
ASSOCIAÇÃO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS COM A DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA.

ASSOCIATION OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.

LIMA, Ithiara Correia¹; MAIA, Livia Caroline De Almeida¹; ROCHA, Luana Caroline
Pereira Montezuma¹; VERÇOSA, Wanderson Martins¹; RODRIGUES, Wanessa
Dionizio¹; MARQUES, Ana Emilia Formiga^{2*}

1 - Discente do Curso de Medicina na Faculdade de Medicina Estácio Idomed de Juazeiro do Norte-CE, Brasil.

2 - Docente do Curso de Medicina na Faculdade de Medicina Estácio Idomed de Juazeiro do Norte- CE, Brasil.

RESUMO:

OBJETIVO: Investigar a associação entre a síndrome dos ovários policísticos e a doença hepática gordurosa não alcoólica. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir da busca de artigos nas bases de dados Lilacs e Medline, utilizando o descritor “síndrome do ovário policístico e hepatopatia gordurosa não alcoólica”. Foram selecionados artigos com texto completo, em português e inglês, e foram excluídos artigos que não abordavam o tema, duplicados e revisão de literatura. O recorte temporal estabelecido para o estudo foi o período de 2017 a 2022. **RESULTADOS:** Foram encontrados 43 artigos. Após o filtro dos critérios de inclusão e exclusão e leitura dos artigos, foram selecionados 5 artigos com informações relevantes para o tema proposto, todos da base de dados Medline. **CONCLUSÃO:** Conclui-se então a evidente associação da síndrome dos ovários policísticos com a doença hepática gordurosa não alcoólica, acreditando-se que a DHGNA na SOP seja consequência da resistência à insulina, além do hiperandrogenismo como fator expressivo e relevante para o diagnóstico e rastreamento, a qual pacientes com tal associação deveriam ser estudadas e investigadas, independente de doenças concomitantes ou fatores que adicionem riscos. Faz-se necessário uma maior atenção e investigação na população acometida acerca dos riscos de uma associação ainda em estudo, sabendo assim dos fatores agravantes e precipitantes de cada patologia. **Palavras-chave:** Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. Síndrome do Ovário Policístico.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate the association between polycystic ovary syndrome and non-accidental fatty liver disease. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review carried out by searching articles in the Lilacs and Medline databases, using the descriptor “polycystic ovary syndrome and non-academic fatty liver disease”. They were full-text articles, in Portuguese and English, and articles that did not address the topic, duplicates and selected from a literature review were excluded. The time frame defined for the study was the period from 2017 to 2022. **RESULTS:** 43 articles were found. After filtering the inclusion and exclusion criteria and reading the articles, 5 articles were selected with information relevant to the proposed theme, all from the Medline database. **CONCLUSION:** It is concluded that the association of polycystic ovary syndrome with unhealthy fatty liver disease is evident, and it is believed that the hyper NAFLD factor in PCOS is a consequence of insulin resistance, in addition to being expressive and relevant for the insulin the diagnosis

and screening of patients with such an association in being-and-studies and investigated, pending concomitant diseases or factors that accumulate risks. There is a need for greater attention and investigation in the affected population about the risks of an association still under study, thus knowing the aggravating and precipitating factors of each pathology.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Polycystic Ovarian Syndrome.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença endocrinológica a qual manifestam-se distúrbios hormonais resultando em uma alta produção do hormônio masculino (testosterona). é uma doença excepcionalmente comum como distúrbio endócrino em mulheres na pré menopausa em idade reprodutiva, caracterizando-se pela anovulação crônica e ovários policísticos, os sintomas desenvolvidos pelas pacientes consistem em uma menstruação irregular, hirsutismo, acne, aumento da oleosidade da pele, obesidade, infertilidade, hipertensão, grande risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, além da possibilidade de desenvolverem câncer de endométrio pelo status hiper estrogênico presente na síndrome (SILVA, 2016).

Outro distúrbio associado a SOP e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada uma manifestação da doença metabólica, e consiste em uma patologia na qual ocorre excessivo acúmulo de triglicerídeos no fígado. Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) corresponde a forma inflamatória que pode ocasionar a fibrose avançada, cirrose e hepatocarcinoma. A grande importância da DHGNA é o seu potencial de evolução para formas inflamatórias fibrosantes, e potencialmente para cirrose hepática e até mesmo carcinoma hepatocelular (CHC). (COELHO, 2010, p.02).

