



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências da Saúde  
Pós-Graduação em Cirurgia

AGOSTINHO DE SOUSA MACHADO JÚNIOR

**EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NO PERFIL  
HORMONAL DAS PORTADORAS DA SÍNDROME  
DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Recife/2016

AGOSTINHO DE SOUSA MACHADO JÚNIOR



## **EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NO PERFIL HORMONAL DAS PORTADORAS DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Tese de Doutorado apresentada à Banca examinadora do programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da UFPE para a obtenção do título de Doutor.

Orientador

**Prof. Dr. Josemberg M. Campos**

Orientador-Externo

**Prof. Dr. José Luiz de Figueiredo**

Recife/2016

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

M149e Machado Júnior, Agostinho de Sousa.  
Efeito da cirurgia bariátrica no perfil hormonal das portadoras da síndrome de ovários policísticos / Agostinho de Sousa Machado Júnior. – 2016.  
77 f.: il.; quad.; 30 cm.

Orientador: Josemberg Marins Campos.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-graduação em Cirurgia. Recife, 2016.

Inclui referências e anexos.

1. Cirurgia bariátrica. 2. Síndrome do ovário policístico. 3. Obesidade. 4. Infertilidade. 5. Insulina. I. Campos, Josemberg Marins (Orientador). II. Título.

617.91

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2017-254)

**EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NO PERFIL HORMONAL DAS PORTADORAS DA  
SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

**AGOSTINHO DE SOUSA MACHADO JÚNIOR**

**APROVADA EM: 23/12/2016**

**NÍVEL: DOUTORADO**

**ORIENTADOR INTERNO: Dr. JOSEMBERG MARINS CAMPOS**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**PROF. Dr. JOSEMBERG MARINS CAMPOS (PRESIDENTE) CCS/UFPE**

---

**PROF. Dr. ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERRAZ – CCS-UFPE**

---

**PROF. Dr. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA - CCS/UFPE**

---

**PROF. Dr. PETRUS DORNELAS CÂMARA - CCS/UFPE**

---

**PROF. Dr. HÉLIO FERNANDES COSTA - CCS/UFPE**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

**REITOR**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-REITOR**

Profa. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DIRETOR**

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

**DIRETOR SUPERINTENDENTE**

Dr. Frederico Jorge Ribeiro

**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**

**CHEFE**

Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA  
NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO**

**COORDENADOR**

Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

**VICE-COORDENADOR**

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

**CORPO DOCENTE**

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Euclides Dias Martins Filho

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. Flávio Kreimer

Profa. Flávia Cristina Morone Pinto

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Josemberg Marins Campos

Prof. Josimário João da Silva

Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho

Profa. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto

Prof. Thiago Freire Pinto Bezerra

**Dedico**

A quem agradeço a Deus, pelo seu amor

A quem me ensinou o valor da fé e da luta

A quem sempre me deu tudo e nunca cobrou nada

À minha amada *mãe*, estrela maior da minha vida.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre estar presente comigo; protegendo-me em todas as etapas da vida.

Aos meus pais, Vilna Franco de Sá e Agostinho Machado, meus ídolos e melhores amigos. À minha irmã, Ana Kariny Machado, que incentivou minha trajetória profissional, a despeito da saudade de casa.

À Pós-Graduação de Cirurgia da UFPE, representada pelo seu coordenador e vice-coordenador, Dr. Rodrigo Lira e Dr. Álvaro Ferraz, por terem permitido que desenvolvesse meu projeto.

Ao meu orientador, Dr. Josemberg Campos, pela constante cobrança e apoio: tens meu respeito e admiração. Ao meu co-orientador, Dr José Luiz de Figueiredo, pelas valiosas instruções acadêmicas.

Aos meus mestres, professores e preceptores; profissionais extraordinários e sempre disponíveis para ajudar e ensinar. Cada um foi importante e contribuiu ricamente em minha vida: sou muito grato a todos pelos ensinamentos.

Às minhas queridas amigas Márcia e Mércia Virgínio, Isabela Nogueira e Gláucia Luana, pelo auxílio no cumprimento do calendário acadêmico e apoio na execução da tese.

Ao caro estatístico, Alessandro Henrique, pela valiosa ajuda na análise dos resultados e aplicação dos testes estatísticos.

Às jovens pesquisadoras do grupo de iniciação científica Beatriz, Heloísa, M<sup>a</sup> Pricila e Patrícia, pela companhia e paciência durante boa parte desta trajetória. Parabéns pelo despertar científico.

À Thagridd Moraes, pela compreensão, incentivo e companheirismo em todas as etapas deste projeto.

Às pacientes, razão maior para a realização deste trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a concretização desse sonho acadêmico.

## RESUMO

**Introdução:** a obesidade está associada a distúrbios ginecológicos como a síndrome dos ovários policísticos. Pacientes obesas que tem essa síndrome apresentam maiores desordens endócrinas e maior dificuldade para perder peso. Dessas mulheres, muitas estão em idade fértil e são submetidas a cirurgia bariátrica. **Objetivos:** Avaliar o efeito da cirurgia bariátrica no perfil hormonal específico das obesas portadoras da síndrome dos ovários policísticos e a perda de peso. **Método:** foram incluídas 15 mulheres obesas com indicação de cirurgia bariátrica e portadoras de SOP, entre 18 – 45 anos. Foram realizadas as dosagens plasmáticas de estradiol, insulina de jejum, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) antes e três meses após cirurgia bariátrica. Além disso, foram calculados a relação LH/FSH e o índice de massa corpórea (IMC). **Resultados:** aumento dos níveis de estradiol com  $p$ -valor: 0,242, redução da insulina de jejum com  $p$ -valor: 0,029, inversão da razão LH/FSH com  $p$ -valor: 0,028 e redução do peso com  $p < 0,001$ . **Conclusão:** identificou-se alteração do perfil hormonal avaliado após a cirurgia bariátrica. Constata-se um ambiente orgânico mais estrogênico, com menor grau de hiperinsulinismo, normalização da relação LH/FSH e satisfatória perda de peso. Esse novo perfil hormonal e físico revela uma atenuação parcial das desordens endócrinas da síndrome dos ovários policísticos e redução do grau de obesidade.

**Palavras-Chave:** Cirurgia bariátrica. Síndrome do ovário policístico. Obesidade. Infertilidade. Insulina.

## ABSTRACT

**Background:** Obesity is associated with gynecological disorders such as polycystic ovary syndrome (PCOS). Obese women with PCOS most frequently experience endocrine disorders and difficulty losing weight. Many obese women of reproductive age and with PCOS undergo bariatric surgery. **Objectives:** To prospectively evaluate the hormonal profiles of women with PCOS treated in Recife, Pernambuco State, Brazil and the effects of bariatric surgery on their weight loss. **Study Design:** 15 patients with PCOS from 18 to 45 years of age with approved for bariatric surgery were included. Plasma estradiol (E2), fasting insulin, luteinizing hormone (LH), and follicle stimulating hormone (FSH) were measured prior to bariatric surgery and at the 3-month follow-up visit. The LH/FSH ratio and BMI of the study participants were also calculated. **Results:** Postoperative E2 levels were higher but the change was not significant ( $p=0.258$ ). Significant decreases were found in mean fasting insulin levels ( $p=0,01$ ) and in inverted LH/FSH ratios ( $p=0.08$ ), and weight loss occurred ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** Relevant changes in the hormone profile and significant changes in gonadotropic and insulin patterns were seen. In addition, there was satisfactory weight loss.

**Keywords:** Bariatric surgery. Polycystic Ovarian Syndrome. Obesity. Infertility. Insulin.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1</b>	Classificação da Obesidade	16
<b>Figura 1</b>	Ovários Policísticos	20
<b>Figura 2</b>	Receptor de Insulina	21
<b>Figura 3</b>	Fisiopatogenia da SOP	22
<b>Quadro 2</b>	Critérios diagnósticos da SOP e suas respectivas sociedades	23
<b>Quadro 3</b>	Principais manifestações da SOP	24
<b>Figura 4</b>	Escore de Ferriman-Gallwey – Critérios de Rotterdam	25
<b>Figura 5</b>	Acantose nigricans	26
<b>Quadro 4</b>	Artigos indexados nos bancos de dados nos últimos 10 anos relacionados ao tema abordado	29
<b>Quadro 5</b>	Variáveis do estudo	33
<b>Figura 6</b>	Boxplot e gráfico de média com intervalo de confiança para o marcador estradiol, no momento pré e pós cirúrgico	36
<b>Figura 7</b>	Boxplot e gráfico de média com intervalo de confiança para o marcador Insulina, no momento pré e pós cirúrgico	37
<b>Figura 8</b>	Boxplot e gráfico de média com intervalo de confiança para LH/FSH, no momento pré e pós cirúrgico	38
<b>Figura 9</b>	Boxplot e gráfico de média com intervalo de confiança para o marcador IMC, no momento pré e pós-cirúrgico	39

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AE-PCOS	– <i>The Androgen Excess and PCOS Society</i>
CB	– Cirurgia Bariátrica
CC	– Citrato de clomifeno
DCV	– Doenças Cardiovasculares
DGYR	– Derivação Gástrica em Y de <i>Roux</i>
DM	– <i>Diabetes Mellitus</i>
E2	– Estradiol
FSH	– Hormônio Folículo Estimulante
GnRH	– Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
HAC	– Hiperplasia Adrenal Congênita
HAS	– Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	– Hospital das Clínicas
HOMA	– Homeostasis Model Assesment
IASO/IOTF	– Associação Internacional para Estudo da Obesidade
IBGE	– Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	– Índice de Massa Corpórea
LH	– Hormônio Luteinizante
NIH	– <i>National Institute of Health</i>
OMS	– Organização Mundial de Saúde
RI	– Resistência Insulínica
S-DHEA	– Sulfato de Deidroepiandrosterona
SHBG	– Globulina ligadora dos Hormônios Esteroides
SM	– Síndrome metabólica
SOP	– Síndrome dos Ovários Policísticos
UFPE	– Universidade Federal de Pernambuco

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1	Apresentação do problema	13
1.2	Objetivos	14
1.2.1	Geral	14
1.2.2	Específicos	14
<b>2</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>15</b>
2.1	Obesidade	15
2.2	Síndrome do ovário policístico	19
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>31</b>
3.1	Casuística	31
3.1.1	Amostra	31
3.1.2	Seleção das pacientes	31
3.1.3	Desenho do estudo	32
3.1.4	Características das pacientes	32
3.2	Procedimentos	32
3.2.1	Procedimentos operacionais	32
3.2.2	Coleta de dados e análise estatística	33
3.2.3	Procedimentos éticos	34
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>40</b>
5.1	Obesidade	40
5.2	Obesidade e Síndrome do ovário policístico (SOP)	42
5.3	SOP, Cirurgia bariátrica e reprodução	44
5.4	Limitações do estudo	46
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>49</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICES</b>	<b>65</b>
	APÊNDICE A - Paper do trabalho	65
	<b>ANEXOS</b>	<b>73</b>

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos	73
ANEXO B - Planilha de dados Pareado	75
ANEXO C - Cálculo do tamanho da amostra	76
ANEXO D - Trabalho aprovado como tema livre no 11º Gastro Recife, outubro de 2016	77

# 1 INTRODUÇÃO



## 1.1 Apresentação do problema

A Organização Mundial de Saúde afirma que a obesidade é a epidemia do século XXI.<sup>1</sup> Atualmente, estima-se em torno de 700 milhões de adultos e 50 milhões de crianças com obesidade no mundo.<sup>2-5</sup> A obesidade é definida como o excesso de gordura corporal em relação à massa magra, sendo que existem evidências para a conexão entre obesidade e diversas comorbidades.<sup>6</sup>

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) tem sido reconhecida há vários anos como uma condição patológica, de fisiopatogenia controversa, que promove alterações metabólicas, endócrinas e reprodutivas, com implicações negativas à saúde.<sup>7</sup> Fatores ambientais, aliados às variações étnicas e raciais, justificam diferentes fenótipos da síndrome, bem como a variação na sua incidência em diversas populações.<sup>8</sup> O tratamento da SOP é amplo e variado e depende do perfil da paciente e do objetivo que se pretende alcançar.

O quadro de obesidade está associado em até 2/3 das portadoras de SOP e acaba piorando ainda mais as desordens endócrinas, o controle do peso e o quadro de infertilidade.<sup>7</sup> Mudanças higieno-dietéticas e atividade física têm baixo custo e podem ser recomendados inicialmente para qualquer paciente obesa.<sup>9</sup> Contudo, metade das obesas mórbidas não conseguem alcançar ou manter a perda de peso por meio apenas de condutas conservadoras.<sup>10</sup> Após o insucesso da terapia conservadora, a cirurgia bariátrica é o método mais eficaz no tratamento da obesidade, com perda e manutenção do peso a longo prazo.<sup>6</sup>

Apenas poucos estudos foram feitos, a maioria internacionais e retrospectivos, visando avaliar as repercussões da cirurgia bariátrica nas pacientes portadoras da síndrome de ovários policísticos. Desse modo, esta pesquisa justifica-se quando se propõe a estudar o efeito da cirurgia bariátrica nas mulheres obesas mórbidas portadoras de SOP.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Geral

- Avaliar o perfil hormonal das portadoras de SOP antes e após a cirurgia bariátrica de acordo com os níveis estrogênicos.

### 1.2.2 Específicos

- Avaliar os níveis de insulina
- Avaliar a relação LH/FSH
- Quantificar a perda de peso pelo índice de massa corpórea (IMC)

## 2 LITERATURA



### 2.1 Obesidade

O aumento da prevalência da obesidade em escala global vem causando preocupações crescentes da Organização Mundial da Saúde (OMS). A OMS afirma que a obesidade é a epidemia do século XXI.<sup>1</sup> Conforme a Associação Internacional para Estudo da Obesidade (IASO/IOTF), estima-se 2,3 bilhões de adultos com excesso de peso; destes, 700 milhões com obesidade.<sup>2,3</sup>

Segundo dados coletados na América do Norte, Europa Oriental, Oriente Médio, Ilhas do Pacífico, Austrália e China, as taxas de obesidade mundial triplicaram nos últimos trinta anos devido à população ter aumentado o consumo de alimentos de elevada densidade energética.<sup>4</sup> A incidência de obesidade duplicou entre as crianças nos Estados Unidos em um período de pouco mais de dez anos: entre crianças de idade escolar, cerca de 200 milhões estão acima do peso, sendo que 40 a 50 milhões são obesas.<sup>5</sup>

No Brasil, a obesidade já é a segunda doença nutricional mais prevalente e causa 80 mil mortes por ano no país.<sup>6</sup> Entre 2008 e 2009, a Pesquisa de Orçamentos Familiares realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde considerou as condições de obesidade, déficit e excesso de peso da população brasileira. A prevalência de déficit de peso foi de 2,7%. Por outro lado, 50% dos homens e 48% das mulheres apresentavam excesso de peso, sendo que desse percentual, 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres são obesos.<sup>11</sup>

Nota-se ainda que a obesidade é mais presente no cenário urbano do que no rural e sua distribuição assume um comportamento heterogêneo entre as diversas regiões brasileiras. O Sudeste assume a liderança do problema, tendo atingido a marca de 10 milhões de adultos com sobrepeso e três milhões e meio de obesos enquanto que no Nordeste, cinco milhões de pessoas estão acima do peso; isto é, 24% da população adulta.<sup>12</sup> O Nordeste segue a mesma tendência das demais regiões do país: a maior incidência de obesos é vista nas mulheres em detrimento aos homens.<sup>11-13</sup>

A obesidade é definida como o excesso de gordura corporal em relação à massa magra. A obesidade e o sobrepeso podem ser diagnosticados pelo índice de massa corpórea (IMC)

associado à medida da circunferência abdominal. O IMC tem uma excelente correlação com a gordura corporal, sendo uma medida prática e rápida. O IMC é calculado pela razão entre o peso (em quilogramas) e o quadrado da altura (em metros), e é expresso em  $\text{Kg/m}^2$ .<sup>6</sup> O IMC pode ser utilizado para identificar indivíduos com maior risco de morbimortalidade proporcional à gravidade da obesidade. A OMS utiliza o IMC para classificar a obesidade e o risco associado de doença (Quadro 1)<sup>2</sup>.

