

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**GUSTAVO MAFALDO SOARES**

**Marcadores precoces de doença cardiovascular em mulheres  
com síndrome dos ovários policísticos**

**RIBEIRÃO PRETO  
2008**

---

**GUSTAVO MAFALDO SOARES**

**Marcadores precoces de doença cardiovascular em mulheres  
com síndrome dos ovários policísticos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina  
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Tocoginecologia

**Orientador: Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani**

**RIBEIRÃO PRETO  
2008**



---

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Soares, Gustavo Mafaldo. Marcadores precoces de doença cardiovascular em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Ribeirão Preto, 2008.

74p. : il. ; 29,7cm

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Ferriani, Rui Alberto

1. Síndrome dos ovários policísticos. 2. Marcadores precoces de doença cardiovascular. 3. Doença cardiovascular.

---

## DEDICATÓRIA

**A Deus,**

que me deu tranquilidade e coragem para superar as dificuldades do caminho e com isto realizar um sonho que trazia comigo há muito tempo.

A minha esposa, **Ana Larissa**, que na maior demonstração de companheirismo e amor, abdicou de todos os seus vínculos familiares e profissionais para tornar possível a concretização do meu objetivo.

Além disso, apoiou-me nos momentos difíceis, intensificou os momentos felizes e tornou a nossa jornada longe de casa muito mais amena.

A minha filha, **Laura**, razão suprema do meu viver e fonte da minha alegria, que apesar de toda inocência, soube compreender a “ausência mental” do pai em diversas ocasiões.

---

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais, **Rudá e Elvira**, pelo amor irrestrito e pelo exemplo de caráter e retidão que procuro repetir. Sinônimos de segurança e esteio da minha vida, sempre transmitiram incentivo evitando que eu fraquejasse.

Aos meus irmãos, **Diego e Beatriz**, metade afastada de mim, pela simples presença cativa no meu coração, pura tradução de bem-querer.

Aos meus avós, **Mafaldo e Terezinha**, pelo sólido alicerce familiar calcado no amor recíproco e pela inestimável contribuição na formação do meu caráter.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani**, por me proporcionar intenso aprendizado ao seu lado. O sentimento de admiração que possuía previamente por toda sua história profissional, tornou-se ainda maior após o convívio.

---

## AGRADECIMENTOS

Às mulheres participantes voluntárias desse estudo, que por motivos éticos não posso agradecer nominalmente, pela inestimável colaboração e pela confiança depositada.

À Dra. Carolina Sales, pela inestimável contribuição desde o recrutamento das pacientes até a conclusão deste trabalho. Considero um privilégio ter convivido com este ser humano ímpar e pesquisadora nata. Obrigado, também, pela paciência e, sobretudo, pela amizade.

Ao amigo Dr. Wellington Martins, pela incrível disponibilidade na execução dos exames ultra-sonográficos e pela imensa colaboração na análise estatística dos dados coletados.

Ao amigo, Rodolpho não só pela amizade, como também pela grande disponibilidade em me ajudar no que fosse preciso, especialmente logo que aqui cheguei.

À Profa. Dra. Teciá Maria de Oliveira Maranhão, pelos ensinamentos passados desde a iniciação científica até hoje, além do estímulo para a realização da pós-graduação. Sua total dedicação serve de espelho para os que a acompanham.

À Maria Albina, pela amizade e presteza nas dosagens laboratoriais de grande parte desta pesquisa.

À Márcia Sueli Baggio, biomédica responsável pelo laboratório de hemostasia, pela ajuda em parte dos ensaios laboratoriais desta pesquisa.

---

À Océlia, técnica em enfermagem responsável pelo agendamento das pacientes como também pela coleta de sangue das mesmas.

À técnica em enfermagem Maria Auxiliadora e a enfermeira Sandra, pela ajuda na coleta de sangue das pacientes.

Ao amigo Fábio Macedo, pela amizade e parceria profissional, além do estímulo para continuar me especializando, mesmo estando distante.

Ao amigo George Dantas, pelo incentivo em seguir a carreira acadêmica e o mundo científico.

À Comissão de Pós-graduação em Tocoginecologia, pela oportunidade em realizar meu mestrado nesse setor, o que é motivo de muito orgulho para mim.

A Sra. Ilza Alves Rezende Mazzocato, pela disponibilidade em garantir ajuda sempre que necessário.

A todos que compõem o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (professores e médicos contratados), pela minha formação profissional. Com certeza, onde quer que eu esteja, esse departamento será sempre minha referência acadêmica.

Agradeço a todos que constituem o Setor de Reprodução Humana, pelos inúmeros ensinamentos e pelas oportunidades proporcionadas ao meu crescimento acadêmico e



---

profissional, em especial aos Professores Marcos Felipe, Paula Andréia de Albuquerque, Ana Carolina Sá e Rosana Maria dos Reis.

Aos colegas da Pós-graduação, especialmente Ionara, Bruno, Milena, Janaína, Marcelo, Anderson, Nicolau, Patrícia e Márcia Neves, pela convivência alegre, amizade, troca de aprendizado e favores prestados durante esse período de especialização.

Às funcionárias do laboratório de Ginecologia e Obstetrícia, Marilda e Cristina, pela amizade a mim dispensada.

A todos os funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela disponibilidade em ajudar quando necessário.

À FAPESP e CAPES pelo apoio financeiro imprescindível na confecção desta pesquisa.

A todos os que contribuíram, direta ou indiretamente, para realização desse trabalho.

---

# SUMÁRIO

## LISTA DE TABELAS

## LISTA DE ABREVIATURAS

## RESUMO

## ABSTRACT

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
1.1 Doenças cardiovasculares no sexo feminino.....	
03	
1.2 Marcadores ecográficos de doença cardiovascular.....	04
1.2.1 Elasticidade da artéria carótida.....	04
1.2.2 Espessura íntima-média da artéria carótida.....	
06	
1.2.3 Função endotelial.....	06
1.3 Inflamação e doença cardiovascular.....	08
1.4 SOP e sistema cardiovascular.....	09
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>11</b>
<b>3 OBJETIVO.....</b>	<b>13</b>
3.1 Objetivo principal.....	14
3.2 Objetivos secundários.....	14
<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>

---

<b>4.1 Casuística.....</b>	
<b>16</b>	
<b>4.1.1 Aspectos éticos do estudo.....</b>	
<b>16</b>	
<b>4.1.2 Amostra.....</b>	
<b>16</b>	
<b>4.1.3 Critérios de inclusão.....</b>	
<b>17</b>	
<b>4.1.4 Critérios de exclusão.....</b>	
<b>17</b>	
<b>4.1.5 Controles.....</b>	
<b>18</b>	
<b>4.2 Métodos.....</b>	
<b>19</b>	
<b>4.2.1 Desenho de estudo.....</b>	
<b>19</b>	
<b>4.2.2 Variáveis analisadas.....</b>	
<b>19</b>	
<b>4.2.2.1 Variáveis antropométricas e clínicas.....</b>	
<b>19</b>	
<b>4.2.2.2 Protocolo de coleta e ensaios laboratoriais.....</b>	
<b>19</b>	
<b>4.2.3 Avaliação ecográfica.....</b>	<b>22</b>

---

4.2.3.1 Medidas da distensibilidade e do índice de rigidez da artéria carótida comum.....	22
4.2.3.2 Medida da espessura íntima média da artéria carótida comum.....	23
4.2.3.3 - Medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.....	23
4.2.4 Análise estatística.....	24
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>31</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>41</b>
<b>9 ANEXOS.....</b>	<b>61</b>

---

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características clínicas das mulheres incluídas no estudo.....	27
Tabela 2 –	<b>Comparação dos marcadores ecográficos de doença cardiovascular subclínica em pacientes portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos e controles ovulatórias.....</b>	<b>28</b>
Tabela 3 –	Avaliação metabólica, hormonal e de marcadores séricos de doença cardiovascular subclínica em controles ovulatórias e portadoras de SOP.....	29

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

*ASRM - American Society for Reproductive Medicine*

DCV - Doença cardiovascular

DDC - Diâmetro diastólico da carótida

DM2 - *Diabetes Melitus* tipo 2

DMF - Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial

DSC - Diâmetro sistólico da carótida

eNOS - Óxido nítrico sintases

*ESHRE - European Society for Human Reproduction and Embriology*

*FAI - Free androgen index*

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HC-FMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo

HDL – colesterol – *High-density lipoprotein cholesterol*

*HOMA-IR - Homeostasis model assessment – insulin resistance*

ICAM - Molécula de adesão intercelular do endotélio

IL-1 - Interleucina 1

IL-6 - Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

*IMT – Carotid intima-media thickness*

LDL-colesterol - *Low-density lipoprotein cholesterol*

*NIH - National Institute of Health*

NO - Óxido nítrico

PCR – Proteína C reativa

---

*SHBG - Sex hormone binding globulin*

SM - Síndrome Metabólica

SOP – Síndrome dos ovários policísticos

TNF-alfa - Fator de necrose tumoral alfa

VCAM - Molécula de adesão da célula vascular

## **RESUMO**



---

## RESUMO

SOARES, G.M. **Marcadores precoces de doença cardiovascular em mulheres com síndrome dos ovários policísticos**. 2008. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

**Introdução:** A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres no menacme, com prevalência variando de 5 a 10%. A SOP está associada à elevação do risco cardiovascular e eventos metabólicos adversos, incluindo obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e inflamação crônica de baixo grau. Apesar dos fatores de risco cardiovascular serem mais prevalentes em mulheres com SOP, não existe evidência científica de maior incidência de doença cardiovascular (DCV) nestas mulheres. Vários estudos reportaram alterações em marcadores de risco para DCV na SOP, porém ainda não foram determinados quais os marcadores ideais para a detecção precoce da DCV.

**Objetivo:** Avaliar a presença de marcadores precoces de DCV em mulheres jovens e não-obesas com SOP.

**Casuística e Métodos:** Foram incluídas 39 pacientes com SOP e 50 mulheres saudáveis, com ciclos menstruais regulares e pareadas por idade e índice de massa corporal (IMC). Através da ultra-sonografia foram avaliados os seguintes marcadores de DCV: índice de rigidez da artéria carótida comum, distensibilidade da artéria carótida comum, espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum (IMT) e dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (DMF). Foram avaliadas ainda variáveis antropométricas, hormonais e marcadores de inflamação em todas as participantes.

