

**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**CURSO DE MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA**

**MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NAS PORTADORAS DA  
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS COM E SEM A SÍNDROME  
METABÓLICA.**

**ANDREA DE ALMEIDA VASCONCELOS NOGUEIRA**

Recife-PE  
2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
CURSO DE MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA**

**MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NAS PORTADORAS  
DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS COM E SEM A  
SÍNDROME METABÓLICA**

**Pesquisadora: Andrea de Almeida Vasconcelos Nogueira**

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Co-Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ana Célia Oliveira dos Santos

Recife-PE

2008

**MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NAS PORTADORAS DA  
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS COM E SEM A SÍNDROME  
METABÓLICA**

Dissertação apresentada à banca examinadora do Mestrado em Medicina, curso de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre, sob orientação da Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa e co-orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Célia Oliveira dos Santos.

Recife-PE

2008

**UPE - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO**  
**FCM - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA**

**REITOR:** Prof. Dr. Carlos Fernando de Araújo Calado

**VICE-REITOR:** Prof. Dr. Reginaldo Inojosa Carneiro Campello

**PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Viviane Colares Soares de  
Andrade Amorim

**COORDENADOR DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UPE:** Prof. Dr. Fernando Buarque de  
Lima Neto

**DIRETOR DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS:** Prof. Dr. Marcelo Lins  
Cirne de Azevedo

**COORDENADOR DE PÓS-GRADUAÇÃO DA FCM:** Prof. Dr. Rivaldo Mendes de  
Albuquerque

**COORDENADORA DO CURSO DE MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA:**

Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

## **AGRADECIMENTOS:**

A DEUS pelo dom maior da vida e pela oportunidade de poder ajudar ao meu semelhante.

Aos meus pais pelos exemplos constantes de coragem, perseverança e humildade os quais contribuíram sobremaneira para o bom êxito de minha formação.

Ao meu esposo Fábio pelo incentivo, paciência e companheirismo em todos os momentos de minha vida acadêmica e profissional.

Ao meu filho Thiago, pela realização maior de ser mãe.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos pelas constantes demonstrações de amor, apoio e companheirismo.

À Profª Drª Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, pela paciência, ensinamentos e oportunidade em participar desta pesquisa como sua orientanda.

À Profª Drª Ana Célia, pela confiança a mim depositada.

Aos professores doutores do Mestrado, pelos conhecimentos transmitidos neste período.

Às amigas, Joeline Cerqueira e Daniela Catão, pela amizade, companheirismo, troca de conhecimentos e incentivo durante todo curso.

Ao Prof Natal, pela grande ajuda prestada na finalização deste trabalho.

## ÍNDICE

CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	10
ARTIGO DE REVISÃO .....	12
RESUMO .....	15
ABSTRACT .....	16
REVISÃO.....	17
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ARTIGO ORIGINAL .....	37
RESUMO .....	41
ABSTRACT .....	43
1. INTRODUÇÃO .....	45
2. MÉTODO .....	48
3. RESULTADOS.....	53
4. DISCUSSÃO .....	58
5. CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
ANEXOS.....	73
ANEXO 1: Cópia da Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
ANEXO 2: Cópia do Projeto de Pesquisa.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
ANEXO 3: Normas de Publicação segundo Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO) .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
ANEXO 4: Roteiro para apresentação da dissertação/tese do programa de Pós- graduação em Tocoginecologia da FCM/UPE.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características clínicas, hormonais e metabólicas nos dois grupos: SOP e Controle. (CISAM – Recife, 2007)

Tabela 2 - Parâmetros clínicos, hormonais e metabólicos nos grupos: SOP (com e sem SM) e Controle (CISAM – Recife, 2007)



## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

CA – Circunferência Abdominal

COL - Colaboradores

DCV – Doença Cardiovascular

DE – Disfunção Endotelial

DILA – Dilatação Fluxo mediada da Artéria Braquial

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

EAC – Espessura da camada íntima-média da Artéria Carótida Comum

ET -1 – Endotelina 1

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

GnRH – Hormônio Liberador das Gonadotrofinas

Hcy – Homocisteína

HDL – Colesterol de Alta Densidade

HOMA-IR – Modelo Homeostático de Avaliação da Resistência Insulínica -

*Homeostatic Model Assessment*

*IDF – Federação Internacional de Diabetes*

*IL6 – Interleucina 6*

IMC – Índice de Massa Corpórea

LDL – Colesterol de Baixa Densidade

LH – Hormônio Luteinizante

NCEP – Programa Nacional Americano de Educação em Colesterol - *National*

*Cholesterol Education Program*

*NO – Óxido Nítrico*

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PCR – Proteína C Reativa

PP – Pressão de Pulso

RI – Resistência Insulínica

SDHEA – Sulfato de Deidroepiandrosterona

SM – Síndrome Metabólica

SOP – Síndrome dos Ovários Policísticos

TNF – Fator de Necrose Tumoral alfa

TSH – Hormônio Estimulador da Tireóide

T4 Livre – Tiroxina Livre

USG – Ultra-sonografia

## **CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia complexa e heterogênea que afeta aproximadamente 4% a 11% das mulheres na idade reprodutiva.<sup>1</sup>

A etiopatogenia da síndrome não está totalmente elucidada. A alteração na secreção de gonadotrofinas, excessiva produção androgênica e resistência periférica à insulina têm se constituído os principais mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia, com repercussões sistêmicas importantes, especialmente sobre o sistema cardiovascular, metabolismo glicídico e lipídico.<sup>2</sup>

Resistência à insulina e hiperinsulinemia estão presentes em praticamente todas as pacientes com SOP e desempenham papel central no desenvolvimento tanto do hiperandrogenismo como da Síndrome Metabólica (SM), cuja etiologia apesar de não completamente esclarecida, pode levar a efeito deletério na função endotelial, um evento inicial no desenvolvimento da aterosclerose.<sup>6</sup>

Na SOP, a prevalência da Síndrome Metabólica varia de 33% a 43%, duas vezes maior que a da população geral, pareadas para idade e Índice de Massa Corpórea (IMC), diagnosticada, antes do final da terceira década de vida com uma prevalência próxima à observada em mulheres sem SOP entre 50 e 60 anos de idade.<sup>9,10,11</sup>

A associação da SOP e SM com doenças cardiovasculares vem sendo investigada exaustivamente através dos marcadores inflamatórios (Hcy, PCR, Interleucina 6), que levam a um processo inflamatório endotelial crônico subclínico, representando um risco para acidentes coronarianos e cérebro-vasculares.

Em adição a estes marcadores séricos, outros indicadores de aterosclerose subclínica têm sido estudados.<sup>20,27-46</sup> Neste estudo, será apresentado um trabalho de

revisão de literatura sobre estes indicadores: espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum (EAC), a dilatação fluxo-mediada na artéria braquial (DILA) e a velocidade da onda de pulso com o objetivo de fornecer uma análise não invasiva da função e estrutura endotelial.

Será apresentado ainda um artigo casuístico com o objetivo de avaliar a prevalência da SM nas portadoras da SOP e investigar se a presença da SM distingue as mulheres portadoras da SOP em relação às características clínicas, hormonais e aos níveis dos marcadores funcionais e estruturais associados ao maior risco cardiovascular.

## **ARTIGO DE REVISÃO**

## **DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

### **II. MARCADORES DAS ALTERAÇÕES VASCULARES**

Este trabalho será enviado para análise pelo corpo editorial da Revista FEMINA/FEBRASGO, indexada pelo no. ISSN 01007254, para fins de publicação.

Andrea de Almeida Vasconcelos Nogueira

Recife-PE

2008

## **DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

### **II. MARCADORES DAS ALTERAÇÕES VASCULARES**

Endothelial dysfunction in PCOS

II. Vascular alterations markers

Andrea de Almeida Vasconcelos Nogueira<sup>1</sup>  
Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa<sup>2</sup>  
Ana Célia Oliveira dos Santos<sup>3</sup>  
Joeline Maria Cleto Cerqueira<sup>4</sup>  
Daniela Celetino Catão da Silva<sup>5</sup>

Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Ciências Médicas Universidade de Pernambuco – UPE – Pernambuco

1. Aluna da Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UPE
2. Prof<sup>ª</sup>. Adjunta da Disciplina de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas-UPE
3. Prof<sup>ª</sup> Adjunta da Disciplina de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas-UPE
4. Aluna da Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UPE
5. Aluna da Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UPE

Correspondência: Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa  
Rua Bruno Maia 217 apto. 1001 Graças Recife Pernambuco  
CEP: 52011-110  
Fone: 0xx 81 3221-2017 Fax: 0xx 81 3241-5946  
e-mail: [heliolaura@yahoo.com.br](mailto:heliolaura@yahoo.com.br)

## **RESUMO**

A Síndrome dos Ovários Policísticos é uma endocrinopatia complexa, heterogênea e multifatorial que afeta aproximadamente 4% a 11% das mulheres em idade reprodutiva, possivelmente interligada à resistência insulínica, uma vez que 50% a 70% das mulheres com Ovários Policísticos apresentam algum grau de resistência insulínica. A disfunção endotelial parece estar fortemente associada a elevação dos níveis de androgênios, assim como a vários componentes da Síndrome Metabólica, como: aumento da pressão sanguínea, hipertrigliceridemia, diminuição da fração HDL do colesterol, redução da tolerância à glicose e resistência insulínica. A dosagem de marcadores séricos e avaliação não invasiva da função e estrutura arterial através da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum, a dilatação fluxo-mediada na artéria braquial e a velocidade da onda de pulso, têm sido instrumentos para a detecção de pacientes com maior risco cardiovascular para uma subsequente abordagem preventiva e terapêutica mais direcionada.

**Palavras-chave:** Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Alteração Vascular, Marcadores Precoce não invasivos, Doença Cardiovascular.



## **ABSTRACT**

The syndrome of Polycystic Ovary Syndrome is an endocrinopathy complex, heterogeneous and multifactorial that affects approximately 4% to 11% of women of reproductive age, possibly linked to insulin resistance, since 50% to 70% of women with Polycystic Ovary Syndrome have some degree of insulin resistance. Endothelial dysfunction appears to be strongly associated with elevated levels of androgens, as well as the various components of Metabolic Syndrome, such as increased blood pressure, hypertriglyceridemia, declining fraction of HDL cholesterol, reducing the glucose tolerance and insulin resistance. The strength of serum markers and non-invasive evaluation of the function and structure blood through the thick layer of close-average common carotid artery, the flow-mediated dilation in the brachial artery and speed of the wave pulse, have been tools for the detection of patients with increased cardiovascular risk for a subsequent preventive approach and more therapy.

