

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

Critérios ACC/AHA 2017 para diagnóstico de hipertensão arterial em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos e associação com variáveis metabólicas

Lucas Bandeira Marchesan

Porto Alegre, agosto de 2018

CIP - Catalogação na Publicação

Marchesan, Lucas Bandeira
Critérios ACC/AHA 2017 para diagnóstico de hipertensão arterial em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos e associação com variáveis metabólicas / Lucas Bandeira Marchesan. -- 2018.
28 f.
Orientadora: Poli Mara Spritzer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Síndrome dos Ovários Policísticos. 2. Hipertensão arterial. I. Spritzer, Poli Mara, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

Critérios ACC/AHA 2017 para diagnóstico de hipertensão arterial em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos e associação com variáveis metabólicas

Lucas Bandeira Marchesan

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Poli Mara Spritzer

Porto Alegre, agosto de 2018

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Poli Mara Spritzer, por todo empenho na transmissão dos conhecimentos, por todo tempo dispensado em discussões, aprimoramentos nos trabalhos realizados e por todo ensinamento passado na área de endocrinologia feminina em nossos encontros no ambulatório.

Aos colegas do grupo pela acolhida e pela troca de conhecimentos, que com certeza contribuíram muito para a confecção desta dissertação e conhecimentos adquiridos na área de pesquisa.

À Miriam Sant'Helena e Natália Goulart pela colaboração nos projetos de pesquisa, sempre incansáveis em ajudar e buscar soluções a possíveis adversidades que pudessem surgir.

À minha família pelo incentivo, ajuda e compreensão sempre que não houve tempo para estar presente, mas que nem por isso deixaram de apoiar e incentivar o aperfeiçoamento de conhecimentos e curso deste caminho que culminou com a conclusão desta dissertação.

Aos amigos que souberam estar presentes nos momentos bons e de trabalho, contribuindo, de alguma forma, com conhecimentos e apoio nos momentos em que foram necessários.

Aos colegas do Hospital Conceição, em especial aqueles que, por também estarem na pós-graduação, colaboraram nas discussões e troca de conhecimentos durante os longos plantões noturnos.

A todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para esta dissertação e para minha pesquisa.

Esta dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de uma revisão geral e um manuscrito sobre o tema da dissertação:

Revisão: Fatores associados à hipertensão arterial em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos

Artigo original: ACC/AHA 2017 definition of high blood pressure: implications for women with polycystic ovary syndrome

SUMÁRIO

Parte I - Fatores associados à hipertensão arterial em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos _____	5
Parte II – Artigo Original: ACC/AHA 2017 definition of high blood pressure: implications for women with polycystic ovary syndrome _____	12

Fatores associados à hipertensão arterial em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos

A Síndrome dos Ovários Policísticos (PCOS) é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade fértil. Tem prevalência variável de acordo com o critério diagnóstico utilizado. Considerando os critérios de Rotterdam (1), estima-se uma prevalência de 8-10% em mulheres em idade fértil(2, 3). Os critérios de Rotterdam definem o diagnóstico pela presença de pelo menos dois dos três seguintes achados, após exclusão de outras causas que causem com hiperandrogenismo ou demais achados da síndrome: disfunção menstrual, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e aparência policística dos ovários. Este último, refere-se à presença de 12 ou mais microfolículos com 2 a 9 mm de diâmetro (ou volume ovariano maior ou igual a 10cm³ em pelo menos um dos ovários, avaliados por ecografia, preferencialmente, transvaginal). O critério ovariano tem sido revisto, especialmente após a publicação de uma revisão sistemática em 2014 sugerindo um ponto de corte de 25 ou mais folículos por ovário, desde que se use tecnologia que permita máxima resolução na avaliação dos folículos ovarianos, isto é, transdutor com frequência ≥ 8 MHz (4).

O hiperandrogenismo, a resistência insulínica, a obesidade e fatores genéticos e ambientais frequentemente associados à síndrome, conferem a essa patologia um cenário complexo, com aumento de fatores de risco cardiovascular associados, como disglícemia, dislipidemia, aumento da gordura visceral e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (5-8). Além disso, utilizando-se os critérios de Rotterdam para o diagnóstico, diferentes fenótipos podem ser reconhecidos. Estes fenótipos compreendem desde a forma clássica (fenótipos A+B, com presença de anovulação e hiperandrogenismo), geralmente associada a achados proeminentes da síndrome, como maior resistência insulínica e hiperandrogenismo, até formas mais brandas, como a ovulatória (fenótipo C), em geral com hiperandrogenismo e resistência insulínica menos severos (9-11) e a forma normoandrogênica (fenótipo D). Esta

heterogeneidade de fenótipos, pode, em parte, explicar os diferentes achados nos estudos que avaliaram o risco cardiovascular nessas pacientes.