**Quadro 1.** Classificação da Obesidade<sup>2</sup>

IMC ( $\text{Kg/M}^2$ )	Classificação	Grau de Obesidade	Risco de doença
< 18,5	Magreza	0	Elevado
18,5 – 24,9	Normal	0	Normal
25 – 29,9	Sobrepeso	0	Pouco elevado
30 – 34,9	Obesidade leve	I	Elevado
35 – 39,9	Obesidade moderada	II	Muito elevado
> 40	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Todavia, o IMC não distingue massa gordurosa de massa magra e/ou gordura central de gordura periférica, e pode superestimar o grau de obesidade em pessoas musculosas.<sup>14</sup> Em adição à medida do IMC, a medida da circunferência abdominal deve ser realizada para avaliar a gordura visceral. Ela é mensurada no maior perímetro entre a última costela e a crista ilíaca. Em adultos, quando a medida for maior que 102cm em homens e 88cm em mulheres está associada a um maior risco cardiovascular.<sup>15</sup>

Estudos epidemiológicos fornecem evidências para a conexão entre a obesidade e as seguintes comorbidades:<sup>16</sup>

a) Insuficiência cardíaca: a obesidade por si só é responsável por 11% dos casos nos homens e 14% nas mulheres;

b) Hipertensão arterial: um aumento de 10 quilos no peso é associado a um aumento de 3 mmHg na pressão sistólica e 2,3 mmHg na pressão diastólica. A perda de peso é associada a um declínio da pressão arterial;

c) Coronariopatia: o grau de lesão aterosclerótica está associado proporcionalmente à obesidade;

d) Acidente Vascular cerebral;

e) *Diabetes mellitus* tipo 2: a duração da obesidade é o mais importante determinante para a instalação do diabetes tipo 2;

f) Esteatose hepática: pode ser visualizada por exames de imagem mas a biópsia hepática é o padrão ouro para o diagnóstico;

g) Distúrbio respiratório e apneia do sono: a obesidade é o fator de risco modificável mais importante nos distúrbios respiratórios do sono;

h) Artrose: um reconhecido fator de risco para a osteoartrite é a obesidade;

i) Dislipidemias;

j) Neoplasias: aproximadamente 10% de todas as mortes em não-fumantes estão relacionadas à obesidade;

h) Desordens endócrinas: além do diabetes, a obesidade está ligada a outras endocrinopatias como a SOP.

Em síntese, o indivíduo obeso tem um índice de morbimortalidade 12 vezes maior em relação aos indivíduos com peso normal.<sup>17-18</sup>

Ações que visem a prevenção da obesidade variam de acordo com a idade. Os fatores ambientais de risco são fortes e relacionados. Enquanto uma estimulação cognitiva fraca no ambiente doméstico favorece o desenvolvimento da obesidade, sabe-se que a informação e o nível educacional são fatores protetores.<sup>19</sup> Menor nível sócio-econômico está relacionado com o consumo inferior de frutas e verduras e uma maior ingestão de gordura saturada, gordura trans e açúcar.<sup>20</sup> Torna-se essencial políticas fiscais que estimulem o consumo de frutas e hortaliças, além de adequados espaços urbanos que incitem a prática de atividades físicas.<sup>21-23</sup>

Para o tratamento da obesidade, recomenda-se mudanças no estilo de vida como uma dieta mais adequada e prática regular de atividades físicas. Os pacientes devem ser submetidos à dieta hipossódica, hipocalórica e pobre em gorduras saturadas.<sup>24</sup> Diante do insucesso da abordagem não-farmacológica, o uso de fármacos antiobesidade está prioritariamente indicado.<sup>25</sup> Existem ainda outras opções conservadoras, como o balão intragástrico, o qual é introduzido por via endoscópica e permanece na bolsa estomacal por um período de até seis meses.<sup>27</sup>

Após o insucesso da terapia conservadora, a cirurgia bariátrica é o único método eficaz na perda e manutenção do peso a longo prazo<sup>28,29</sup>. Os casos de obesidade mórbida inserem-se hoje na esfera de atuação cirúrgica, com base na compreensão de que estão associados a maior frequência de comorbidades, a diminuição da expectativa de vida e ao fracasso dos tratamentos conservadores.

A cirurgia bariátrica está indicada, conforme a Resolução nº 1942/2010 do Conselho Federal de Medicina, nas seguintes situações:<sup>30</sup>

(1) Pacientes acima de 18 anos com IMC igual ou superior a 40 kg/m<sup>2</sup>;

(2) Pacientes com IMC igual ou superior a 35 km/m<sup>2</sup> com doenças associadas como *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronariana, osteoartrite, apneia do sono, hérnia de disco e outras.

As primeiras cirurgias realizadas para o tratamento da obesidade seguiram os estudos experimentais de Kremen, em 1954. Baseavam-se em reduzir a absorção alimentar pelo desvio de grande porção do intestino delgado, mantendo-se em função uma pequena porção do duodeno, 35 cm de jejuno e 10cm de íleo. Essas cirurgias, entretanto, produziram sérias sequelas funcionais devido a má-absorção e foram abandonadas após a década de 1970.<sup>31</sup>

A tendência predominante, que substituiu as derivações jejunoileais, iniciou-se com Manson e Ito, em 1967. As primeiras técnicas foram modelos primitivos de derivações gástricas (*bypass* gástrico), sendo que Manson contribuiu introduzindo a técnica de gastroplastia vertical com bandagem, a qual foi a mais utilizada na década de 1980.<sup>10</sup>

A partir de 1990, surgiram as diferentes modalidades de derivação gástrica em Y de Roux (DGYR). A DGYR consiste na formação de uma bolsa gástrica de no máximo 30 mL de capacidade a partir da secção do estômago e excluindo do trânsito de nutrientes todo o restante do estômago, duodeno e jejuno proximal. Uma alça jejunal isolada em “Y” é anastomosada à pequena bolsa; sendo o tamanho desta alça variável.<sup>32,33</sup> Dessa forma, na DGYR temos mecanismos de restrição mecânica, restrição funcional e disabsorção. Fobi e Capela acrescentaram um anel de silicone à saída da bolsa gástrica, aumentando o componente restritivo mecânico, tornando-se o método mais utilizado no Brasil.<sup>34</sup>

A partir de 2000, surgiram novas técnicas que ampliaram o leque de opções da cirurgia bariátrica. Existe uma categoria denominada derivação biliopancreática, que atua menos por limitar a ingestão de alimentos e mais por diminuir a absorção de nutrientes ingeridos: operação de Scopinaro e *duodenal switch*.<sup>35,36</sup> A cirurgia de Scopinaro representa uma gastrectomia parcial de cerca de 2/3 do órgão e de uma derivação biliopancreática a 50cm da válvula ileocecal. Já a *duodenal switch* é constituída por uma gastrectomia vertical e a referida derivação, sendo realizada uma anastomose próxima ao duodeno.

A *sleeve gastrectomy* ou gastrectomia vertical é conhecida como gastrectomia em forma de “manga”. Ela foi concebida, a princípio, como componente restritivo da *duodenal switch*. Trata-se da remoção da grande curvatura do estômago, de 4 a 6 cm do piloro até o ângulo esofagogástrico, deixando o reservatório com formato tubular e alongado de 150 - 200 ml. A gastrectomia vertical age por restrição mecânica moderada, já que transforma o estômago em

um tubo estreito, e por remover a região gástrica que mais produz grelina – conhecido como o hormônio da fome - diminuindo o apetite.<sup>37</sup>

Considerando os resultados cirúrgicos satisfatórios da cirurgia bariátrica no controle dos distúrbios metabólicos associados à obesidade, foi proposta uma nova aplicação para essas cirurgias já empregadas, surgindo assim a chamada cirurgia metabólica. Pacientes com obesidade leve estão sendo submetidos a cirurgia metabólica, com o propósito de comprovar a eficácia desse método cirúrgico no controle do diabetes.<sup>38-40</sup>

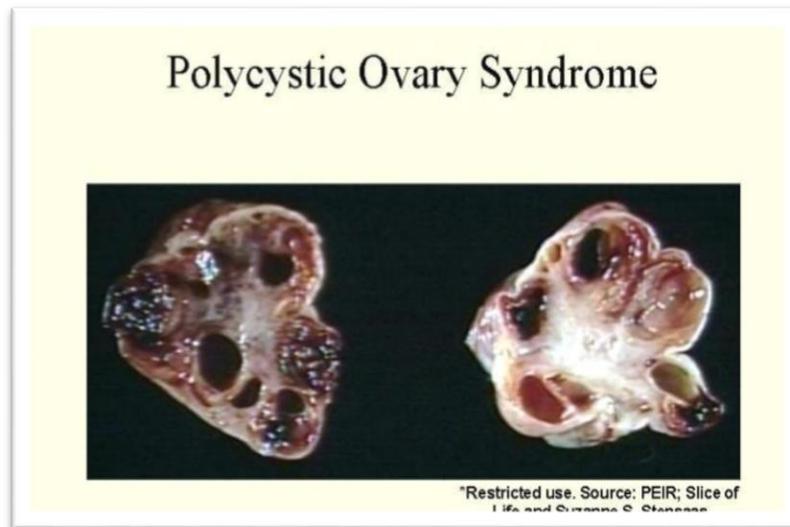
A melhora do *diabetes* com a cirurgia metabólica está relacionada com a modulação da produção de hormônios gastrintestinais que desempenham funções relevantes na produção de insulina. No HC - UFPE está sendo desenvolvido um ensaio clínico com pacientes com di 2 há menos de 10 anos, em uso de hipoglicemiante oral ou insulina há menos de 8 anos, e portadores de obesidade leve. Um grupo vai ser submetido à cirurgia metabólica enquanto o outro será mantido com medicamentos. Resultados preliminares serão publicados em breve.

## 2.2 Síndrome do Ovário Policístico

Ovários policísticos ou ovários "esclerocísticos" foram reconhecidos no final do século XIX, mas primariamente associados a dor pélvica e metrorragia.<sup>41</sup> No início do século XX, prevaleciam as hipóteses de que essa condição ovariana era decorrente de infecções, congestão por torção parcial ou aumento da pressão do fluxo sanguíneo ovariano ou ainda decorrente de anormalidades da nutrição ovariana.<sup>42</sup>

Em 1935, os ginecologistas Stein e Leventhal descreveram sete pacientes, das quais quatro tinham quadro de obesidade, amenorreia secundária e hirsutismo. Todas elas foram submetidas à ressecção ovariana bilateral em cunha, retirando cerca de 50 -75% de volume ovariano. Como resultado, eles observaram o retorno da regularidade menstrual nos sete casos e a ocorrência de gravidez em dois deles.<sup>43</sup>

Estudo histológico detalhado do "ovário de Stein-Leventhal" revela que o tecido ovariano apresentava duas vezes mais o número de folículos em desenvolvimento incompleto e em atresia; além da cápsula e estroma ovariano mais espessados em comparação aos ovários normais. Eles sugeriram, à época, que os ovários policísticos podiam ser resultado de uma estimulação hormonal anômala sobre a adenohipófise.<sup>44</sup> Nas duas últimas décadas do século XX, novos estudiosos raciocinaram também que aquele tecido ovariano anormalmente espessado dificultaria ou mesmo impediria o crescimento folicular até a superfície ovariana e posterior rompimento na forma de ovulação.<sup>45</sup>



**Figura 1.** Ovários Policísticos

Nos dias atuais, a etiopatofisiologia da SOP ainda continua sendo um enigma para ginecologistas e endocrinologistas do mundo inteiro. Em contraste com a fisiológica oscilação hormonal do ciclo neuroendócrino, 65 - 75% das portadoras de SOP exibem um padrão anormal de secreção de gonadotrofinas. Esse padrão de secreção gonadotrófica varia pouco ao longo do ciclo, diferentemente de um ciclo mais oscilante em mulheres sem a síndrome. Estudos subsequentes, utilizando um traçador radiofármaco, revelaram que há uma excessiva atividade do LH em portadoras de SOP e consequências negativas à saúde a longo prazo.<sup>46-48</sup>

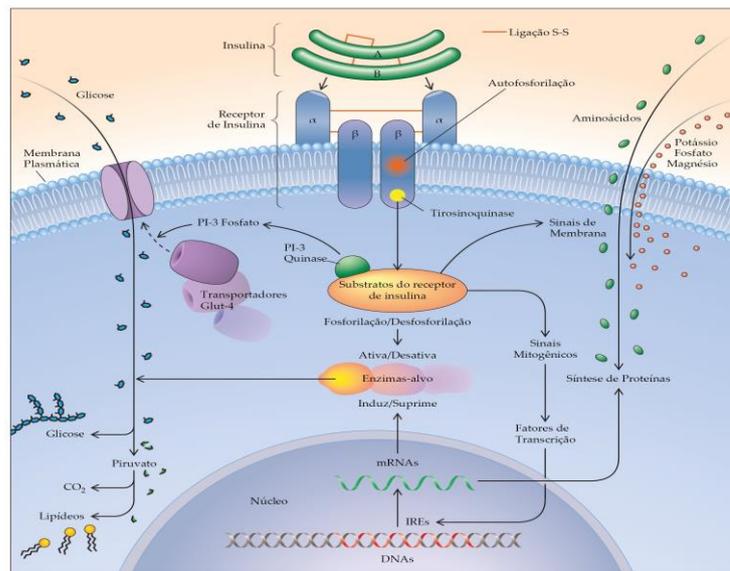
Sabe-se que, quando comparadas com as mulheres de ciclo normal, 75% das portadoras de SOP exibem maior concentração plasmática de hormônio luteinizante (LH), níveis normais ou menores do hormônio folículo estimulante (FSH) e apresentam aumento da relação LH/FSH. O aumento da relação LH/FSH ocorre devido ao aumento idiopático da frequência de pulsos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e uma preferencial síntese de LH em detrimento ao FSH. A resposta do LH a um certo estímulo exógeno de GnRH parece ser maior nas portadoras de SOP. Bioimuno ensaios em mulheres portadoras de SOP revelaram a presença de isoformas mais alcalinas de LH, as quais exibem uma bioatividade marcadamente maior.<sup>49-</sup>

57

Com relação aos esteroides sexuais, há elevação sérica de androstenediona, sulfato de deidroepiandrostenediona (S-DHEA), testosterona e 17OH-progesterona. Os androgênios parecem contribuir com o padrão anormal da secreção de gonadotrofinas: estudos indicaram que a exposição a concentrações crescentes de androgênios afetou o pulso gerador de GnRH e predispôs ao aumento da secreção de LH. Já a estrona encontra-se pouco aumentada,

provavelmente em virtude da maior conversão periférica proveniente da androstenediona, enquanto os níveis de estradiol (E2) costumam ser baixos, numa faixa correspondente a fase folicular inicial, reflexo do restrito desenvolvimento folicular.<sup>58-60</sup>

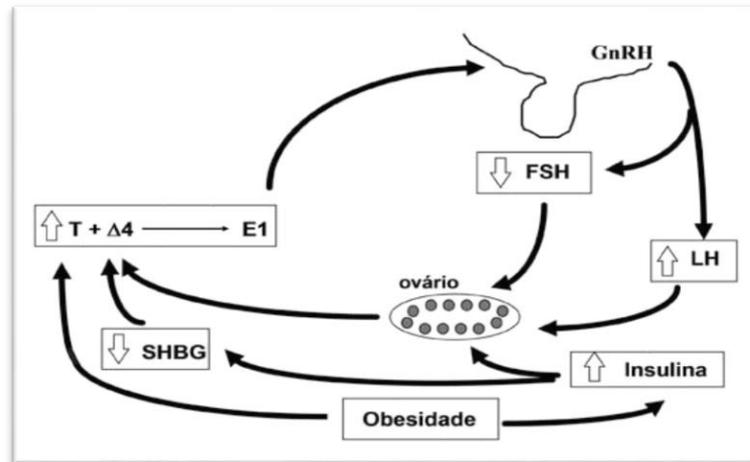
Já se reconhece a participação da resistência insulínica (RI) na fisiopatogênese de muitas condições clínicas, sendo que ela pode decorrer de auto-anticorpos contra o receptor de insulina, mutações nos receptores de insulina ou ainda estados de lipodistrofia. A insulina é um hormônio glicoproteico que não ultrapassa a membrana celular. Ela atua através de um receptor na membrana, que ativa uma série de enzimas – atuação em cascata. Esse receptor, que em condições normais possui a tirosina em sua estrutura, tem a capacidade de autofosforilação e a partir daí são gerados substratos proteicos. Essas proteínas interagem com a enzima fosfatidilinositol-3-kinase, gerando o fosfatidilinositol, molécula que desempenha importante papel na translocação da glicose para o interior da célula (Figura 2).<sup>61-64</sup>