**Resultados:** A idade e o IMC nas mulheres com SOP não apresentaram diferença quando comparados às mulheres do grupo controle ( $24,5 \pm 3,80$  vs  $24,5 \pm 5,1$ , 0,6, respectivamente). O índice de rigidez da carótida comum foi mais elevado no grupo SOP comparado ao grupo controle ( $3.6 \pm 0.96$  vs  $3.1 \pm 0.96$ ,  $p= 0.04$ , respectivamente) e a distensibilidade da artéria carótida comum foi menor nas pacientes com SOP em comparação

---

àquelas do grupo controle ( $0.3 \pm 0.08$  vs  $0.4 \pm 0.09$ ,  $p=0.02$ , respectivamente). As pacientes com SOP apresentaram maior circunferência da cintura, testosterona total e *free androgen index* (FAI) em relação ao grupo controle ( $78.2 \pm 10.0$  vs  $71.6 \pm 7.2$ ,  $p= 0,0004$ ;  $85.0 \pm 32.4$  vs  $52.0 \pm 21.3$ ,  $p<0.0001$  e  $8.9 \pm 28.7$  vs  $4.4 \pm 2.3$ ,  $p<0.0001$ , respectivamente), enquanto a *sex hormone binding globulin* (SHBG) mostrou-se reduzida na SOP quando comparada ao grupo controle ( $37.8 \pm 19.1$  vs  $47.8 \pm 18.3$ ,  $p=0.01$ ). As demais variáveis não diferiram entre os dois grupos.

**Conclusão:** Nosso estudo demonstra que mulheres jovens com SOP apresentam alterações na elasticidade vascular mesmo na ausência de clássicos fatores de risco para DCV, como: resistência à insulina, hipertensão ou obesidade.

# **ABSTRACT**

---

## ABSTRACT

SOARES, G.M. **Early markers of cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome. 2008.** Master's paper – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

**Introduction:** The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease affecting 5% to 10% of women of reproductive age. PCOS is associated with an adverse metabolic and cardiovascular risk profile, including obesity, insulin resistance, dyslipidemia and low-grade chronic inflammation. Although cardiovascular risk factors are more prevalent in women with PCOS, definitive evidence for an increased incidence of cardiovascular disease (CVD) is lacking. Several studies reported disorders in markers of CVD in PCOS patients, however they were not still certain which are the best subclinical markers of CVD in these young women.

**Objective:** To evaluate the early markers of CVD in young PCOS women.

**Material and Methods:** Thirty nine PCOS women and 50 healthy age and body mass index (BMI)-matched ovulatory controls were enrolled in this cross-sectional study. Carotid stiffness index ( $\beta$ ), carotid compliance, Carotid intima-media thickness (IMT) and brachial arterial flow-mediated dilation (FMD) were measured by ultrasonography. Anthropometric measurements, complete hormonal and metabolic (including inflammatory biomarkers) evaluation were done in all subjects.

**Results:**  $\beta$  was significantly higher in PCOS subjects than in healthy controls ( $3.7 \pm 0.96$  vs  $3.3 \pm 0.96$ ,  $p=0.04$ , respectively) and carotid compliance was lower in PCOS than in healthy controls ( $0.3 \pm 0.08$  vs  $0.4 \pm 0.09$ ,  $p=0.02$  respectively). PCOS patients also present elevated WC, total testosterone and free androgen index compared to control group ( $78.2 \pm 10.0$  vs

71.2 ± 7.2, p= 0,0004; 86.2 ± 32.1 vs 57.4 ± 21.2, p<0.0001 and 12.7 ± 15.7 vs 4.7 ± 2.4, p<0.0001. respectively). The sex hormone binding globulin was lower in PCOS women than in control group (37.3 ± 19.2 vs 47.8 ± 18.3, p=0.01). The other variables did not differ between the groups.

**Conclusions:** Comparing to non-obese ovulatory controls, non-obese PCOS patients present impaired elastic properties in carotid artery, that could reflect vascular dysfunction associated with PCOS. However, endothelial function and inflammatory biomarkers remain unaffected.



# **INTRODUÇÃO**

## **1 – INTRODUÇÃO**

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres no menacme, com prevalência variando de 5 a 10% (CARMINA; LOBO, 1999; DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 1999; SCARPITTA; SINAGRA, 2000; AZZIZ et al., 2004). A SOP é descrita como uma desordem ovariana, cujos principais marcadores são a anovulação e o hiperandrogenismo (FRANKS, 1995; LEGRO et al., 2005; HASSA et al., 2006). Desde a descrição da síndrome em 1935 por Stein e Leventhal permanecem

---

controvérsias e o interesse de pesquisadores dessa área sobre sua heterogeneidade e complexa fisiopatologia.

Na tentativa de uniformizar o diagnóstico da SOP em 1990, o *National Institute of Health* (NIH) nos Estados Unidos definiu os critérios diagnósticos da SOP baseando-se na presença de disfunção ovulatória associada a manifestações de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, desde que afastados outros diagnósticos, tais como síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal congênita (CARMINA, 2004; AZZIZ, 2005). Posteriormente, a *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) juntamente com a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) estabeleceram o Consenso de Rotterdam (2004), passando a considerar necessária a presença de dois dos três critérios seguintes para o diagnóstico de SOP: 1) distúrbio menstrual do tipo oligo/amenorréia, 2) hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial; e 3) padrão ovariano policístico na ultra-sonografia (presença à ultra-sonografia de pelo menos um ovário apresentando 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro, e/ou volume total > 10cm<sup>3</sup>) (ROTTERDAM-PCOS-CONSENSUS, 2004).

Além da anovulação crônica, da morfologia policística ovariana e do hiperandrogenismo que caracterizam a SOP, distúrbios metabólicos são frequentemente associados a essa síndrome, cursando com repercussões clínicas importantes, incluindo a elevação no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) nestas mulheres.

### **1.1 - Doenças cardiovasculares no sexo feminino**

As DCV constituem a principal causa de morbimortalidade em mulheres (MANSUR et al., 2001; WENGER, 2003) tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento como o Brasil. O panorama epidemiológico da mortalidade no estado de



---

São Paulo entre 2000 e 2004, evidencia que a DCV é a principal causa de morte no sexo feminino, sendo responsável por 37,26% dos óbitos, enquanto as neoplasias são responsáveis por 18,31% dos óbitos, menos que a metade das DCV (DATASUS, 2004).

Em mulheres na pré-menopausa, a doença coronariana e as complicações das DCV são muito raras, mesmo em grupos de alto risco (GEBARA et al., 2003). O estudo de Framingham demonstrou que a incidência de DCV era menor em mulheres na pré-menopausa comparadas com homens da mesma idade e que esta incidência tornava-se semelhante na sétima e oitava décadas de vida (KANNEL, 2002).

O fator mais importante para o desenvolvimento de DCV é a presença da aterosclerose, sendo esta definida como um processo crônico, progressivo e sistêmico conseqüente a uma resposta inflamatória e fibroproliferativa causada por agressão à superfície endotelial (DZAU et al., 2002; LUZ; UINT, 2003). A aterosclerose é uma doença generalizada da parede arterial, caracterizada por remodelamento na parede da artéria que pode permanecer silenciosa por muito tempo ou manifestar-se como um evento vascular agudo, tornando-se clinicamente aparente. Além disso, por ser um processo degenerativo, tende a ter sua incidência aumentada com o passar dos anos, vindo a manifestar sinais e sintomas anos mais tarde, quando se encontra em um estágio mais avançado (STRONG, 1999; ORLANDI et al., 2006). A detecção de marcadores para DCV possibilita a intervenção precoce sobre os fatores de risco modificáveis para doença aterosclerótica, como alteração do estilo de vida, tratamento eficaz da hipertensão arterial, dislipidemia e *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) (WITTES et al., 1989; WHITE, 2005; POIRIER et al., 2006). A aterosclerose apresenta como fatores de risco não-modificáveis o envelhecimento, o sexo masculino, fatores genéticos e história familiar de doença aterosclerótica (MASSER et al., 1994; LIBBY et al., 2002; BURKE et al., 2008).

---

## **1.2 - Marcadores ecográficos de doença cardiovascular**

Considerando a longa fase de latência na progressão da doença aterosclerótica e na manifestação dos sintomas clínicos, a possibilidade de avaliar a função arterial, previamente ao aparecimento de placas de aterosclerose detectáveis angiograficamente, é atrativa e importante do ponto de vista de detecção precoce e avaliação de risco para DCV. Várias abordagens não-invasivas para a avaliação da função e da estrutura arterial têm se mostrado úteis clinicamente, como as medidas ecográficas da espessura íntima-média da artéria carótida, da elasticidade arterial e da função endotelial (FERNHALL; AGIOVLASITIS, 2008).

### **1.2.1 - Elasticidade da artéria carótida**

Acredita-se que a redução na elasticidade e o aumento da rigidez arterial constituem fatores de risco independentes para DCV, por contribuírem para a sua fisiopatologia. O aumento da rigidez arterial pode favorecer o desenvolvimento e progressão da hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (SAFAR; LONDON, 2000).

O mecanismo funcional determinante na redução da complacência arterial relaciona-se com influências neuro-humorais, como o sistema renina-angiotensina, o sistema nervoso adrenérgico, fatores de relaxamento derivados do endotélio e endotelina. Os elementos estruturais da parede arterial, particularmente importantes, para determinar a elasticidade da mesma são o colágeno e a elastina. Com o passar dos anos, a elastina torna-se mais delgada e apresenta áreas de fratura em sua estrutura com conseqüente depósito de colágeno e aumento na espessura da parede arterial. Estas mudanças afetam adversamente a complacência do vaso. A elastina é bastante flexível e por isso importante para a pulsatilidade, mas sem grande

---

significado para a resistência da parede. Por sua vez, as fibras de colágeno são mais resistentes e suportam uma tensão 100 vezes maior que as fibras de elastina. Assim, é considerado que a parede do vaso sanguíneo arterial age de uma maneira bifásica, com as fibras de elastina determinando a flexibilidade sobre baixas pressões e o colágeno determinando resistência a pressões elevadas (GLASSER et al., 1997).

Existem várias maneiras para tentar determinar a elasticidade da parede arterial. Alguns estudos mensuram a oscilação arterial através de um índice de rigidez (*stiffness index*), enquanto outros preferem avaliação da complacência ou distensibilidade (GLASSER et al., 1997; LAKHANI et al., 2002).

Uma redução na complacência foi considerada um potencial indicador da presença de doença arterial (SAFAR; LAURENT, 1993; NAIR et al., 2005). Modificações na parede arterial que conduzem à redução na complacência podem preceder a doença arterial clinicamente aparente permitindo identificar os indivíduos com maior risco. A capacidade para predizer alterações vasculares funcionais e estruturais antes do surgimento de doenças clínicas evidentes como aterosclerose, hipertensão e DM2 pode permitir a identificação de indivíduos com maior risco para DCV e desta forma, possibilitar a instituição de medidas preventivas para esses eventos (GLASSER et al., 1997; HALUSKA et al., 2008).

### **1.2.2 - Espessura íntima-média da artéria carótida**

A espessura das camadas íntima e média da artéria carótida (IMT – *intima-media thickness*) medidas conjuntamente pela ultra-sonografia vascular de alta resolução, quando elevada é considerada um marcador de doença aterosclerótica, principalmente da doença arterial coronariana precoce (BOTS et al., 2005; VAN BORTEL, 2005). O aumento do complexo médio-intimal da artéria carótida está relacionado com a maioria dos fatores de

---

risco cardiovasculares: sexo masculino, história familiar de acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio, tabagismo, DM2, dislipidemia, hipertrofia do ventrículo esquerdo, hiper-homocisteinemia e aumento da idade (STEIN et al., 2004; LORENZ et al., 2007).