A HAS é um dos principais fatores de risco para a doença cardiovascular. Alguns estudos têm demonstrado maior prevalência de HAS em pacientes portadoras de PCOS (5, 9, 12). Mesmo dentro dos limites da normalidade da pressão arterial (PA), também foi demonstrado que as pacientes com PCOS hiperinsulinêmicas têm níveis pressóricos mais elevados quando comparadas às não-hiperinsulinêmicas (13). Por outro lado, outros trabalhos atribuem o aumento dos níveis pressóricos nas pacientes com PCOS à obesidade (14) ou ao hiperandrogenismo (15, 16). As controvérsias em relação aos fatores associados à HAS em pacientes com PCOS são reforçadas por diferentes achados nos estudos fisiopatológicos. Resultados diversos podem ser decorrentes do uso de amostras que não consideraram as particularidades fenotípicas ou mesmo de variações que podem ocorrer no decorrer da evolução da doença.

Observações de que homens tipicamente desenvolvem HAS mais precocemente que mulheres, sugerem um papel dos androgênios na regulação da PA (17). Este dimorfismo começa na puberdade e continua por toda vida adulta até a menopausa, quando as mulheres passam a ter PA mais elevada em relação aos homens, pareados por idade (18, 19). O hiperandrogenismo poderia justificar alterações na PA através dos distúrbios metabólicos provocados, como aumento de deposição de gordura abdominal e visceral com consequente aumento de citocinas inflamatórias que resultaria em disfunção endotelial (15, 20). Porém, em um estudo multicêntrico com 2288 pacientes com PCOS divididas por fenótipos, as pacientes hiperandrogênicas e normoandrogênicas não apresentaram diferença na PA quando ajustado para idade e IMC (21). Assim, evidências têm indicado que a hiperinsulinemia, à semelhança do que ocorre em pacientes com Diabetes Mellito tipo 2, pode estar associada à gênese da HAS nas pacientes com PCOS (13, 22, 23). A hiperinsulinemia poderia agir através de mecanismos

diversos no aumento dos níveis pressóricos, como por exemplo, através do estímulo do tônus adrenérgico (24-26). De fato, nosso grupo demonstrou, através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, que pacientes com PCOS do fenótipo clássico apresentam um desbalanço no sistema nervoso autonômico quando submetidas a estímulo simpático. (27). Este desbalanço não foi observado nas controles ou nas PCOS com fenótipo ovulatório, ou seja, menos hiperinsulinêmicas, sugerindo um papel importante das alterações metabólicas mais proeminentes na modulação do sistema nervoso autonômico. Ainda, a hiperinsulinemia compensatória parece favorecer a reabsorção renal de sódio em diferentes segmentos do néfron através da ativação do IRS2 (*Insulin Receptor Substrate 2*) (22, 28).

Embora se tente separar a contribuição individual dos fatores metabólicos na gênese da HAS nas pacientes portadoras de PCOS, esta linha pode ser muito tênue. É reconhecido que pacientes mais hiperinsulinêmicas também são mais hiperandrogênicas, sendo que ambos os fatores caminham lado a lado. A hiperinsulinemia não só favorece a produção de androgênios nas células da teca ovariana como também reduz a produção hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentando a fração biodisponível dos androgênios (29). Por outro lado, correlações entre os níveis de testosterona e parâmetros de secreção insulínica em pacientes com PCOS levantaram a hipótese de que os androgênios podem ter um papel na disfunção da célula-beta pancreática (30).

Seja qual for o mecanismo, a intervenção precoce, através de modificações no estilo de vida, deve ser implementada nestas pacientes com vista à redução do risco de desenvolvimento de HAS e redução do risco cardiovascular. Um estudo recente, que analisou dados da coorte original de Framingham, composto por 790 (63,1%) mulheres, evidenciou que os indivíduos da comunidade geralmente mantinham uma PA sistólica de menos de 120 a 125 mm Hg, acima da qual a PA sistólica aumentava de forma relativamente rápida para HAS manifesta. Assim, uma PA sistólica de repouso que cronicamente excede a faixa de

aproximadamente 120 a 125 mm Hg pode representar um limiar importante para remodelação vascular subjacente e hipertensão incipiente, independentemente da idade (31).

O estudo SPRINT (32), publicado no final de 2017, foi um ensaio clínico randomizado que avaliou pacientes com idade a partir de 50 anos com PA elevada e alto risco cardiovascular. Neste estudo o tratamento intensivo da PA (alvo menor que 120 por 80 mmHg) reduziu a ocorrência de eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular) em relação ao tratamento padrão (alvo menor que 140 por 90 mmHg), levando à interrupção precoce do estudo após 3,26 anos de seguimento. Tendo como base estudos observacionais e dados do estudo SPRINT, a *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) atualizaram seus *guidelines* considerando níveis normais de PA abaixo de 120mmHg de PA sistólica e abaixo de 80mmHg para PA diastólica, mesmo em pacientes sem fatores de risco (33).