**Figura 2.** Receptor de Insulina

No caso da SOP, o receptor de insulina possui a serina, ao invés da tirosina, em sua estrutura e isso se traduz numa via de ativação mais demorada do receptor e menor incorporação da glicose pela célula. Além disso, a fosforilação da serina provoca uma maior produção de ácidos graxos livres, os quais, já cientificamente comprovados, levam à RI.<sup>65</sup> A real importância da RI e da hiperinsulinemia compensatória na fisiopatogênese da SOP foi descrita inicialmente em 1980, demonstrando significativa correlação entre os níveis basais de insulina plasmática, androstenediona e testosterona após sobrecarga de ingestão de glicose. Essa hiperinsulinemia reflexa causaria o hiperandrogenismo na mulher com SOP de duas maneiras: estimulando diretamente a produção de androgênios pelas células ovarianas da teca e inibindo a produção

hepática da globulina ligadora dos hormônios esteroides (SHBG), o que acaba aumentando a fração livre de androgênios circulantes no plasma (Figura 3).<sup>66-70</sup>



**Figura 3.** Fisiopatogenia da SOP (<http://www.moreirajr.com.br>)

A insulina estimula a produção de androgênios nas células ovarianas tecais *in vitro*. As células da teca de mulheres com SOP exibem um aumento da sensibilidade à insulina, comparadas àquelas de mulheres sem a síndrome. Níveis de insulina ainda que tidos como fisiológicos podem estimular a produção de androgênios em mulheres com SOP, enquanto, que sem a SOP, as células tecais exigiriam níveis muito maiores de insulina. Assim, tanto a insulina quanto o LH mais biologicamente ativo nessas pacientes atuam de modo sinérgico estimulando a maior produção androgênica.<sup>70-73</sup>

Altas concentrações de insulina também inibem a produção hepática de SHBG, aumentando a fração livre de androgênios circulantes. O resultado de todos esses efeitos promovidos pela insulina causa um *status* de hiperandrogenismo, o qual interfere no desenvolvimento folicular e provoca quadro de anovulação. Adicionalmente, se houver quadro de obesidade associado, há liberação de leptina e adiponectina pelo tecido adiposo, maior produção de insulina e, conseqüentemente, maior interferência na função ovulatória. Ainda não ficou claro o que causaria o aumento da RI nas mulheres com SOP: o mais provável é acreditar em causa multifatorial, com uma complexa desordem poligênica.<sup>7,74-77</sup>

Por fim, existe ainda elevação do colesterol total, triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade e diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade e apoproteína A-I. De acordo com relatos, a alteração lipídica mais característica é a diminuição dos níveis da lipoproteína de alta densidade. Outra alteração bioquímica é a elevação dos níveis circulantes de inibidor do ativador do plasminogênio, o que acarreta diminuição da fibrinólise.<sup>78-79</sup>

Quanto ao diagnóstico de SOP, em 2003, na cidade de Rotterdam - Holanda, houve uma reunião entre a European Society of Human Reproduction and Embriology e a American Society for Reproductive Medicine sendo definido, consensualmente, os critérios diagnósticos de SOP. As mulheres afetadas devem ter pelo menos dois dos três seguintes critérios: oligo-anovulação, hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial) ou ovários aumentados de volume ou de aspecto polimicrocísticos revelados à ecografia.<sup>80</sup>

É necessário a exclusão de outras patologias como hiperplasia adrenal congênita (HAC), hiperprolactinemia, Síndrome de Cushing e tumores secretores de androgênios que podem provocar anovulação e/ou excesso de androgênios. Outras organizações científicas como a NIH (*National Institute of Health*) e a The Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) adotam seus próprios critérios, mas estes são semelhantes aos definidos em Rotterdam.<sup>81</sup>

**Quadro 2.** Critérios diagnósticos da SOP e suas respectivas sociedades

<p><b>Rotterdam: pelo menos dois dos seguintes critérios</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Oligo-ovulação ou anovulação</li> <li>2- Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo</li> <li>3- Ovários policísticos</li> </ol>
<p><b>NIH (1990): apresentar os seguintes critérios</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Oligo-ovulação</li> <li>2- Hiperandrogenismo/Hiperandrogenemia (excluindo outras causas)</li> <li>3- OUTROS CRITÉRIOS: relação LH/FSH aumentada, resistência à insulina</li> </ol>
<p><b>AE-PCOS (2009): apresentar os seguintes critérios</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Disfunção ovariana: oligo-ovulação ou ovários policísticos</li> <li>2- Hiperandrogenismo/Hiperandrogenemia</li> <li>3- Excluir outras causas de excesso de androgênios</li> </ol>

A evidência bioquímica de hiperandrogenemia é baseada no achado de elevados níveis plasmáticos de androgênios. A testosterona é o mais importante androgênio produzido pelo ovário e a dosagem de sua fração livre é a base para o diagnóstico de hiperandrogenemia. Outros androgênios que podem estar elevados nas portadoras de SOP incluem S-DHEA, DHEA e androstenediona.<sup>7</sup>

A avaliação desses marcadores androgênicos exige cautela. A dosagem da fração livre da testosterona apresenta algumas limitações técnicas, utilizando equações complexas e

envolvendo em seu cálculo valores da concentração total de testosterona, albumina e SHBG. A androstenediona sérica só está aumentada em 20% dos casos, assim como os níveis de DHEA na maioria das vezes estão relativamente baixo. Já em relação ao S-DHEA, este é um marcador tradicional para revelar o excesso de androgênio produzido por disfunções da adrenal.<sup>82-85</sup>

O ovário policístico exhibe volume estromal aumentado e maior número de folículos. É necessário a presença de 12 ou mais folículos de 3-9 mm de diâmetro ou ainda um volume ovariano acima de 10 ml. Contudo, em 20% das mulheres com ciclos menstruais regulares pode ser identificada imagem de ovários polimicrocísticos.<sup>86-88</sup>

As queixas das portadoras de SOP têm origem a partir de diversos distúrbios endócrinos. Em uma amostra não-selecionada de 400 mulheres com idade reprodutiva, o diagnóstico da SOP foi confirmado em 6,6% do total de casos, 8% das mulheres com disfunção menstrual, em 67% daquelas com hirsutismo e em 86% das que apresentavam hirsutismo e distúrbios menstruais. Classicamente, os sintomas começam a se tornar mais evidentes alguns anos após a puberdade. Na forma clássica, o distúrbio pode ser caracterizado por menstruação anormal a partir da puberdade, com acne e hirsutismo na adolescência. Também pode surgir na vida adulta, concomitante à obesidade, provavelmente porque a obesidade é acompanhada por hiperinsulinemia crescente.<sup>89-91</sup>

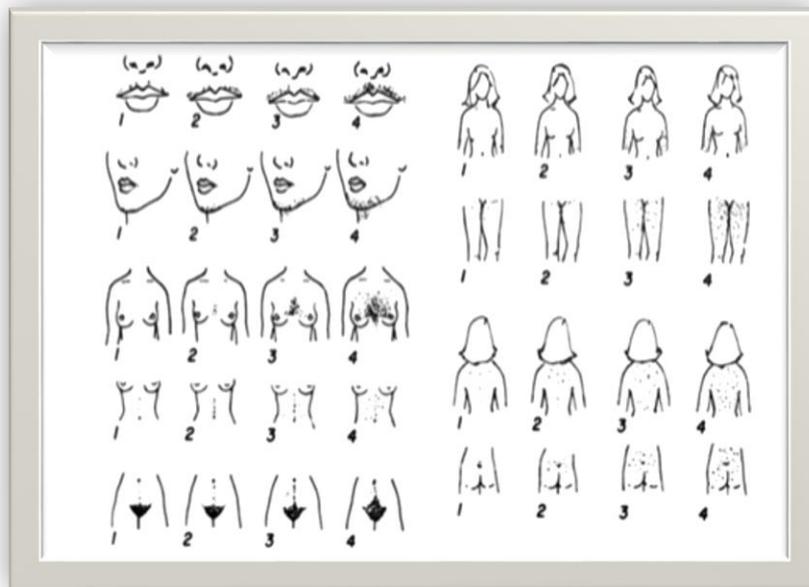
**Quadro 3.** Principais manifestações clínicas da SOP

<b>Manifestação</b>	<b>Frequência</b>
Obesidade	30 – 75%
Hirsutismo	34 – 69%
Acne	9 -25%
Oligo-amenorreia	29 - 51%
Infertilidade	29 – 74%

Ciclos menstruais regulares normalmente refletem uma função ovulatória normal. Quando há variações do intervalo normal entre as menstruações, para mais ou para menos, essa alteração indica disfunção ovulatória. Ciclos menstruais ocorrendo a intervalos regulares sugerem fortemente que está havendo ovulação. Cerca de 70% - 85% das mulheres com SOP apresentam irregularidade menstrual. Os distúrbios menstruais mais comuns na SOP são oligomenorreia e amenorreia secundária; podendo alternar com sangramento menstrual

abundante. Há evidências de que pacientes com SOP possam desenvolver ciclos regulares à medida que o tempo passa.<sup>92-94</sup>

O hiperandrogenismo, classicamente, se manifesta na forma de hirsutismo, acne e alopecia. A SOP é responsável por 70-80% dos casos de hirsutismo. O hirsutismo é caracterizado como a presença de pelos terminais escuros e ásperos distribuídos em áreas do corpo de padrão masculino. O escore de Ferriman-Gallwey é a ferramenta diagnóstica utilizada para medir o grau de hirsutismo. Nos Estados Unidos, o hirsutismo ocorre em cerca de 70% das pacientes com SOP e no Japão em apenas 10-20% das pacientes com a síndrome. Uma provável explicação para essa discrepância são as diferenças genéticas na atividade cutânea da 5-alfa-redutase.<sup>95-101</sup>



**Figura 4.** Escore de Ferriman-Gallwey – Critérios de Rotterdam

A acne é também outra manifestação típica do hiperandrogenismo e assim como o hirsutismo, sua prevalência varia conforme a etnia. A prevalência da acne em mulheres com SOP também varia conforme a idade, sendo presente em 20% nas pacientes abaixo dos 20 anos, 15% entre 20-30 anos e 10% acima dos 30 anos. Outrossim, a alopecia androgênica, descrita como a perda de cabelos do couro cabeludo, ocorre em 5% das portadoras de SOP. Tipicamente a perda de cabelo ocorre no vértice da cabeça, mas não envolve a linha frontal.<sup>101-103</sup>

A acantose *nigricans* caracterizada por manchas escuras e aveludadas localizadas nas áreas de flexão do corpo (pescoço, axilas, dobra abaixo dos seios, região inguinal), pode ser interpretada como um marcador cutâneo da RI. A síndrome HAIR-AN consiste no hiperandrogenismo, resistência insulínica e acantose nigricans. Estas pacientes habitualmente

têm altos níveis de testosterona (acima de 150 ng/dL), níveis de insulina em jejum aumentados (acima de 20 mUI/ml) e resposta sérica à administração de 75g de glicose superiores a 300 mUI/ml.<sup>104-105</sup>



**Figura 5.** Acanthose nigricans (Am J Ob Gynec, 1983)

A infertilidade e a subfertilidade são queixas comuns em mulheres com SOP. A dificuldade para engravidar costuma ser resultado de ciclos anovulatórios. Em mulheres com infertilidade secundária à anovulação, a SOP é a causa em 80 a 90% dos casos. Quando o problema da infertilidade é superado, a associação SOP/obesidade favorece complicações gestacionais e neonatais: verificou-se risco duas a três vezes maior de diabetes gestacional, síndromes hipertensivas como pré-eclâmpsia, nascimento prematuro e óbito perinatal; sem relação com gestações multifetais.<sup>106-109</sup>

Por fim, anovulação crônica, obesidade e hiperinsulinemia estão associados com maior risco para câncer de endométrio. Presumivelmente, o mecanismo envolvido é a contínua e excessiva estimulação estrogênica sobre a camada endometrial, sem a contraposição progestogênica, favorecendo padrões anormais de crescimento celular. Hiperplasia endometrial e até neoplasia endometrial podem ser encontrados em mulheres portadoras de SOP ainda na 4ª década de vida.<sup>110-112</sup>

A escolha do tipo de tratamento da SOP depende dos objetivos da paciente e da gravidade da disfunção endócrina. Assim, o tratamento das mulheres anovulatórias que desejam engravidar deve ser bem diferente daquele das adolescentes com irregularidade menstrual, hirsutismo e acne. As pacientes buscam tratamento em razão de uma queixa singular e

normalmente procuram dermatologistas, nutricionistas e esteticistas, antes de consultar o ginecologista.

A associação entre obesidade, tolerância diminuída à glicose, anormalidades menstruais e infertilidade em portadoras de SOP revela a importância da mudança do estilo de vida nessas pacientes. Ainda não está definido qual a dieta ideal para melhorar a sensibilidade insulínica: dietas ricas em proteínas parecem reduzir a secreção insulínica. Pelo menos 50% das portadoras de SOP são obesas e uma perda de peso, ainda que modesta (10% do peso corporal), pode ajudar na restauração dos ciclos ovulatórios e padrão menstrual regular.<sup>113-116</sup>

Contraceptivos hormonais estroprogestativo, representam a opção preferencial para a correção dos distúrbios menstrais na SOP. É imprescindível na escolha do anticoncepcional que o componente progestogênico tenha atividade antiandrogênica. A associação de etinilestradiol com ciproterona (na dose de 35 mcg/dia e 2 mg/dia, respectivamente) é uma opção eficaz na maioria dos casos. A metformina, um agente sensibilizador insulínico, vem ganhando espaço como alternativa terapêutica a fim de restaurar a regularidade menstrual em mulheres com SOP. Todavia, os resultados são muito variados e requerem de quatro a seis meses de tratamento com essa droga.<sup>117-122</sup>

O hirsutismo é outra manifestação clínica que pode ser combatida com o uso de contraceptivos estro-progestativos uma vez que eles suprimem os produção androgênica ovariana LH-dependente e estimulam a secreção hepática de SHBG. Alguns autores têm questionado a real eficácia e segurança desse tratamento uma vez que há apenas uma discreta melhora da RI. Antiandrogênicos isolados são efetivos mas normalmente os resultados são superiores quando associados aos contraceptivos. Entre as droga antiandrogênicas mais usadas estão espirolactona, acetato de ciproterona e flutamida.<sup>123-127</sup>

Se há interesse em engravidar, o citrato de clomifeno (CC) otimiza a taxa de ovulação. As taxas de gravidez acumulativas do tratamento do CC são da ordem de 50% após três meses de tratamento e de, aproximadamente, 75% após 6 meses de terapia. A dose inicial varia de 25-50 mg/dia por 5 dias. Em caso de falta de resposta, a dose pode ser aumentada para 100 mg/dia, podendo-se chegar a 200 mg/dia para que seja confirmado insucesso terapêutico. A resposta ao CC pode ser hiporresponsiva em até 20% das pacientes, principalmente quando há quadro de obesidade e/ou forte hiperandrogenismo associado.<sup>128</sup>

O tratamento com a metformina pode aumentar a taxa de ovulação em algumas mulheres com SOP. Uma meta-análise de 2003 concluiu que o tratamento com a metformina era tão eficaz quanto o clomifeno na indução da ovulação. Subseqüentes estudos comparando as drogas isoladamente ou quando combinadas, demonstraram que o CC é superior a metformina e que o

tratamento combinado não oferecia benefícios adicionais. Por fim, nova meta-análise realizada em 2008 revelou que a associação de CC e metformina comparada ao uso isolado do CC, apresentou maiores taxas de ovulação e gravidez somente nos casos de hiperandrogenismo intenso. Em síntese, o CC isolado é considerado a terapia de primeira linha para a indução da ovulação, sendo que a terapia conjunta é válida naqueles casos resistentes ao CC antes do tratamento com *drilling* ovariano ou gonadotrofinas.<sup>129-132</sup>

O *drilling* ovariano, isto é, a perfuro-cauterização da cápsula ovariana, foi uma das formas de tratamento mais utilizadas no século XX. Entretanto, por ser um método de considerável risco cirúrgico, com taxas de aderências pós-operatórias acima de 20%, atualmente, ele se limita àquelas pacientes resistentes ao uso do citrato de clomifeno. A indução da ovulação com gonadotrofinas é muito efetiva. Contudo, esse tipo de tratamento deve ser bem discutido e indicado devido ao risco intrínseco de gestação múltipla; além de ser necessário monitorização rigorosa a fim de evitar a temerária síndrome de hiperestimulação ovariana.<sup>133-136</sup>

Outras opções terapêuticas mais recentes incluem o uso da octreotida, um análogo somatostatínico de ação prolongada, que foi superior ao placebo em melhorar o quadro de hiperandrogenismo e facilitar a indução da ovulação. A eflornitina, inibidor da enzima ornitina descarboxilase, pode ser empregada para o tratamento do hirsutismo facial. Quando usada em associação com outros tratamentos para a remoção de pelos, como a terapia a laser, melhores resultados são obtidos.<sup>137-138</sup>

Atualmente, a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica são mulheres; muitas das quais estão em idade fértil e podem ser portadoras de SOP. Na literatura, têm-se poucos estudos com pacientes obesas portadoras de SOP que se submeteram à CB. Abaixo, segue tabela de autores, com artigos indexados nos bancos de dados em ciências da saúde nos últimos 10 anos, sintetizando o que já foi referido por outros pesquisadores em relação ao assunto abordado. Os descritores utilizados foram: *cirurgia bariátrica, obesidade, síndrome de ovários policísticos, infertilidade*. Em atenção, poucos estudos brasileiros foram encontrados especificamente sobre o tema.