A IMT pode ser detectada na artéria carótida comum distal, na bifurcação carotídea, na carótida interna e, mais recentemente, na artéria femoral comum. Devido à possibilidade de aferição da IMT de modo relativamente simples e não-invasivo este método tem sido utilizado com frequência em estudos populacionais na tentativa de detectar aterosclerose precocemente. Medidas ultra-sonográficas apresentaram forte correlação com alterações histológicas de artérias com aterosclerose (PIGNOLI et al., 1986).

### **1.2.3 - Função endotelial**

O endotélio vascular é um órgão complexo com propriedades autócrinas, parácrinas e endócrinas, tendo sido considerado meramente uma barreira física entre a parede do vaso e o sistema sanguíneo, na atualidade é reconhecido por participar da homeostasia vascular, influenciando no tônus vascular, crescimento celular, fibrinólise e inflamação (COOKE, 2000; RUSSO et al., 2002; BITAR et al., 2005).

O endotélio realiza sua função por ação de diversas moléculas em resposta a uma variedade de estímulos físicos e químicos (FAULX et al., 2003). O óxido nítrico (NO) é essencial para vasodilatação e é produzido pelo endotélio por enzimas denominadas óxido nítrico sintases (eNOS ou NOS 3), que são ativadas por estímulos como hipóxia, acetilcolina, bradicinina, serotonina e aumento do fluxo sanguíneo (*shear stress*) (MOMBOULI; VANHOUTTE, 1999).

---

A disfunção endotelial é definida como desequilíbrio entre produção diminuída de NO e produção aumentada de fatores contráteis, como a endotelina, e parece estar associada com a maioria dos fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, DM2, hiper-homocisteinemia, aterosclerose, menopausa, tabagismo e envelhecimento. Diante da disfunção endotelial há aumento das respostas vasoconstritoras, proliferação e migração das células do músculo liso vascular, adesão de plaquetas e leucócitos e aumento na expressão de moléculas de adesão (SADER et al., 2001).

As alterações metabólicas, genéticas e ambientais que predisõem à aterogênese têm como denominador comum a disfunção endotelial. A participação do endotélio nos processos iniciais de aterosclerose, bem como durante sua evolução, está bem documentada. A disfunção endotelial está presente em indivíduos com doença coronariana e também naqueles portadores dos fatores de risco (LUZ; FAVARATO, 2003).

A função endotelial tem sido descrita na literatura através de um grande número de métodos de avaliação, invasivos e não-invasivos. Atualmente, a técnica não-invasiva, mais utilizada para a avaliação da função endotelial é a ultra-sonografia da artéria braquial. A dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF) foi descrita por Anderson e Merck em 1989 e começou a ter aplicação na pesquisa clínica no início dos anos 90 (CELERMAJER et al., 1992). Os resultados são expressos em percentuais quando comparadas à dilatação arterial basal e a dilatação arterial após a hiperemia reativa (FERNHALL; AGIOVLASITIS, 2008).

Segundo Schroeder et al. (1999), a DMF menor que 4,5% apresenta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 71%, 81% e 95% respectivamente, para o diagnóstico de doença coronariana. Em outro estudo, a DMF apresentou forte correlação negativa com o índice de estenose coronariana ( $r=-0.67$ ,  $p<0.0001$ ) e, portanto, pode representar um novo marcador da severidade da doença coronariana (MATSUSHIMA et al., 2007).

---

### 1.3 - Inflamação e doença cardiovascular

A inflamação desempenha um papel fundamental para o início, progressão e instalação da DCV clinicamente evidente, incluindo a aterosclerose (FERRARIO; STRAWN, 2006). Acredita-se que o início do processo inflamatório prévio a DCV propriamente dita, seja desencadeado por injúria ao endotélio arterial atribuída a fatores como hiperinsulinemia, hiperhomocisteinemia e principalmente, devido à deposição de moléculas oxidadas de *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL colesterol). Após esta agressão inicial, ocorre a liberação de moléculas de adesão intercelular (ICAM), moléculas de adesão vascular (VCAM) e selectinas. Em decorrência da expressão destas moléculas de adesão, monócitos e células T são recrutados do sangue periférico para a parede arterial, penetram na camada íntima do vaso e fagocitam o LDL oxidado promovendo, desta maneira, a liberação de citocinas inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). A IL-1 e o TNF-alfa têm o papel de perpetuar a resposta inflamatória e modificar a superfície endotelial previamente anticoagulante para um estado pró-trombótico. A IL-6, por sua vez estimula a produção hepática de proteína C reativa (PCR), sendo esta última uma reconhecida proteína da fase aguda de processos inflamatórios (FERRARIO; STRAWN, 2006). A elevação dos níveis séricos da PCR é considerada fator de risco independente para aterosclerose, particularmente em mulheres (RIDKER et al., 2000), além de ser fator de predição para infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e morte súbita (WILSON et al., 2006). Portanto, como existem evidências crescentes que as moléculas inflamatórias circulantes são marcadores biológicos para aterosclerose progressiva, a detecção e monitoramento da inflamação vascular têm papel de destaque no diagnóstico precoce dessa entidade (FERRARIO; STRAWN, 2006).

#### 1.4 - SOP e sistema cardiovascular

Apesar de não existir grandes ensaios clínicos prospectivos que avaliem a morbimortalidade por DCV em pacientes portadoras de SOP, vários estudos reportaram alterações em marcadores de risco para DCV nessas mulheres (CIBULA et al., 2000; ORIO et al., 2004a; ORIO et al., 2004b; TALBOTT et al., 2004; TARKUN et al., 2004). Diferentes fatores que por si só levariam a aumento de risco cardiovascular podem coexistir em portadoras de SOP como obesidade (CARMINA et al., 2005), hipertensão arterial (CIBULA et al., 2000; ORIO et al., 2008), intolerância a glicose ou DM2 (LEGRO et al., 1999; SALLEY et al., 2007), hiperinsulinemia (DUNAIF, 1995; TEEDE et al., 2006), dislipidemia e desordens da coagulação (YILDIZ et al., 2002). Além desses clássicos marcadores de DCV, alterações em novos marcadores de aterosclerose coronária subclínica foram identificados em mulheres com SOP como elevação da IL-6 (VGONTZAS et al., 2006), do TNF-alfa (PUDER et al., 2005), da PCR (OLIVEIRA et al., 2007) e da homocisteína (GUZELMERIC et al., 2007), além do aumento da IMT da carótida (TALBOTT et al., 2000; VRYONIDOU et al., 2005), diminuição da elasticidade da artéria carótida (LAKHANI et al., 2002) e aumento do cálcio coronariano detectado através da tomografia computadorizada (SHROFF et al., 2007). Contudo, seria pouco provável detectar algum sintoma de DCV no menacme devido a sua baixa prevalência nesta fase da vida.

Assim, há uma gama de alterações que poderiam explicar o maior risco cardiovascular dessas pacientes com SOP, porém ainda não foram determinados quais os marcadores ideais para detecção precoce da DCV nestas mulheres.





# **JUSTIFICATIVA**

## **2 – Justificativa**

Devido a SOP coexistir com diversas entidades que determinam risco aumentado para DCV, justifica-se novos estudos que avaliem marcadores precoces de DCV em mulheres com SOP, além dos marcadores clássicos previamente conhecidos e habitualmente relacionados a estágios mais avançados da DCV. A detecção de um subgrupo de mulheres jovens, com diagnóstico de SOP e com risco aumentado para DCV, mesmo na ausência dos marcadores

clássicos para DCV, implicaria em acompanhamento e estratégias diferenciados para prevenção da DCV. Apesar de existirem na literatura científica trabalhos avaliando tais marcadores precoces na SOP, persiste a necessidade de uma avaliação concomitante de marcadores ecográficos e séricos em uma mesma população jovem portadora da SOP.

## **OBJETIVO**

### **3 – Objetivo**

#### **3.1 Objetivo principal**

Comparar os marcadores ecográficos de função e estrutura arterial de pacientes com SOP com aqueles de pacientes ovulatórias pareadas por idade e índice de massa corporal.

#### **3.2 Objetivos secundários**

Comparar os marcadores séricos de risco cardiovascular de pacientes com SOP com aqueles de pacientes ovulatórias pareadas por idade e índice de massa corporal.

Avaliar a frequência de Síndrome Metabólica de pacientes com SOP e de pacientes ovulatórias pareadas por idade e índice de massa corporal.

## **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

## 4.1 – Casuística

### 4.1.1 Aspectos éticos do estudo

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP (processo nº 15811/2005).

### 4.1.2 – Amostra

Foram incluídas consecutivamente, 39 mulheres com SOP atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), entre julho de 2006 e junho de 2007, logo após o diagnóstico de SOP. O diagnóstico da SOP foi confirmado pela presença de, pelo menos dois, dos três critérios determinados no Consenso de Rotterdam (*Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004*) que são: oligo/amenorréia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e alterações ultra-sonográficas compatíveis com ovários policísticos. A oligomenorréia foi definida como, no máximo, oito ciclos menstruais espontâneos durante um ano. Já a amenorréia, foi caracterizada pela ausência de menstruação, em um período correspondente a três ciclos consecutivos ou seis meses na ausência de ciclo menstrual. O hiperandrogenismo clínico foi confirmado quando encontrado hirsutismo (índice de Ferriman-Gallwey  $\geq 8$ ) (HATCH et al., 1981) e/ou presença de acne e/ou alopecia hiperandrogênica. A morfologia de ovário policístico ao ultra-som foi determinada quando presentes: 12 ou mais folículos de 2-9 mm em um dos ovários, ou pelo menos um dos ovários com volume  $> 10$  ml.

---

#### 4.1.3 - Critérios de inclusão:

- Idade entre 18 e 35 anos;
- Diagnóstico de SOP pelos critérios de Rotterdam (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004);
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

#### 4.1.4 - Critérios de exclusão:

- Obesidade definida como  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$
- Presença ou antecedente de trombose venosa;
- Presença ou antecedente de DCV (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) ou pródromos de trombose arterial (por exemplo, angina pectoris, ataque isquêmico transitório);
- Doença crônica conhecida (Diabetes mellitus, Hipotireoidismo, Hipertensão arterial, Doenças Reumatológicas e outras);
- Presença ou antecedente de doença hepática grave e de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Tabagismo;
- Uso de drogas e/ou álcool;
- Uso de método contraceptivo hormonal: injetável, implante ou dispositivo intra-uterino, no período de seis meses antes do início do estudo;
- Uso de método contraceptivo hormonal: oral, vaginal ou transdérmico no período de dois meses antes do início do estudo;
- Puerpério menor ou igual a 12 semanas;

- Mulheres que estejam amamentando ou que pararam de amamentar no período de dois meses antes do início do estudo;
- Gravidez;
- Processos inflamatórios crônicos e/ou agudos;
- Uso de medicações que sabidamente podem interferir nos marcadores de DCV, como por exemplo, drogas antiandrogênicas, hipoglicemiantes, antiinflamatórios ou estatinas.