**Keywords:** Polycystic Ovary Syndrome, metabolic syndrome, Vascular Amendment, markers Early non-invasive, Cardiovascular Disease

## REVISÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia complexa e heterogênea que afeta aproximadamente 4% a 11% das mulheres na idade reprodutiva, responsável por 20% a 30% dos casos de infertilidade e 72% a 82% das causas de hiperandrogenismo. Estima-se que, no mundo, 105 milhões de mulheres entre 15 e 49 anos de idade apresentem esta síndrome.<sup>1,2</sup>

A SOP representa uma desordem metabólica, heterogênea e multifatorial associada, a longo prazo, ao diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular (DCV), cujas complicações se fazem precocemente com danos endoteliais significativos à saúde da mulher.<sup>3,4</sup>

Segundo o último Consenso Internacional revisado pelo The Rotterdam SHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004), a SOP pode ser diagnosticada pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios:

- Oligomenorréia ou anovulação (clinicamente traduzida por oligo/amenorréia);
- Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo (excluindo outras causas de irregularidade menstrual e hiperandrogenismo: hiperprolactinemia, formas não-clássicas das hiperplasias adrenais congênitas, síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de andrógenos, hipotireoidismo) e
- Morfologia policística dos ovários (presença de 12 ou mais folículos, medindo 2 a 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano acima de 10 cm<sup>3</sup>) à ultrasonografia.<sup>5,6</sup>

A etiopatogenia da síndrome não está totalmente elucidada. Uma série de eventos se interliga, culminando com aumento na proporção de androgênios livres. Têm sido descritas mutações em genes relacionados à biossíntese, regulação e ação dos androgênios (CYP17, CYP21, CYP11 $\beta$ , 17 $\beta$ -HSD, SHBG, receptor androgênico, 11 $\beta$ -HSD e H6PD) à ação e à secreção da folistatina, da insulina (INSR, VNTR, IRS-1, IRS-2, CAPN 10, PPAR $\gamma$ , sistema IGF0 e à síntese e metabolismo do ácido retinóico, assim como genótipos pró inflamatórios (IL-6, TNF- $\alpha$ ) podem estar envolvidos na predisposição genética da SOP.<sup>7,8</sup>

Uma anormalidade no eixo hipotálamo-hipófise-ovários também tem sido sugerida, levando ao aumento da frequência de pulsos do hormônio hipotalâmico liberador das gonadotrofinas, favorecendo a transcrição da subunidade  $\beta$  do hormônio luteinizante sobre o hormônio folículo-estimulante. Entretanto, ainda não se sabe se o aumento dos pulsos está relacionado a uma alteração intrínseca no hipotálamo ou se é secundário ao baixo nível de progesterona, consequente aos ciclos ovulatórios infrequentes na SOP.<sup>8</sup>

## **SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E SÍNDROME METABÓLICA**

A Síndrome dos Ovários Policísticos tem caráter multifatorial, possivelmente interligada à resistência insulínica, definida como uma diminuição da função biológica da insulina. Acredita-se que, na SOP, a ligação da insulina ao receptor ocorra de forma absolutamente normal, apenas ocorrendo prejuízo do mecanismo pós-receptor. Uma hipótese é a fosforilação excessiva do receptor insulínico em serina, um estado que reduz a transdução do sinal intracelular, comprometendo a captação e o transporte da glicose. A

insulina tem uma ação importante na esteroidogênese ovariana, estimulando diretamente o citocromo P450c 17 nas células tecais. Além disso, tem ações sinérgicas ao LH, favorecendo a produção de androgênios na teca ovariana. O hiperinsulinismo também promove uma redução acentuada da produção hepática da Globulina Carreadora dos Hormônios Sexuais, elevando a fração de androgênio livre. Estes fatores contribuiriam para o estado de hiperandrogenismo e anovulação crônica encontrados na SOP.<sup>2,9,10</sup>

Há controvérsias sobre a necessidade de se pesquisar rotineiramente a RI em mulheres obesas e não obesas com SOP para firmarmos seu diagnóstico<sup>5,6</sup> e tratamento, uma vez que aproximadamente 50% a 70% das mulheres com SOP apresentam algum grau de RI, incidência esta mais elevada que na população geral, independente da obesidade.<sup>11</sup>

A hiperinsulinemia e RI estão frequentemente associadas a um grupo de fatores de risco cardiovascular atribuídos a Síndrome da RI, cuja etiologia ainda não está bem esclarecida. O Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP), nos Estados Unidos, define Síndrome metabólica (SM) como a presença de pelo menos três das cinco condições seguintes:

- Obesidade abdominal (circunferência da cintura > 88 cm);
- Nível de triglicérides - TGs (  $\geq$  150 mg/dl);
- Nível da lipoproteína de alta densidade colesterol – HDLc (< 50 mg/dl);
- Nível da pressão arterial sanguínea (  $\geq$  130 /  $\geq$  85 mmHg) e
- Nível sérico de glicemia de jejum (  $\geq$  110 mg/dl) <sup>12</sup>

A IDF (Federação Internacional de Diabetes) define SM pela presença de circunferência abdominal maior que 80 cm (mulheres asiáticas e européias) e 90 cm (mulheres japonesas) e, pelo menos, mais duas das seguintes anormalidades:

- Nível de triglicerídeos - TGs ( $\geq$  150 mg/dl);
- Nível da lipoproteína de alta densidade colesterol – HDLc ( $<$  50 mg/dl);
- Nível da pressão arterial sanguínea ( $\geq$  130 /  $\geq$  85 mmHg) e
- Nível sérico de glicemia de jejum ( $\geq$  100 mg/dl).<sup>13</sup>

### **SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E ALTERAÇÃO VASCULAR**

Inicialmente considerado como uma barreira semipermeável separando o lúmen da parede do vaso, o endotélio é atualmente reconhecido como um complexo endócrino responsável por uma variedade de processos fisiológicos necessários à homeostase vascular, que inclui a regulação do tônus, permeabilidade, diâmetro do lúmen e fluxo sanguíneo, assim como interação dos leucócitos e plaquetas na parede vascular.<sup>14,15</sup>

No endotélio saudável, o óxido nítrico (NO), particularmente, não apenas modula o tônus da musculatura lisa subjacente, mas também inibe vários processos proaterogênicos, incluindo a adesividade e migração de leucócitos, proliferação e migração das células musculares lisas, migração e agregação plaquetária, síntese das citocinas inflamatórias, redução da permeabilidade endotelial para macromoléculas e lipoproteínas.<sup>14,15</sup>

Como consequência, o NO reduz o acúmulo subendotelial da fração LDL colesterol e subsequente formação das células espumosas e contribui para a vasodilatação dos vasos coronários durante demanda metabólica aumentada, exibindo importante efeito antiaterogênico, uma vez que modula a espessura da parede arterial, que precede a

formação da placa de ateroma sendo um preditor independente de eventos cardiovasculares.<sup>14,15</sup>

Nos indivíduos com RI, a vasodilatação modulada pela insulina está comprometida, possivelmente devido à síntese inadequada de NO pelo endotélio, predominando a ação vasoconstrictora da insulina, ocasionando a hipertensão arterial. A hiperinsulinemia pode acarretar hipertensão sustentada através do seu efeito estimulador no sistema nervoso simpático, assim como estimula a proliferação das células da musculatura lisa vascular por sua ação mitogênica ativada em pacientes com RI, contribuindo para o estado aterogênico.<sup>16</sup>

Um estado pró-inflamatório é encontrado em pacientes com SM, identificado por níveis elevados de proteína C-reativa ou mesmo por contagem elevada de leucócitos. Atribui-se essa situação à produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, tais como interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, os quais participam na gênese da RI.<sup>17</sup>

A disfunção das células endoteliais é o evento inicial no desenvolvimento da aterosclerose, estando associada individualmente a vários componentes da SM, como: aumento da pressão sanguínea, hipertrigliceridemia, diminuição da fração HDL do colesterol, redução da tolerância à glicose e resistência à insulina.<sup>18</sup> Esta associação favorece o aumento da mortalidade nos países desenvolvidos, onde a SM desponta como doença epidêmica.<sup>19</sup>

A avaliação da função endotelial por diferentes métodos tem sido um instrumento para a detecção de evidência pré clínica de doença cardiovascular. Níveis plasmáticos elevados de endotelina 1 têm sido descritos em pacientes com RI e com lesões

ateroscleróticas.<sup>20</sup> Prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio pode estar associada à RI, podendo ser avaliada através da ultra-sonografia da artéria braquial, uma avaliação não invasiva da função endotelial.<sup>19</sup>

É importante considerar que a resistência insulínica não é apenas uma característica da SOP. Androgênios, dislipidemia, obesidade e hipertensão também podem levar a um efeito deletério na função endotelial, sendo provavelmente o evento mais precoce no processo de formação da lesão. Portanto, o endotélio pode ser um instrumento prognóstico importante para aterosclerose e doença cardiovascular sendo extensivamente discutido nas portadoras da RI.<sup>21</sup>

Embora o mecanismo da disfunção endotelial provocado pelo androgênio e resistência à insulina necessite ser definido, os níveis de androgênios parecem contribuir para a disfunção endotelial, assim como para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, a longo prazo, em portadoras da SOP.<sup>22,23</sup>

Receptores de androgênios são encontrados na parede vascular e os androgênios podem agir sinergicamente com a RI, citocinas inflamatórias ou peptídeos angioconstritores na função endotelial, promovendo adesão e migração de plaquetas e leucócitos, proliferação e migração das células musculares lisas às células endoteliais mediando um efeito proaterogênico, aumentando o risco cardiovascular.<sup>24</sup>

A doença cardiovascular parece ser uma complicação, a longo prazo da SOP, uma vez que vários fatores de risco associados à Síndrome dos Ovários Policísticos e observados antes dos 45 anos de idade poderá favorecer o aparecimento da aterosclerose em idade mais avançada.<sup>25</sup> Alterações iniciais no fluxo sanguíneo cardíaco foram

encontradas em portadoras jovens de SOP, assintomáticas, sem outros fatores de risco para doença cardiovascular associados.<sup>19</sup>

Paradisi (2001), em estudo transversal, observou diminuição da vasodilatação fluxo-mediada dependente do endotélio, em mulheres obesas, portadoras de SOP com resistência insulínica, parecendo estar associado ao hiperandrogenismo e à RI.<sup>20,26</sup>

Diferentes trabalhos<sup>19-25</sup> têm sido realizados para avaliar a integridade endotelial nas portadoras de hiperandrogenismo, dislipidemia, obesidade e hipertensão como um método de detecção precoce de evidência pré clínica das DCVs.

## **SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E MARCADORES PRECOCE DE ALTERAÇÃO VASCULAR**

Em adição aos marcadores séricos, outros indicadores de aterosclerose subclínica têm sido estudados<sup>20-6</sup> nas pacientes com SOP. Dentre eles: a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum (EAC), a dilatação fluxo-mediada na artéria braquial (DILA) e a velocidade de onda de pulso fornecendo uma análise não invasiva da função e estrutura arterial.