**Quadro 4.** Artigos indexados nos bancos de dados nos últimos 10 anos relacionados ao tema abordado.

Autores	Ano	Conclusão
Skubelny et al. <sup>139</sup>	2016	A cirurgia bariátrica é efetiva em atenuar o quadro de SOP e suas manifestações clínicas em mulheres obesas mórbidas.
Spritzer et al. <sup>140</sup>	2015	O manejo dos aspectos reprodutivos na SOP precisam ser bem estudados, de acordo com as particularidades de cada paciente.
Messinis et al. <sup>141</sup>	2015	Quase 50% das mulheres com SOP são obesas. A obesidade em portadoras de SOP afeta a reprodução e parece que o aumento do LH e da resistência insulínica são as principais causas. A obesidade pode afetar os resultados dos tratamento de infertilidade em mulheres com SOP. A cirurgia bariátrica nas obesas portadoras de SOP parece ser uma boa opção mas requer melhor avaliação.
Eid GM et al. <sup>142</sup>	2014	Foram dosados os níveis plasmáticos de testosterona, FSH, LH, insulina e glicemia de jejum de 14 mulheres submetidas à DGYR após 3 meses e um ano de cirurgia. A testosterona foi usada como principal marcador hormonal e não houve significância estatística.
Malik et al. <sup>143</sup>	2012	A cirurgia bariátrica (CB) pode ser efetiva na perda de peso e restabelecimento do funcionamento normal do eixo pituitário e melhora nas taxas de gestação. Ultimamente a CB vem sendo considerada como parte do tratamento nas mulheres obesas portadoras de SOP
Escobar-Morrales et al. <sup>144</sup>	2012	A escolha da cirurgia bariátrica como parte do tratamento pode ser útil tanto para combater a obesidade como para facilitar o desejo reprodutivo futuro. Os riscos associados ao procedimento devem ser avaliados com cautela.
Costello et al. <sup>145</sup>	2012	O manejo cirúrgico da SOP é utilizado desde 1930 com a ressecção em cunha. Outra linha de tratamento é a laparoscopia com <i>dreeling</i> ovariano. A cirurgia bariátrica poderia ser uma nova opção do manejo cirúrgico dessas obesas portadoras de SOP desde que houvesse também indicação para tratamento cirúrgico da obesidade. O tratamento cirúrgico dessas pacientes poderia melhorar as respostas do tratamento de infertilidade, inclusive daquelas que se submetem à reprodução assistida.
Konstantinos et al. <sup>146</sup>	2012	Existe evidência indireta entre a síndrome metabólica e o eixo reprodutivo: quando tratados os parâmetros de um, o outro melhora. Essas intervenções terapêuticas incluem modificações no estilo de vida, agentes farmacológicos e procedimentos. A elucidação do complexo mecanismo entre a síndrome metabólica e o eixo reprodutivo ainda trará melhorias clínicas e terapêutica para ambas entidades.
Emily et al. <sup>147</sup>	2012	Existem muitos componentes da obesidade que podem afetar as etapas do processo reprodutivo levando a resultados adversos. A perda de peso promove melhora na ovulação e aumenta as taxas de gravidez. Por outro lado, o fenótipo da obesidade é variável e apenas medir o grau da obesidade não é suficiente para prever o prognóstico reprodutivo desses fenótipos.

<b>Legro et al.<sup>148</sup></b>	2012	A função reprodutiva após a cirurgia bariátrica é caracterizada por uma fase folicular curta e aumento da função sexual feminina.
<b>Zera et al.<sup>149</sup></b>	2011	Embora o rastreamento da obesidade não tenha sido tão bem estudado nas mulheres em idade fértil, existem várias razões para se priorizar o seguimento deste público. Mulheres na menacme com obesidade tem risco aumentado para infertilidade, abortamento e outros resultados gestacionais adversos.
<b>Gosman et al.<sup>150</sup></b>	2010	Mulheres submetidas à cirurgia bariátrica precisam de seguimento médico incluindo a escolha do método contraceptivo e o aconselhamento pré-concepcional.
<b>Oliveira et al.<sup>151</sup></b>	2010	Obesidade e sobrepeso diminuem a fertilidade feminina e pioram o desfecho obstétrico. Dados da literatura ainda são limitados, sendo necessários estudos prospectivos envolvendo maior número de pacientes e com maior tempo de seguimento.
<b>Scholtz et al.<sup>152</sup></b>	2010	A infertilidade é uma das principais razões pelas quais as mulheres obesas consideram a cirurgia bariátrica como uma arma para melhorar sua saúde geral e as chances de conceber. Ao considerar esta escolha, o equilíbrio entre os benefícios e riscos da cirurgia devem ser bem pesados.
<b>Shah et al.<sup>153</sup></b>	2010	A perda de peso está associada com uma melhora significativa em muitos parâmetros da função reprodutora. São necessárias mais pesquisas sobre o impacto específico de perda de peso cirúrgica nas chances de gravidez bem como o momento ideal para a gravidez após a cirurgia bariátrica.
<b>Zaher et al.<sup>154</sup></b>	2009	A crescente popularidade da cirurgia bariátrica em mulheres em idade reprodutiva exige uma maior sensibilização crítica-científica do seu impacto na reprodução feminina.
<b>Metwally et al.<sup>155</sup></b>	2008	Qual o mecanismo exato pelo qual a obesidade prejudica a fertilidade? Até que ponto ela sozinha ou associada a SOP passa a ser um risco a mais para resultados reprodutivos adversos?

## 3 MÉTODOS



### 3.1 Casuística

#### 3.1.1 Amostra

Para o cálculo da amostra foi utilizada a equação de estimação de tamanho amostral para estudo de médias pareadas dada por <sup>156</sup>

$$n = \frac{(2 \cdot \sigma_d^2) \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

Em que,

$Z_{\alpha/2}$  é o quantil da normal padrão para determinada confiança (1,96 para a confiança de 95%);

$Z_{1-\beta}$  é o quantil da normal padrão para determinado poder do teste (1,04 para o poder de 85%);

$\Delta$  é a diferença da média da medida avaliada (Estradiol) entre o momento pré e pós obtida através de uma amostra piloto da população (foi encontrado o valor 8,38 mg/dL)

$\sigma_d^2$  é a variância da diferença da medida nos momentos pré e pós tratamento obtida de uma amostra piloto da população (54,627 mg/dL)

Considerando o nível de confiança de 95% o poder do teste de 85% e os valores encontrados na amostra piloto para a variância e o delta, o número mínimo necessário para ser realizada a pesquisa é de 14 observações.

Em nosso estudo foram 15 mulheres com indicação de cirurgia bariátrica, portadoras de SOP, atendidas e acompanhadas no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/EBSERH-UFPE) Prof. Romero Marques, no período de 05 de março a 31 de outubro de 2016.

#### 3.1.2 Seleção dos pacientes

Os pacientes incluídas apresentaram as seguintes características:

- Mulheres obesas com IMC entre 35 e 55 Kg/m<sup>2</sup> com indicação médica de cirurgia bariátrica;
- Idade entre 18 – 45 anos;

- Mulheres com os critérios diagnósticos de Rotterdam para a síndrome de ovários policísticos.

Os pacientes excluídos apresentaram a seguintes características:

- Gravidez;
- Hiperprolactinemia;
- Síndrome de Cushing;
- Pacientes que fizeram uso de hormônios exógenos;
- Hipotireoidismo;
- Falência ovariana precoce;
- Não realização dos exames ou seguimento pós-cirúrgico fora do prazo estabelecido do estudo

### 3.1.3 Desenho do estudo

- Série de casos;
- Intervenção;
- As pacientes do estudo foram o controle delas mesmas haja vista serem comparadas em dois momentos temporais distintos.

### 3.1.4 Características dos pacientes

- Gênero: mulheres;
- Idade: Média: 34, 5 anos;

## 3.2 Procedimentos

### 3.2.1. Procedimentos operacionais

O serviço de Cirurgia Geral do HC-UFPE é referência no atendimento e tratamento de pacientes com obesidade. Após seguimento e avaliação individual em regime ambulatorial, são identificados os pacientes com indicação de cirurgia bariátrica. A partir desse momento, os pacientes são cadastrados na agenda cirúrgica do serviço e são solicitados exames laboratoriais da rotina pré-operatória e consulta de retorno.

Após respeitados os critérios de inclusão, foram acrescentados à rotina pré-operatória laboratorial, os marcadores plasmáticos estradiol, insulina, LH e FSH. As pacientes seguiam a

programação cirúrgica acordada com o seu médico assistente e então eram submetidas a cirurgia bariátrica, a qual podia ser do tipo DGYR ou “*Sleeve*”, de acordo com a experiência e decisão técnica do cirurgião. No geral, a proporção foi de 1:1 entre essas duas técnicas.

Após a realização do procedimento, as pacientes seguiam a rotina pós-operatória habitual, a qual incluía uma reavaliação com três meses de pós-operatório, momento esse onde eram colhidos novos exames. Em relação ao ciclo menstrual, orientava-se a coleta, durante a fase proliferativa inicial, normalmente no 3<sup>o</sup> dia do ciclo. Foram calculados o valor da razão LH/FSH e IMC antes e após o procedimento.

As pacientes que inicialmente foram inclusas mas que durante as consultas de retorno eram identificados alterações laboratoriais compatíveis com os critérios de exclusão ou ainda aquelas que não retornavam com todos os exames solicitados ou os tinha realizado fora do prazo acordado não continuavam no estudo.

## Variáveis da pesquisa

### Quadro 5. Variáveis do estudo

Variável	Escala	Tipo
Insulina	Quantitativa	Dependente
Estradiol	Quantitativa	Dependente
Relação LH/FSH	Quantitativa	Dependente
IMC	Quantitativa	Dependente

### 3.2.2 Coleta dos dados e análise estatística

Para a análise dos dados foi construído um banco de dados na planilha eletrônica Microsoft Excel, a qual foi exportada para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. A avaliação dos marcadores foi feita através das estatísticas média e desvio padrão. Para avaliar a normalidade da distribuição dos marcadores foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk.

Para comparar a média dos marcadores entre o momento pré e pós tratamento foi aplicado o teste *t de Student* para comparação de média em amostras pareadas, quando a distribuição do marcador era normal, e o teste de Wilcoxon, quando a indicação da normalidade da distribuição era verdadeira.

Ainda, foram criados os gráficos para representar as medidas avaliadas. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

### 3.2.3 Procedimentos éticos

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, CAAE: 52297315.7.0000.5208, para análise e aprovação; como também seguiu os princípios que regem o Código de Ética Médica vigente, seguindo os princípios da declaração de Helsinque para pesquisa em Humanos.

O parecer do CEP aprovou o trabalho sob o parecer nº 1.435.611 em 03 de março de 2016, sem restrições. As pacientes tiveram prejuízo mínimo, visto que as substâncias avaliadas foram acrescentadas na lista de exames laboratoriais comumente realizados antes e após a cirurgia, sem provocar dolo ou alteração da rotina da coleta sanguínea.

As pacientes aceitaram participar voluntariamente do estudo. O principal benefício da pesquisa foi oferecer esclarecimentos ou dirimir dúvidas sobre o efeito da cirurgia bariátrica nas portadoras da síndrome de ovários policísticos.

## 4 RESULTADOS



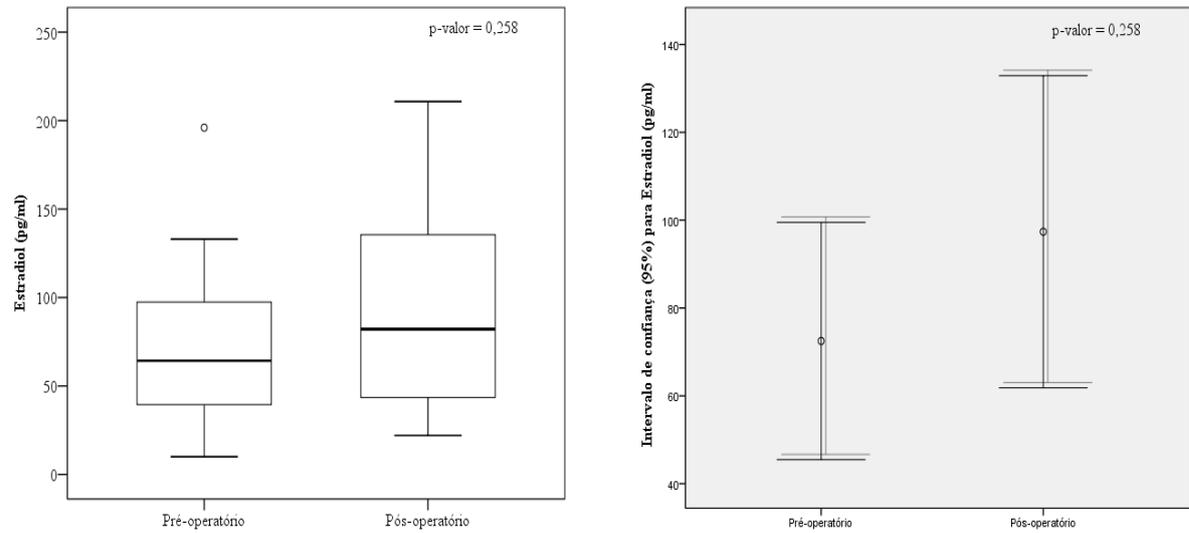
**Tabela 1.** Média e desvio padrão dos marcadores laboratoriais, no momento pré e pós tratamento.

Variável avaliada	Momento de avaliação		p-valor <sup>1</sup>
	Pré	Pós	
Estradiol	72,49±48,78	97,37±64,18	0,242
Insulina	18,49±9,10	8,36±3,63	0,029 <sup>2</sup>
LH/FSH	1,62±0,97	0,96±0,54	0,028 <sup>2</sup>
IMC	40,54±4,36	33,39±3,63	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>p-valor do teste t de Student para amostras pareadas (se p-valor < 0,05

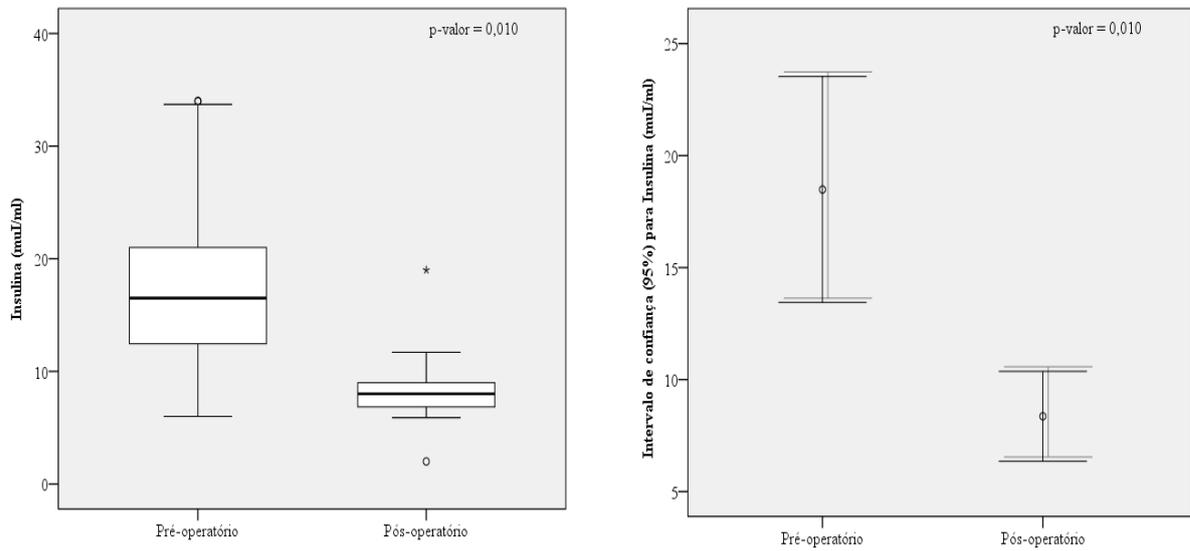
<sup>2</sup>as médias diferem significativamente entre o momento pré e pós tratamento).