Enquanto uma esteatose isolada é benigna na maioria dos casos, a EHNA pode evoluir em para cirrose, além disso, sua prevalência eleva-se com o aumento do índice de massa corporal (IMC) e a presença de diabetes mellitus. Assim, IMC > 35 e diabetes mellitus são considerados fatores de risco da evolução de esteato-hepatite para a cirrose. Em resumo, trata-se de doença silenciosa, prevalente, e associada a fatores metabólicos, com crescentes casos de cirrose hepática no mundo (COELHO, 2010, p.02).

Em geral, os pacientes com DHGNA possuem mortalidade aumentada devido aumento no risco de complicações cardiometabólicas, morte por insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (ARMSTRONG, 2014). A DHGNA é agora a segunda indicação mais prevalente para transplante de fígado nos Estados Unidos (WONG, 2015) Além disso existe uma forte associação entre risco de DHGNA, resistência à insulina e obesidade. Acredita-se que o tecido adiposo seja o principal fator que contribui com ácidos graxos livres

e lipotoxicidade sistêmica que sustentam o desenvolvimento da esteatose hepática (JELENIK, 2017).

Dessa forma a associação entre SOP como fator de risco para o desenvolvimento da DHGNA, conta com fatores específicos como níveis de androgênio, índice de massa corporal (IMC) os quais poderiam contribuir (JJIE, 2017) Foi constatado que o excesso de andrógenos, anovulação, e disglícemia, aumentou o riscos de desenvolver a DHGNA. Além disso os impactos são visíveis quando se relaciona os níveis séricos de testosterona e SHBG, como os níveis de testosterona acima de 3nmol/L e níveis de SHBG abaixo de 30 nmol/L foram associados com um aumento da DHGNA. Sendo assim, necessário uma integração dos estudos escolhidos para que se obtenha respostas mais conclusivas e uma melhor investigação sobre a associação da SOP com a DHGNA. (O'REILLY,2017)

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde para realização da busca nas bases eletrônicas Literatura Latino-americana em Ciências da Saúde (LILACS) e Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE); através do descritor “síndrome do ovário policístico e hepatopatia gordurosa não alcoólica”. Foram incluídos artigos com texto completo, em português e inglês, publicados entre os anos de 2017 e abril de 2022. Os critérios de exclusão foram: revisão de literatura, não abordagem do tema e artigos duplicados. O fluxograma a seguir (Figura 1) mostra como a coleta de dados foi realizada.

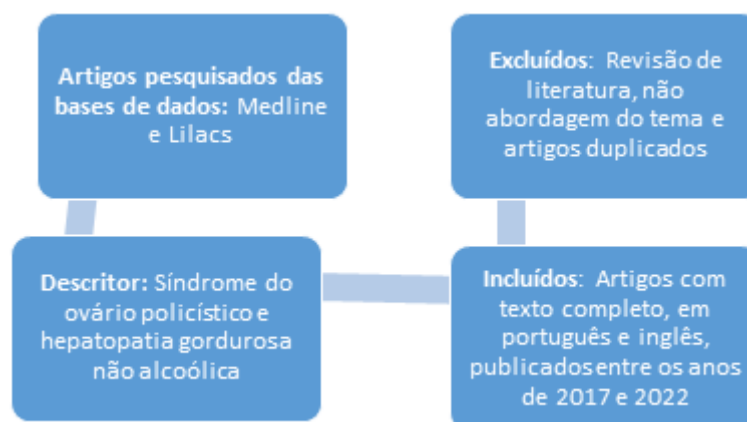


Figura 1: Fluxograma apresentando o processo e as etapas de seleção dos estudos incluídos na revisão. Fonte: dados da pesquisa (2017-2022).

3. RESULTADOS

Durante a pesquisa utilizando o descritor mencionados no trabalho, foram encontrados 43 artigos. Após o filtro dos critérios de inclusão em diferentes fontes de dados, os artigos que não se adequaram foram excluídos da pesquisa. Destes, foram eliminados do trabalho 25 artigos. Posteriormente, foi realizada a leitura dos títulos e resumo dos artigos (n=18; 17 na base Medline e 1 na base Lilacs), e foram descartados 10 artigos por não abordarem o tema em questão. Em seguida, foi feita a leitura dos artigos (n=8) e confirmou-se a seleção de apenas 5 artigos (todos da base Medline), por apresentarem informações relevantes com tema proposto pelo presente trabalho.

