorreia, evidências clínicas e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo (excluídas outras etiologias) e presença de ovários policísticos à ultrassonografia (presença de 12 ou mais folículos medindo entre 2 e 9 mm de diâmetro ou volume ovariano maior que 10 cm³)^{5,6}.

A variável dependente do estudo foi a presença de SOP, enquanto as independentes foram aquelas referentes aos riscos cardiovasculares como: índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), hipertensão arterial sistêmica (HAS), HDL-colesterol (*high density lipoproteins*), triglicerídeos e presença de DM e/ou SM.

O diagnóstico de SM foi feito a partir dos critérios preconizados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia¹⁶. Portanto, mulheres que apresentaram três dos cinco seguintes critérios: CA \geq 88 cm; HDL-colesterol \leq 50 mg/dL; triglicerídeos \geq 150 mg/dL; PAS \geq 130 mmHg e/ou PAD \geq 85 mmHg e GJ \geq 110 mg/dL ou diagnóstico de DM.

As informações foram analisadas no programa SPSS 18.0. As variáveis foram inicialmente descritas em números absolutos e proporções. Estudos de associação foram efetuados utilizando-se o teste qui-quadrado. Foram calculados *odds ratio* (OR) e os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, com nível de significância estabelecido $p < 0,05$. Foi realizada regressão logística múltipla, incluindo todas as variáveis com $p < 0,20$ para aprimoramento da análise.

O estudo obedeceu todos os critérios éticos necessários; tendo sido submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina de acordo com a Declaração de Helsinki, sob CAAE 61969615.7.0000.5369.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 168 prontuários de pacientes divididas em dois grupos, sendo 83 casos e 85 controles. A idade média das mulheres foi de 28,8 ($\pm 7,1$) anos, com extremos que variaram entre 18 e 45 anos. A faixa etária mais prevalente entre as pacientes avaliadas foi entre 26 e 35 anos (45,2%), sendo a maioria de cor de pele branca (91,7%).

Tabela 1 - Distribuição de frequência de pacientes com síndrome dos ovários policísticos, segundo a presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares. Palhoça, SC, Brasil, 2016. (n = 168)

Fatores de risco para doenças cardiovasculares	Síndrome dos ovários policísticos			Valores de <i>p</i> para o teste qui-quadrado
	Casos n (%)	Controles n (%)	Total n (%)	
Índice de massa corporal				
$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	47 (67,1)	23 (32,9)	70 (41,7)	< 0,001
$< 30 \text{ kg/m}^2$	36 (36,7)	62 (63,3)	98 (58,3)	
Circunferência abdominal				
$\geq 88 \text{ cm}$	42 (46,7)	48 (53,3)	90 (53,6)	0,272
$< 88 \text{ cm}$	41 (52,6)	37 (47,4)	78 (46,4)	
Pressão arterial sistólica				
$\geq 130 \text{ mmHg}$	24 (49,0)	25 (51,0)	49 (29,2)	0,540
$< 130 \text{ mmHg}$	59 (49,6)	60 (50,4)	119 (70,8)	
Pressão arterial diastólica				
$\geq 85 \text{ mmHg}$	26 (54,2)	22 (45,8)	48 (28,6)	0,271
$< 85 \text{ mmHg}$	57 (47,5)	63 (52,5)	120 (71,4)	
Hipertensão arterial sistêmica				
Sim	16 (51,6)	15 (48,4)	31 (18,5)	0,471
Não	67 (48,9)	70 (51,1)	137 (81,5)	
HDL ^{††} -colesterol				
$\leq 50 \text{ mg/dL}$	53 (56,4)	41 (43,6)	94 (56,0)	0,030

> 50 mg/dL	30 (40,5)	44 (59,5)	74 (44,0)	
Triglicerídeos				
≥ 150 mg/dL	27 (49,1)	28 (50,9)	55 (32,7)	0,543
< 150 mg/dL	56 (49,6)	57 (50,4)	113 (67,3)	
Diabetes mellitus				
Sim	13 (72,2)	5 (27,8)	18 (10,7)	0,035
Não	70 (46,7)	80 (53,3)	150 (89,3)	
Síndrome metabólica				
Sim	23 (67,6)	11 (32,4)	34 (20,2)	0,014
Não	60 (44,8)	74 (55,2)	134 (79,8)	

Fonte: Dados da pesquisa.