### **1. Espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum**

A Espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum e a função endotelial, preditores de doenças cardiovasculares, têm sido associadas a fatores de risco tradicionais encontrados nas portadoras da SOP, incluindo resistência insulínica e dislipidemia, sugerindo que a RI e a pressão sanguínea elevada interagem negativamente com marcadores precoces de alteração da parede vascular, e com a velocidade da onda de pulso no grupo sobrepeso das portadoras da SOP.<sup>27</sup>



Vários autores observaram que 39% das obesas com SOP apresentam calcificação da artéria coronária na tomografia computadorizada, comparados a 21% das controles obesas. A EAC, marcador estrutural de doença arterial que se altera mais tardiamente na progressão da aterosclerose que os marcadores funcionais (dilatação da artéria braquial mediada por fluxo e velocidade da onda de pulso na artéria braquial), também está aumentada nas pacientes com SOP.<sup>28,29,30,31</sup> Estudo ultra-sonográfico realizado em população jovem demonstrou um aumento desta espessura, através da deposição de placa grosseira de ateroma em associação com um perfil cardiovascular adverso, incluindo níveis mais elevados de LDL<sub>c</sub> e triglicérides, adiposidade abdominal aumentada, pressão arterial sistólica elevada e hiperinsulinemia, características encontradas em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos com Síndrome Metabólica.<sup>32</sup>

Estudos caso controle realizados em adultas jovens evidenciaram que a idade e o índice de massa corpórea são fortes preditores do aumento da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica e hiperglicemia, enquanto que a RI não se encontra associada ao aumento da EAC. Embora o IMC esteja bem correlacionado com insulinemia e a resistência insulínica, esta correlação entre insulina e disfunção endotelial foi independente do índice de massa corpórea. Portanto, a SOP como doença parece ser um fator de risco, assim como a diabetes, para a progressão inicial da disfunção endotelial e aterosclerose.<sup>20,33</sup>

Estudo realizado com jovens portadoras da SOP não apresentou aumento da EAC comparada às mulheres do grupo controle, embora em mulheres mais velhas (> 45 anos) tenha sido encontrado diferença significativa.<sup>34</sup> Em contrapartida, outro estudo evidenciou um prejuízo inicial na função e estrutura endotelial, assim como um aumento

desta espessura em mulheres mais jovens (< 30 anos), encontrando uma diferença estatisticamente significativa na resistência insulínica e nos níveis de androgênios livres nestas portadoras, sugerindo uma importante associação da insulina e androgênios no desenvolvimento precoce da aterosclerose.<sup>32</sup>

Em pacientes jovens (20 a 30 anos) tem sido encontrado valor da espessura da artéria carótida comum de 0,5 mm e nas mais velhas (60 a 70 anos), o valor de 0,9 mm, demonstrando a forte influência da idade.<sup>35</sup> Desta forma, o exame ultra-sonográfico parece detectar, quantificar e investigar alterações na estrutura da parede arterial, sendo um método prático e sensível para ser aplicado em estudo da progressão e regressão de lesão aterosclerótica na artéria carótida.<sup>35</sup>

## 2. Dilatação fluxo-mediada na artéria braquial

A diminuição da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial tem sido encontrada em portadoras jovens da SOP, independente da presença de obesidade.<sup>30,36</sup> Esta disfunção endotelial encontrada na artéria braquial, parece refletir a mesma disfunção presente na circulação coronariana, correlacionando-se significativamente com níveis de testosterona, colesterol total e resistência insulínica sendo, portanto, um preditor independente de evento cardiovascular.<sup>36,37</sup> A DILA, método ultra-sonográfico não invasivo, de fácil realização e grande aceitação pela paciente tornou-se um novo método de avaliação da função endotelial.<sup>37</sup>

Alguns autores identificaram disfunção endotelial significativa através da DILA em jovens portadoras da SOP independente da obesidade, sugerindo que a doença pode elevar o risco de doença cardiovascular.<sup>36</sup> Um outro trabalho demonstrou um aumento na

espessura vascular com prejuízo da vasodilatação nas mulheres com RI, resultante do seu efeito na redução da complacência arterial (hiperplasia do músculo liso vascular com maior velocidade da onda de pulso na artéria braquial) e regulação anormal da síntese de óxido nítrico pela insulina a nível endotelial, cujas alterações precedem a instalação de eventos cardiovasculares, tanto nas mulheres obesas como hipertensas.<sup>38</sup>

Em contrapartida, há na literatura trabalho que não encontra diferença entre o fluxo médio na artéria braquial nas portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos e o controle, apesar do hiperandrogenismo e da resistência insulínica.<sup>39</sup>

Diamanti-Kandarakis<sup>20</sup> avaliou a coexistência de marcadores inflamatórios ativos e disfunção endotelial em portadoras jovens da síndrome. Os níveis de endotelina-1 e proteína C reativa estiveram elevados, assim como a função endotelial avaliada através da DILA esteve prejudicada nas portadoras da síndrome. Estes parâmetros parecem estar interrelacionados à hiperinsulinemia, já que a terapia com metformina (biguanida) elevou a sensibilidade à insulina e modificou o processo aterosclerótico no estágio inicial, nas portadoras jovens com risco elevado para doença cardiovascular.

Brinkworth<sup>40</sup> através da dilatação mediada por fluxo na artéria braquial não observou prejuízo maior na função endotelial de portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos (sobrepeso e obesas), normoinsulinêmicas. Ao contrário, Tarkun<sup>33</sup> avaliou portadoras da SOP, não obesas, e concluiu que a disfunção dependente do endotélio parecia estar associada à resistência insulínica e inflamação crônica de baixo grau. Kelly et al<sup>38</sup> evidenciaram que a resistência insulínica tanto quanto a obesidade e hipertensão estão associadas com prejuízo da vasodilatação dependente de óxido nítrico mediada pela insulina, com aumento na espessura vascular e disfunção funcional.

Estudos longitudinais são necessários para esclarecer se esta disfunção pode ser um indicador precoce de doença cardiovascular aterosclerótica. As evidências que sugerem maior incidência de doença coronariana prematura na Síndrome dos Ovários Policísticos são conflitantes, provavelmente decorrente do critério diagnóstico utilizado nos estudos, ao tamanho das amostras, ao curto prazo de seguimento e ao estudo de população em idade reprodutiva já que doença cardiovascular clínica acontece predominantemente na pós menopausa.

### 3. Velocidade da Onda de Pulso na Artéria Braquial

A medida da pressão arterial varia de acordo com a artéria em estudo, em virtude das diferenças estruturais e propriedades funcionais da parede dos vasos ao longo do sistema arterial. Observamos na literatura, uma análise não-invasiva da onda de pulso, a diferença entre pressão arterial sistólica e diastólica, identificando a medida da rigidez arterial como um fator preditor útil de doença arterial coronariana.<sup>41</sup> A pressão de pulso depende da ejeção do ventrículo esquerdo e das propriedades da parede arterial, que determinam tanto as características de distensibilidade quanto as de transmissão do sistema arterial. A perda de elasticidade arterial, sem dilatação compensatória, aumenta a rigidez arterial e a velocidade de transmissão da onda, influenciados diretamente pela genética ou indiretamente pelo tabagismo, idade, pressão arterial, níveis de colesterol e glicemia, fatores encontrados nas portadoras da SM.<sup>42,43,44</sup>

Christopher et al<sup>45</sup> compararam a função macrovascular através da medição da velocidade de onda de pulso das artérias braquial e carótida entre jovens portadoras de SOP e mulheres saudáveis, e concluíram que, a velocidade da onda de pulso na artéria braquial estava significativamente mais elevada nas portadoras da SOP que o controle

mostrando um prejuízo da função macro e microvascular quando comparadas às do grupo controle pela redução da complacência vascular. A medida da camada íntima média da artéria carótida, entretanto, não diferiu nos dois grupos.<sup>46</sup> Além disso, Lakhani et al<sup>47</sup> evidenciaram uma diminuição nas propriedades viscoelásticas da artéria carótida comum nas portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos evidenciando a disfunção vascular.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A doença aterosclerótica ocorre sobremaneira nas artérias coronárias, carótidas e cerebrais. Esta disfunção endotelial parece estar fortemente associada à elevação dos níveis de androgênios, obesidade e resistência insulínica. O mecanismo responsável pela redução da elasticidade arterial em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que a redução na complacência vascular e a alteração na reatividade da resistência arterial associadas à resistência insulínica são novos achados que prevêm risco cardiovascular, como a aterosclerose subclínica.

Em virtude do papel vasoprotetor central do endotélio, estes marcadores poderiam explicar, em parte, o risco elevado de doença macrovascular em portadoras da SOP. Contudo, os resultados apresentados em diversas pesquisas ainda são escassos, inconclusivos e estes marcadores de custo elevado.

Ensaio clínico e estudos prospectivos bem desenhados necessitam ser realizados para esclarecer a verdadeira relação dos diversos marcadores com as doenças cardiovasculares e, principalmente o papel da Síndrome Metabólica como fator de risco independente para doença cardiovascular nas portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos, identificando assim as pacientes com maior risco cardiovascular para uma subsequente abordagem preventiva e terapêutica mais direcionada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azziz R., Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4650-8.
2. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 1:2-6.
3. Blumel M<sup>a</sup>B, Flores F<sup>a</sup>M, González GJA, Arraztoa VEJA. Es el Homa un instrumento adecuado para el diagnóstico de insulino resistencia en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico ? Departamento de Obstetrícia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. *Rev. Child. Obstet Ginecol.* 2005; 70 (5):346-51.
4. Cheng KS, Mikchandlidis DP, Hamilton G, Seifalian AM. A review of carotid and femoral íntima-média thickness as an indicator of the presence of vascular disease and cardiovascular risk factors cardiovascular. *Res* 2002; 54:528-38.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19: 41-7.
6. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352:1223-36.
7. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005; 26: 251-82.

8. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VI, Hendricks KL, Legro RS, Strauss JF, McAllister M.. Retinoids and retinol differentially regulate steroid biosynthesis in ovarian theca cells isolated from normal cycling women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4858-65.
9. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome: *Obstetric Gynecol. Clin North Am.* 2001; 28(1): 99-109.
10. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763-71.
11. Legro RS, Castracone VD, Kauffman RP. Detecting Insulin Resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol surv* 2004; 59: 141-54.
12. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25): 3143-421).
13. Alberti KG, Zimmet P, Show J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366(9491): 1059-62.
14. Lane HA, Smith JC, Davies JS. Noninvasive Assesment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006; 2(1):19-30.
15. Wajchenberg BL. Disfunção Endotelial no Diabetes do Tipo 2. *Arq Brás Endocrinol Metab.* 2002; 46 (5): 140-56 .