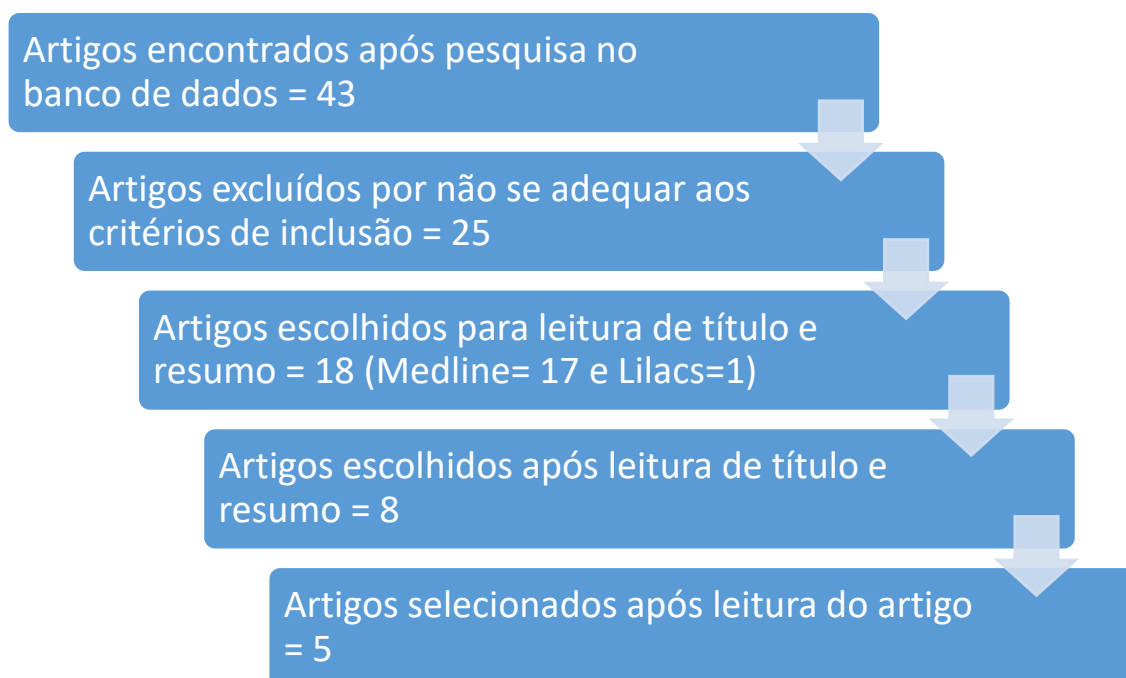


Figura 2: Fluxograma do resultado dos artigos que integraram a pesquisa. Fonte: o autor

Quadro 1. Caracterização de artigos incluídos na pesquisa que abordam síndrome do ovário policístico e hepatopatia gordurosa não alcoólica. Fonte: o autor.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	RESULTADOS
Kim, J J – 2017.	Síndrome dos ovários policísticos com hiperandrogenismo como fator de risco para doença hepática gordurosa não alcoólica não obesa.	Mulheres não obesas com SOP apresentaram prevalência significativamente maior de DHGNA do que aquelas sem SOP (5,5% vs. 2,8%, P = 0,027). Mulheres com SOP, o nível de androgenicidade foi associado à DHGNA, IMC, perfil lipídico, resistência à insulina ou status glicêmico.
Anzai, Álvaro et al- 2017.	Metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada prejudicado pode estar subjacente à patologia semelhante à doença hepática gordurosa não alcoólica de ratos neonatais tratadas com testosterona.	O grupo Testos exibiu morfologia de fígado gorduroso e níveis mais altos de aminoácidos cetogênicos e de cadeia ramificada (BCAA), também teve uma atividade diminuída da elongase 2 do ácido graxo hepático (ELOVL2), teve metabólitos lipídicos e acilcarnitina reduzidos no fígado, atividade aumentada de transportadores de cátions orgânicos (SLC22A4 e SLC16A9).
Kumarendran, Balachandran- 2018.	Síndrome dos ovários policísticos, excesso de andrógenos e risco de doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres: um estudo longitudinal baseado em um banco de dados de cuidados primários do Reino Unido.	Mulheres com SOP tiveram uma taxa aumentada de DHGNA (HR = 2,23, IC 95% 1,86-2,66, p < 0,001), também após ajuste para IMC ou disglícemia. A testosterona sérica >3,0 nmol/L foi associada a um aumento na NAFLD.
Salva-Pastor, Nicolás et al- 2020.	Síndrome dos ovários policísticos com equivalência viável ao excesso de peso como fator de risco para o desenvolvimento e gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica na população mexicana.	Os pacientes com SOP tiveram um risco significativamente maior de DHGNA (OR=4,26, 95% CI 1,83-9,93). A esteatose grave foi o estágio de DHGNA mais frequente entre mulheres com SOP e DHGNA.
Asfari, Mohammad Maysara et al- 2020.	Associação da doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome dos ovários policísticos.	De um total de 50.785.354 mulheres, 77.415 (0,15%) tinham SOP e mais propensas a serem obesas (29,4% vs 8,6%; p<0,001). No entanto, o grupo SOP apresentou menos hipertensão (23,2% vs 39,8%), dislipidemia (12% vs 17,8%) e diabetes mellitus (18,1% vs 18,3%) (p<0,001 para todos). Pacientes com SOP apresentaram taxa significativamente maior de DHGNA (OR 4,30, IC 95% 4,11 a 4,50, p <0,001).