#### **4.1.5 – Controles**

O grupo controle foi constituído por 50 mulheres saudáveis, pareadas por idade e IMC com o grupo SOP, que apresentavam ciclos menstruais regulares. Esse grupo controle foi recrutado em unidade básica de saúde, também de modo consecutivo antes da prescrição de contracepção hormonal. O bom estado de saúde destas mulheres foi determinado pela história clínica e exame físico. A ultra-sonografia, realizada na fase folicular inicial, confirmou morfologia ovariana normal.

Todas as participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-FMRP-USP.



---

## **4.2 – Métodos**

### **4.2.1 – Desenho do estudo**

Foi conduzido um estudo transversal, comparando pacientes jovens portadoras de SOP com mulheres híginas ovulatórias, no qual foram avaliadas variáveis séricas e ecográficas associadas ao risco de doença cardiovascular, além de marcadores clínicos.

### **4.2.2 Variáveis analisadas**

#### **4.2.2.1 - Variáveis antropométricas e clínicas**

Foram avaliadas variáveis antropométricas como: peso, altura, IMC e circunferência da cintura (menor medida entre a crista ilíaca lateral e a margem inferior da última costela). Avaliação clínica também foi realizada, sendo mensuradas: frequência cardíaca, além da pressão arterial sistólica e diastólica medidas em repouso, com esfigmomanômetro de mercúrio.

#### **4.2.2.2 - Protocolo de coleta e ensaios laboratoriais**

As amostras sanguíneas foram coletadas no Laboratório de Ginecologia do HC-FMRP-USP, entre oito e nove horas da manhã, após jejum mínimo de oito horas. A coleta de sangue foi realizada na fase folicular (3<sup>o</sup> ao 7<sup>o</sup> dia do ciclo) nas mulheres eumenorréicas e a qualquer época naquelas com ciclos irregulares.

---

Em cada avaliação, foram colhidos 20 ml de sangue total, armazenados em tubos cônicos de material plástico (BD-Becton Dickinson, Plymouth, United Kingdom) com vácuo e barreira de gel separador. As mulheres não fizeram uso de qualquer medicação que pudesse alterar os resultados dos ensaios laboratoriais.

O processamento das amostras sanguíneas foi iniciado dentro de no máximo duas horas após a coleta. Para separação do soro, o material foi centrifugado a 2500 rpm em centrífuga Cientec CT 5000 (Cientec Equipamentos para Laboratório, São Paulo, Brasil), em temperatura ambiente (média de 22 °C, com variação entre 18 e 24 °C) por 10 minutos e transferido para tubo plástico fechado, para manter o pH. O soro foi armazenado a -80 °C para dosagem em um mesmo momento de todas variáveis séricas.

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

- Glicemia de jejum: determinado pelo método de oxidase, utilizando-se o aparelho Konelab 60i (Wiener lab<sup>®</sup>, Rosario, Argentina), utilizando *kit* de Glicemia enzimática AA líquida Wiener<sup>®</sup> (Wiener lab<sup>®</sup>, Rosario, Argentina).
- Lipidograma: foram dosados: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos. O aparelho utilizado foi o BT 3000 *plus* (Wiener lab<sup>®</sup>, Rosario, Argentina); para o colesterol total, para o HDL-colesterol e para os triglicerídeos, o método determinado foi o enzimático, utilizando o *kit* Colestat enzimático AA linha líquida Wiener<sup>®</sup> (Wiener lab<sup>®</sup>, Rosario, Argentina). O LDL-colesterol foi calculado a partir da fórmula de Friedewald:  $LDL\text{-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$ , uma vez que não havia, nas amostras, dosagem de triglicerídeos superior a 400mg/dL (FRIEDEWALD et al., 1972).

- 
- Proteína C reativa (PCR) ultra-sensível, *sex hormone binding globulin* (SHBG) e Insulina: dosados pelo método de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho DPC Immulite<sup>®</sup> 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA<sup>®</sup>), através de seus respectivos *kits* para o Immulite<sup>®</sup> 2000 (Siemens<sup>®</sup>, California, USA).
  - Homocisteína, IL-6 e Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa): dosados pelo método de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho DPC Immulite<sup>®</sup> 1000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA<sup>®</sup>), através de seus respectivos *kits* para o Immulite<sup>®</sup> 1000 (Siemens<sup>®</sup>, California, USA).
  - Testosterona total: dosada pelo método de radioimunoensaio, utilizando-se o cintilador Tri Carb 2100 TR - Packard<sup>®</sup>.
  - O índice de androgênio livre (*free androgen index* - FAI): foi calculado pela fórmula: Testosterona Total (nmol/L)/ SHBG (nmol/L) x 100 (CASCELLA et al., 2006). Para a obtenção da testosterona total em nmol/L multiplicamos o valor obtido em ng/dL pelo fator de conversão 0,0347.
  - Síndrome Metabólica (SM): diagnosticada pela presença de pelo menos três dos seguintes critérios: circunferência da cintura >88 cm, glicose em jejum  $\geq 100$  mg/dL, triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL, *high-density lipoprotein* colesterol (HDL) <50 mg/dL, e pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg (GRUNDY et al., 2005).
  - Para a detecção da resistência à insulina utilizou-se o índice de *homeostasis model assessment – insulin resistance* (HOMA-IR). O índice de HOMA-IR = [(glicemia de

---

jejum em mg/dL X 0,05551) X insulina de jejum em  $\mu\text{U/mL}$ /22,5 (MATTHEWS et al., 1985). Diagnosticou-se como portadora de resistência à insulina a paciente com HOMA-IR > 2,71 nmol x  $\mu\text{U/L}$  (GELONEZE et al., 2006).

#### **4.2.3 - Avaliação ecográfica**

A realização da ultra-sonografia ocorreu entre 7 e 9 horas da manhã, após jejum noturno de no mínimo 8 horas antes da avaliação, em sala controlada com temperatura entre 20° e 23° Celsius, na qual as pacientes repousaram em posição supina por 15 minutos. Todos os exames foram realizados por um único observador, o qual utilizou uma sonda linear de 5,0–12,0MHz do aparelho ATL HDI 3000 (ATL Ultrasound, Bothel, WA, USA), com eletrocardiograma acoplado, para todas as avaliações ecográficas. A avaliação ecográfica precedeu a coleta de sangue, uma vez que esta última poderia influenciar nos resultados da avaliação endotelial.

##### **4.2.3.1 - Medidas da distensibilidade e do índice de rigidez da artéria carótida comum**

Realizou-se a avaliação de ambas as artérias carótidas comuns das pacientes, a partir do plano longitudinal. Utilizou-se o modo M, com a linha posicionada a dois centímetros proximais ao bulbo carotídeo, para avaliação dos diâmetros máximos e mínimos das carótidas comuns em quatro ciclos consecutivos, com a paciente inclinando a cabeça 45° no sentido contrário ao da artéria que estava sendo avaliada. A média dos quatro diâmetros máximos foi considerada como diâmetro sistólico da carótida (DSC) e a média dos quatro diâmetros mínimos foi considerada como o diâmetro diastólico da carótida (DDC).

---

A distensibilidade e o índice de rigidez das artérias carótidas comuns direita e esquerda foram calculados a partir das seguintes fórmulas:

Distensibilidade da artéria carótida =  $((DSC-DDC) / DDC) / (PAS - PAD)$  ( $\text{mmHg}^{-1}$ ) (MACKENZIE et al., 2002). PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica.

Índice de Rigidez da artéria carótida ( $\beta$ ) =  $\ln(PAS/PAD) / ((DSC - DDC) / DDC)$ ;  $\ln$  = logaritmo neperiano (KAWASAKI et al., 1987). PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica.

Foi considerada para avaliação a média dos valores obtidos entre as artérias carótidas comuns, esquerda e direita.

#### **4.2.3.2 - Medida da espessura íntima média da artéria carótida comum**

Realizou-se a avaliação de ambas as artérias carótidas comuns das pacientes, a partir do plano longitudinal, para mensuração da espessura íntima-média. A medida foi realizada durante o período diastólico final (correspondente à onda R do eletrocardiograma), a dois centímetros proximais ao bulbo carotídeo, com a paciente inclinando a cabeça 45° no sentido contrário ao da artéria avaliada. Esta medida foi realizada em três ciclos cardíacos consecutivos em ambas as artérias carótidas sendo considerada para a avaliação final a média destas seis medidas.

#### **4.2.3.3 - Medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial**

Foram obtidas imagens longitudinais da artéria braquial, entre 5 e 10 cm proximal à prega antecubital. O segmento da artéria braquial com a imagem mais clara entre a parede anterior e posterior do vaso foi identificado para a realização desta medida antes do teste da

---

função endotelial; sendo o modo B utilizado para medir o diâmetro do vaso (diâmetro basal da artéria braquial), sendo considerada a média das medidas obtidas em três ciclos cardíacos consecutivos. A isquemia do antebraço foi induzida pela insuflação de um manguito posicionado na porção mais proximal do antebraço, até atingir a pressão 200 mmHg, a qual foi mantida por 5 minutos, seguido de esvaziamento do manguito. Sessenta segundos após desinflar o manguito, o diâmetro da artéria braquial foi novamente medido (diâmetro da artéria braquial na hiperemia reativa). O diâmetro da artéria braquial foi medido, utilizando um eletrocardiograma, simultaneamente na onda R do ciclo cardíaco (fase diastólica final no vaso). A DMF foi expressa como porcentagem de mudança do diâmetro da artéria braquial após estímulo em relação ao diâmetro basal, conforme a fórmula a seguir (CELERMAJER et al., 1992):

$$DMF = \frac{\text{diâmetro da art. braquial na hiperemia} - \text{diâmetro basal da art. braquial}}{\text{diâmetro basal da art. braquial}}$$

A medida da DMF foi realizada na fase folicular nas pacientes eumenorréicas e a qualquer época naquelas anovulatórias.

#### **4.2.4 - Análise estatística**

Foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk e D'Agostino & Pearson para verificação da normalidade das amostras. Para as variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal foi usado o teste t não pareado, enquanto para as variáveis sem distribuição normal foi usado teste de Mann-Whitney. Foi feita correlação de Pearson para as variáveis com distribuição normal e correlação de Spearman para as variáveis com distribuição não-paramétrica. Foi realizada a regressão linear múltipla (stepwise). O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio dos

softwares SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) e GraphPad 5.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

## **RESULTADOS**



## 5– Resultados

A idade, peso, IMC, pressão arterial, frequência cardíaca e volume uterino não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. As pacientes portadoras da SOP apresentaram maior circunferência da cintura quando comparadas ao grupo controle (SOP =  $78,1 \pm 10,0$  cm vs controle =  $71,5 \pm 7,2$  cm;  $p = 0,001$ ). Do mesmo modo o volume ovariano foi maior em mulheres com SOP, em relação ao grupo controle (SOP =  $11,9 \pm 3,6$  cm<sup>3</sup> vs controle =  $8,0 \pm 5,3$  cm<sup>3</sup>;  $p < 0,0001$ ) (Tabela 1).