Os pacientes do estudo SPRINT diferem das pacientes portadoras de PCOS pela idade avançada e pela presença de doença cardiovascular estabelecida no *baseline*, mesmo que subclínica, ou então por uma estimativa de risco para eventos cardiovasculares de pelo menos 15% em 10 anos calculado pelo score Framingham, risco este dificilmente visto em pacientes com PCOS jovens, mesmo que portadoras de outras alterações metabólicas. Entretanto, as pacientes com PCOS também diferem das pacientes da população em geral, notadamente pela prevalência aumentada de síndrome metabólica (SM) (7, 10). Desta forma, a avaliação de um limiar adequado para definição de HAS em pacientes com PCOS e a identificação dos principais fatores associados com HAS nessas pacientes poderia, permitir maior sucesso no manejo e na prevenção de doenças cardiovasculares associadas que podem surgir na evolução da doença.

Portanto, os objetivos deste trabalho foram: 1) avaliar a aplicação dos critérios diagnósticos de HAS propostos pela ACC/AHA nas pacientes portadoras de PCOS em relação à associação do diagnóstico de HAS com outras alterações metabólicas, especialmente, aquelas da SM e 2) verificar os fatores associados à HAS em pacientes com PCOS, especialmente resistência insulínica e hiperandrogenismo, bem como as diferenças entre os fenótipos em relação às alterações metabólicas e suas associações com HAS.

Referências

1. Group REA-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
2. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841-55.
3. 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*. 2004;89(6):2745-9.
4. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334-52.
5. Glinborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):37.
6. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1357-63.
7. Bilal M, Haseeb A, Rehman A. Relationship of Polycystic Ovarian Syndrome with Cardiovascular Risk Factors. *Diabetes Metab Syndr*. 2018.
8. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1073-9.e1-11.
9. Pinola P, Puukka K, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundstrom-Poromaa I, et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil Steril*. 2017;107(3):788-95.e2.
10. Bil E, Dilbaz B, Cirik DA, Ozelci R, Ozkaya E, Dilbaz S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(7):837-43.
11. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2493-6.
12. Joham AE, Boyle JA, Zoungas S, Teede HJ. Hypertension in Reproductive-Aged Women With Polycystic Ovary Syndrome and Association With Obesity. *Am J Hypertens*. 2015;28(7):847-51.
13. Mioni R, Cà AD, Turra J, Azzolini S, Xamin N, Blevé L, et al. Hyperinsulinemia and obese phenotype differently influence blood pressure in young normotensive patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2017;55(2):625-34.
14. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Mendieta-Azcona C, Botella-Carretero JI, Escobar-Morreale HF. Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2141-8.
15. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension*. 2007;49(6):1442-7.
16. Huang CK, Lee SO, Chang E, Pang H, Chang C. Androgen receptor (AR) in cardiovascular diseases. *J Endocrinol*. 2016;229(1):R1-R16.
17. Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125(7):311-8.

18. Reckelhoff JF, Roman RJ. Androgens and hypertension: role in both males and females? *Hypertension*. 2011;57(4):681-2.
19. Stamler J, Stamler R, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Hypertension screening of 1 million Americans. Community Hypertension Evaluation Clinic (CHEC) program, 1973 through 1975. *JAMA*. 1976;235(21):2299-306.
20. Moretti C, Lanzolla G, Moretti M, Gnessi L, Carmina E. Androgens and Hypertension in Men and Women: a Unifying View. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(5):44.
21. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, Eijkemans MJ, de Rijke YB, Lentjes EW, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril*. 2014;102(5):1444-51.e3.
22. Nakamura M, Yamazaki O, Shirai A, Horita S, Satoh N, Suzuki M, et al. Preserved Na/HCO₃ cotransporter sensitivity to insulin may promote hypertension in metabolic syndrome. *Kidney Int*. 2015;87(3):535-42.
23. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75(3):809-17
24. Imai Y, Abe K, Munakata M, Sakuma H, Hashimoto J, Imai K, et al. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. *J Hypertens Suppl*. 1990;8(7):S125-32.
25. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation*. 2001;103(4):513-9.
26. Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, Pal P, Nanda N, Thiyagarajan D, et al. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in young prehypertensives. *Am J Cardiol*. 2013;112(11):1757-62.
27. Di Domenico K, Wiltgen D, Nickel FJ, Magalhães JA, Moraes RS, Spritzer PM. Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: does the phenotype matter? *Fertil Steril*. 2013;99(1):286-92.
28. Zheng Y, Yamada H, Sakamoto K, Horita S, Kunimi M, Endo Y, et al. Roles of insulin receptor substrates in insulin-induced stimulation of renal proximal bicarbonate absorption. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2288-95.
29. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375(1):54-64.
30. Grimmichová T, Vrbíková J, Matucha P, Vondra K, Veldhuis PP, Johnson ML. Fasting insulin pulsatile secretion in lean women with polycystic ovary syndrome. *Physiol Res*. 2008;57 Suppl 1:S91-8.
31. Niiranen TJ, Henglin M, Claggett B, Muggeo VMR, McCabe E, Jain M, et al. Trajectories of Blood Pressure Elevation Preceding Hypertension Onset: An Analysis of the Framingham Heart Study Original Cohort. *JAMA Cardiol*. 2018.
32. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2506.
33. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017.