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

4. DISCUSSÃO

Os dados obtidos no presente estudo demonstram que pacientes que são diagnosticadas com SOP, tem aproximadamente 2,3 vezes mais riscos de desenvolverem DHGNA, apontam os estudos de kim. Porém os resultados desta metanálise devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno número de estudos observacionais (17 no total) e possíveis fatores de confusão. Em contrapartida o estudo de Asfari mostra um aumento de 4 vezes mais riscos das pacientes desenvolverem DHGNA em comparação com mulheres sem SOP. Essa investigação mostrou um aumento de quase duas vezes o trabalho de Kim. O diferencial entre esses dois estudos é que enquanto trabalho de kim tem uma pequena amostra, o estudo de asfari foi realizado usando os dados da National Inpatient Sample (NIS), o maior banco de dados de pacientes internados nos EUA e contém uma amostra de mais de oito milhões de internações por ano, entre os anos de 2002 a 2014, o que nos dá uma maior confiabilidade para os resultados dos dados apresentados. (Kim, JJ; 2017) (Asfari, Mohammad Maysara et al; 2020)

Embora existam diferenças com relação a probabilidade dos riscos das pacientes adquirirem DHGNA, essa relação foi consistente e se manteve independente do tipo de metodologia aplicada nos estudos.

Não se observou nenhuma descrição de relevância a respeito da Resistência Insulínica como mecanismo fisiopatológico na progressão da DHGNA, embora se acredite que a DHGNA na SOP seja consequência da resistência à insulina, os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da patologia hepática são desconhecidos. (Anzai, Álvaro et al, 2017)

Já o envolvimento do hiperandrogenismo é trazido de forma bastante expressiva e relevante como um dos dois principais critérios para diagnóstico da SOP e determinante na prevalência para a DHGNA. (Kim, JJ; 2017) (Asfari, Mohammad Maysara et al; 2020) (Salva-Pastor, Nicolás et al; 2020) (Anzai, Álvaro et al; 2017)

Uma fragilidade que se observa nos estudos selecionados é que eles não fazem distinção dos fenótipos de SOP, como fenótipos do tipo A, B, C e D. Apenas o estudo de Nicolas salva-pastor inclui a diferenciação dos fenótipos de SOP de forma clara e nos traz dados muitos relevantes e que podem nos guiar para a conduta de rastreio, que é um dos motivos da produção deste artigo. Segundo os estudos de Nicolas, a prevalência de DHGNA foi de 84,3% em pacientes com SOP com fenótipo A, enquanto em outro fenótipo foi 41,1%, ou seja a prevalência cai para a metade a depender do subtipo da SOP. (Salva-

Pastor, Nicolás et al; 2020)

O conjunto de achados indicam que, nas circunstâncias do presente estudo, o rastreio para DHGNA em pacientes com SOP deveriam ser para todas as pacientes independente de doenças concomitantes ou fatores adicionais, uma vez que todos os estudos apresentaram relações de risco aumentado para DHGNA em pacientes com SOP. Porém as especificações trazidas nos estudos de Nicolás, nos alerta para uma maior atenção para o fenótipo de tipo A, que teria o dobro de prevalência sobre as outros fenótipos. (Salva-Pastor, Nicolás et al; 2020)