**Tabela – 1: Características clínicas das mulheres incluídas no estudo.**

	SOP	Controle	p
Idade (anos)	$24,5 \pm 3,8$	$24,5 \pm 5,1$	0,6
Peso (kg)	$59,2 \pm 9,5$	$58,2 \pm 9,2$	0,7
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	$22,7 \pm 3,2$	$23,1 \pm 3,1$	0,6
Cintura (cm)	$78,1 \pm 10,0$	$71,5 \pm 7,2$	0,001
Pressão Sistólica (mmHg)	$114,1 \pm 8,9$	$111 \pm 7,5$	0,07
Pressão Diastólica (mmHg)	$76,5 \pm 7,5$	$75,5 \pm 6,6$	0,5
Frequência Cardíaca (bpm)	$67,6 \pm 7,6$	$67,3 \pm 8,9$	0,75
Volume uterino (cm <sup>3</sup> )	$58,8 \pm 20,6$	$65,8 \pm 17,9$	0,1
Volume Ovariano Médio (cm <sup>3</sup> )	$11,9 \pm 3,6$	$8,0 \pm 5,3$	<0,0001

IMC: índice de massa corporal.

**Nota:** os resultados são expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

O índice de rigidez da carótida comum foi mais elevado nas portadoras de SOP comparado ao grupo controle (SOP =  $3,72 \pm 0,96$  vs controle =  $3,36 \pm 0,96$ ;  $p=0,04$ ). Além disso, a distensibilidade da artéria carótida comum foi menor nas pacientes com SOP em

comparação àquelas do grupo controle (SOP=  $0,31 \pm 0,08$  mmHg<sup>-1</sup> vs controle=  $0,35 \pm 0,09$  mmHg<sup>-1</sup>; p=0,02). Por sua vez, a IMT e a DMF foram similares em ambos os grupos (Tabela 2).

**Tabela – 2: Comparação dos marcadores ecográficos de doença cardiovascular subclínica em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos e do grupo controle.**

	SOP	Controle	p
Índice de Rigidez da artéria carótida	$3,72 \pm 0,96$	$3,36 \pm 0,96$	0,04
Distensibilidade da artéria carótida (mmHg <sup>-1</sup> )	$0,31 \pm 0,08$	$0,35 \pm 0,09$	0,02
IMT (mm)	$0,43 \pm 0,1$	$0,42 \pm 0,09$	0,4
Diâmetro basal da artéria Braquial (mm)	$3,0 \pm 0,35$	$3,1 \pm 0,33$	0,1
DMF (%)	$8,0 \pm 3,6$	$8,4 \pm 3,5$	0,8

IMT: espessura íntima-média da artéria carótida comum; DMF: dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial

**Nota:** os resultados são expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

Os níveis de testosterona total e o FAI apresentaram-se elevados no grupo (SOP=  $88,1 \pm 32,4$  vs controle  $57,1 \pm 21,2$  mg/dL; p<0,0001 e SOP=  $12,7 \pm 15,7$  % vs controle=  $4,7 \pm 2,3$  %; p<0,0001, respectivamente), enquanto os valores de SHBG foram mais reduzidos (SOP=  $37,9 \pm 19,1$  nmol/L vs controle=  $47,8 \pm 18,3$  nmol/L; p=0,01), enquanto. Por sua vez, a glicemia, o lipidograma, a insulina, o HOMA-IR, os marcadores séricos de inflamação e DCV subclínica não apresentaram diferença estatística entre os dois grupos (Tabela – 3).

**Tabela -3: Avaliação metabólica, hormonal e de marcadores séricos de doença cardiovascular subclínica em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos e do grupo controle.**

	SOP	Controle	P
Testosterona (ng/dL)	88,1 ± 32,4	57,1 ± 21,2	<0,0001
SHBG (nmol/L)	37,9 ± 19,1	47,8 ± 18,3	0,01
FAI (%)	12,7 ± 15,7	4,7 ± 2,3	0,003
Homocisteína (umol/L)	6,7 ± 1,8	6,5 ± 1,4	0,7
IL-6 (pg/ml)	2,5 ± 1,1	3,1 ± 6,6	0,2
TNF-alfa (pg/ml)	10,5 ± 6,9	12,2 ± 6,5	0,09
PCR (mg/L)	2,0 ± 2,7	2,3 ± 3,7	1,0
Colesterol total (mg/dL)	164,4 ± 26,7	167,1 ± 29,2	0,8
Triglicerídeos (mg/dL)	76,7 ± 53,6	78,4 ± 54,4	0,5
HDL-colesterol (mg/dL)	50,2 ± 10,9	50,9 ± 10,2	0,6
LDL-colesterol (mg/dL)	98,9 ± 25,0	100,7 ± 25,0	0,7
Insulina (μU/ml)	5,5 ± 3,3	5,2 ± 3,3	0,4
HOMA-IR	1,2 ± 0,8	1,1 ± 0,7	0,7
Glicose (mg/dL)	87,9 ± 9,5	89,0 ± 7,3	0,4

SHBG: proteína carreadora de esteróides sexuais; FAI: índice de androgênios livres; IL-6: interleucina 6; TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa; PCR: proteína C reativa; HOMA-IR: *homeostasis model assessment – insulin resistance*.

**Nota:** os resultados são expressos em média ± desvio padrão.

A frequência de SM foi maior no grupo SOP do que nas controles, porém sem diferença estatística (SOP= 8,3% vs controle = 2,0%; p=0,31).

---

Foi feita correlação bivariada da distensibilidade da artéria carótida, índice de rigidez da artéria carótida e circunferência da cintura com todas as variáveis analisadas e, posteriormente, regressão linear múltipla com aquelas que apresentam correlação com as variáveis citadas.

A circunferência da cintura correlacionou-se com as seguintes variáveis: idade ( $r=0,41$ ;  $p=0,009$ ), peso ( $r=0,91$ ;  $p<0,0001$ ), IMC ( $r=0,82$ ;  $p<0,0001$ ), PAS ( $r=0,39$ ;  $p=0,014$ ), SHBG ( $r=-0,52$ ;  $p=0,001$ ), FAI ( $r=0,34$ ;  $p=0,032$ ), insulina ( $r=0,3$ ;  $p=0,04$ ), HOMA-IR ( $r=0,36$ ;  $p=0,02$ ), glicemia ( $r=0,45$ ;  $p=0,004$ ), PCR ( $r=0,5$ ;  $p=0,001$ ), colesterol total ( $r=0,45$ ;  $p=0,004$ ), triglicerídeos ( $r=0,6$ ;  $p<0,0001$ ), HDL-colesterol ( $r=-0,54$ ;  $p<0,0001$ ) e LDL-colesterol ( $r=0,5$ ;  $p=0,003$ ). Porém na regressão linear multivariada, apenas o peso (coeficiente padronizado  $\beta = 0,82$ ;  $p<0,0001$ ) e os níveis de triglicerídeos (coeficiente padronizado  $\beta = 0,21$ ;  $p=0,006$ ) foram preditores independentes da cintura.

A distensibilidade da artéria carótida correlacionou-se com a PAS ( $r=-0,47$ ;  $p=0,003$ ), PAD ( $r=-0,4$ ;  $p=0,01$ ), índice de rigidez da artéria carótida ( $r=-0,94$ ;  $p<0,0001$ ), CT ( $r=-0,35$ ;  $p=0,03$ ) e LDL-colesterol ( $r=-0,38$ ;  $p=0,03$ ). Na regressão linear multivariada, apenas a PAS (coeficiente padronizado  $\beta = -0,2$ ;  $p=0,009$ ) e o índice de rigidez da artéria carótida (coeficiente padronizado  $\beta = -0,88$ ;  $p<0,0001$ ) foram preditores independentes da distensibilidade da artéria carótida. Já o índice de rigidez da artéria carótida apenas se correlacionou com a distensibilidade da artéria carótida ( $r=-0,94$ ;  $p<0,0001$ ).

# **DISCUSSÃO**

---

## 6 – Discussão

A SOP é associada com risco aumentado de DM2 (LEGRO et al., 1999; TEEDE et al., 2006), hipertensão (HOLTE et al., 1996; ORIO et al., 2008) e dislipidemia (WILD et al., 1985; TALBOTT et al., 1995; DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2007). Estudos prévios mostraram que aumento do colesterol total, do LDL, da resistência à insulina e da gordura visceral, além de HDL reduzido, são mais prevalentes em mulheres com SOP do que em mulheres ovulatórias (WILD et al., 1985; TALBOTT et al., 1995; LEGRO et al., 2001; VRYONIDOU et al., 2005). A SOP afeta mulheres jovens, muitas vezes ainda na adolescência e devido à associação com diversos fatores de risco para aterosclerose, pode colocar estas pacientes em um patamar mais elevado de risco para DCV (CONWAY et al., 1992; TALBOTT et al., 1998; CUSSONS et al., 2006). Portanto, permanece a necessidade de investigação quanto à presença de marcadores precoces de DCV neste grupo de pacientes.

No presente estudo, após a avaliação ecográfica da elasticidade arterial, as mulheres com SOP apresentaram aumento do índice de rigidez da artéria carótida comum e conseqüente redução na distensibilidade da mesma em comparação ao grupo controle. Estas alterações estruturais (aumento do índice de rigidez e a redução da distensibilidade nas artérias carótidas) encontradas nas pacientes jovens com SOP avaliadas no presente estudo são achados relevantes, uma vez que estão associadas à elevação da morbidade e mortalidade cardiovasculares (DOLAN et al., 2006). Dados estes semelhantes aos de Lakhani et al. (2002) que utilizando a mesma técnica para avaliar a distensibilidade e o índice de rigidez arterial encontraram piora destes marcadores, não só nas 20 pacientes com SOP submetidas à avaliação, como também em outras 20 mulheres que apresentavam apenas policistose ovariana à ultra-sonografia, quando comparadas ao grupo controle. No entanto, as pacientes com SOP daquele estudo apresentavam maiores IMC, pressão arterial e insulinemia basal

---

quando comparadas com as demais participantes, assim permanecia a dúvida se a presença da SOP *per se* ou as morbidades associadas à síndrome teriam sido responsáveis por esta diferença. Assim, o presente estudo é o primeiro da literatura a avaliar este marcador em portadoras de SOP pareadas por idade e IMC com mulheres com ciclos ovulatórios. Além disso, todas as participantes eram mulheres jovens, normotensas, não-fumantes e sem sinais ou sintomas de doença arterial coronariana. Isto reduz a possibilidade de que fatores de confusão sejam os responsáveis pelas diferenças entre as populações avaliadas, uma vez que a estrutura da parede arterial sofre interferência com o aumento da idade, hipertensão, tabagismo e coronariopatia (MCVEIGH et al., 1991; NAYA et al., 2007). Através do emprego da velocidade da onda de pulso, outro método de avaliação da distensibilidade arterial, resultados negativos também foram registrados nas portadoras de SOP (KELLY et al., 2002; MEYER et al., 2005), apesar de, alguns possíveis fatores de confusão como: tabagismo, resistência à insulina e hipertrigliceridemia não terem sido excluídos. Estes dados sugerem que as pacientes com SOP podem apresentar aumento no risco para DCV, mesmo com IMC adequado, pois a distensibilidade arterial encontra-se diminuída já durante a formação do ateroma, estabelecendo-se também, como um sinal subclínico da aterosclerose (HIRONAKA et al., 1997; MATTSSON et al., 2008).