Houve aumento do estradiol (média = 72,49pg/dL antes para média = 97,37pg/dL no momento pós-cirúrgico). O teste de comparação de médias revelou  $p$ -valor = 0,242.



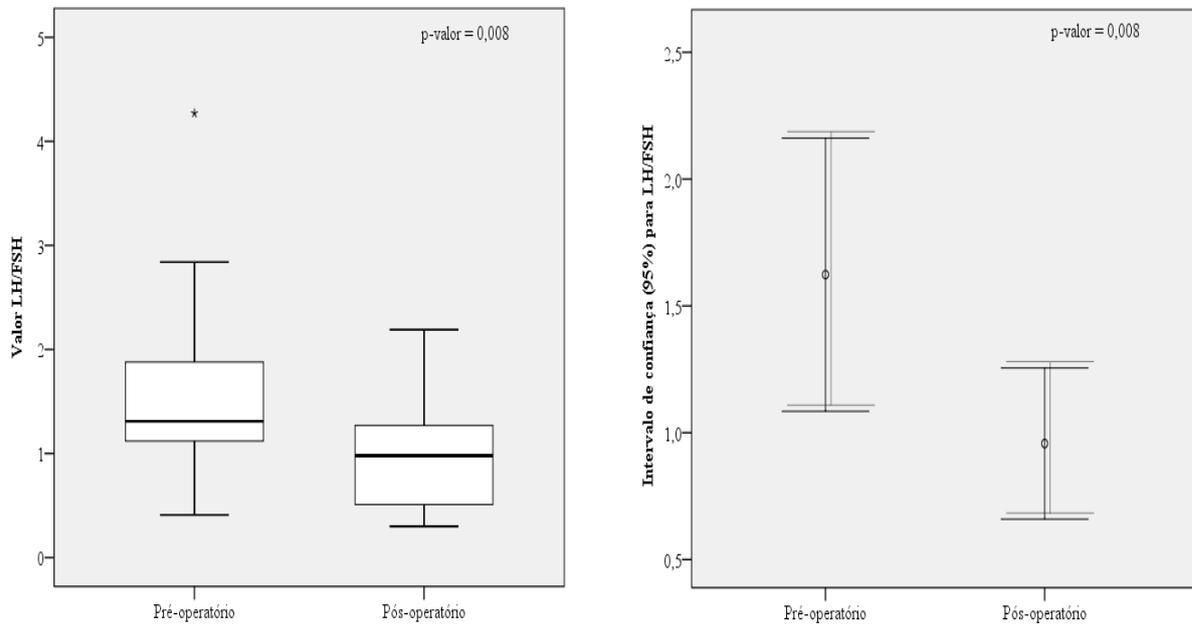
**Figura 6.** Boxplot e gráfico de média com intervalo de confiança para o marcador estradiol, no momento pré e pós cirúrgico.

Houve redução da insulina após o tratamento (média = 18,49mUi/ml no momento pré e média = 8,36mU/ml no momento pós-cirúrgico). O teste de comparação de médias revelou  $p$ -valor = 0,029.



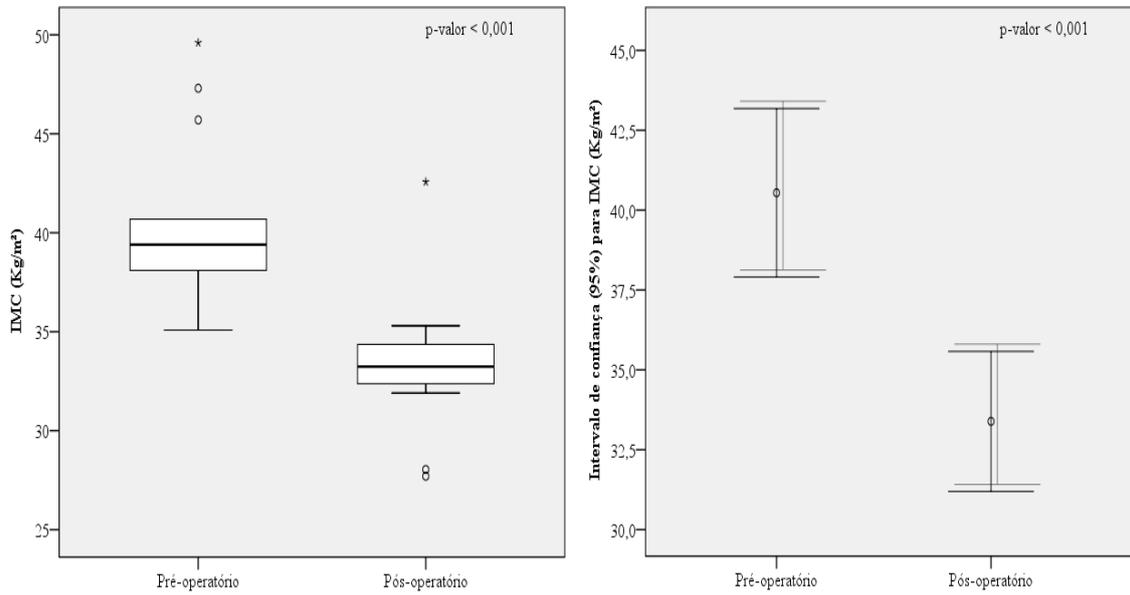
**Figura 7.** Boxplot e gráfico de média com intervalo de confiança para o marcador Insulina, no momento pré e pós cirúrgico.

Quanto a razão LH/FSH, houve redução na média deste quociente (média = 1,62 no momento antes e média = 0,96 no momento após a cirurgia). O teste de comparação de média revelou um  $p$ -valor = 0,028.



**Figura 8.** Boxplot e gráfico de média com intervalo de confiança para LH/FSH, no momento pré e pós cirúrgico

Verifica-se redução do IMC após o cirurgia, com teste de comparação das médias revelando  $p$ -valor  $< 0,001$ .



**Figura 9.** Boxplot e gráfico de média com intervalo de confiança para o marcador IMC, no momento pré e pós cirúrgico.

## 5 DISCUSSÃO



### 5.1 Obesidade

A obesidade é um problema de saúde cuja prevalência mundial atingiu níveis epidêmicos. Estima-se que nos próximos dez anos, o grau de sobrepeso e obesidade da população brasileira seja equivalente às cifras atuais dos EUA, onde quase 70% da população tem sobrepeso e pelo menos metade desse grupo tem obesidade.<sup>1,4</sup> A obesidade é definida como o excesso de gordura corporal em relação à massa magra. Trata-se de uma desordem metabólica que pode ter origem multifatorial, incluindo predisposição genética associada a hábitos alimentares ricos em lipídios e calorias, redução da prática de atividades físicas e desordens endócrinas, assim como distúrbios psicológicos e psiquiátricos.<sup>12</sup>

A princípio, uma pergunta deve ser feita: por que é tão difícil perder peso? Desde 1950, havia evidências da existência de um hormônio sintetizado no tecido adiposo que regulasse a massa corporal através de sua interação com o hipotálamo. Após 1994, foi descoberto a existência de um gene, conhecido como *Ob-gene*, o qual produz a leptina. A leptina é um aminoácido N-peptídeo secretado pelos adipócitos, ligado a proteínas plasmáticas carreadoras, atuando no sistema nervoso central através de receptores e que regula o comportamento da fome e o balanço energético.<sup>157,158</sup>

A leptina transmite ao hipotálamo duas importantes informações: quanta energia está disponível e armazenada no tecido adiposo; e qual a necessidade de aumento ou diminuição de ingesta calórica de acordo com as mudanças do gasto energético corporal. Publicações nos últimos dez anos revelaram a presença de neurônios produtores de *kisspeptina*, os quais comunicam-se com neurônios produtores de GnRH, sendo que a leptina parece ser capaz de regular a expressão da *kisspeptina*. Assim, a existência de mutações genéticas no *locus* da leptina causaria anormalidades na produção ou atuação da leptina em seus receptores, favorecendo a instalação da obesidade e desordens gonadotróficas.<sup>159-160</sup>

A obesidade acarreta um risco aumentado para inúmeras doenças como já referido. Os riscos começam a aumentar a partir de um IMC acima de 25 Kg/m<sup>2</sup>, tornando-se preocupantes quando o IMC estiver acima de 35 Kg/m<sup>2</sup>. A incidência de morte súbita em pacientes com obesidade mórbida, sem etiologia determinada por autópsia, pode ser 40 vezes mais frequente

nesse grupo de indivíduos do que na população geral. Ações que visem a prevenção da obesidade variam de acordo com a idade.<sup>161</sup> Os fatores ambientais de risco são fortes e relacionados. Torna-se essencial políticas fiscais que estimulem o consumo de frutas e hortaliças, além de adequação do espaço urbano que incitem a prática de atividades físicas.

Para o tratamento da obesidade, recomenda-se mudanças no estilo de vida como uma dieta mais adequada e prática regular de atividades físicas. Os pacientes devem ser submetidos à dieta hipossódica, hipocalórica e pobre em gorduras saturadas. Diante do insucesso da abordagem não-farmacológica, o uso de fármacos antiobesidade está prioritariamente indicado nas seguintes situações: IMC acima de 30kg/m<sup>2</sup> ou IMC > 25Kg/m<sup>2</sup> com doenças associadas ao excesso de peso. Os fármacos antiobesidade se dividem de acordo com o seu mecanismo de ação:<sup>25</sup>

- (1) No sistema nervoso central, por vias catecolaminérgicos ou serotoninérgicos, diminuindo o apetite ou aumentando a saciedade: mazindol, anfepramona, femproporex, sibutramina
- (2) No metabolismo, aumentando a termogênese (produção de calor e maior consumo de calorias): efedrina, cafeína, aminofilina
- (3) No sistema gastrointestinal, diminuindo a absorção de gorduras: orlistat

No Brasil, há atualmente cinco medicamentos registrados para o tratamento da obesidade: anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina e orlistate. A prescrição dessas drogas para crianças é proibida. Orlistate e Sibutramina representam as opções de escolha para o tratamento da obesidade. A associação dessas duas drogas pode ser ocasionalmente considerada. Existem ainda outras opções conservadoras, como o balão intragástrico, o qual é introduzido por via endoscópica e permanece na bolsa estomacal por um período de até seis meses.<sup>26,27</sup>

Após o insucesso da terapia conservadora, a cirurgia bariátrica (CB) é o único método eficaz na perda e manutenção do peso a longo prazo<sup>28,29</sup> A CB apresenta resultado superior em comparação ao tratamento conservador; entretanto, não é isenta de riscos. Visando à redução do risco cirúrgico, é indicada terapêutica multifatorial, dependendo de rotinas, disciplina e acompanhamento adequado. A identificação de fatores de risco tornou-se medida importante para que as complicações operatórias sejam reduzidas. Após visualizar este risco adicional, Ferraz *et al.* elaboraram o escore de risco Recife, estabelecendo uma pontuação capaz de quantificar no pré-operatório as chances de complicações, as comorbidades e complicações pós-operatórias. Assim, ficam identificados os fatores de risco dos candidatos à CB, permitindo ao cirurgião a adoção de cuidados especiais no preparo de pacientes de maior risco.<sup>162,163</sup>

A obtenção de resultados satisfatórios só é possível quando a indicação do tratamento cirúrgico para a obesidade inclui critérios de seleção rigorosos. A perda de peso após a CB é bem expressiva. Observa-se rápida perda de peso, na ordem de 20%, nos primeiros três meses da cirurgia. Essa perda continua diminuindo e atinge um patamar após dois anos, com uma perda de peso total entre 37-41%.<sup>164</sup>

Em nosso estudo, verificou-se que a média de idade das pacientes foi de 34,5 anos, com uma distribuição segundo faixa etária de 46% dos 20 – 29 anos e de 24% dos 30 – 39 anos; sem terem tido maiores complicações nos primeiros três meses de pré-operatório. Nota-se uma redução do IMC da ordem de 22% após 90 dias da realização da cirurgia (média = 41,08 pré e média = 33,46 pós). O teste de comparação de média foi significativo ( $p$ -valor < 0,001), indicando que a redução do IMC nas mulheres obesas portadoras de SOP apresenta taxas similares ou levemente superior de perda de peso às de outras pacientes obesas sem a síndrome.

## 5.2 Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e Obesidade

Descrita pela primeira vez por Stein e Leventhal, em 1935, a SOP é considerada a endocrinopatia mais frequente na idade reprodutiva, podendo alcançar até 10% de prevalência quando são aplicados os critérios de Rotterdam.<sup>144</sup> Embora sua etiologia não seja completamente entendida, a SOP tem causa multifatorial com várias anormalidades genéticas, endócrinas e ambientais envolvidas. A SOP tem herança familiar, possivelmente de padrão autossômico dominante, com descrição de genes relacionados à obesidade, à resistência insulínica e à biossíntese ou ação de androgênios. Revisão publicada recentemente trouxe conhecimentos ainda mais relevantes sobre a síndrome, envolvendo aspectos como adolescência, etnia, qualidade de vida, complicações da gravidez; bem como possíveis riscos metabólicos, endoteliais e oncológicos.<sup>165-166</sup>

Muitos autores vêm considerando a resistência insulínica como a base fisiopatogênica da SOP.<sup>48</sup> A RI é uma condição na qual a ação da insulina endógena ou exógena tem menos efeito que o esperado nos seus órgãos-alvo como músculos, adipócitos e fígado. Nesse caso, há diminuição da utilização da glicose por esses órgãos e um aumento dos níveis circulantes de glicose no sangue. A prevalência de RI em pacientes com SOP alcança 75% dos casos, sendo que ela existe praticamente em todas as pacientes obesas.<sup>166</sup>

A insulina estimula a produção de androgênios nas células ovarianas tecais *in vitro*. As células da teca de mulheres com SOP exibem um aumento da sensibilidade à insulina, comparadas àquelas de mulheres sem a síndrome. Níveis de insulina ainda que tidos como

fisiológicos podem estimular a produção de androgênios em mulheres com SOP, enquanto, que sem a SOP, as células tecais exigiriam níveis muito maiores de insulina. Assim, tanto a insulina quanto o LH mais biologicamente ativo nessas pacientes atuam de modo sinérgico estimulando a maior produção androgênica.<sup>70-73</sup>

Altas concentrações de insulina também inibem a produção hepática de SHBG, aumentando a fração livre de androgênios circulantes. O resultado de todos esses efeitos promovidos pela insulina causa um *status* de hiperandrogenismo, o qual interfere no desenvolvimento folicular e provoca quadro de anovulação. Adicionalmente, se houver quadro de obesidade associado, há liberação de leptina e adiponectina pelo tecido adiposo, maior produção de insulina e, conseqüentemente, maior interferência na função ovulatória. Ainda não ficou claro o que causaria o aumento da RI nas mulheres com SOP: o mais provável é acreditar em causa multifatorial, envolvendo uma complexa desordem poligênica.<sup>7,74-77</sup>

A prevalência da obesidade em mulheres com SOP é alta, atingindo até 2/3 dos casos. O excesso de peso contribui com ciclos anovulatórios em pelo menos três vias distintas:<sup>167</sup>

1- Aumento da aromatização periférica de androgênios, resultando em um estado crônico de elevada estimulação estrogênica;

2- Diminuição do nível de SHBG, ocasionando um aumento da fração livre circulante de testosterona;

3- Aumento da resistência insulínica e hiperinsulinemia reflexa.

Embora a repercussão dos efeitos da obesidade seja variada, fica evidente pelo exposto acima que ela interfere na fisiopatogenia da SOP. Altos níveis de insulina estimulam a produção de androgênios e as altas concentrações de androgênios ajudam a perpetuar o padrão anormal de secreção gonadotrófica e interferem com o completo desenvolvimento folicular.<sup>157</sup> De acordo com Messinis *et al*<sup>141</sup>, o LH provoca maior produção de androgênios, os quais contribuem com o aumento da RI. A RI leva ao hiperinsulinismo compensatório e assim mantém-se esse ciclo vicioso deletério; o qual interfere no tratamento exitoso da infertilidade. Além disso, as conseqüências clínicas a longo prazo do hiperinsulinismo são doença cardiovascular, hipertensão arterial e esteato-hepatite não-alcoólica.<sup>168-172</sup>

A RI é definida como a absorção reduzida de glicose em resposta a uma determinada quantidade de insulina. O diagnóstico clínico sugestivo da RI pode ser uma das seguintes condições<sup>173</sup>:

(1) triglicérides acima de 200ng/dl;

(2) IMC > 28,7;

(3) IMC > 27,5 + antecedente familiar de 1º grau para *diabetes mellitus*.