16. Quilici MTV. Síndrome Metabólica. Rev. Fac. De Ciênc. Méd. Sorocaba. 2005;7(1): 3-4.
17. Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(2):130-45.
18. Kadowaki T, Yamaucki T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Ver. 2005; 26:439-51.
19. Okrainec K, Banerjec DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing word. Am Heart J 2004; 148: 7-15.
20. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. European journal of Endocrinology. 2005; 152: 749-756.
21. Sills ES, Genton MG, Perloe M, Schattman GI, Bralley JA, Tucker I. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. J. Obstet. Gynaecol Res 2001; 27:163-168.
22. Caballero AE. Metabolic and Vascular Abnormalities in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes: The Early Start of a Dangerous Situation. Archives of Medical Research. 2005;36: 241-249.
23. Costa LO, Santos MP, Oliveira M, Viana A. Low-grade chronic inflammation is not accompanied by structural arterial injury in polycystic ovary syndrome. Diabetes Res Clin Pract. 2008 20 (5).

24. Tiras MB; Yalçın R; Noyan V; Maral L; Yildirim M; Dortlemez O; Daya S.  
Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome.  
Human Reproduction. 1999; 14(8):1949-52.
25. Loverro, G. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease. Department of  
Obstetrics and Gynecology of Bari, Bari, Italy. Minerva Endocrinologica 2004; 29:  
129-38.
26. Paradisi G, Steimberg H., Hempfling A., Cronin I., Hook G, Shepard M.K. and  
Baron A.D. – Polycystic Ovary Syndrome is Associated with Endothelial  
Dysfunction. Circulation 2001; 103: 1410-1415.
27. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular Dysfunction  
and Metabolic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Clinical  
Endocrinology & Metabolism, doi: 10.1210/jc.2004-1487.
28. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy II PF, Fitzpatrick LA.  
Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic  
ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2562-8.
29. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature  
association ? Endocr Rev 2003; 24:302-12.
30. Meyer C, Mcgrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary  
syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. J Clin Endocrinol  
Metab 2005; 90: 5711-6.
31. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA et al.  
Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-

- media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005.
32. Orio F, 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*. 2004; 89: 4588-4593
  33. Tarkun I, Arslan BÇ, 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): 5592-96.
  34. Talbott E, Guzick D, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pernu P, Zborowski J, Remsberg K. Evidence for the association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle aged women. *Arterioscler Thromb Vasc*. 2000; 20:2414-21.
  35. Ludwig M, Petringer-Kruthoff AV, Buquov MV, Stumpe KO. Intimamedia Thickness of the Carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall Med*. 2003; 24(3): 162-74.
  36. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannankis A et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5088-95.
  37. Beckman JA, GoldfineAB, Dunaif A, Herman MG, Creager MA,. Endothelial Function varies according to insulin resistance disease type. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1226-32.

38. Kelly CJG, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell, J.M.C. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 742-6.
39. Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal Endothelial Function Despite Insulin Resistance in Healthy Women With the Polycystic ovary Syndrome. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000; 8(5): 1851-56.
40. Brinkworth GD, Noawesm, Moran LJ, Norman R, Clifton PM. Flow mediated dilatation in overweigh and obese women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006; 113 (11): 1308-14.
41. Bortolotto LA, Safar ME. Perfil da pressão arterial ao longo da árvore arterial e genética da hipertensão. *Arq Brás Cardiol* 2006; 86(3). Print ISSN 0066-782X.
42. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-5.
43. Rudnichi A, Safar ME, Lajemi M, Benetos A. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and age-related changes ins systolic and diastolic blood pressure in subjects with hipertensio. *Am J Hypertens* 2004; 17: 321-7.
44. Safar ME, Lajemi M, Rudnichi A, Asmar R, Benetos A. Angiotensin-converting enzyme D/I gene polymorphism and age-related changes in pulse pressure in subjects with hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 782-6.
45. Christopher JGK, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H and Connel JMC. Altered Vascular Function in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87 (2): 742-748.

46. Pannacciulli N, De Pergola G, Ciccone M, Rizzoni P, Giorgino F, Giogino R. Effect of family story of type 2 diabetes on the intima-media thickness of the common carotid artery in normal-weight, over-weight and obese glucose tolerant young adults. *Diabetes Care*. 2003; 26:1230-34.
47. Lakhani K, Seifalian AM, Hardiman P. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries. *Circulation*. 2002; 106: 81-85.

**ARTIGO ORIGINAL**

## **OBJETIVO GERAL**

Avaliar a prevalência da Síndrome Metabólica nas portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos, atendidas no ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica do CISAM – UPE e em um grupo de mulheres sem SOP, e investigar se a presença da SM distingue as portadoras da SOP em relação às características clínicas, bioquímicas, hormonais e metabólicas, e em relação aos níveis dos marcadores de disfunção endotelial e à estrutura arterial.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar e comparar a prevalência da SM entre os grupos SOP e controle.
- Descrever e comparar, entre os grupos SOP e controle, as seguintes características clínicas e antropométricas: idade cronológica, índice de massa corpórea, cintura, pressão arterial sistólica e diastólica.
- Descrever e comparar, entre os grupos SOP e controle, os seguintes parâmetros bioquímicos, hormonais e metabólicos: do colesterol total e frações, glicemia de jejum, insulinemia de jejum, relação glicose/insulina jejum, índice de resistência insulínica avaliada pelo HOMA (Homeostatic model assessment), e testosterona total.
- Descrever e comparar, entre os grupos SOP e controle, os níveis dos marcadores de disfunção endotelial: PCR e Homocisteína.
- Descrever e comparar, entre os grupos com e sem SOP, a estrutura arterial da artéria carótida, através da medida ultra-sonográfica da espessura da camada íntima-média.
- Determinar, através da USG, e comparar a espessura da camada íntima-média da artéria carótida nas portadoras de SOP com e sem SM e no grupo controle.

**MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NAS PORTADORAS  
DE SOP COM E SEM SÍNDROME METABÓLICA**

Cardiovascular risk Markers in Polycystic Ovary Syndrome with and without the metabolic  
syndrome

Este trabalho será enviado para análise pelo corpo  
editorial da Revista Brasileira de Ginecologia e  
obstetrícia/FEBRASGO, indexada pelo no. ISSN  
0100-7203, para fins de publicação.

Andrea de Almeida Vasconcelos Nogueira

Recife-PE

2008



**MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NAS PORTADORAS DE SOP  
COM E SEM SÍNDROME METABÓLICA**

Cardiovascular risk markers in Polycystic Ovary Syndrome with and without the metabolic  
syndrome

Andrea de Almeida Vasconcelos Nogueira<sup>1</sup>  
Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa<sup>2</sup>

Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Ciências Médicas Universidade de  
Pernambuco – UPE – Pernambuco

1. Aluna da Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UPE
2. Prof<sup>ª</sup>. Adjunta da Disciplina de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas- UPE

Correspondência: Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa  
Rua Bruno Maia 217 apto. 1001 Graças Recife Pernambuco  
CEP: 52011-110  
Fone: 0xx 81 3221-2017 Fax: 0xx 81 3241-5946  
e-mail: [heliolaura@yahoo.com.br](mailto:heliolaura@yahoo.com.br)

## **RESUMO**

Objetivo: Avaliar se a presença da Síndrome Metabólica (SM) distingue as portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) em relação às características clínicas, hormonais e aos marcadores de risco cardiovascular comparando com um grupo controle de mulheres saudáveis Métodos: Estudo de corte transversal, constituído por 56 portadoras da SOP avaliadas pelos critérios de Rotterdam, das quais 23 apresentavam a SM, comparadas com 54 mulheres saudáveis que apresentavam ciclos menstruais regulares. Todas as pacientes foram submetidas à anamnese, exame físico, avaliação do perfil lipídico, relação glicose e insulina de jejum, HOMA-IR, PCR e homocisteína, além da realização de ultra-sonografias pélvica e da artéria carótida comum (EAC). Resultados: Os grupos apresentaram mesma faixa etária. A prevalência da SM foi maior nas portadoras da SOP (41,7% vs 7,5%,  $p = 0,000022$ ) comparadas ao controle. No grupo SOP com SM os níveis de insulina ( $p < 0,0005$ ), IMC ( $p < 0,00007$ ), CA ( $p < 0,0001$ ), HOMA-IR ( $p = 0,001$ ), colesterol total ( $p < 0,05$ ) e triglicerídeos ( $p < 0,00008$ ) e os níveis pressóricos PAS ( $p < 0,00002$ ) e PAD ( $p < 0,0002$ ) foram superiores aos observados no grupo SOP sem SM. Não houve diferença significativa na EAC (Espessura da artéria carótida) entre os grupos SOP com e sem SM e controle ( $p = 0,18$ ). Nos níveis de Homocisteína, o grupo SOP apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,03$ ) comparado ao grupo controle, mas a Hcy perdeu a significância na análise dos grupos SOP com e sem SM e controle ( $p = 0,11$ ). Os níveis de PCR foram significativamente superiores nas pacientes com SOP e SM quando comparados aos das pacientes SOP sem SM e controle ( $p < 0,0001$  e  $p < 0,0001$ ). Conclusões: A prevalência da SM foi maior na SOP comparada ao controle. Os valores dos parâmetros para RI estiveram mais elevados

no grupo SOP com SM. A EAC não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, independente da presença ou não da SM. A Hcy apresentou níveis mais elevados no grupo SOP que o controle, perdendo a significância quando analisado os grupos SOP com e sem SM e controle. E os níveis de PCR estiveram mais elevados nas portadoras da SOP com SM quando comparadas às SOP sem SM e controles.

**Palavras-chave:** Síndrome Metabólica; Síndrome dos Ovários Policísticos; Espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum; PCR, Homocisteína; Doenças cardiovascular.

## **ABSTRACT**

Objective: Assess whether the presence of the metabolic syndrome (MS) distinguishes between carriers of the syndrome of Ovaries Policísticas (PCOS) for clinical characteristics, and hormonal markers of cardiovascular risk compared to a control group of healthy women. Methods: A cross-sectional study, consisting of 56 patients carrying the SOP evaluated by the criteria of Rotterdam, of which 23 had the MS, compared with 54 healthy women who had regular menstrual cycles. All patients were subjected to medical history, physical examination, laboratory strengths, in addition to the completion of Ultra-sonografias (USGs) pelvic and the thickness of the layer close-average common carotid artery (EAC). Results: The groups had the same age group. The prevalence of MS was higher in carriers of the SOP (41.7 vs 7.5),  $p = 0.000022$ ) compared to control. In the group with PCOS markers of the SM Insulínica Resistance (IR) showed values higher than the group without PCOS MS: insulin ( $p < 0.0005$ ), BMI ( $p < 0.00007$ ) CS ( $p < 0.0001$ ), HOMA-IR ( $p = 0,001$ ), total cholesterol levels ( $p < 0.05$ ) and triglycerides ( $p < 0.00008$ ) and the pressure levels SBP ( $p < 0.00002$ ) and DBP ( $< 0.0002$ ). As for the markers of endothelial dysfunction, there was no significant difference in EAC (carotid intimal media thickness) between the groups with and without PCOS MS and control ( $p = 0.18$ ). In levels of Hcy, the group presented SOP statistically significant difference ( $p = 0.03$ ) compared to the control group, but the Hcy lost significance in the analysis of the groups with and without PCOS SM and control ( $p = 0.11$ ). However, levels of CRP had a statistically significant difference in the groups with and without PCOS SM compared to the control ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ). Conclusions: The prevalence of MS was higher in PCOS compared to the control group. The values of the parameters for RI were higher in

the group with PCOS SM. There was no significant difference in EAC between the groups, independent of the presence or absence of MS. The levels of Hcy showed significant statistically differences between groups SOP e control, losing the significance when analysed the groups SOP with or without MS and controls. The levels of CRP were higher in carriers of the SOP with SM when compared to SOP without MS and controls.