Quanto aos critérios diagnósticos da SOP, a oligo/amenorreia esteve presente em 79,5% dos casos, o hiperandrogenismo foi relatado em 73,5%, enquanto que a presença de ovários policísticos à ultrassonografia foi descrita no prontuário de 86,7% das pacientes.

Quanto aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, a análise bruta demonstrou que pacientes com SOP apresentaram 3,52 vezes mais chance (IC 95% 1,84; 6,75) de estarem com o IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, sendo classificadas como obesas e 1,9 vezes mais chance de possuírem níveis de HDL-colesterol $\leq 50 \text{ mg/dl}$. Ainda, as pacientes com SOP apresentaram 2,97 vezes mais chance (IC 95% 1,01; 8,75) de apresentarem DM e 2,58 vezes mais chance de SM, quando comparadas às mulheres sem SOP. (Tabela 1)

A regressão logística múltipla entre estas quatro variáveis evidenciou não haver significância estatística entre a presença de SOP e as doenças metabólicas DM e SM. Demonstrou, ainda, que as pacientes com SOP apresentaram 3,23 vezes mais chance (IC 95% 1,61; 6,49) de estarem obesas ($p = 0,001$) e 2,48 vezes mais chance (IC 95% 1,25; 4,91) de apresentarem HDL-colesterol em níveis desfavoráveis, quando comparadas às mulheres sem SOP. (Tabela 2)

DISCUSSÃO

O serviço de ginecologia e obstetrícia da Universidade do Sul de Santa Catarina é referência para diversas patologias da ginecologia endócrina, sendo um importante centro de ensino e atendimento à população. No presente estudo, foi observada homogeneidade das características relacionadas à idade e cor de pele entre os dois grupos.

Neste estudo, quase 2/3 das pacientes com diagnóstico de SOP, apresentaram sinais clínicos de hiperandrogenismo, como acne ou hirsutismo. O estudo de Apridonidze *et al*²², ao analisar mulheres com SOP, concluiu que o hiperandrogenismo está relacionado à doença metabólica subjacente, ocasionando um estado pró-inflamatório nestas pacientes e, portanto, maior risco para eventos cardiovasculares. Ainda, os fenótipos hiperandrôgenicos, considerados a forma clássica da SOP, apresentam maior risco de resistência insulínica²³ e alterações metabólicas¹³. Entretanto, outro estudo, realizado por Rehme *et al*²⁴, que avaliou a contribuição do hiperandrogenismo para o desenvolvimento de SM em mulheres obesas com SOP não mostrou esta influência sobre o sistema circulatório.

Existem poucos estudos que associam o hiperandrogenismo às condições cardiovasculares, persistindo controvérsias quanto ao papel deste sinal clínico para o aumento do risco em mulheres com SOP¹⁷⁻²⁰. Todavia, o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares pode ser explicado pelo fato do hiperandrogenismo levar ao aumento da gordura visceral, diminuindo a sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, reduzindo a lipólise, o HDL-colesterol e aumentando o LDL-colesterol²⁰.

Em relação aos fatores cardiovasculares relacionados às variáveis antropométricas da população estudada, a obesidade, de acordo com o IMC, estava presente na maioria das pacientes com SOP, o que já havia sido mencionado por outros autores, como no estudo de Costa *et al*²⁵. Porém, o IMC não é capaz de distinguir a característica de deposição ou distribuição de gordura nos indivíduos²⁶. Para avaliar a gordura central, a medida da CA parece ser mais bem aceita. Entre as mulheres com SOP estudadas, mais da metade delas apresentavam aumento de gordura abdominal com CA maior ou igual a 88 centímetros, porém esta variável não se mostrou estatisticamente associada à SOP. No estudo de Sá *et al*²⁷, os autores demonstraram que a CA aumentada estava relacionada a maiores chances de desenvolver distúrbios metabólicos que possam evoluir para doenças cardiovasculares.