O exame laboratorial padrão-ouro para o diagnóstico da RI é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, sem grande aplicação na prática clínica por ser um exame invasivo, caro e que requer experiência pessoal. Na prática, eles tem sido substituídos pelo cálculo dos índices de Homeostasis Model Assessment (HOMA).<sup>174</sup> A dosagem plasmática de insulina é utilizada no cálculo de HOMA, refletindo de forma indireta o grau de hiperinsulinemia compensatória. O nível de insulina circulante é proporcional ao peso corporal. O aumento de peso gera mudanças na produção e ação insulínica. Indivíduos acima do peso têm uma maior produção insulínica devido ao fenômeno de *down-regulation* nos receptores de insulina, isto é, ficam mais resistentes à ação insulínica.<sup>175</sup>

Em comparação com controles de idade comparável, as mulheres com SOP têm maior probabilidade de serem obesas, o que se reflete em aumentos do IMC e na proporção cintura-quadril. Esse padrão com aumento da circunferência abdominal e obesidade central mostrou-se mais preditivo de RI. Além disso, 45% das pacientes com SOP desenvolvem a síndrome metabólica, que está associada a um maior risco de dislipidemias, coronariopatias e DM tipo 2. Em contrapartida, há significativa melhora do hiperinsulinismo compensatório quando ocorre uma perda de pelo menos 10% do excesso de peso.<sup>176-179</sup>

Pelos resultados do trabalho, a média das concentrações plasmáticas de insulina de jejum apresentou redução estatisticamente significativa após a cirurgia (médias: 18,49mUi/ml e 8,36mUi/ml, antes e depois, respectivamente). Outrossim, o teste de comparação de média confirmou a significância estatística ( $p$ -valor = 0,029) na redução do nível de insulina nos pacientes avaliados após a realização do tratamento. Segundo meta-análise atual, o papel da hiperinsulinemia nas mulheres obesas portadoras de SOP é tão importante que, quando há perda de peso, a taxa de secreção de insulina decresce, a RI insulínica diminui, os níveis circulantes de LH diminuem e os ciclos tornam-se ovulatórios.

### 5.3 SOP, Cirurgia Bariátrica e Reprodução

A SOP representa um agravo sistêmico de fisioetiopatogenia controversa e se expressa por diversas manifestações clínicas, com destaque para a anovulação crônica. A anovulação em mulheres com SOP é caracterizada por uma secreção inadequada de gonadotrofinas em até 75% das vezes. Comparadas com as mulheres sem distúrbios menstruais, as portadoras de SOP geralmente apresentam concentração sérica aumentada de LH, FSH normal ou baixo e aumento da relação LH/FSH; tanto pelo incremento na frequência e amplitude dos pulsos de LH.<sup>50-53</sup>

A mudança no estilo de vida em mulheres obesas inférteis portadoras de SOP deve ser considerada como o primeiro passo no manejo delas. A dieta e os exercícios têm baixo custo e devem ser recomendados inicialmente para todas as pacientes com SOP, inclusive as obesas. As pacientes devem ser submetidas à dieta hipossódica, hipocalórica e pobre em gorduras saturadas. A perda de peso melhora tanto a RI quanto o nível sérico de leptina e resulta na redução da gordura corporal central, melhora da sensibilidade insulínica, redução da concentração sérica de LH e retorno dos ciclos ovulatórios.<sup>180</sup> Todavia, mudanças no estilo de vida e terapia farmacológica costumam ser insuficientes para manter perda de peso a longo prazo em obesas mórbidas. Após o insucesso da terapia conservadora, a CB é o método mais eficaz na perda e manutenção do peso a longo prazo.

O tratamento cirúrgico da SOP é utilizado desde 1935 com o emprego da ressecção em cunha, seguido décadas após pelo *dreeling* ovariano. A CB poderia ser uma nova opção do manejo cirúrgico dessas mulheres obesas portadoras de SOP desde que houvesse também indicação para tratamento cirúrgico da obesidade.<sup>156</sup> O tratamento cirúrgico dessas pacientes poderia melhorar as respostas do tratamento de infertilidade, inclusive daquelas que se submetem à reprodução assistida.<sup>145</sup> Segundo Eid<sup>142</sup>, de 14 pacientes avaliadas após a CB, houve significante melhora nos padrões de testosterona, colesterol e glicemia de jejum após 12 meses de cirurgia; demonstrando melhora na saúde das portadoras de SOP tratadas com derivação gástrica. Todavia, Eid não conseguiu demonstrar mudança significativa no padrão de pulsatilidade das gonadotrofinas, não havendo diminuição significativa da concentração sérica de LH.

Ainda considerando os níveis de gonadotrofinas, de acordo Malik<sup>143</sup>, mulheres com SOP tiveram aumento dos níveis de SHBG no pós-operatório com consequente melhora do quadro de hiperandrogenismo após 6 meses, contudo os níveis de LH e FSH não apresentaram variações significativas. Apesar da relação LH/FSH não ser usada como um dos critérios de Rotterdam no diagnóstico da síndrome, algumas sociedades como a NIH considera importante esse relação e o quociente entre esses hormônios reflete bem a mudança do padrão pulsátil e preferencial do LH que ocorre na SOP.

O que podemos observar em nossos resultados (tabela 1) é que houve uma mudança do padrão de secreção gonadotrófica, com aumento da síntese de FSH e diminuição da síntese de LH, provocando uma inversão da relação entre essas duas gonadotrofinas. Observa-se que o teste de comparação de média foi significativo ( $p$ -valor = 0,028), indicando que a mudança do padrão de secreção gonadotrófico foi relevante após a realização do tratamento. Quanto aos níveis de estradiol, em nossa pesquisa houve aumento médio da produção de estradiol (médias

de 72,49pg/dL antes para 97,37pg/dL após a cirurgia), refletindo um microambiente ovariano mais estrogênico, todavia não foi significativa ( $p$ -valor:0,242).

Com as dimensões epidêmicas da obesidade, incluindo pessoas em idade reprodutiva, a relação entre obesidade e reprodução humana tornou-se matéria de destaque.<sup>181</sup> Além das alterações gonadotróficas e insulínicas e alterações dos esteroides sexuais já descritas, os problemas relacionados à infertilidade em obesas também estão associados à alterações nos metabólitos ovarianos, pior qualidade de óocitos/embriões e alteração no ambiente intrauterino.<sup>182</sup> Outrossim, as portadoras de SOP com excesso de peso quando engravidam apresentam taxas de 30 - 50% de abortamento precoce, má-formações congênicas e maior risco materno-fetal em todas as fases da gestação.<sup>166</sup>

Embora médicos suponham que seja temerário considerar a cirurgia bariátrica como conduta inicial para a perda efetiva de peso, as mulheres obesas mórbidas terão uma valiosa oportunidade de atingir seu desejo reprodutivo ou então evitar problemas futuros. Uma vez submetidas à CB, as pacientes evoluíam com a perda de peso desejada, minimizando riscos de doenças cardiovasculares e eventos tromboembólicos.<sup>184,184</sup> Em 2015, Spritzer *et al*<sup>140</sup> apontou a cirurgia bariátrica como uma opção terapêutica válida para mulheres obesas mórbidas com SOP. Por fim, meta-análise de 2016 realizada por Skulbeny *et al*<sup>139</sup> demonstra que a CB é efetiva em atenuar o quadro de SOP e suas manifestações clínicas deletérias em mulheres obesas mórbidas.

Considerando todas as desordens endócrinas apresentadas e patologias associadas; assim como prognóstico reprodutivo prejudicado exemplificado pela dificuldade de conceber e resultados obstétricos adversos, nosso trabalho provoca a discussão de que a SOP poderia ser considerada uma doença associada ou decorrente da obesidade e ser incluída como um tipo de comorbidade para indicação de cirurgia bariátrica quando o IMC estiver acima de 35kg/m<sup>2</sup>.

#### **5.4 Limitações do estudo**

Os dados interpretados neste estudo são limitados em virtude da pequena amostra de pacientes. Entretanto, se levarmos em conta a faixa etária prevalente do grupo de pacientes estudadas, há consonância com os principais trabalhos ginecológicos que envolvem o tema, o que permitiria inferir que mesmo a amostra sendo pequena houve representatividade com um universo maior de pacientes.

Existem muitos componentes da obesidade que podem afetar as etapas do processo reprodutivo e medir apenas o grau da obesidade pode não ser suficiente para prever o

prognóstico reprodutivo. Somado-se a isso, a interpretação da própria infertilidade também é limitada já que tem origem multifatorial e pode ser causada tanto por problemas femininos como masculinos.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS



As pacientes com síndrome de ovários policísticos e sobrepeso/obesidade devem ser estimuladas a mudanças no estilo de vida a fim de que consigam perder peso e resgatar ciclos ovulatórios. Contudo, mais da metade das portadoras de SOP com obesidade mórbida não conseguem alcançar ou manter a perda de peso apenas por meio de condutas conservadoras. A cirurgia bariátrica está sendo cada vez mais realizada em mulheres que estão em idade fértil, sendo que o sucesso terapêutico simultâneo da obesidade e da SOP promovido pela cirurgia bariátrica pode ser visto como uma opção terapêutica eficaz nesse grupo específico de pacientes.

Somado a diminuição do grau de obesidade e atenuação das desordens endócrinas refletidas pelas mudanças gonadotróficas e insulínicas apresentadas neste trabalho, a cirurgia bariátrica poderia ser cogitada como parte do tratamento de 1ª linha de obesas mórbidas portadoras de SOP, proporcionando-lhes benefícios físicos, hormonais e muito provavelmente reprodutivos.

## 7 CONCLUSÕES



Houve alteração do perfil hormonal avaliado após três meses da cirurgia bariátrica. Constatou-se um ambiente orgânico mais estrogênico porém apenas com tendência estatística. Identificou-se menor grau de hiperinsulinismo, normalização da relação LH/FSH e satisfatória perda de peso, todos estatisticamente significantes. Concluimos que houve uma atenuação de parte das desordens endócrinas envolvidas na síndrome dos ovários policísticos e uma redução do grau de obesidade.

## REFERÊNCIAS



1. World Health Organization. Global strategy and diet, physical activity and health. Obesity and Overweight: WHA57. Geneva: WHO, 2004
2. World Health Organization. Obesity. Geneva: 2011. Disponível em: <http://www.who.int/en/>
3. Centers of Disease Control and Prevention. Overweight and obesity. 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/obesity/data/trends.html>
4. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in developing world. *J Nutr.* 2011; 131(3): 871S-873S
5. World Health Organization. Childhood overweight and obesity on the rise. Acesso em: 8 Mar. 2013
6. Campos JM, Galvão Neto MP, Moura EGH. Endoscopia em obesidade. Santos Editora Ltda. São Paulo 2008
7. Frank S, Polycystic ovary syndrome, *New Eng J Med* 333:353, 1995
8. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2434, 2000.
9. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ, Effects of life- style modification in polycystic ovarian syndrome, *Reprod Biomed Online* 12:569, 2006.
10. Manson EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am.* 1967; 47:1345
11. Instituto Brasileiro Geografia e Estatística. Pesquisa nacional por amostra de domicílios: Síntese dos indicadores 2008. Rio de Janeiro IBGE, 2009. Acesso em Setembro 2012
12. Monteiro CA, Conde WL. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 1999; 43(3): 186-94
13. Emanuela Nogueira Wanderley; Vanessa Alves Ferreira. Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência & Saúde Coletiva* Vol. 15, N° 01, Rio de Janeiro, 2010.
14. Gray DS, Fijioka K. Use of relative weight and body mass index for the determination of adiposity. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44:545

15. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ. Obesity and the risk of heart failure. *N Eng J Med*. 2002; 347:305-3
16. Field AE, Coakley EH. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1581-6
17. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Endocrinol Metab* 2008; 93 (11 Suppl 1): S9-30
18. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH, A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women, *New Engl J Med* 322:882, 1990.
19. Mcgeary KA. The impact of state-level nutrition-education program funding on BMI: evidence from the behavioral risk factor surveillance system. *Soc Sci Med* 2013; 82:67-68
20. Rieth MA, Moreira MB. Fruits and vegetables intake and characteristics associated among adolescents from Southern Brazil. *Nutr J* 2012; 11:95
21. Malik VS, Willett WC. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(1):13-27
22. Levy-Costa RB, Sichieri R, Pontes NDS. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução(1974-2003). *Rev Saúde Pública* 2005; 39(4) 530-540
23. Organização Panamericana de Saúde. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília: OPAS, 2003.
24. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S, A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity, *New Engl J Med* 348:2082, 2003
25. Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on antiobesity medications. *Obes Rev*, 2003; 4:25-42
26. ABESO. Atualização das diretrizes para o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso. Posicionamento oficial da ABESO/SBEM, 2010..
27. Barkins JS, Reiner DK, Goldberg RI. The effects of morbid obesity and the Garren-Edwards gastric bubble on solid phase gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(12): 1364-67
28. Colquitt JL, Picot J, Loveman. Surgery and Obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15(2):CD003641

29. Lundell L. Principles and results of bariatric surgery. *Dig Dis* 2012; 30(2):173-177
30. Conselho Federal de Medicina – Resoluções 1766/2005 e 1.942/2010
31. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg.* 1954; 140: 439-48
32. Endoscopia bariátrica terapêutica. Josemberg Campos. 1ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2014. ISBN 978-85-372-0569-3
33. Fobi MAL, Fleming AW. Vertical banded gastroplasty vs gastric bypass in the treatment of obesity. *J Nat Med Assoc.* 1986; 78:1091-6
34. Capella RF, Capella J, Mandac H, Nath P. Vertical banded gastroplasty – gastric bypass. *Obes Surg.* 1991; 1:129, Abstract
35. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini G. Laparoscopic standard biliopancreatic diversion: technique and preliminary results. *Obes Surg* 2002, 12(3):362-5
36. Biron S, Hould FS, Lebel S. Twenty years of biliopancreatic diversion: what is the goal of the surgery? *Obes Surg.* 2004; 14:160-64
37. Baltasar A, Serra C, Perez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg.* 2005; 15(8):1124-8
38. Rubino F., Marescaux J. effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type diabetes: a new perspective for an old disease. *Am Surg*, 2004; 239:1-11
39. Rubino F, Gagner M. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Am Surg* 2004
40. De Paula AL, Macedo ALV, Prudente AS. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less 35. *Surg Endosc*, 2008; 22:706-16
41. Fogue E, Massabuau G, L'óvarie a petit kystes, *Rev Gynecol Chirug Abdom* 14:97, 1910
42. Stein IF, Leventhal ML, Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Am J Obstet Gynecol* 29:181, 1935.
43. Hughesdon PE, Morphology and morphogenesis of the Stein- Leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis”, *Obstet Gynecol Survey* 37:59, 1982.
44. Geist SH, Reaction of the mature human ovary to antuitrin-S., *Am J Obstet Gynecol* 26:588, 1983.
45. Chang RJ, Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease, *Seminars Reprod Endocrinol* 2:244, 1984.

46. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A, Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 70:699, 1990.
47. Gonzalez F, Hatala DA, Speroff L, Basal and dynamic hormonal responses to gonadotropin releasing hormone agonist treatment in women with polycystic ovaries with high and low dehydroepiandrosterone sulfate levels, *Am J Obstet Gynecol* 165:535, 1991.
48. Baillargeon JP, Nestler JE, Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?, *J Clin Endocrinol Metab* 91:22, 2006.
49. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F, Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 57:1320, 1976.
50. Balen AH, Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 8 Suppl 2:123, 1993.
51. Wildt L, Hausler A, Marshall G, Hutchison JS, Plant TM, Belchetz PE, Knobil E, Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey, *Endocrinology* 109:376, 1981.
52. Gross KM, Matsumoto AM, Bremner WJ, Differential control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in man, *J Clin Endocrinol Metab* 64:675, 1987.
53. Spratt DI, Finkelstein JS, Butler JP, Badger TM. Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men, *J Clin Endocrinol Metab* 64:1179, 1987.
54. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC, Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity, *J Clin Endocrinol Metab* 82:3728, 1997.
55. Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, diZerega GS, Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 39:674, 1983.
56. Mavroudis K, Evans A, Mamtora H, Anderson DC, Robertson WR, Bioactive LH in women with polycystic ovaries and the effect of gonadotrophin suppression, *Clin Endocrinol (Oxf)* 29:633, 1988.
57. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW, Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood, *Fertil Steril* 67:155, 1997.