**Keywords:** metabolic syndrome; Polycystic ovary syndrome; carotid intimal media thickness; Reative C Protein; Homocysteine; inflammatory markers; cardiovascular diseases.

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia complexa e heterogênea que afeta aproximadamente 4% a 11% das mulheres na idade reprodutiva.<sup>1</sup>

A etiopatogenia da síndrome não está totalmente esclarecida. Contudo, estudos genéticos sugerem ser uma desordem complexa e multigênica, onde variantes genômicas relacionados à biossíntese, regulação e ação dos androgênios, à ação e à secreção da insulina, à secreção e à ação das gonadotrofinas podem estar envolvidos na predisposição genética da SOP.<sup>2</sup>

Um estado de resistência periférica à insulina, embora não completamente elucidada, tem sido descrita e aceita nas portadoras da SOP.<sup>3</sup> Acredita-se que a ligação da insulina ao receptor ocorra de forma absolutamente normal, apenas ocorrendo prejuízo nos mecanismos pós-receptor. Aproximadamente 50% a 70% das mulheres com SOP apresentam algum grau de RI, sendo esta incidência mais elevada que na população geral, independente da obesidade, agravando o quadro de hiperandrogenismo.<sup>4</sup>

A hiperinsulinemia compensatória à resistência periférica, está frequentemente associada a um grupo de fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial, dislipidemia, hiperglicemia e distribuição da gordura corporal tipo androgênica, que compõe a Síndrome Metabólica, cuja etiologia ainda não está completamente esclarecida, podendo levar a um efeito deletério na função endotelial, que é o evento inicial no desenvolvimento da aterosclerose.<sup>5,6</sup>

A Prevalência da Síndrome Metabólica (SM) em mulheres varia de 10,7% a 40,5% dependendo da população estudada e do critério diagnóstico utilizado sendo preditora para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares até aumento da

mortalidade cardiovascular.<sup>7,8</sup> Na SOP, a prevalência da SM varia de 33% a 43%, duas vezes maior que a da população geral e diagnosticada, nessas pacientes, antes do final da terceira década de vida com uma prevalência próxima à observada em mulheres sem SOP entre 50 e 60 anos de idade.<sup>9,10,11</sup>

Desta forma, a SOP parece representar uma desordem metabólica, heterogênea e multifatorial associada a riscos, a longo prazo, como o diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular (DCV), cujas complicações parecem ocorrer precocemente com danos endoteliais significativos.<sup>12,13,14</sup> Por ser um distúrbio endócrino-metabólico que se manifesta em mulheres durante o período de vida reprodutivo, as portadoras da SOP representam um grupo singular de mulheres jovens com alto risco de desenvolver precocemente a doença aterosclerótica coronariana.

A associação entre a SOP e doenças cardiovasculares tem sido investigada exaustivamente. Estudos com casuística limitada têm mostrado, em portadoras da SOP, um aumento de marcadores inflamatórios e disfunção endotelial que parecem representar o início da placa aterosclerótica, tais como, Proteína C-Reativa (PCR), interleucina 6, homocisteína.<sup>5,6</sup> Um processo inflamatório endotelial crônico subclínico representa um risco independente para a ocorrência de acidentes coronarianos e cérebro-vasculares e parece estar relacionado à resistência à insulina.<sup>15,16</sup>

Assim, a hiperinsulinemia parece ser um elo crítico entre a SOP e a SM. Poucos estudos, no entanto, têm avaliado, se na SOP, as mulheres com a SM diferem daquelas sem a SM, em relação ao perfil clínico e metabólico. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência da SM nas portadoras da SOP e investigar se a presença da SM distingue as mulheres portadoras da SOP em relação às características clínicas,

hormonais e aos níveis dos marcadores funcionais e estruturais associados ao maior risco cardiovascular.



## 2. MÉTODO

Este foi um estudo tipo corte transversal, de prevalência, envolvendo 56 mulheres portadoras da SOP, das quais 23 apresentavam a Síndrome Metabólica, na faixa etária de 17 anos ou pelo menos dois anos decorridos após a menarca, até 37 anos de idade, atendidas no ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros – CISAM – Universidade de Pernambuco (UPE), no período de Setembro de 2006 a Março de 2007. A SOP foi diagnosticada segundo o Consenso de Rotterdam (2004)<sup>17</sup>: presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios: oligo/amenorréia, sinais clínicos ou laboratoriais de hiperandrogenismo (excluindo outras etiologias de hiperandrogenismo como hiperplasia congênita adrenal, tumores secretores de androgênios e síndrome de *Cushing*) e achados ultra-sonográficos de ovários com 12 ou mais folículos subcorticais em cada ovário, medindo 2-9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano maior que 10 cm<sup>3</sup>.

O grupo controle foi constituído por 54 mulheres saudáveis, com a mesma faixa etária do grupo de estudo, apresentando ciclos menstruais regulares, ausência de sinais evidentes de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e com ovários ultra-sonograficamente normais, que procuravam por livre demanda o Setor de Prevenção do Câncer do Colo do Útero do CISAM para realização de Citologia Oncótica.

Foram excluídas as mulheres com alguma evidência clínica de infecção aguda, gestantes, tabagistas, portadoras de *diabetes mellitus*, hiperprolactinemia, tireoidopatias, deficiência de 21-hidroxilase, síndrome de *Cushing*, hiperplasia congênita de supra-renal, neoplasias secretoras de androgênios, usuárias de anticoncepcional, progestagênios, citrato de clomifeno, corticosteróide, ácido fólico, vitaminas do complexo B e

medicações que interfiram na resistência insulínica (glitazona, metformina, estatinas) nos últimos três meses.

De acordo com a rotina do serviço, todas as participantes do estudo foram submetidas a anamnese, exame físico geral, para avaliação da distribuição e quantidade de pêlos, presença de *acantose nigricans*, recesso temporal e acne, cálculo do IMC, medidas da cintura, quadril e pressão arterial, exame ginecológico, exames laboratoriais para dosagens hormonais e bioquímicas e às ultra-sonografias: pélvica (abdominal ou transvaginal) e das artérias carótidas comum (aferição da camada íntima-média).

As dosagens de FSH, TSH, T4 livre e prolactina serviram para excluir outras doenças que cursam com oligo/amenorréia e para caracterizar o hiperandrogenismo, além do diagnóstico clínico, também se utilizou da dosagem de testosterona. Para avaliação da distribuição e quantidade de pêlos foi utilizado o escore de Ferriman-Gallwey modificado, sendo consideradas hirsutas, as mulheres com escore superior a sete. O IMC foi utilizado segundo a fórmula:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$ . A pressão arterial sistólica e diastólica foi aferida pelo mesmo observador com um esfigmomanômetro, pela manhã após pelo menos 10 minutos de repouso, na posição sentada.

Para a coleta de amostras de sangue, foi utilizada uma veia periférica do membro superior depois de observado jejum de 12 horas, sempre pela manhã, durante o período de amenorréia, sem induzir artificialmente o ciclo. As mulheres controle e as portadoras da SOP com oligomenorréia, todas foram orientadas a comparecer do 2º ao 7º dia do ciclo menstrual para a coleta sangüínea. Em cada amostra de sangue, foram dosados os seguintes exames, com seus respectivos métodos: Homocisteína, método: Electroquimioluminescencia (sistema immulite 2000, diagnostics products corporation,

Los Angeles, USA), Proteína C reativa, método: Nefelométrico (Newark, DE, USA), glicemia basal, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides, método Espectrofotométrico (Mannheim, Alemanha), insulina basal, TSH, T4 livre, prolactina, testosterona total, LH e FSH, método: Electroquimioluminescência (Mannheim, Alemanha).

A ultra-sonografia pélvica realizada foi via transvaginal na grande maioria das pacientes, e via abdominal nas participantes virgens e, logo em seguida aos exames laboratoriais, utilizando-se um aparelho Shimatzu 2200 com transdutor convexo de 6 MHz (Power Vision 8000: Toshiba) e 3,5 MHz (Power Vision 8000: Toshiba), respectivamente, sempre pelo mesmo examinador.

A avaliação da camada íntima-média das artérias carótidas comum foi realizada no bulbo carotídeo, nos planos lateral, anterior e posterior oblíquos bilateralmente. As imagens foram obtidas da porção distal de ambas as carótidas comuns, 1 a 2 cm do bulbo carotídeo e, imediatamente proximal à bifurcação das carótidas. Os segmentos das artérias carótidas externas e internas não foram avaliados no presente estudo. O aparelho ultra-sonográfico utilizado para medição foi Shimatzu com transdutor linear de 7,5 MHz (Power Vision 8000: Toshiba), modo B, de alta resolução, com a paciente em posição supina, cabeça hiperextendida e em rotação lateral, em ambiente de baixa luminosidade. Os exames foram realizados pelo mesmo examinador, treinado para esta avaliação. A espessura da íntima-média foi considerada como a distância entre as junções do lúmen arterial-íntima e da camada média-adventícia, medida através dos calipers eletrônicos. Os valores da espessura da íntima-média da carótida, utilizados nos cálculos deste estudo,

foram obtidos pela média de 02 medidas obtidas nos diferentes planos ultra-sonográficos das artérias carótidas direita e esquerda.

A Síndrome Metabólica foi definida segundo os critérios do NCEP<sup>18</sup>, ou seja, pela presença de pelo menos três das seguintes anormalidades: circunferência abdominal maior que 88 cm, glicose de jejum em níveis iguais ou superiores a 110 mg/dl, triglicerídeos em níveis iguais ou superiores a 150 mg/dl, HDL colesterol em níveis iguais ou inferiores a 50 mg/dl e pressão arterial de no mínimo 130/85 mmHg ou da IDF<sup>19</sup>, segundo a qual o diagnóstico pode ser definido, na mulher, pela presença de circunferência abdominal maior que 80 cm e, pelo menos, mais dois dos seguintes critérios: triglicerídeos em níveis iguais ou superiores a 150 mg/dl, HDL colesterol em níveis iguais ou inferiores a 50 mg/dl, pressão arterial acima de 130/85 mmHg e glicemia de jejum em níveis iguais ou superiores a 100 mg/dl.

O cálculo do tamanho amostral foi feito para estudo transversal, no OpenEpi versão 2.2.1, tendo como base uma diferença de 2 no valor do HOMA, marcador da resistência à insulina, segundo dados de Costa e col (2007)<sup>7</sup>. Foi utilizado um erro de 5% com um *power* de 80%, sendo a proporção de casos de 1:1. Segundo estes critérios, o tamanho amostral para a realização do estudo foi de aproximadamente 20 participantes em cada grupo.