Tabela 2 - Regressão logística univariada e múltipla entre os fatores de risco para doenças cardiovasculares e a presença de síndrome dos ovários policísticos. Palhoça, SC, Brasil, 2016. (n = 168)

Fatores de risco para doenças cardiovasculares	Síndrome dos ovários policísticos			
	OR bruta (IC 95%)	Valores de p*	OR ajustada (IC 95%)	Valores de p**
Índice de massa corporal				
≥ 30 kg/m ²	3,52 (1,84-6,72)	< 0,001	3,23 (1,61-6,49)	0,001
< 30 kg/m ²	1,00		1,00	



Circunferência abdominal				
≥ 88 cm	0,79 (0,43-1,45)	0,272	#	
< 88 cm	1,00			
Pressão arterial sistólica				
≥ 130 mmHg	0,98 (0,50-1,90)	0,540	#	
< 130 mmHg	1,00			
Pressão arterial diastólica				
≥ 85 mmHg	1,31 (0,67-2,56)	0,271	#	
< 85 mmHg	1,00			
Hipertensão arterial sistêmica ¹				
Sim	1,11 (0,51-2,43)	0,471	#	
Não	1,00			
HDL ^{††} -colesterol				
≤ 50 mg/dL	1,90 (1,02-3,52)	0,030	2,48 (1,25-4,91)	0,010
> 50 mg/dL	1,00		1,00	
Triglicerídeos				
≥ 150 mg/dL	0,98 (0,52-1,87)	0,543	#	
< 150 mg/dL	1,00			
<i>Diabetes mellitus</i>				
Sim	2,97 (1,01-8,75)	0,035	1,19 (0,30-4,68)	0,802
Não	1,00		1,00	
Síndrome metabólica				
Sim	2,58 (1,16-5,71)	0,014	2,08 (0,74-5,87)	0,166
Não	1,00		1,00	

Fonte: Dados da pesquisa.

* *valor de p bruto*

** *valor de p ajustado pelas outras variáveis do modelo*

Ao analisar a frequência de anormalidade nos níveis pressóricos aferidos na consulta, de acordo com os resultados obtidos no presente estudo, não houve diferença significativa entre os grupos caso e controle. Diferentemente, Azevedo *et al*²⁸, que analisou a associação entre a presença de SOP e alteração da pressão arterial, mostrou que a prevalência de níveis pressóricos elevados em mulheres com SOP é quase o dobro daquela registrada em mulheres híginas (18,6 vs 9,9%), assim como outro

estudo, cujos autores alertaram para a relevância da provável associação entre SOP e alteração da pressão arterial²⁹.

Quando analisado o perfil lipídico, não houve diferença significativa entre os grupos a respeito dos níveis triglicéridos. Uma recente meta-análise realizada por Wild *et al*³⁴, que avaliou as anormalidades lipídicas de mulheres com SOP, demonstrou haver índices de triglicéridos mais elevados nestas pacientes, e que os níveis de HDL-colesterol foram inferiores nas mulheres com SOP. Estes achados contrariam os resultados encontrados neste estudo, que evidenciaram que as pacientes com SOP apresentaram 2,48 vezes a chance de possuírem HDL-colesterol em níveis abaixo do recomendado.

Um estudo publicado em 2015, por Silklar *et al*³⁰, aponta que a resistência insulínica é, atualmente, considerada o principal fator patogênico responsável pelo aumento dos distúrbios metabólicos presentes em pacientes com SOP, o que pode explicar o aumento da frequência de DM, além de manifestações clínicas como hiperandrogenismo e irregularidade menstrual³¹. O estudo de Ehrmann *et al*³² aponta que aproximadamente 10% das mulheres com SOP apresentam DM. No presente estudo, foi evidenciada associação estatística no diagnóstico de DM de acordo com a presença ou não de SOP na análise bruta ($p = 0,035$), porém, após os ajustes, esta variável perdeu sua significância ($p = 802$). A relação direta entre obesidade e DM pode ter contribuído para que esta variável tenha sido um fator de confundimento.

Este estudo apresentou uma frequência de 27,1% das mulheres com SOP portadoras também de SM. Uma meta-análise feita por Moran *et al*³³, publicada em 2010, mostrou que a presença de SOP está mais relacionada à SM, independente do IMC, assim como o estudo de Ehrmann *et al*³² que afirma que a prevalência de SM em mulheres com SOP pode chegar a 43%, cerca de duas vezes a observada em mulheres da população geral. Na análise bruta, a SM esteve associada estatisticamente ($p = 0,014$) à SOP, porém perdeu a associação após a análise ajustada ($p = 0,166$), provavelmente, pela sua colinearidade com o IMC.