O mecanismo responsável pela diminuição da elasticidade arterial na SOP não está bem determinado. Esta redução na elasticidade arterial também foi encontrada em pacientes com DM2, provavelmente, em decorrência da deficiente glicação não-enzimática da elastina e do colágeno na túnica arterial (SCHRAM et al., 2004). Parecia, então, razoável sugerir que este mecanismo fosse pertinente na SOP, porém as pacientes com SOP do presente estudo se quer apresentavam hiperglicemia ou hiperinsulinemia. Assim, o aumento do índice de rigidez e a redução da distensibilidade nas artérias carótidas encontrados nas portadoras de SOP

---

podem ser atribuídos à própria síndrome e não a condições mórbidas associadas à SOP, como nos estudos anteriores.

No presente estudo, os achados sobre IMT da carótida estão consoantes com os dados de Talbott et al., (2000), que apesar de evidenciarem aumento da IMT na SOP em mulheres acima de 45 anos de idade, encontraram IMT similar ao controle no grupo de mulheres com SOP e idade entre 30 e 44 anos. Além destes, outros autores também não encontraram IMT aumentada em populações predominantemente jovens com SOP quando comparadas com controles (MEYER et al., 2005; ALEXANDRAKI et al., 2006; ARIKAN et al., 2008). A ausência de IMT da carótida aumentada nas mulheres com SOP por nós estudadas contradiz os dados previamente informados por Orio et al. (2004a) e reforçados por Vural et al. (2005), que evidenciaram aumento da IMT em mulheres jovens com SOP. Apesar da mensuração da IMT ser facilmente obtida, a resolução das imagens ultra-sonográficas pode ser uma limitação importante para a implementação do método, uma vez que a variação na IMT entre os diversos grupos estudados freqüentemente não ultrapassa 0,05mm (FERNHALL; AGIOVLASITIS, 2008).

Em nosso estudo não houve alteração da DMF nas mulheres com SOP comparadas às controles, apesar, da DMF ser um dos marcadores não-invasivos mais utilizados para aferição da função endotelial (CORRETTI et al., 2002). Nossos dados são corroborados por resultados similares apresentados em estudos anteriores que utilizaram a DMF para avaliar a função endotelial em mulheres com SOP (BRINKWORTH et al., 2006; ARIKAN et al., 2008), inclusive em pacientes obesas e com resistência à insulina (MATHER et al., 2000). Além disso, Bickerton et al. (2005) e Dokras et al. (2006), também não encontraram alteração na função endotelial na SOP, apesar de utilizarem a pletismografia venosa como técnica para mensuração da função endotelial e não a DMF. Entretanto, outros pesquisadores demonstraram redução da DMF em mulheres com SOP que apresentavam hiperinsulinemia



---

(ORIO et al., 2004a; TARKUN et al., 2004) e resistência à insulina (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2006).

Possíveis fatores que podem justificar o aumento da rigidez arterial com função endotelial íntegra nas pacientes com SOP do presente estudo são a baixa média de idade das mulheres e a ausência de distúrbios metabólicos impostos pela SOP, os quais poderiam desencadear a disfunção endotelial. Além disso, todas as pacientes com SOP apresentavam IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> e não houve diferença estatisticamente significativa em termos de peso corporal e IMC entre o grupo SOP e controle.

A avaliação da função endotelial através da DMF e da estrutura arterial através da IMT e do índice de rigidez da artéria carótida, os quais representam métodos não-invasivos, pode permitir a identificação precoce de indivíduos com risco elevado para DCV antes do surgimento de sintomas clinicamente evidentes (CORRETTI et al., 2002). Até mesmo em indivíduos com suspeita clínica de doença arterial coronariana a DMF e a IMT correlacionaram-se com o índice de estenose coronariana, um excelente marcador da severidade da coronariopatia avaliado por angiografia (MATSUSHIMA et al., 2007). Por outro lado, o aumento na rigidez arterial pode prejudicar o perfeito funcionamento miocárdico através do aumento da pós-carga e possivelmente através da redução do fluxo sanguíneo coronariano. Além disso, a rigidez arterial pode causar lesões microvasculares e deste modo provocar danos em órgãos-alvo levando, por exemplo, a acidente vascular cerebral ou falência renal (WEBER et al., 2004). Desta maneira, estes marcadores da função e estrutura arterial estão associados a eventos cardiovasculares adversos.

Mesmo com o pareamento por IMC entre os grupos SOP e controle, as mulheres com SOP apresentaram maior circunferência da cintura, dado este concordante com a literatura (TOSCANI et al., 2007; CASCELLA et al., 2008). Reconhecidamente a circunferência da cintura consiste em um válido instrumento clínico para mensuração da gordura visceral

---

(CASCELLA et al., 2008), a qual está fortemente correlacionada à resistência à insulina (ROSS et al., 2002). No entanto, as pacientes incluídas neste estudo, não apresentaram resistência à insulina ou hiperinsulinemia quando comparadas ao grupo controle. Apesar da limitação do HOMA-IR, podemos afastar a existência de resistência à insulina, devido a sua habitual associação com aumento de ácidos graxos livres e citocinas pro-inflamatórias como TNF-alfa (TARKUN et al., 2006) e IL-6 (ROTTER et al., 2003), além de níveis séricos elevados de PCR (LEE et al., 2004) e de homocisteína (SCHACHTER et al., 2003), alterações estas não encontradas no grupo SOP. Apesar da sensibilidade normal à insulina nas mulheres com SOP no presente estudo, o aumento de adiposidade central nestas mulheres pode ser um indicativo da existência de algum distúrbio na ação da insulina. Dokras et al. (2006) evidenciaram HOMA-IR normal em mulheres magras com SOP, no entanto encontraram resistência à insulina em mulheres obesas com a síndrome, quando comparadas a grupos controles pareados por idade e IMC (DOKRAS et al., 2006).

Em nosso estudo, os níveis de TNF-alfa não foram diferentes entre o grupo SOP e controle. Este achado também pode ser atribuído à semelhança de parâmetros de antropométricos como peso corporal e IMC entre os dois grupos. A associação entre SOP e elevada adiposidade desempenha papel determinante na liberação de TNF-alfa derivado de células mononucleares observada em mulheres obesas com SOP (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2006). González et al. (2006) mostraram também que havia uma associação entre TNF-alfa e elevado IMC, uma vez que os adipócitos também são produtores de TNF. Além disso, a homocisteína sérica e a PCR ultra-sensível não diferiram entre as pacientes com SOP e controles. Vale lembrar que nossa população de estudo constituiu-se de mulheres normotensas e sem dislipidemias. Com isto, nós podemos supor que a duração da resistência à insulina, idade mais avançada, presença de obesidade e marcadores inflamatórios

---

têm um papel fundamental para o desenvolvimento da disfunção endotelial e para o aumento da IMT na SOP.

A frequência da SM não foi significativa entre os dois grupos estudados, porém a diferença clínica é relevante (quatro vezes maior no grupo de SOP, SOP: 8,3% versus Controles: 2,0%). A ausência de diferença estatística em um dado que apresenta diferença clínica está no fato de o estudo não ter sido desenhado para detectar diferença de prevalência de SM, pois seriam necessárias 206 pacientes por grupo para evidenciar tal variação. A prevalência da SM em mulheres com SOP varia de acordo com a região estudada. Nos Estados Unidos, essa associação foi observada por Apridonidze et al. (2005) em 43% das mulheres, enquanto Carmina et al. (2005), em estudo envolvendo mulheres italianas com SOP detectaram uma prevalência de 8,2% de SM. No Brasil, estudo recente envolvendo 102 mulheres com SOP demonstrou associação com SM em 28,4% destas pacientes (SOARES et al., 2008). As diferenças entre os números encontrados se devem, provavelmente, aos fatores inerentes a cada população estudada, especialmente no que diz respeito a hábitos dietéticos e comportamentais que possam interferir na prevalência da SM (ALEXANDRAKI et al., 2006). Com o objetivo de depurar as comorbidades existentes e com isto avaliar quais alterações subclínicas de aterosclerose poderiam estar associadas exclusivamente à presença da SOP, adotamos como critérios de exclusão a obesidade, o que certamente subestima a real prevalência de SM nas portadoras de SOP neste estudo.

Ainda no presente estudo, a circunferência da cintura apresentou como seus preditores o peso corporal e os níveis de triglicédeos. Dados estes amplamente corroborados pela literatura (SHEN et al., 2006; TSILCHOROZIDOU et al., 2008). Por sua vez, a distensibilidade arterial mostrou como preditores a pressão sistólica e o índice de rigidez arterial. Esta relação é facilmente explicada uma vez que a pressão sistólica é integrante da fórmula para o cálculo da distensibilidade e o índice de rigidez arterial utiliza os mesmos

---

parâmetros (pressão arterial e diâmetro arterial) para o cálculo da distensibilidade, porém os utiliza de forma invertida. Ou seja, o que é numerador para um passa a ser denominador para o outro e vice-versa.

As variáveis por nós estudadas são marcadores precoces de DCV utilizados em outras populações para prever eventos cardiovasculares futuros, no entanto, a utilização dos mesmos na prática clínica precisa de mais estudos a fim estabelecer se indivíduos com alterações nestes marcadores poderão beneficiar-se de abordagem diferenciada no intuito de prevenir a DCV. Além disso, como já relatado, uma limitação de nosso estudo é a utilização de índices basais para a avaliação de resistência à insulina. Sabe-se que o HOMA-IR não é o método padrão-ouro para a avaliação da resistência à insulina, mas certamente apresenta uma moderada correlação com o padrão-ouro (*clamp* euglicêmico), além de facilidade de execução para o clínico (VASQUES et al., 2008).

Conforme exposto, existem diversas hipóteses que poderiam explicar os resultados encontrados neste estudo, porém, o desenho desta pesquisa não possibilita estabelecer relação causal com os dados obtidos. Todavia, corrobora para reforçar as evidências que as pacientes com SOP apresentam maior frequência de marcadores de doença aterosclerótica subclínica, mesmo sem os clássicos fatores de risco para DCV (ESHRE-CAPRI-WORKSHOP-GROUP, 2006), pois o presente estudo é pioneiro ao integrar múltiplos marcadores precoces de DCV, além de excluir comorbidades que poderiam interferir na interpretação dos achados.

## **CONCLUSÃO**

## **7 – Conclusão**

Nosso estudo demonstra que mulheres jovens com SOP apresentam alterações na elasticidade vascular mesmo na ausência de clássicos fatores de risco para DCV, como: resistência à insulina, obesidade, hipertensão ou SM.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 8 – Referências bibliográficas

Alexandraki K, Protogerou AD, Papaioannou TG, Piperi C, Mastorakos G, Lekakis J, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Early microvascular and macrovascular dysfunction is not accompanied by structural arterial injury in polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2006; 5(2):126-36.

Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(4):1929-35.

Arikan S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrom patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertil Steril*. 2008.

Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril*. 2005; 83(5):1343-6.

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.

Este trabalho foi elaborado de acordo com: Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Grupo Diteses. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso / Vânia M. B. de Oliveira Funaro, coord. [et al.]. São Paulo: SIBi-USP, 2004.

As referências bibliográficas foram normatizadas de acordo com: *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Style)*. Updated Oct 2001: <http://www.icmje.org/index.html>.



---

Bickerton AS, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, Turner C, Cummings MH. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol*. 2005; 58(2):151-4.

Bitar MS, Wahid S, Mustafa S, Al-Saleh E, Dhaunsi GS, Al-Mulla F. Nitric oxide dynamics and endothelial dysfunction in type II model of genetic diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2005; 511(1):53-64.

Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Wittteman JC. Common carotid intima-media thickness and risk of acute myocardial infarction: the role of lumen diameter. *Stroke*. 2005; 36(4):762-7.

Brinkworth GD, Noakes M, Moran LJ, Norman R, Clifton PM. Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Bjog*. 2006; 113(11):1308-14.

Burke GL, Bertoni AG, Shea S, Tracy R, Watson KE, Blumenthal RS, Chung H, Carnethon MR. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2008; 168(9):928-35.

Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines. *Minerva Ginecol*. 2004; 56(1):1-6.

---

Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5):2545-9.

Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(6):1897-9.

Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008; 23(1):153-9.

Cascella T, Palomba S, Tauchmanova L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, Giallauria F, Vigorito C, Colao A, Lombardi G, Orio F. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4395-400.

Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340(8828):1111-5.

Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15(4):785-9.

---

Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 37(2):119-25.

Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med*. 2000; 5(1):49-53.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(2):257-65.

Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis*. 2006; 185(2):227-39.

DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>; 2004.

Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36(10):691-7.

Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(11):4006-11.

---

Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab.* 2007; 18(7):280-5.

Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, VanVoorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006; 86(6):1702-9.

Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, O'Brien E, Staessen JA, Stanton AV. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension.* 2006; 47(3):365-70.

Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med.* 1995; 98(1A):33S-9S.

Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2002; 8(11):1249-56.

ESHRE-Capri-Workshop-Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update.* 2006; 12(5):483-97.

Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J.* 2003; 145(6):943-51.

---

Fernhall B, Agiovlasitis S. Arterial Function in Youth: Window into Cardiovascular Risk. *J Appl Physiol*. 2008.

Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006; 98(1):121-8.

Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995; 333(13):853-61.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6):499-502.

Gebara O, Vieira N, Aldrighi J. Interações entre estrogênios e endotélio. In: (Eds) LP, ed. *Endotélio e doenças cardiovasculares*. São Paulo: Editora Ateneu. 2003. 281-95.

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 72(2):219-20.

Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, Cohn JN. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens*. 1997; 10(10 Pt 1):1175-89.

---

Gonzalez F, Minium J, Rote NS, Kirwan JP. Altered tumor necrosis factor alpha release from mononuclear cells of obese reproductive-age women during hyperglycemia. *Metabolism*. 2006; 55(2):271-6.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005; 13(6):322-7.

Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23(9):505-10.

Haluska BA, Jeffriess L, Downey M, Carlier SG, Marwick TH. Influence of cardiovascular risk factors on total arterial compliance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(2):123-8.

Hassa H, Tanir HM, Yildiz Z. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutism. *Arch Gynecol Obstet*. 2006; 274(4):227-32.

Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981; 140(7):815-30.

---

Hironaka K, Yano M, Kohno M, Tanigawa T, Obayashi M, Konishi M, Umemoto S, Matsuzaki M. In vivo aortic wall characteristics at the early stage of atherosclerosis in rabbits. *Am J Physiol.* 1997; 273(3 Pt 2):H1142-7.

Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod.* 1996; 11(1):23-8.

Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med.* 2002; 5(2):27-37.

Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res.* 1987; 21(9):678-87.

Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2):742-6.

Lakhani K, Seifalian AM, Hardiman P. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries. *Circulation.* 2002; 106(1):81-5.

Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Kim SW, Lee MH, Park JR. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol.* 2004; 97(1):101-6.

---

Legro RS, Chiu P, Kunesman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5):2571-9.

Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(1):165-9.

Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001; 111(8):607-13.

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105(9):1135-43.

Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115(4):459-67.

Luz P, Favarato D. A disfunção endotelial como índice prognóstico e alvo terapêutico In: (Eds) LP, ed. *Endotélio e doenças cardiovasculares.* São Paulo: Editora Ateneu, 2003. 203-20.

Luz P, Uint L. Endotélio na aterosclerose: interações celulares e vasomotricidade. In: (Eds) LP, ed. *Endotélio e doenças cardiovasculares.* São Paulo: Editora Ateneu, 2003. 133-60.



---

Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Qjm*. 2002; 95(2):67-74.

Mansur AP, Favarato D, Souza MF, Avakian SD, Aldrighi JM, Cesar LA, Ramires JA. Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1979 and 1996. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 76(6):497-510.

Masser PA, Taylor LM, Jr., Porter JM. Importance of elevated plasma homocysteine levels as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Thorac Surg*. 1994; 58(4):1240-6.

Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(5):1851-6.

Matsushima Y, Takase B, Uehata A, Kawano H, Yano K, Ohsuzu F, Ishihara M, Kurita A. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol*. 2007; 117(2):165-72.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-9.

---

Mattsson N, Ronnema T, Juonala M, Viikari JS, Jokinen E, Hutri-Kahonen N, Kahonen M, Laitinen T, Raitakari OT. Arterial structure and function in young adults with the metabolic syndrome: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Eur Heart J*. 2008; 29(6):784-91.

McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, McDonald KM, Mock JE, Feske W, Carlyle PF, Flack J, Grimm R, Cohn JN. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1991; 4(3 Pt 1):245-51.

Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(10):5711-6.

Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31(1):61-74.

Nair N, Oka RK, Waring LD, Umoh EM, Taylor CB, Cooke JP. Vascular compliance versus flow-mediated vasodilation: correlation with cardiovascular risk factors. *Vasc Med*. 2005; 10(4):275-83.

Naya T, Hosomi N, Ohyama H, Ichihara S, Ban CR, Takahashi T, Taminato T, Feng A, Kohno M, Koziol JA. Smoking, fasting serum insulin, and obesity are the predictors of carotid atherosclerosis in relatively young subjects. *Angiology*. 2007; 58(6):677-84.

---

Oliveira M, Costa LOBF, Farias FAB, Viana AOR, Santos MP. Correlação entre os níveis de proteína C reativa ultra-sensível e as características clínicas e laboratoriais em mulheres com síndrome do ovário policístico. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2007; 29(5).

Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004a; 89(9):4588-93.

Orio F, Jr., Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, Lombardi G, Colao A. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004b; 89(8):3696-701.

Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2008; 60(1):39-51.

Orlandi A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G, Spagnoli LG. Aging, smooth muscle cells and vascular pathobiology: implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006; 188(2):221-30.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74(6):1399-406.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of

---

the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006; 113(6):898-918.

Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Muller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(11):6014-21.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342(12):836-43.

Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(11):5044-51.

Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003; 278(46):45777-84.

Rotterdam-PCOS-Consensus. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19(1):41-7.

Russo G, Leopold JA, Loscalzo J. Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2002; 38(5):259-69.

---

Sader MA, McCredie RJ, Griffiths KA, Wishart SM, Handelsman DJ, Celermajer DS. Oestradiol improves arterial endothelial function in healthy men receiving testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54(2):175-81.

Safar ME, Laurent S. Behaviour of conduit arteries in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1993; 15(6):1033-45.

Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2000; 18(11):1527-35.

Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12):4546-56.

Scarpitta AM, Sinagra D. Polycystic ovary syndrome: an endocrine and metabolic disease. *Gynecol Endocrinol*. 2000; 14(5):392-5.

Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod*. 2003; 18(4):721-7.

---

Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Westerhof N, Stehouwer CD. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004; 43(2):176-81.

Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, Herdeg C, Oberhoff M, Haering HU, Karsch KR. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J*. 1999; 138(4 Pt 1):731-9.

Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, Lewis CE, Grunfeld C, Heshka S, Heymsfield SB. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(4):727-36.

Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12):4609-14.

Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, Lemos TM, Maranhao TM. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008; 89(3):649-55.

Stein JH, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, Chen W, Berenson GS. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke*. 2004; 35(12):2782-7.

---

Strong JP. Atherosclerosis in the young: risk and prevention. *Hosp Pract (Minneap)*. 1999; 34(10):15-6, 9.

Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(5):415-22.

Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15(7):821-6.

Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(11):2414-21.

Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(12):6061-7.

Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11):5592-6.

---

Tarkun I, Cetinarslan B, Turemen E, Canturk Z, Biyikli M. Association between Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, and Insulin Resistance in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2006; 4(2):122-8.

Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine*. 2006; 30(1):45-53.

Toscani M, Migliavacca R, Sisson de Castro JA, Spritzer PM. Estimation of truncal adiposity using waist circumference or the sum of trunk skinfolds: a pilot study for insulin resistance screening in hirsute patients with or without polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2007; 56(7):992-7.

Tsilchorozidou T, Batterham RL, Conway GS. Metformin increases fasting plasma PYY in women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008.

Van Bortel LM. What does intima-media thickness tell us? *J Hypertens*. 2005; 23(1):37-9.

Vasques AC, Rosado LE, de Cassia GR, Geloneze B. Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52(1):32-9.



---

Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, Lin HM, Pejovic S, Zoumakis E, Chrousos GP, Legro RS. Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. *Metabolism*. 2006; 55(8):1076-82.

Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavidou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, Batakis N, Phenekos C, Dionyssiou-Asteriou A. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(5):2740-6.

Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005; 20(9):2409-13.

Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004; 109(2):184-9.

Wenger NK. Nanette Kass Wenger, MD: a conversation with the editor [interviewed by William Clifford Roberts]. *Am J Cardiol*. 2003; 91(10):1203-24.

White WB. Update on the drug treatment of hypertension in patients with cardiovascular disease. *Am J Med*. 2005; 118(7):695-705.

Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 61(5):946-51.

Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol.* 2006; 106(3):291-7.

Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med.* 1989; 8(4):415-25.

Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(8):3871-5.