Os dados foram inicialmente digitados e armazenados em banco de dados do Excel. A análise estatística foi realizada no programa SPSS (SPSS for Windows, versão 15.0, SPSS Inc. USA. Considerou-se a diferença estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ .

O estudo foi conduzido de acordo com a recomendação da 4ª Declaração de Helsinque envolvendo seres humanos. O Comitê de Ética da Instituição aprovou o protocolo do estudo, e cada paciente assinou o termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias.

### 3. RESULTADOS

As características clínicas, hormonais e metabólicas para o grupo SOP e Controle estão mostradas na Tabela 1. Não houve diferença significativa na faixa etária entre os dois grupos. O grupo SOP apresentou IMC significativamente maior que o grupo controle (27,74 vs 24,04,  $p < 0,001$ ) Foram observados níveis significativamente mais elevados no grupo SOP que o grupo controle dos seguintes hormônios: testosterona ( $0,47 \pm 0,31$  vs  $0,24 \pm 0,19$ ,  $p < 0,001$ ) e luteinizante ( $12,34 \pm 9,56$  vs  $9,03 \pm 13,35$ ,  $p < 0,001$ ). Os níveis séricos do hormônio folículo estimulante ( $5,2 \pm 2,2$  vs  $6,82 \pm 3,8$ ,  $p = 0,011$ ) estiveram mais elevados no grupo controle. Houve diferença significativa entre os grupos SOP e controle nos seguintes níveis séricos: homocisteína ( $5,97 \pm 2,05$  vs  $5,18 \pm 1,34$ ,  $p = 0,03$ ), Insulina ( $15,93 \pm 12,18$  vs  $9,44 \pm 4,41$ ,  $p < 0,001$ ), HOMA ( $3,65 \pm 3,74$  vs  $1,98 \pm 0,96$ ,  $p = 0,001$ ), Colesterol de alta densidade ( $44,89 \pm 9,28$  vs  $54,55 \pm 16,73$ ,  $p = 0,001$ ) glicose ( $88,0 \pm 12,3$  vs  $84,3 \pm 7,3$ ,  $p = 0,061$ ) relação glicose/insulina ( $8,01 \pm 4,59$  vs  $11,04 \pm 5,76$ ,  $p = 0,002$ ), Colesterol total ( $177,0 \pm 31,5$  vs  $159,1 \pm 29,4$ ,  $p = 0,003$ ), Triglicerídeos ( $115,66 \pm 69,06$  vs  $83,19 \pm 38,07$ ,  $p = 0,010$ ). Não houve diferença estatisticamente significante no nível do Colesterol de baixa densidade ( $87,68 \pm 35,7$  vs  $82,69 \pm 29,17$ ,  $p = 0,217$ ) e da proteína C reativa ( $3,36 \pm 4,34$  vs  $2,21 \pm 2,1$ ,  $p = 0,23$ ).

**Tabela 1. Características clínicas, hormonais e metabólicas nos grupos: SOP e Controle. CISAM – Recife, 2008**

Variável <sup>1</sup>	SOP (n=56)		Controle (n=54)		Valor p*
	Média	DP	Média	DP	
Idade	26,30	6,00	27,70	6,10	0,217*
IMC	27,74	5,49	24,04	4,03	< 0,001*
CA	0,85	0,10	0,83	0,07	0,244*
Peso	84,59	11,30	78,92	10,06	0,006*
PAS	117,6	12,0	104,10	10,4	< 0,001*
PAD	77,80	9,90	68,80	8,20	< 0,001*
EAC	0,55	0,13	0,59	0,10	0,054**
Testosterona	0,47	0,31	0,24	0,19	< 0,001*
Lh	12,37	9,56	9,03	13,35	< 0,001**
Fsh	5,20	2,20	6,82	3,80	0,011*
PCR	3,36	4,34	2,21	2,10	0,23**
Homocisteína	5,97	2,05	5,18	1,34	0,03**
Glicose	88,00	12,30	84,30	7,30	0,061*
Insulina	15,93	12,18	9,44	4,41	< 0,001
G/I	8,01	4,59	11,04	5,76	0,002**
Homa	3,65	3,74	1,98	0,96	0,001**
Colesterol	177,00	31,50	159,10	29,40	0,003*
Hdl	44,89	9,28	54,55	16,73	0,001**
Ldl	87,68	35,70	82,69	29,17	0,217**
Triglicerídeos	115,66	69,06	83,19	38,07	0,010**
Síndrome metabólica (no. / %)	25 (41,7)		4 (7,5)		0,000022

\*Teste t de Student \*\* Mann Whitney

Os níveis pressóricos (sistólico e diastólico) estiveram significativamente mais elevados no grupo SOP que o controle (PAS: 117,6 ± 12,0 vs 104,1 ± 10,4, p<0,001 e PAD: 77,8 ± 9,9 vs 68,8 ± 8,2, p<0,001). Não houve diferença significativa na espessura da artéria carótida comum entre os dois grupos (0,55 ± 0,13 vs 0,59 ± 0,10, p = 0,054 apresentando-se elevado no grupo controle. E a Síndrome Metabólica esteve mais elevada no grupo SOP que o controle (25 (41,7%) vs 4 (7,5%), p= 0,000022).

<sup>1</sup> Variável: IMC: Índice de Massa Corpórea; Circunferência Abdominal (cm); PAS: Pressão Arterial Sistólica (mmHg); PAD: Pressão Arterial Diastólica (mmHg); EAC: Espessura da íntima média da Artéria Carótida (mm); Testosterona: ng/ml; Lh: Hormônio Luteinizante (mUI/ml); Fsh: Hormônio Folículo Estimulante (mUI/ml); PCR: Proteína C Reativa (mg/l); Homocisteína (mg/l); Glicose (mg/dl); Insulina (mUI/ml); Colesterol (mg/dl); Hdl: Fração do colesterol de alta densidade (mg/dl); Ldl: Fração do colesterol de baixa densidade (mg/dl); Triglicerídeos (mg/dl).

Na Tabela 2, comparamos os grupos SOP com e sem SM e controle. A idade não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O grupo SOP com SM apresentou IMC ( $30,6 \pm 5,1$  vs  $25,8 \pm 4,7$  vs  $23,8 \pm 3,9$ ) e Circunferência Abdominal ( $0,89 \pm 0,10$  vs  $0,81 \pm 0,09$  vs  $0,82 \pm 0,07$ ) significativamente maiores que as observadas nas pacientes com SOP sem SM e controle. Os níveis pressóricos apresentaram níveis significativamente mais elevados no grupo SOP com SM em relação aos grupos SOP sem SM e controle: PAS ( $124,7 \pm 10,8$  vs  $113,7 \pm 10,1$  vs  $102,0 \pm 9,3$ ) assim como PAD ( $83,5 \pm 8,4$  vs  $74,3 \pm 8,7$  vs  $75,0 \pm 7,5$ ). Não houve diferença significativa nos níveis da EAC entre os grupos ( $0,57 \pm 0,15$  vs  $0,55 \pm 0,10$  vs  $0,59 \pm 0,10$ ). Os níveis de testosterona foram significativamente mais elevados nas portadoras da SOP com ou sem SM, quando comparados aos controles ( $0,47 \pm 0,28$  vs  $0,45 \pm 0,32$  vs  $0,24 \pm 0,20$ ). Os níveis de LH foram significativamente superiores no grupo SOP sem SM comparados aos outros grupos ( $9,9 \pm 4,8$  vs  $14,6 \pm 11,6$  vs  $9,5 \pm 13,9$ ) e os níveis de FSH significativamente maiores no grupo controle ( $5,6 \pm 1,4$  vs  $5,1 \pm 2,8$  vs  $6,9 \pm 3,9$ ). Os níveis de PCR foram significativamente mais elevados no grupo SOP com SM comparados aos níveis do grupo SOP sem SM e controle e, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos SOP sem SM e controle ( $5,4 \pm 4,9$  vs  $1,9 \pm 3,0$  vs  $2,2 \pm 2,1$ ). Os níveis de glicose não apresentaram diferença significativa entre os grupos estudados ( $92 \pm 15,5$  vs  $85,4 \pm 8,2$  vs  $83,9 \pm 6,8$ ).



**Tabela 2. Parâmetros clínicos, hormonais e metabólicos nos grupos: SOP (com e sem SM) e Controle (sem SM). CISAM – Recife, 2008**

Variável <sup>2</sup>	SOP		Controle s/ SM <sup>C</sup> (n=50)	p	
	c/ SM <sup>A</sup> (n=23)	s/ SM <sup>B</sup> (n=33)			
Idade*	26,5±6,6	24,7±5,8	27,2±6,1	0,55	
IMC*	30,6±5,1	25,8±4,7	23,8±3,9	A x B < 0,001 A x C < 0,00007	B x C < 0,01
CA*	0,89±0,10	0,81±0,09	0,82±0,07	A x B < 0,005	A x C < 0,005
PAS*	124,7±10,8	113,7±10,1	102,0±9,3	A x B < 0,00002 A x C < 0,00002	B x C < 0,0002
PAD*	83,5±8,4	74,3±8,7	75,0±7,5	A x B < 0,0002	A x C < 0,0002
EAC**	0,57±0,15	0,55±0,10	0,59±0,10	0,18	
Testo*	0,47±0,28	0,45±0,32	0,24±0,20	A x C < 0,001	B x C < 0,001
Lh**	9,9±4,8	14,6±11,6	9,5±13,9	A x B < 0,05	
Fsh*	5,6±1,4	5,1±2,8	6,9±3,9	A x C < 0,05	
PCR**	5,4±4,9	1,9±3,0	2,2±2,1	A x B < 0,0001	A x C < 0,0001
Hcy**	5,8±2,2	5,9±1,9	5,2±1,4	0,11	
Glicose*	92±15,5	85,4±8,2	83,9±6,8	0,06	
Insulina*	23,1±13,8	11,1±6,9	9,4±4,5	A x B < 0,0005	A x C < 0,0005
G/I**	4,9±2,2	9,9±4,6	11,2±5,9	A x B < 0,00002	A x C < 0,00002
Homa**	5,6±4,8	2,3±1,5	1,9±0,9	A x B < 0,001	A x C < 0,0001
CT*	186,1±33,3	169,9±26,9	157,5±28,8	A x B < 0,05	A x C < 0,001
Hdl**	39,2±7,4	48,5±8,8	55,8±16,9	A x B < 0,001 A x C < 0,0002	B x C < 0,03
Ldl**	93,5±32,1	84,4±38,0	82,7±28,6	0,39	
Triglic**	166,2±72,1	79,2±31,3	78,2±34,3	A x B < 0,00008	A x C < 0,000006

\*Teste t de Student; \*\* Teste de Mann – Whitney

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os níveis de Hcy nos grupos SOP com SM, SOP sem SM e controle ( $5,8 \pm 2,2$  vs  $5,9 \pm 1,9$  vs  $5,2 \pm 1,4$ , respectivamente).