Diversos são os fatores de risco já conhecidos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, porém, quando uma doença metabólica como a SOP se sobrepõe a estes fatores, os riscos parecem aumentar. Estes dados são importantes na tentativa de identificar as mulheres mais suscetíveis às doenças cardiovasculares, enquanto ainda jovens.

O presente estudo demonstrou que, entre as mulheres com SOP, alguns fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares parecem apresentar uma chance maior de estarem presentes, como a obesidade e as alterações nos níveis séricos do HDL-colesterol.

REFERÊNCIAS

1. Romano LGM, Bedoschi G, Melo AS et al. Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011; 33(6):310-6.
2. Moran LJ, Misso ML, Wild RA et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16:347-63.
3. Tso LO. Uso Racional da metformina na síndrome dos ovários policísticos. *SBRH* 2012; 10(3):17. [acesso 18 nov. 2015] Disponível em: http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/boletim/boletim_pdf/2012/sbrh_julho_agosto_setembro_2012.pdf.
4. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod.* 2010; 25(8):2124-31.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshopgroup. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81:19-25.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- -term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19:41-7.
7. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome (AE-PCOS) society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5):2038-49.
8. Sathyapalan T, Atkin SL. Recent advances in cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(4): 575-83.
9. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012; 33(6):981-1030.
10. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010(19):4762-79.
11. Panidis D, Macut D, Tziomalos K et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2012 [PubMed]

12. Bargiota A, Kandarakis D. The effects of old, new emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012; 3(1):27-47.
13. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012; 97(1):28-38.
14. Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(10):814-9.
15. Arie WMY, Melo NR, Fonseca AM et al. Síndrome dos ovários policísticos e resistência à insulina. *Rev Ginecol Obstet* 2000; 11(1):2-14.
16. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM. Síndrome Metabólica; 2013. [acesso em 2015 Out 24]. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica>.
17. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(6):1093-9.
18. Forrester-Dumont K, Galescu O, Kolesnikov A et al. Hyperandrogenism does not influence metabolic parameters in adolescent girls with PCOS. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:434-830
19. Gambineri A, Repaci A, Patton L et al. Prominent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19(11):797-804.
20. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M et al. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12):4609-14.
21. Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(2):281-90.
22. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(4):1929-35.
23. Pontes AG, Rehme MFB, Martins AMVC et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas.

Rev Bras Ginecol Obstet. 2012; 34(2):74-9.

24. Rehme MFB, Pontes AG, Coreente JE et al. Contribuição do hiperandrogenismo para o desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos. Rev Bras Ginecol Obstet. 2013; 35(12):562-8.

25. Costa EC, Soares EMM, Lemos TMAM et al. Índices de obesidade central e fatores de risco cardiovascular na síndrome dos ovários policísticos. Arq Bras Cardiol. 2010; 94(5):633-8.

26. Pitanga FJG, Lessa I. Indicadores antropométricos de obesidade como discriminadores de risco coronariano elevado em mulheres. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum. 2006; 8(1):14-21.

27. de Sá JC, Costa EC, da Silva E et al. Analysis of heart rate variability in polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol, 2011; 27(6):443-7.

28. Azevedo MF, Costa EC, Oliveira AIN et al. Níveis pressóricos elevados em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: prevalência e fatores de risco associados. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011; 33(1):31-6.

29. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão: conceituação, epidemiologia e prevenção primária. Rev Bras Hipertens. 2010; 17:7-10.

30. Siklar Z, Berberoglu M, Çamtosun E et al. Diagnostic characteristics and metabolic risk factors of cases with polycystic ovary syndrome during adolescence. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015; 28(2):78-83.

31. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev. 2011; 33(6):981-1030.

32. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(1):48-53.

33. Moran LJ, Misso ML, Wild RA et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010; 16(4):347-63.

34. Wild RA, Rizzo M, Clifton S et al. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011; 95(3):1073-9.