Em resumo, os resultados encontrados sustentam a relação entre SOP e DHGNA, confirmando não só a coexistência dessas patologias, mais um aumento de até 4 vezes mais que em uma paciente que não tenha diagnóstico para SOP. Com a confirmação de todos os artigos revisados acredita-se que a forma mais conveniente para rastrear DHGNA em um paciente com SOP, é está atento ao aumento dos níveis de hormônios androgênicos (hiperandrogenismo) e classificar a Síndrome dentro do seus subtipos, dando maior relevância para o subtipo A.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se então a evidente associação da síndrome dos ovários policísticos com a doença hepática gordurosa não alcoólica, acreditando-se que a DHGNA na SOP seja consequência da resistência à insulina, além do hiperandrogenismo como fator expressivo e relevante para o diagnóstico e rastreio, a qual pacientes com tal associação deveriam ser estudadas e investigadas, independente de doenças concomitantes ou fatores que adicionem riscos. Sendo assim, se faz necessário uma maior atenção e investigação na população acometida acerca dos riscos de uma associação ainda em estudo, sabendo assim dos fatores agravantes e precipitantes de cada patologia.

6. REFERÊNCIAS

ANZAI, Álvaro et al, Impaired branched-chain amino acid metabolism may underlie the nonalcoholic fatty liver disease-like pathology of neonatal rats treated with testosterone. Scientific Reports, 2017

ARMSTRONG MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Complicações extra-hepáticas da doença hepática gordurosa não alcoólica. *Hepatologia*. 2014; 59(3):1174-97. <https://doi.org/10.1002/hep.26717> PMID: 24002776

Asfari MM, Sarmini MT, Baidoun F, et al Association of non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome *BMJ Open Gastroenterology* 2020;7:e000352. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000352

COELHO, Henrique Sérgio Moraes. Doença hepática gordurosa não alcoólica em Doença hepática gordurosa não alcoólica, *Revista monotemático*. Volume 1, pág. 02, 2010

JELENIK T, Kaul K, Sequaris G, Flogel U, Phielix E, Kotzka J, et al. Mecanismos de Resistência Insulínica em Fígado Gorduroso Não Alcoólico Primário e Secundário. *Diabetes*. 2017. <https://doi.org/10.2337/db16-1147> PMID: 28490610.

JIE C, Chunhua W, Yi Z, Yuying W, Wendi X, Tzuchun L, Shengxian L, Lihua W, Jun Z, Yun S, Wei L, Tao T. O alto índice de andrógeno livre está associado ao aumento do risco de não doença hepática gordurosa alcoólica em mulheres com síndrome dos ovários policísticos, independentemente de obesidade e resistência à insulina. *Int J Obes (Londres)*. 2017;41(9):1341-47.

Kim, JJ. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2017;45:1403–1412.

Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, Wijeyaratne CN, Coomarasamy A, Arlt W, Nirantharakumar K. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med*. 2018 Mar 28;15(3):e1002542. doi: 10.1371/journal.pmed.1002542. PMID: 29590099; PMCID: PMC5873722.

O'REILLY MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, et al. Hiperandrogenemia prediz o fenótipo metabólico na síndrome dos ovários policísticos: a

utilidade da androstenediona sérica. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(3):1027-36. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3399> PMID: 24423344; PubMed Central PMCID: PMC3955250.

Salva-Pastor, Nicolás et al. Polycystic ovary syndrome with feasible equivalence to overweight as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease development and severity in Mexican population. Annals of Hepatology Volume 19, Issue 3, May–June 2020, Pages 251-257

SILVA, Anna Carolina. Síndrome dos ovários policísticos. Sociedade brasileira de patologia, 2016. Disponível em: http://www.sbp.org.br/precisamos-falar-sobre-a-sindrome-dos-ovarios-policisticos/?gclid=EAlalQobChMI073a2J7D9gIVEQmRCh3TeQSdEAAYASAAEgL9IPD_BwE

WONG RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Esteato não alcoólico hepatite é a segunda principal etiologia de doença hepática entre adultos que aguardam transplante de fígado nos Estados Unidos. Gastroenterologia. 2015; 148(3):547–55. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.039> PMID: 25461851.

***Autor para correspondência:**

Luana Caroline Pereira Montezuma Rocha

E-mail: luanamontezuma@gmail.com

Faculdade de Medicina Estácio Idomed de Juazeiro do Norte-CE, Brasil

Recebido: 01/06/2022 Aceite:11/08/2022