Os níveis de Insulina de jejum ( $23,1 \pm 13,8$  vs  $11,1 \pm 6,9$  vs  $9,4 \pm 4,5$ ), da relação G/I ( $4,9 \pm 2,2$  vs  $9,9 \pm 4,6$  vs  $11,2 \pm 5,9$ ) e do HOMA ( $5,6 \pm 4,8$  vs  $2,3 \pm 1,5$  vs  $1,9 \pm 0,9$ )

<sup>2</sup> Variável: IMC: Índice de Massa Corpórea; CA: Circunferência Abdominal (cm); PAS: Pressão Arterial Sistólica (mmHg); PAD: Pressão Arterial Diastólica (mmHg); EAC: Espessura da íntima média da Artéria Carótida (mm); Testo: Testosterona: ng/ml; Lh: Hormônio Luteinizante (mUI/ml); Fsh: Hormônio Folículo Estimulante (mUI/ml); PCR: Proteína C Reativa (mg/l); Hcy: Homocisteína (mg/l); Glicose (mg/dl); Insulina (mUI/ml); G/I: Relação Glicose/Insulina; CT: Colesterol (mg/dl); Hdl: Fração do colesterol de alta densidade (mg/dl); Ldl: Fração do colesterol de baixa densidade (mg/dl); Triglic: Triglicerídeos (mg/dl).

foram significativamente mais elevados no grupo SOP com SM quando comparado aos grupos SOP sem SM e controle. Em nenhum destes parâmetros foi observada diferença entre os grupos SOP sem SM e controle. Os níveis do Colesterol total ( $186,1 \pm 33,3$  vs  $169,9 \pm 29,9$  vs  $157,5 \pm 28,8$ ) e Triglicérides ( $166,2 \pm 72,1$  vs  $79,2 \pm 31,3$  vs  $78,2 \pm 34,3$ ) foram significativamente mais elevados no grupo SOP com SM, comparado aos outros grupos, não havendo diferença entre o grupo SOP sem SM e controle. Os níveis de HDL foram significativamente menores no grupo controle, comparado ao grupo SOP com ou sem SM ( $39,2 \pm 7,4$  vs  $48,5 \pm 8,8$  vs  $55,8 \pm 16,9$ ).

Os níveis de LDL não mostraram diferença significativa entre os grupos estudados ( $93,5 \pm 32,1$  vs  $84,4 \pm 38,0$  vs  $82,7 \pm 28,6$ ).

## 4 DISCUSSÃO

Estudos prévios têm mostrado que o aumento da adiposidade abdominal, colesterol total e a fração LDL, assim como a redução da fração HDL e a RI são mais prevalentes em mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos.<sup>20,21</sup> Trabalhos recentes têm sugerido que a aterosclerose representa um processo inflamatório crônico, e portanto, marcadores precoces, como a PCR, Hcy, EAC elevadas <sup>20,22</sup>, a elasticidade reduzida da parede da artéria braquial e carótida <sup>23</sup> assim como a calcificação da artéria coronária têm sido identificados nas portadoras da SOP, representando métodos adjuntos para avaliação global de risco cardiovascular.<sup>24</sup>

As mulheres portadoras da SOP apresentaram marcadores de RI mais elevados que no grupo controle: insulina, IMC, HOMA e níveis de colesterol total, reforçando a hiperinsulinemia como base desta síndrome e evidenciando uma maior predisposição à disfunção endotelial, uma vez que a RI encontra-se diretamente relacionada à formação da placa de ateroma, desempenhando papel central no desenvolvimento da aterosclerose. Na literatura, encontramos o trabalho de Tanrikulu-Kihç e col <sup>25</sup> mostrando forte correlação entre índice de massa corpórea e resistência insulínica, assim como Mather e col <sup>26</sup>, Silva e col.<sup>27</sup> revelaram aumento dos níveis androgênicos, colesterol total, IMC e RI no grupo de SOP comparado ao controle.

A prevalência da Síndrome Metabólica em mulheres varia de 10,7 % a 40,5 % dependendo da população estudada e do critério diagnóstico utilizado, sendo mais encontrada em portadoras de obesidade central.<sup>8</sup> Na SOP, esta prevalência varia de 33 % a 43 %, sendo diagnosticada usualmente antes do final da terceira década de vida.<sup>7</sup> Em nosso estudo, segundo os critérios diagnósticos do NCEP ou IDF, a SM foi

significativamente mais prevalente nas portadoras da SOP, comparadas às controles, assim como os níveis de insulina e o HOMA foram significativamente mais elevados neste grupo. Embora a fisiopatologia da SM não esteja claramente definida, evidências recentes têm se somado, no sentido de reforçar o papel da RI como base da SM, assim como tem sido descrito na fisiopatologia da SOP.<sup>28</sup>

Dentre os parâmetros da SM, apenas os níveis de LDL foram semelhantes entre os grupos. Foi observado um aumento da gordura visceral representado pela CA e níveis de triglicerídeos mais elevados no grupo SOP que o controle, assim como elevação dos níveis pressóricos sistólico e diastólico. Tendo em vista o fato de que a SM parece estar associada à RI e conseqüentemente à doença cardiovascular e diabetes, estes resultados em mulheres jovens com SOP sugerem que elas apresentam uma predisposição maior à ocorrência de tais morbidades.

Vários trabalhos demonstraram que as jovens portadoras da SOP são mais propensas a ter DE e elevação dos marcadores inflamatórios como a Hcy e PCR quando comparadas às controle.<sup>7,29-35</sup> Enquanto que outros pesquisadores não evidenciaram associação entre os níveis destes marcadores e a SOP em mulheres jovens.<sup>36-39</sup>

O grupo SOP apresentou níveis de Hcy significativamente mais elevados, em relação ao controle, mesmo estes níveis se encontrando dentro da faixa normal referenciada na literatura, cujos valores de referência para a Hcy variam de 5-15  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>40,41</sup> Estes resultados sugerem que a SOP poderia levar o aumento da homocisteína, e que esta população jovem, sem co-morbidades presentes podem apresentar, a longo prazo, uma predisposição maior para desenvolver DE.

É sabido que outros fatores, não pesquisados neste estudo, tais como, anormalidades enzimáticas hereditárias, deficiência nutricional de folato, vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> como também falência renal crônica estão associados com elevação do nível sanguíneo de Hcy.<sup>25</sup> Assim como a idade, sexo, algumas doenças crônicas, tabagismo, estilo de vida, sedentarismo, bebida alcoólica, fatores de risco para doença vascular arterial (hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade), processo inflamatório, uso de medicações que interagem com o metabolismo do folato dentre outros fatores.<sup>41-44</sup> Entretanto, as pacientes selecionadas eram saudáveis, sem nenhuma morbidade associada, uso de medicação, tabagismo ou bebida alcoólica. Vale ressaltar o estudo de Yarali<sup>29</sup> que pesquisou os níveis de ácido fólico e vitamina B12 nas portadoras da SOP e em mulheres saudáveis, não encontrando diferença estatisticamente significativa. As anormalidades enzimáticas não foram estudadas devido a baixa frequência na população geral (1%).<sup>45-47</sup>

Os níveis de PCR não mostraram diferença significativa entre as portadoras de SOP e controle, assim como não foi observado um aumento da EAC, marcador estrutural de doença arterial, nas portadoras da SOP comparado ao controle, indicando função microvascular preservada neste grupo (idade média, 26,3 ± 6,0 anos), possivelmente por serem pacientes jovens, sem co-morbidades e este marcador se alterar mais tardiamente na progressão da aterosclerose quando comparados aos marcadores funcionais. Na literatura há estudos mostrando associações possíveis entre SOP e diferentes formas de doença cardiovascular, sendo clinicamente mais evidente após a quarta década de vida.

Meyer e col<sup>15</sup> e Costa e col<sup>48</sup> não encontraram alteração da EAC em jovens portadoras da SOP. Entretanto, Vryonidou e col<sup>20</sup> encontraram aumento da EAC em

mulheres jovens com SOP comparadas ao grupo controle, assim como Talbot<sup>22</sup> estudaram que um grupo de mulheres com SOP abaixo de 45 anos com EAC similar ao grupo controle da mesma idade. E, no mesmo estudo, também revelou que, ajustando ao IMC, um grupo de SOP com idade acima de 45 anos apresentaram EAC maior que o grupo controle.

Desta forma, a diferença na EAC neste grupo (> 45 anos) pode ter sido atribuído aos fatores de risco cardiovascular que acompanham a SOP. É importante notar que embora o aumento da EAC esteja correlacionado à idade, a SOP parece ser um fator de risco para a progressão precoce de DE e aterosclerose.<sup>49</sup> Um seguimento, a longo prazo, destas pacientes contribuirá para esclarecer se o desenvolvimento da aterosclerose nas pacientes com SOP está relacionada a presença da SM e RI ou apenas ao hiperandrogenismo, como tem sido sugerido por outros autores.<sup>48-50</sup>

Quando analisamos os grupos SOP com e sem SM isoladamente, observamos que no grupo com SM, como era esperado, os valores da maioria dos parâmetros relacionados à RI, quais sejam, a CA, PAD, Insulina jejum, HOMA, colesterol total, triglicerídeos, foram significativamente superiores aos observados nas pacientes com SOP sem SM. Além disso, não foram observadas diferenças nestes parâmetros relacionados a RI entre as pacientes com SOP sem SM e as saudáveis controle.

Estes resultados sugerem que somente as portadoras da SOP com SM, em função da maior prevalência dos distúrbios metabólicos relacionados à hiperinsulinemia, poderiam ter um risco maior de desenvolver, a longo prazo, as doenças coronarianas, enquanto que as pacientes com SOP sem SM seriam, em termos de risco cardiovascular, um grupo de risco semelhante ao da população geral. Os níveis de testosterona foram

semelhantes nas pacientes com SOP com e sem SM, embora superiores aos observados no grupo controle, reforçando o hiperandrogenismo como a alteração base na fisiopatologia da síndrome, independente da presença da SM.