58. Foecking EM, Szabo M, Schwartz NB, Levine JE, Neuroendocrine consequences of prenatal androgen exposure in the female rat: absence of luteinizing hormone surges, suppression of progesterone receptor gene expression, and acceleration of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator, *Biol Reprod* 72:1475, 2005.
59. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA, Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome?, *Hum Reprod Update* 11:357, 2005.
60. Wajchenberg BL, Achando SS, Mathor MM, Czeresnia CE, Neto DG, Kirschner MA, The source(s) of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization, *Fertil Steril* 49:56, 1988.
61. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, Gorden P, Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective, *Medicine (Baltimore)* 83:209, 2004.
62. Berggreen C, Gormand A, Omar B, Degerman E, Goransson O, Protein kinase B activity is required for the effects of insulin on lipid metabolism in adipocytes, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E635, 2009.
63. Wu XK, Zhou SY, Liu JX, Pollanen P, Sallinen K, Makinen M, Erkkola R, Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 80:954, 2003.
64. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome, *Trends Mol Med* 12:324, 2006.
65. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL, Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators, *J Clin Endocrinol Metab* 87:4088, 2002.
66. Tanti JF, Gual P, Gremeaux T, Gonzalez T, Barres R, Le Marchand-Brustel Y, Alteration in insulin action: role of IRS-1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling, *Ann Endocrinol (Paris)* 65:43, 2004.
67. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS, Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome, *Hum Reprod* 15:1266, 2000.

68. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H, Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 80:2586, 1995.
69. Moller DE, Flier JS, Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications, *New Engl J Med* 325:938, 1991.
70. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, Kimball SR, Strauss JF, 3rd, McAllister JM, Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome, *Mol Endocrinol* 19:379, 2005.
71. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F, Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2001, 1998.
72. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D, Insulin action in the normal and polycystic ovary, *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:361, 1999.
73. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S, Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 81:302, 1996.
74. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE, Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin, *J Clin Endocrinol Metab* 67:460, 1988.
75. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG, A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 72:83, 1991.
76. Brewer C.J., A.H. Balen. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*, 140 (2010), pp. 347-364
77. Clarck A.M., W. Ledger, C. Galletly: Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Rep*, 10 (1995), pp. 2705 – 2712
78. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk and androgen excess. *Am J Med* 1995; 98:27S-32S

79. Conway GS, Agrawal R, Bettedrige DJ. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome.
80. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004
81. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients, *J Clin Endocrinol Metab* :453, 2004.
82. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sessimo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods, *J Clin Endocrinol Metab* 89:525, 2004.
83. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum, *J Clin Endocrinol Metab* 84:3666, 1999.
84. Azziz R, Fox LM, Zacur HA, Parker CR, Jr., Boots LR. Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: highly variable response to adrenocorticotropin, *J Clin Endocrinol Metab* 86:2513, 2001.
85. Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function, *Obstet Gynecol* 57:69, 1981.
86. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles?, *Hum Reprod* 18:598, 2003.
87. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries, *Hum Reprod* 20:2893, 2005.
88. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters, *Fertil Steril* 84:413, 2005.
89. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:2745-9
90. Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1999; 71: 319-322
91. Peserico A, Angeloni G, Bertoli P. Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Arch Dermatol Res* 1989; 281:502-503

92. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14:631-653
93. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R, Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups, *Fertil Steril* 83:1717, 2005.
94. Elting MW, Korsen TJM. Women with PCOS gain regular menstrual cycles when aging. *Hum Reprod* 15, 24, 2000.
95. Azziz R: The evaluation and management of hirsutismo. *Obstet Gynecol* 101: 995, 2003
96. Ferriman D, Gallwey JD, Clinical assessment of body hair growth in women, *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440, 1961.
97. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D, Hirsutism: implications, etiology, and management, *Am J Obstet Gynecol* 140:815, 1981.
98. Aono T, Miyazaki M. Response of serum gonadotrophins to LH-releasing hormone and estrogens in japanese women with PCOS. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 85:840-849
99. Serafini P, Ablan F, Lobo RA. 5-alpha reductase activity in the genital skin of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:349-355
100. Lobo RA, Hurton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:393-397
101. Galobardes B, Davey Smith G, Jefferys M, McCarron P, Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study, *Br J Dermatol* 152:824, 2005.
102. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S, Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia, *Eur J Endocrinol* 149:439, 2003.
103. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC, A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia, *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:231, 1994.
104. Panidis D, Skiadopoulos S, Rousso D: Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol* 132: 936, 1995.

105. Barbieri RL, Ryan HJ. Hyperandrogenism, insuline resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:90-101
106. Hull MG: Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gyneacol Endocrin* 1: 235, 1987
107. American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertil and Steril* 90 (5 Suppl): S21, 2008b
108. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with PCOS. *Human Reprod Update* 12: 673, 2006
109. Guelinckx, I.; Devlieger, R; Vansant, G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2009 Mar-Apr;15(2):189-201. doi: 10.1093/humupd/dmn057. Epub 2009 Jan 8
110. Coulam CB, Annegers JF, Krans JS, Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia, *Obstet Gynecol* 61:403, 1983.
111. Escoedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA, Infertility- associated endometrial cancer risk may be limited to specific sub- groups of infertile women, *Obstet Gynecol* 77:124, 1991.
112. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P, Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study, *Hum Fertil (Camb)* 3:101, 2000.
113. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ, Effects of life-style modification in polycystic ovarian syndrome, *Reprod Biomed Online* 12:569, 2006.
114. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM, Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2767, 2000.
115. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G, Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet, *Hum Reprod* 18:1928, 2003.
116. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ, Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 88:812, 2003.

117. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Human Reprod Update*, 2005; 11:277-91
118. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism. *Human Reprod*, 2008; 23:231-2
119. Ulluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with PCOS, *Clin Endo (Oxf)* 51:231, 1999
120. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M, Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation, *J Clin Endocrinol Metab* 85:139, 2000.
121. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Hamann A, Strowitzki T, Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 91:946, 2006.
122. Essah PA, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE, Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 86:230, 2006.
123. Raj SG, Raj MH, Talbert LM, Sloan CS, Hicks B, Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol* 60:15, 1982.
124. Armstrong VL, Wiggam MI, Ennis CN, Sheridan B, Traub AI, Atkinson AB, Bell PM, Insulin action and insulin secretion in polycystic ovary syndrome treated with ethinyl estradiol/cyproterone acetate, *QJM* 94:31, 2001.
125. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R, Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 85:89, 2000.
126. Van der Spuy ZM, le Roux PA, Cyproterone acetate for hirsutism, *Cochrane Database Syst Rev*:CD001125, 2003.
127. Ibanez L, de Zegher F, Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women, *Hum Reprod Update* 12:243, 2006.

128. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC, Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligo- menorrhic infertility, *J Clin Endocrinol Metab* 84:1617, 1999.
129. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT, Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis, *Obstet Gynecol* 111:959, 2008.
130. Lord JM, Flight IH, Norman RJ, Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis, *Br Med J* 327:951, 2003.
131. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F, Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial, *Bmj* 332:1485, 2006.
132. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ, Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first- line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized con- trolled trial, *Fertil Steril* 91:514, 2009.
133. Hendriks ML, Ket JC, Hompes PG: Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Rep Update* 13(3): 249, 2007
134. van Santbrink EJ, Fauser BC, Ovulation induction in normogonadotropic anovulation (PCOS), *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:261, 2006.
135. Lopez E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, Balasch J, Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy, *Reprod Biomed Online* 9:382, 2004.
136. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D, Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review, *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:611, 2005.
137. Gambieri A, Patton L, De lasio R. efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90; 3854-62
138. Smith SR, Piacquadio DJ, Beger B, Littker C. Eflornithine cream combined with laser therapy in the management of unwanted facial hair growth in women: *Dermatol Surg*, 2006; 32:1237-43
139. Skubleny D, Switzzter NJ, Gill RS. The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2016. 26:169-176

140. Spritzer PM, Motta AB. Novel strategies in the management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2015 Sep;40(3):195-212.
141. Messinis IE, Messini CI, Anifandis G, Dafopoulos K. Polycystic ovaries and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):479-88.
142. Goerge M. Eid, Carol McClosney, Rebeca Titchner. Changes in hormones and biomarkers in polycystic ovarian syndrome treated with gastric by-pass. *Surgery and Obesity and Related Diseases.* Vol 10, Issue 5, Sept-Oct 2014, 787-791
143. Shaveta Malik, Mivhael L Traub. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. *World J Diabetes.* 2012; 3(4): 71-79
144. Escobar-Morrone HF, Botella Carretero JJ, Alvarez-Blasco. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 90(12): 634-9
145. Costello MF, Ledger WL. Evidence-based management of infertility in women with polycystic ovary syndrome using surgery or assisted reproductive technology. *Womens Health (Lond).* 2012 May;8(3):291-300.
146. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism.* 2013 Apr;62(4):457-78.
147. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):479-93.
148. Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL, Estes SJ, Kunselman AR, Meadows JW, et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4540-8.
149. Zera C, McGirr S, Oken E. Screening for obesity in reproductive-aged women. *Prev Chronic Dis.* 2011 Nov;8(6):A125.
150. Gosman GG, King WC, Schrope B, Steffen KJ, Strain GW, Courcoulas AP, et al. Reproductive health of women electing bariatric surgery. *Fertil Steril.* 2010 Sep;94(4):1426-31.
151. Oliveira FR, Lemos CNCD. Obesidade e reprodução. *Femina.* 2010;38(5)
152. Scholtz S, Le Roux C, Balen AH. The Role Of Bariatric Surgery In The Management Of Female Fertility. *Hum Fertil (Camb).* 2010;13(2):67-71.
153. Shah DK, Ginsburg ES. Bariatric surgery and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(3):248-54.

154. Merhi ZO. Impact of bariatric surgery on female reproduction. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1501-8.
155. Metwally M, Ledger WL, Li TC. Reproductive endocrinology and clinical aspects of obesity in women. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1127:140-6.
156. Héctor Gustavo Arango, Bioestatística - Teórica e Computacional - com bancos de dados reais - 3.ed. - [Reimpr.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011
157. Campfield LA, Smith FJ, Burn P, The OB protein (leptin) pathway a link between adipose tissue mass and central neural networks, *Horm Metab Res* 28:619, 1996.
158. Tartaglia LA, The leptin receptor, *J Biol Chem* 272:6093, 1997.
159. Lehman MN, Coolen MN, Goodman RL: Minireview: kisspeptin/neurokinB/ dynorphin cells of the arcuate nucleus: a central node in the control gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 151:3479, 2010
160. Pineda R, Aguilar E, Pinilla L: physiological roles of the kisspeptin/GPR54 system in the neuroendocrine control of reproduction, *Prog Brain Res* 181:55, 2010
161. Sjostrom LV. Morbidity of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1992 Feb;55(2 Suppl):508S-515S. Review.
162. DeMaria EJ, Murr M, Byrne TK. Validation of the obesity surgery mortality risk score in a multicenter study proves it stratifies mortality risk in patients undergoing gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 2007; 246(4):578-82
163. Ferraz EM, Arruda PCL, Ferraz AAB. Severe obese patients have low incidence of operative mortality? The Recife Score: a new morbidity and mortality grading scale. A preliminary report. VII World Congress of Bariatric Surgery, 2002.
164. Valezi AC, De Almeida MM, Mali Jr. Weight loss outcome after Roux-en-Y gastric bypass: 10 years of follow-up. *Obes Surg* 2013. Aug.; 23(8): 1290-93
165. Fauser BC et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012 jan; 27(1): 14-24. *Fertil Steril*. 2012 jan; 97(1): 28-38.
166. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. De Leo V, Musachio MC. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2016; 14:38
167. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ, Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women, *Fertil Steril* 61:598, 1994.
168. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E, Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS), *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E392, 2001.

169. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF, 3rd, McAllister JM, The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 86:5925, 2001.
170. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA, Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 86:1318, 2001.
171. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, 3rd, McAllister JM, Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries, *Mol Endocrinol* 13:946, 1999.
172. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R, Obesity and the polycystic ovary syndrome, *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:883, 2002.
173. Geloneze B, Tambascia MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006; 50:208-15
174. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO, The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population, *J Clin Endocrinol Metab* 89:2745, 2004.
175. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R, Obesity and the polycystic ovary syndrome, *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:883, 2002.
176. Talbott E, Guzik D, Clerici A: Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 15: 821, 1995
177. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356, 2002
178. Gambineri A, Pasquali R. Insulin resistance, obesity and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Nutr* 2006;53(Suppl 1):49–55.
179. Bruni V, Dei M, Pontello V. The management of polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad sci*, 2003; 997:301-21
180. Anderson JW, Konz EC. Long-term weight loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74(5): 579-84
181. Nelson FM, Fleming RF. The preconceptional contraception paradigm: obesity and infertility. *Human Reprod*. 2007; 22(4):912-5

182. Robker RL, Akisson LK. Evidence that the obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology*. 2008; 15(2):115-21
183. Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Koritkowski MT, Gosman G, Hindi P. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2005; 1: 77-80
184. Mark W, Dokras A. Polycystic ovarian syndrome and the risk of cardiovascular disease and thromboses. *Semin Tromb Hemost*, 2009, 35: 613-62

# APÊNDICE



## APÊNDICE A – PAPER DO TRABALHO

### THE EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON HORMONAL PROFILES OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

**SHORT TITLE:** Bariatric Surgery for PCOS Patients

**Essential points:** PCOS patients who underwent bariatric surgery experienced significant improvements in BMI, fasting insulin levels, and inverted LH/FSH ratios, with slight improvements in plasma estradiol.

Agostinho de Sousa MACHADO Júnior, MD.<sup>1</sup>

Indira Maria de Sousa Pereira<sup>2</sup>

Clara de Andrade Coutinho<sup>2</sup>

Álvaro Antônio Bandeira FERRAZ, MD<sup>3</sup>

Jose Luiz FIGUEIREDO, MD.<sup>3</sup>

Josemberg Marins CAMPOS, MD.<sup>3</sup>

Author affiliations:

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology of the Clinical Hospital of the Federal University of Pernambuco

<sup>2</sup> Undergraduated student from the Federal University of Pernambuco

<sup>3</sup> Department of General Surgery of the Clinical Hospital of the Federal University of Pernambuco

Study performed in the city of Recife, Pernambuco State, Brazil.

The authors report no conflict of interest.

The authors have received no financial support.

Correspondence to: Agostinho de Sousa Machado Junior

Address: Rua José de Holanda 510, Apt 1601A Torre - Recife, Pernambuco, Brazil

CEP: 50710-140

Telephone No.: (81) 2126-8513; e-mail: agostinho\_jr@yahoo.com.br

**Word Count (Abstract):** 249

**Word Count (Main Text):** 1389

## **ABSTRACT**

**Background:** Obesity is associated with gynecological disorders such as polycystic ovary syndrome (PCOS). Obese women with PCOS most frequently experience endocrine disorders, difficulty losing weight, and difficulty getting pregnant. Many obese women of reproductive age and with PCOS undergo bariatric surgery, considered the most effective method for long-term weight loss for severely obese.

**Objectives:** To prospectively evaluate the hormonal profiles of women with PCOS treated in Recife, Pernambuco State, Brazil and the effects of bariatric surgery on their weight loss. **Study Design:** 15 patients with PCOS from 18 to 45 years of age with approved for bariatric surgery were included. Plasma estradiol (E2), fasting insulin, luteinizing hormone (LH), and follicle stimulating hormone (FSH) were measured prior to bariatric surgery and at the 3-month follow-up visit. The LH/FSH ratio and BMI of the study participants were also calculated. **Results:** Postoperative E2 levels were higher (preoperative average of 72 pg/dL versus postoperative average of 97pg/dL), but the change was not significant ( $p=0.242$ ). However, significant decreases were found in mean fasting insulin levels (18.49 miU/mL vs. 8.36 miU/mL;  $p=0.029$ ) and in inverted LH/FSH ratios ( $p=0.028$ ), and relevant weight loss occurred (mean BMI: 40.54 kg/m<sup>2</sup> vs. 33.39 kg/m<sup>2</sup> -  $p<0.001$ ). **Conclusion:** Relevant changes in the hormone profile and significant changes in gonadotropic and insulin patterns were seen. In addition to satisfactory weight loss, endocrine changes revealed an internal environment that was more homeostatic. Thus, bariatric surgery can be presented as part of a first-line therapy for obese women with PCOS that provides them with physical and hormonal benefits.