# **ANEXOS**

## **ANEXO 1**

---

## Formulário de Avaliação Clínico – Laboratorial de pacientes com SOP

Data do recrutamento: \_\_\_\_\_ Caso n: \_\_\_\_\_

Iniciais: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Registro no HC: \_\_\_\_\_

### HÁBITOS E ANTECEDENTES PESSOAIS

Tabagista Etilista

Atividade física regular sim não

Especifique: \_\_\_\_\_

Antecedente familiar

€SOP €Trombose €DCV €Diabetes HAS

€Outra doença qual: \_\_\_\_\_ parente: \_\_\_\_\_

Antecedentes pessoais

€Trombose €Hipertensão

Outra doença sim não Descrição: \_\_\_\_\_

Medicação? sim não

Qual (is) \_\_\_\_\_

### HISTÓRIA GINECOLÓGICA

Menarca: \_\_\_\_\_ anos

Ciclos regulares: amenorréia oligomenorréia HUD

Tempo de irregularidade: \_\_\_\_\_ anos

Hiperandrogenismo clínico: laboratorial Acantosis nigricans: Infertilidade: não

Ultrassonografia com padrão de ovário policístico

G\_\_P\_\_A

Último método anticoncepcional hormonal usado:

oral injetável mensal injetável trimestral implante

Há quanto tempo \_\_\_\_\_ meses Por quanto tempo: \_\_\_\_\_ anos

### ANAMNESE DAS VISITAS

#### Coleta Basal

- Data:
- DUM:
- Queixas:
- Em uso de alguma medicação: sim não

- Qual(is):
- Duração:

## EXAME FÍSICO

Altura:    m

<b>Exame</b>	<b>Basal Data:</b>
PA (mmHg)	
Peso (m)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
CA (cm)	
Quadril (cm)	
Cintura (cm)	
Ferriman	

## **ANEXO 2**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE  
RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Campos Universitário Monte Alegre - Fone: 3602-1000 - Fax: 3633-1144

CEP: 14048-900 Ribeirão Preto - São Paulo.

### ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA

#### **Nome da pesquisa:**

Prevenção de doença cardiovascular em mulheres jovens com Síndrome dos Ovários Micropolicísticos

#### **Pesquisador responsável:**

Dr. Rui Alberto Ferriani

#### **1. Informações sobre o estudo**

Você tem uma doença que se chama Síndrome dos Ovários Micropolicísticos que consiste em irregularidade da menstruação, sinais de atividade de hormônios masculinos (espinha, queda de cabelo ou pêlos grossos em locais não femininos como queixo e buço, por exemplo). Não se sabe ainda o que causa essa doença, por isso não existe uma medicação que cure definitivamente seu problema, mas existem medicações que servem para melhorar os sintomas que lhe incomodam como a irregularidade menstrual.

Quem possui essa doença tem mais chance de ter diabetes e problemas do coração no futuro, assim é importante prevenir essas complicações o mais cedo possível.

Nesse estudo estamos utilizando medicações já tradicionais para sua doença, mas buscando ver qual lhe trará melhor benefício em termos de efeitos no coração, vasos sanguíneos, coagulação do sangue, níveis de glicemia (açúcar no sangue) e insulina (hormônio responsável por manter o nível normal de açúcar no sangue) e hormônios femininos e masculinos, além de menores efeitos colaterais.

Ao decidir participar do estudo como voluntária, você terá possibilidade de receber uma das quatro opções de tratamento: metformina, metformina + espironolactona, espironolactona e pílula anticoncepcional. Se você cair com uma medicação que não deseje, tem a livre liberdade de não querer participar do estudo.

#### **2. Informações sobre as medicações**

- **Espironolactona:** esse é um diurético (que aumenta o volume de urina) que tem a propriedade de diminuir os hormônios masculinos, com isso reduzindo espinhas, oleosidade na pele e cabelos, pêlos masculinizados e queda de cabelo.
- **Metformina:** é uma medicação que faz a insulina (hormônio responsável por manter o nível normal de açúcar no sangue) funcionar melhor, ou seja, impede



---

que você desenvolva a diabetes, uma vez que a insulina funciona “mal” em quem tem síndrome dos ovários micropolicísticos, facilitando a ocorrência de diabetes no futuro. Também regulariza o ciclo menstrual e pode melhorar os sintomas de aumento de hormônio masculinos como espinhas e pêlos masculinizados.

- **Anticoncepcional:** Além de regularizar o ciclo, pode melhorar os sintomas de aumento de hormônio masculinos como espinhas e pêlos masculinizados.

### **3. Justificativa e objetivos da pesquisa**

Por ser a doença muito comum entre as mulheres (10% de todas as mulheres têm), é importante investir em pesquisas que descubram qual melhor opção de medicação para mulheres com Síndrome dos Ovários Micropolicísticos, não só em termos de controle ou melhora de suas queixas, mas também no sentido de qual medicação lhe trará mais benefícios em termos de prevenção de doenças futuras como diabetes e do coração. Além disso, já são medicamentos já aprovados para a Síndrome dos Ovários Micropolicísticos, não sendo nenhuma pesquisa de medicação nova.

Assim o objetivo desse trabalho é avaliar os efeitos das medicações mencionadas sobre a coagulação sanguínea, além de substâncias encontradas no sangue associadas com doença do coração e de exames como ultra-sonografia do coração e dos vasos sanguíneos. Juntos esses exames nos ajudam a saber qual medicação traz melhores benefícios para o coração.

### **4. Qual seria sua participação?**

Sua participação no projeto implica no uso de uma das medicações mencionadas (será decidida por sorteio no momento da consulta) por 12 meses e na permissão para retirada de 30 ml de sangue antes do início da medicação, 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o início da medicação. Será feito também ecocardiograma (ultra-sonografia do coração) antes do início da medicação 6 e 12 meses após o início da medicação. Além disso, você fará ultra-sonografia do vasos sanguíneos do braço e pescoço antes da medicação, 3, 6, 9 e 12 meses após o início do uso do remédio.

Ao final do estudo, você receberá por escrito como foram seus exames antes e durante o uso da medicação.

## **5. Reações adversas descritas pelo fabricante**

Serão explicados todos os efeitos adversos das medicações e se, em algum momento da pesquisa, você desejar parar com a medicação, você tem todo direito de fazê-lo.

## **6. Benefícios do estudo:**

- Você fará estará usando medicações próprias para seu problema, sem custo algum para você;
- Haverá avaliação médica com a frequência de 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o início do uso das medicações;
- Será feita uma avaliação completa do seu coração e da chance de você desenvolver problemas futuros como diabetes e doença do coração, possibilitando a prevenção antes do aparecimento da doença.

## **7. Formas de ressarcimento e indenização:**

Não haverá recompensa financeira para os pacientes que participarem do estudo. Na eventualidade de que qualquer paciente venha a necessitar de qualquer tratamento e ou medicação relacionados à pesquisa, estes serão fornecidos gratuitamente, sob nossa responsabilidade.

Quanto à indenização, não há uma previsão de seguro para cobertura de indenização. Entretanto, em nenhum momento desconsidera-se o direito da paciente obter indenização por eventuais danos que julgar pertinente.

## **8. Custos da medicação**

Você não terá custos com essas medicações, pois estas serão fornecidas pelo pesquisador.

## **9. Garantias ao voluntário que participará da pesquisa**

Você terá asseguradas as seguintes garantias:

1. Receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido;
2. A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento;
3. A segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à minha privacidade;
4. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando;

- 
5. O compromisso de que serei devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, \_\_\_\_\_,  
RG N° \_\_\_\_\_, abaixo assinada, tendo sido devidamente esclarecida sobre todas as condições que constam no documento “ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA”, de que trata o Projeto de Pesquisa intitulado “Prevenção de doença cardiovascular em mulheres jovens com Síndrome dos Ovários Micropolicísticos” que tem como pesquisador responsável o Sr. Rui Alberto Ferriani, especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e aos benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como a forma de indenização por danos decorrentes da pesquisa, declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados.

Declaro ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura da paciente

---

Prof. Rui Alberto Ferriani – pesquisador responsável  
Tel de contato: 3602-2815 ou 3602-2816

## **ANEXO 3**

---

**Termo de consentimento livre e esclarecido – pacientes sem Síndrome dos Ovários  
Micropolicísticos**

Estamos fazendo um estudo em mulheres com Síndrome dos Ovários Micropolicísticos que se chama **“Prevenção de doença cardiovascular em mulheres jovens com Síndrome dos Ovários Micropolicísticos”**. Essa doença consiste em irregularidade da menstruação, sinais de atividade de hormônios masculinos (espinha, queda de cabelo ou pêlos grossos em locais não femininos como queixo e buço, por exemplo). Não se sabe ainda o que causa essa doença, por isso não existe uma medicação que cure definitivamente seu problema, mas existem medicações que servem para melhorar os sintomas que incomodam como a irregularidade menstrual. Quem possui essa doença tem mais chance de ter diabetes e problemas do coração no futuro, assim é importante prevenir essas complicações o mais cedo possível.

Essas pacientes irão fazer os mesmos exames que você que aceitou participar voluntariamente da pesquisa **“Pode o uso de contraceptivo oral combinado alterar a função endotelial de mulheres hípidas?”**, além da avaliação de alguns exames de sangue para avaliar a chance de trombose (rolha de sangue que entope as veias). Assim estamos pedindo a sua autorização para colher um pouco mais de sangue que a senhora colheria nos exames de sangue normais da pesquisa em que você é voluntária para fazermos a avaliação de sua chance de trombose (que deve ser muito baixa, já que você é saudável) e comparar seus exames com as mulheres com ovários policísticos. Caso a senhora não aceite, não haverá nenhum prejuízo no estudo em que você está participando.

Eu \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_,  
Estado civil \_\_\_\_\_, idade \_\_\_\_\_ anos, residente na \_\_\_\_\_,  
nº \_\_\_\_\_, bairro \_\_\_\_\_, cidade \_\_\_\_\_, telefone \_\_\_\_\_

**Declaro ter sido esclarecida sobre os seguintes pontos:**

1. O trabalho tem por finalidade avaliar os efeitos de várias medicações em pacientes com síndrome dos ovários micropolicísticos sobre a coagulação sangüínea, além de substâncias encontradas no sangue associadas com doença do coração e de exames como ultra-sonografia dos vasos sangüíneos. Além disso irá comparar esses exames com pacientes normais. Mas o principal do estudo é estabelecer a melhor medicação em termos de benefícios ao coração das pacientes com síndrome dos ovários micropolicísticos.
2. Ao participar deste estudo estarei contribuindo para esclarecer melhor as alterações da síndrome dos ovários micropolicísticos e ajudando a prevenir as complicações do coração que ocorrem precocemente nessas mulheres que possuem essa doença.
3. Que não corro nenhum risco ao participar desta pesquisa, tanto na coleta de sangue como na realização do ultra-som da artéria braquial;
4. Não terei nenhuma despesa ao participar desse estudo;
5. Os procedimentos aos quais serei submetida não provocarão danos físicos ou financeiros;
6. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade e se desejar, deverei ser informada dos resultados dessa pesquisa;
7. Poderei me recusar a participar ou mesmo retirar meu consentimento a qualquer momento da realização deste trabalho, isto é, sem interrupção do meu acompanhamento na unidade de saúde ou no Hospital das Clínicas.
8. Para esclarecer qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe científica pelos telefones (16) 3602-2815 e 3602-2816.

Diante dos esclarecimentos prestados, concordo em participar do estudo **“Prevenção de doença cardiovascular em mulheres jovens com Síndrome dos Ovários Micropolicísticos”**, na qualidade de voluntária.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Assinatura da paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

## **ANEXO 4**