**Keywords:** Bariatric surgery, polycystic ovary syndrome, obesity, LH/FSH ratio, insulin, infertility

## INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) affirms that obesity is the epidemic of the twenty-first century.<sup>1</sup> According to the WHO, an estimated 700 million adults and 50 million children are obese.<sup>2,3</sup> Obesity is now the third most prevalent nutritional disease in Brazil and the cause of 80,000 deaths per year in the country.<sup>4</sup> Obesity is defined as an excess of body fat in relationship to muscle mass, and there is evidence of a connection between obesity and different comorbidities, such as polycystic ovary syndrome (PCOS).<sup>5</sup>

Two thirds of women with PCOS are also obese, and the condition worsens certain symptoms of the syndrome, including menstrual disorders, hirsutism, and infertility. Changes in lifestyle, including diet, hygiene, and physical activity, are low-cost options that may initially be recommended to any obese patient.<sup>6</sup> Even when modest, weight loss may restore regular menstruation patterns and ovulation cycles.<sup>7</sup>

However, half of obese patients cannot reach or maintain the amount of weight loss necessary only through conservative methods.<sup>6</sup> After unsuccessful conservative therapy, bariatric surgery is the most effective method for treating morbid obesity in terms of sustained weight loss in the long term.<sup>5</sup> Currently, many patients who undergo bariatric surgery are women of childbearing age who may also have PCOS.

Few studies have been performed to assess the effect of bariatric surgery on obese patients with PCOS, and even fewer have been performed in Brazil. Most studies on this topic have been retrospective. Thus, this study primarily sought to prospectively assess the effect of bariatric surgery on the hormonal profile of obese women in Recife, Pernambuco State, Brazil with PCOS. Secondly, the study sought to assess weight loss and to predict reproductive prognoses among these patients based on their new hormonal profiles.

## MATERIALS AND METHODS

The study was composed of 15 women for whom bariatric surgery had been indicated and who were treated in the Department of General Surgery of the Clinical Hospital of the Federal University of Pernambuco (HC-UFPE) in the city of Recife, Pernambuco State, Brazil in 2016. The study enrolled obese patients with BMIs between 25 and 55 kg/m<sup>2</sup> who were between 18 and 45 years of age and who had

PCOS. All of the patients agreed to participate voluntarily in the study and signed informed consent forms.

This was an interventional study. The patients were their own controls; each patient's results were compared at two different points.

Plasma LH, FSH, estradiol, and fasting insulin levels were requested in addition to the routine preoperative laboratory tests for any patient who will undergo bariatric surgery.

The patients followed the surgical schedule agreed upon with their medical practitioner and then underwent the procedure. The surgery performed was either Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) or Sleeve gastrectomy, depending on the decision and technical experience of the surgical team. There was a 1:1 proportion of these two techniques overall.

After the surgery, patients maintained the typical postoperative routine, which includes a three-month follow-up visit. It was at this point that the new lab tests were performed. Blood samples were taken during the follicular phase (between days 3 and 5 of the menstrual cycle). BMI and LH/FSH ratios were also collected before and after the procedure.

As part of the data analysis, a database was created in Microsoft Excel and was then exported to SPSS, version 18, where the analysis was performed. The markers were evaluated using means and standard deviations. The Shapiro-Wilk test was applied to assess the normality of the distribution. The mean values of the markers before and after surgery were also compared. Student's t-test was applied to compare the means of paired samples when the distribution of the marker was normal, and the Wilcoxon signed-rank test was applied when a normality of distribution was not determined.

Graphs were also created to represent the measures evaluated herein. All conclusions were made considering a significance level of 5%. The study was approved by the Ethics Committee for Research on Human Subjects from the Center for Health Sciences of the Federal University of Pernambuco (UFPE) in Brazil under CAAE Registry No. 52297315.7.0000.5208, under Opinion No. 1.435.611 from March 3, 2016, with no restrictions.

## RESULTS

An increase in mean estradiol levels was found when the preoperative and postoperative periods were compared (preoperative mean = 72.49 pg/dL; postoperative mean = 97.37 pg/dL); however, the difference between the means (and, therefore, the increase in estradiol) was not significant ( $p = 0.242$ ).

There was a relevant decrease in insulin levels after the surgery (preoperative value = 18.49 miU/mL; postoperative mean = 8.36 miU/mL). In addition, the t-test confirmed the significant reduction in patients' insulin levels after the surgery ( $p = 0.029$ ).

There was a decrease in the mean LH/FSH ratio after treatment (preoperative mean = 1.62; postoperative mean = 0.96). The preoperative mean value of the ratio was greater than 1, which indicates that LH levels were higher than FSH levels in the patients evaluated; after treatment, the mean ratio was less than 1, which indicates that mean FSH levels were higher than LH levels after bariatric surgery. The  $p$  value of Student's t-test was 0.028, which means that the decrease in the LH/FSH ratio is statistically significant.

There was a substantial reduction in BMI after treatment (preoperative mean = 40.54 kg/m<sup>2</sup>; postoperative mean = 33.39 kg/m<sup>2</sup>). Student's t-test presented a  $p$  value of 0.001. Details on the findings are presented in Table 1.

## COMMENTS

Anovulation in women with PCOS is characterized by an anomalous secretion of gonadotropins. Relative to women with no menstrual disorders, patients with PCOS typically present increased serum concentrations of LH, normal or low FSH, and an increased LH/FSH ratio through an increase in both the frequency and amplitude of LH pulses.<sup>8</sup> In our results, there was an important change in gonadotropins secretion, with an increase in mean FSH synthesis and a decrease in LH synthesis. These changes inverted the ratio between these two gonadotropins. Student's t-test produced a  $p$  value of 0.008, which indicates that this change in the LH/FSH ratio was statistically significant.

The prevalence of insulin resistance among PCOS patients has been found to be as high as 75%.<sup>9,10</sup> Though the effects of obesity may vary, it is clear that it interferes

in the physiopathology of PCOS and has a negative effect on insulin resistance and hyperinsulinemia.<sup>11</sup> Hyperinsulinism stimulates the production of androgens, which help to maintain abnormal gonadotropin secretion by the pituitary gland.<sup>9,10</sup> In contrast, weight loss results in a decrease in BMI, improved insulin resistance, decreased circulating LH concentrations, and increased reproductive potential.<sup>12</sup> In the group of 15 patients evaluated herein, the significant decrease in serum insulin levels reflects an improvement in insulin resistance and, as a result, a decrease in the negative effects of hyperinsulinism.

Other students have used sexual steroids and gonadotropins as preoperative and postoperative markers in cases of bariatric surgery among patients with PCOS.<sup>13,14</sup> However, no significant changes in LH/FSH ratios were found; furthermore, hyperandrogenism may occur as a result of other pathological conditions, therefore creating important biases. The markers most commonly involved in the physiopathology of PCOS (insulin, gonadotropins, and estradiol) were chosen for this study. Fasting insulin levels alone do not represent the gold standard for a diagnosis of insulin resistance,<sup>10</sup> though they do reflect compensatory hyperinsulinemia. Meanwhile, estradiol and gonadotropins exhibit typical hormonal oscillation over the course of the menstrual cycle; this bias was minimized through the adoption of the LH/FSH ratio as a variable in the analysis. Patients with PCOS must undoubtedly be encouraged to make lifestyle changes to be order to lose weight and restore ovulation cycles.<sup>7</sup> However, 50% of morbidly obese patients with PCOS were unable to lose weight or maintain weight loss through conservative treatment.<sup>8</sup> New treatment strategies, including bariatric surgery, must be considered, though it is important to emphases that reproductive management in cases of PCOS must be tailored to each individual patient.<sup>15,16</sup>

This study has revealed important physical and hormonal changes in PCOS patients who have undergone bariatric surgery. Given the role of insulin resistance in the development of metabolic syndrome, PCOS may be considered a comorbidity associated with or caused by obesity and may therefore be considered a criterion for the indication of bariatric surgery when the patient's BMI is above 35 kg/m<sup>2</sup>. Thus, bariatric surgery may be presented as part of a first-line treatment for morbidly obese patients with polycystic ovary syndrome because it provides physical and hormonal benefits.

## REFERENCES

- [1] World Health Organization (WHO). Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. WHA57. Geneva; 2004
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. [Internet.] Overweight and Obesity: Data and Statistics. CDC; c2015 [updated 2015 September 14; cited 2013]. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/index.html>
- [3] World Health Organization. [Internet.] Childhood Overweight and Obesity. WHO; c2016 [cited 8 March 2013]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>
- [4] Popkin BM. The nutrition transition and obesity in developing world. *J Nutr.* 2001; 131(3): 871S-873S
- [5] Campos JM, Galvão Neto MP, Moura EGH. Endoscopia em obesidade. São Paulo: Santos Editora Ltda; 2008. Portuguese.
- [6] Anderson JW, Konz EC. Long-term weight loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(5): 579-84
- [7] Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ, Effects of life-style modification in polycystic ovarian syndrome, *Reprod Biomed Online* 12:569, 2006.
- [8] Balen AH, Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 8 Suppl 2:123, 1993.
- [9] Messinis IE, Messini CI. Polycystic ovaries and Obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 May;29(4):479-88.
- [10] Baillargeon JP, Nestler JE, Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?, *J Clin Endocrinol Metab* 91:22, 2006.
- [11] Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC, Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity, *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3728-33.
- [12] Bruni V, Dei M, Pontello V. The management of polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad sci,* 2003; 997:301-21.

[13] Eid GM, McClosney C. Changes in hormones and biomarkers in polycystic ovarian syndrome treated with gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 Sep-Oct;10(5):787-91.

[14] Malik SM, Traub ML. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. 2012 Apr 15; 3(4):71–79.

[15] Spritzer PM, Motta AB. Novel strategies in the management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2015 Sep;40(3):195-212.

[16] Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS. The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic. *Obes Surg.* 2016 Jan;26(1):169-76.

Table 1: Means and standard deviations of the preoperative and postoperative values of the laboratory markers

Marker	Time of Assessment		p-value*
	Preoperative	Postoperative	
Estradiol	72.49 ± 48.78	97.37 ± 64.18	0.242
Insulin	18.49 ± 9.10	8.36 ± 3.63	0.029†
LH/FSH	1.62 ± 0.97	0.96 ± 0.54	0.028
BMI	40.54 ± 4.36	33.39 ± 3.63	<0.001†

\*p-value of Student's t-test for paired samples (if the p-value < 0.05

†the means differed significantly between the pre- and postoperative treatments).

# ANEXOS



## ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANO

<b>Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos</b>		<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-</b>	
--	--	---	--

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** O efeito da cirurgia bariátrica nas portadoras da síndrome de ovários policísticos

**Pesquisador:** Agostinho de Sousa Machado Junior

**Área Temática:** Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):  
(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP:);

**Versão:** 1

**CAAE:** 52297315.7.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.435.611

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa do Dr. Agostinho de Sousa Machado Junior sob a orientação do Prof. Dr. Josemberg Marins Campos cujo objetivo é o de analisar o perfil clínico e hormonal de pacientes obesas portadoras da Síndrome do Ovário Policístico(SOP). O desenho do estudo é analítico, longitudinal, coorte e prospectivo e estima a inclusão de 40 pacientes entre 18 e 37 anos com IMC entre 35 e 55 Kg/m<sup>2</sup> e indicação de cirurgia bariátrica. Serão constituídos 02 grupos: 20 pacientes obesas com diagnóstico da Síndrome do Ovário Policístico e 20 com obesidade, porém sem o diagnóstico de SOP. Serão realizadas, além dos exames de rotina pré-operatórios as dosagens de LH, FSH, Estradiol e Insulina. Após a gastroplastia as pacientes serão seqüenciadas quanto a perda de peso (IMC) observada e os valores hormonais nos seis meses seguintes ao pós-operatório. De acordo com os resultados obtidos o pesquisador espera demonstrar que a Cirurgia Bariátrica é uma opção segura, eficiente e parte do tratamento das mulheres obesas portadoras de SOP, proporcionando-lhes benefícios físicos, hormonais e reprodutivos. As pacientes serão selecionadas no Serviço de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de

<b>Endereço:</b> Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
<b>Beirro:</b> Cidade Universitária <b>CEP:</b> 50.740-800
<b>UF:</b> PE <b>Município:</b> RECIFE
<b>Telefone:</b> (81)2126-8588 <b>E-mail:</b> cepocs@ufpe.br

<b>Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos</b>		<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-</b>	
--	---	---	---

Continuação do Parecer: 1.435.611

Investigador	PROJETO_AGOSTINHO.docx	06/01/2016 14:47:43	Agostinho de Sousa Machado Junior	Aceito
Outros	Lattes.Josemberg.docx	06/01/2016 14:15:56	Agostinho de Sousa Machado Junior	Aceito
Outros	CurriculoAgostinho.doc	06/01/2016 11:29:02	Débora Viviane Albuquerque Granja Santana	Aceito
Outros	carta_anuencia.docx	05/01/2016 14:50:19	Agostinho de Sousa Machado Junior	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	04/01/2016 15:24:57	Agostinho de Sousa Machado Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	04/01/2016 14:35:11	Agostinho de Sousa Machado Junior	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 03 de Março de 2016

Assinado por:

Gisele Cristina Sena da Silva Pinho  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** ospeccs@ufpe.br

## ANEXO B - PLANILHA DE DADOS PAREADO

Numero_geral	NOME	ID_PRE	ID_POS	Estradiol_PRE	Estradiol_P OS	Insulina_PRE	Insulina_P OS
1	C.M.J.G	45,00	45,00	95,80	104,50	34,00	19,00
2	A.N.A	28,00	28,00	133,00	32,30	129,00	7,90
3	M.J.L.S	45,00	45,00	99,00	140,00	11,20	5,90
4	N.M.N	23,00	23,00	59,00	69,00	19,00	8,21
5	M.M.C	45,00	45,00	72,00	40,00	16,50	8,00
6	I.A.O	29,00	29,00	42,00	186,00	12,00	8,00
7	Z.T.B	43,00	43,00	196,00	82,10	6,00	9,00
8	S.G.S	24,00	24,00	64,30	61,90	20,00	9,00
9	O.M.S	39,00	39,00	10,00	131,00	13,50	9,00
10	L.F.A.S	33,00	33,00	66,60	84,90	8,50	2,00
11	C.C.S	27,00	27,00	63,00	47,00	14,00	6,00
12	M.C.M	27,00	27,00	107,00	209,00	22,00	7,70
13	M.L.R	37,00	37,00	37,00	210,80	34,00	6,00
14	A.C.S			32,70	40,00	33,70	8,00
15	W.M.S			10,00	22,00	20,00	11,70

FSH_PRE	FSH_POS	LH_PRE	LH_POS	LH/FSH_PRE	LH/FSH_P OS	IMC_PRE	IMC_POS
5,58	11,13	5,10	7,31	1,08	0,65	47,30	35,30
2,24	3,98	2,83	1,40	1,26	0,35	39,40	34,10
3,70	2,90	4,30	2,80	1,16	0,99	45,70	31,90
6,70	1,18	16,90	0,93	2,52	0,77	38,80	32,38
5,00	5,70	10,00	3,70	2,00	0,51	37,20	34,36
5,15	13,06	6,21	4,31	1,20	0,30	39,84	35,15
5,00	3,6,6	14,20	4,98	2,84	1,35	38,10	33,80
3,84	4,80	5,06	7,88	1,31	1,64	39,24	32,76
2,40	4,70	1,00	5,60	0,41	1,19	36,05	28,04
7,27	6,44	12,80	6,34	1,76	0,98	40,69	27,70
6,20	5,40	8,50	7,70	1,37	1,42	49,60	42,57
1,80	4,60	7,70	2,10	4,27	2,19	40,05	33,24
2,00	3,70	3,00	4,10	1,50	1,10	35,08	32,74
3,30	8,10	3,42	4,20	1,03	0,51		
5,70	17,50	3,70	7,30	0,64	0,41		

## ANEXO C - CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Zalfa/2	1,96	Antes	Depois	diferença
Z(1-b)	1,04	64,3	61,9	-2,40
Delta	8,38	32,7	40	7,30
Sigma <sup>2</sup>	54,627	95,8	104,5	8,70
n	14,002056	59	69	10,00
		66,6	84,9	18,30
		22,484817	24,277829	
			DSV <sub>EPAD</sub>	7,3910081
		63,68	72,06	8,38

**ANEXO D - TRABALHO APROVADO COMO TEMA LIVRE NO  
11º GASTRO RECIFE, outubro de 2016**