Quanto aos marcadores da disfunção endotelial, a PCR, a EAC e a HCY, nas pacientes portadoras de SOP, com e sem SM e controles, foi observado que a EAC se manteve semelhante entre os grupos, possivelmente por terem sido incluídas pacientes jovens. Um seguimento a longo prazo destas pacientes contribuirá para o esclarecimento da dúvida se o desenvolvimento da aterosclerose nas pacientes com SOP está relacionada a presença da SM e RI ou apenas ao hiperandrogenismo, como tem sido sugerido por outros autores.<sup>48,50</sup>

Os níveis de PCR foram mais elevados no grupo SOP com SM e iguais nos grupos SOP sem SM e controle, com tendência a valores mais elevados no grupo controle, sugerindo que a SOP associada a SM representaria uma potencialização do estado hiperinsulinêmico, e um meio metabólico adverso que parece induzir a uma inflamação crônica subclínica, traduzida pelos níveis elevados de PCR, importante para o desenvolvimento e evolução da inflamação/aterosclerose.<sup>7</sup>

Contudo, na comparação dos níveis de HCY entre os grupos das portadoras da SOP com e sem SM e controle, a diferença entre os grupos perdeu sua significância estatística, o que nos faz questionar sobre outros possíveis mecanismos além da hiperinsulinemia, que possam influenciar o aumento deste marcador de risco, como também foi observado por Kilic-Okman.<sup>51</sup>

As evidências que sugerem maior incidência de doença coronariana prematura na SOP são conflitantes. Provavelmente devido à heterogeneidade do critério diagnóstico

utilizado nos estudos, tamanho amostral, população em idade reprodutiva e ao curto prazo de seguimento, visto que há um período de latência entre o início da aterosclerose e o primeiro evento cardiovascular. Concluimos, então, que embora a SOP possa afetar adversamente o perfil cardiovascular com desenvolvimento de aterosclerose subclínica, os dados sugestivos da maior incidência de eventos ou mortalidade associada à doença cardiovascular nas portadoras da SOP em idade reprodutiva ainda são limitados.



## **5. CONCLUSÕES**

Este estudo evidenciou maior prevalência da Síndrome Metabólica nas portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos, quando comparadas a um grupo controle.

Insulina de jejum e HOMA estiveram mais elevados no grupo SOP com SM. Os níveis de testosterona foram semelhantes nas portadoras da SOP com e sem SM, quando comparado ao grupo controle.

Os níveis de PCR foram mais elevados nas portadoras da SOP com SM quando comparadas as sem SM e ao grupo controle.

Os níveis de Hcy foram semelhantes entre os grupos SOP e controle, independente da presença ou não da SM.

A espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum, não apresentou diferença estatisticamente significante entre os grupos SOP com e sem SM e o controle.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 1:2-6.
2. Baillargan JP, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity of insulin? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 22-4.
3. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, Tourgeman DE, Zhang C et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:1654-60.
4. Legro RS, Castracone VD, Kauffman RP. Detecting Insulin Resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol surv.* 2004; 59: 141-54.
5. Blake GJ, Ridker PM. Novel Clinical Markers of vascular wall inflammation. *Circ Res.* 2001; 89: 763-71.
6. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A, Lekakis J e Mavrikakis M. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *European journal of Endocrinology.* 2005;152: 749-56.
7. Costa LOBF, Viana AOR, Oliveir, M. Prevalência da Síndrome Metabólica em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos. *RBGO.* 2007; 29(1):10-17.
8. Miller EL, Metchell A. Metabolic syndrome: screening, diagnosis and management. *J Midwifery Womens Health.* 2006; 51(3): 141-51.

9. Apridonidze T, Essah PA, Iourno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(4): 1929-35.
10. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2006; 91(1):48-53.
11. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markhan S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(1): 131-7.
12. Legro RS, Kusanman 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.* 2005; 84:165-9.
13. Blumel M<sup>a</sup>, Flores F<sup>a</sup>M, González GJA, Arraztoa VJA. Es el Homa un instrumento adecuado para el diagnóstico de insulino resistencia en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico? Departamento de Obstetrícia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. *Rev. Child. Obstet Ginecol.* 2005; 70 (5):346-51.
14. ChengKS, Mikchandlidis DP, Hamilton G, Seifalian AM. A review of carotid and femoral íntima-média thickness as an indicator of the presence of vascular disease and cardiovascular risk factors cardiovascular. *Res* 2002; 54:528-38.

15. Meyer C, Mcgrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5711-6.
16. Sorensen MB, Franks S, Robertson C, Pennell DJ, Collins P. Severe Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol.* 2006. 65(5):655-9.
17. The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41-7.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25): 3143-421.
19. Alberti KG, Zimmet P, Show J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366(9491): 1059-62.
20. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005.

21. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome: Obstetric Gynecol. Clin North Am. 2001; 28(1): 99-109
22. Talbott E, Guzick D, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pernu P, Zborowski J, Remsberg K. Evidence for the association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle aged women. Arterioscler Thromb Vasc. 2000; 20:2414-21.
23. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian A. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries in young women with polycystic ovaries. Atherosclerosis. 2004; 175:353-59.
24. Tarkun I, Arslan BÇ, 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): 5592-96.
25. Tanrikulu-Kiliç F, Bekpınar S, Unluçerçi Y, Orhan Y. Insulin Resistance is not related to plasma homocysteine concentration in healthy premenopausal women. Physiol Res. 2006; 55:285-290.
26. Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal Endothelial Function Despite Insulin Resistance in Healthy Women With the Polycystic ovary Syndrome – Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000; 8(5): 1851-56.
27. Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50(2): 243-6.

28. 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. *Human Reproduction*. 2005;20(9):2409-13.
29. Yarali H, Yildirim A, Funda A, Kabakci G, Bukulmez O, Akgul E, Oto A: Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001; 76: 511-516.
30. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L: The Plasma Homocysteine Levels are increased in Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 157-62.
31. De la Calle M, Gallardo T, Diestro MD, Hernanz A, Pérez E, Fernández-Miranda C. Increased homocysteine levels in polycystic ovary syndrome. *Med Clin (Barc)* 2007; 129(8): 292-4.
32. Badawy A, State O, El Gaward SSH, El Aziz OA. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: the missed link. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131(1): 68-72
33. Yilmaz M, Biri A, Bukon N, Narakoc A, Sancak B, Toruner F, Pasaoglu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 20(5): 258-63.
34. Kadir G, Nevriye A, Meltem P, Orhan U, Cem T. Chronic Inflammation and elevated homocysteine levels are association with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Int Journal Gynaecol Obstet*. 2007; 23 (9): 505-10.

35. Wu Y, Zhang J, Wen Y, Wang H, Zhang M, Cianflone K. Increased acylation-stimulating protein, C-reactive protein and lipid levels in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008
36. Sills ES, Genton MG, Perloe M, Schattman GI, Bralley JA, Tucker I: Plasma homocysteine, fasting insulin and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. *J. Obstet Gynecol Res*. 2001; 27:163-8.
37. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O et al. Increased C-Reactive Protein Levels in the Polycystic Ovary Syndrome: a marker of Cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2160-5.
38. Bickerton AST, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol*. 2005; 58: 151-4.
39. Orio F, Palomba S, Di Biase S, Colao AM, Tauchmanova M, Savastano S et al. Homocysteine levels and C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolat reductase in women with polylystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 673-9.
40. Lents SR, Haynes WG. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 71(9): 729-734.
41. Neves LBN, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(5): 311-20.
42. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39(9): 1764-79.

43. Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiper-homocisteinemia e Doenças Vaso-oclusivas. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71(1): 69-76.
44. Gabriel SA, Izar LC, Tristão CK, Ribeiro DJ, Toledo JCF, França HH. Homocisteína como fator de risco para doenças cardiovasculares. *Rev Fac Cienc Méd Sorocaba*. 2005; vol 7(1): 11-14.
45. Tsai MY, Hanson NQ, Schwichtenberg K, Garg U. Amplification refractory mutation system to identify mutations in cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. *Clin Chem* 1995; 41: 1775-7.
46. Laivuori H, Kaaja R, Turpeinen U, Viinikka L, Ylikorkala O. Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 489-93.
47. Tsanadis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, Avgoustatos F, Kakosimos G, Sotiriadis A, Tatsoni A, Eleftheriou A, Lolis D. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Hum Reprod* 2002; 17: 314-9.
48. Costa LO, Santos MP, Oliveira M, Viana A. Low-grade chronic inflammation is not accompanied by structural arterial injury in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 May 20. [Epub ahead of print]
49. Pannacciulli N, De Pergola G, Ciccone M, Rizzoni P, Giorgino F, Giogino R. Effect of family story of type 2 diabetes on the intima-media thickness of the common carotid artery in normal-weight, over-weight and obese glucose tolerant young adults. *Diabetes Care*. 2003; 26:1230-4.
50. Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media



thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome, Hum. Reprod. 2007;22:3197–3203.

51. Kilic-Okman T, Guldiken S, Kucuk M. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycysticovarysyndrome. Department of Obstetrics and Gynecology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey. Endocrine Journal 2004; 51: 505-8.

az

---

## **ANEXOS**

---

ANEXO 1: Cópia da Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**ANEXO 2: Cópia do Projeto de Pesquisa**

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA**

Projeto de Pesquisa

**AVALIAÇÃO DA ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA-MÉDIA DA  
ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM E NÍVEIS DE HOMOCISTEÍNA EM  
PORTADORAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Pesquisadora principal: Andrea de Almeida Vasconcelos

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Laura Olinda Bregiero Fernandes Costa

Co-Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ana Célia Oliveira dos Santos

Recife – PE

2006

Projeto de Pesquisa:

**AValiação DA ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA-MÉDIA DA  
ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM E NÍVEIS DE HOMOCISTEÍNA EM  
PORTADORAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Pesquisadora principal: Andrea de Almeida Vasconcelos

Médica Ginecologista e Obstetra.

CRM:14.821– PE

RG: 1.408.298 SSP-PB

CPF: 854.488.424 53

Rua Guedes Pereira, 114 aptº 1202

Bairro: Casa Amarela

CEP: 52060-150

Recife-PE

Telefone: (81) 8752-0292/ (81) 3074-9360

E-mail: [andreaavasconcelos@yahoo.com.br](mailto:andreaavasconcelos@yahoo.com.br)

Mestranda do curso de Tocoginecologia da Universidade de Pernambuco

---

Andrea de Almeida Vasconcelos

Orientadora: Profª. Drª. Laura Olinda Bregiero Fernandes Costa

Médica Ginecologista e Obstetra

Telefone: (81) 9146 2017 / 3221 2017

E-mail: [heliolaura@yahoo.com.br](mailto:heliolaura@yahoo.com.br)

Professora da Disciplina de Tocoginecologia da Universidade de Pernambuco

---

Dr<sup>a</sup> Laura Olinda Bregiero Fernandes Costa

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO .....	80
JUSTIFICATIVA.....	85
OBJETIVO GERAL.....	86
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	86
SUJEITOS E MÉTODO.....	87
1. Desenho do Estudo .....	87
2. População e Área de estudo .....	87
3. Tamanho da Amostra.....	88
4. Seleção dos Sujeitos.....	88
1.4.1 Critérios de Inclusão.....	88
1.4.2 5.4.2 – Critérios de Exclusão .....	89
1.4.3 Critérios de Descontinuação .....	89
5. Variáveis pesquisadas .....	89
1.5.1 Variáveis Dependentes .....	89
1.5.2 Variáveis Independentes.....	89
1.5.3 Variáveis de Controle.....	90
6. Conceitos e Definição de Variáveis.....	90
1.6.1 Conceitos: .....	90
1.6.2 Definição de variáveis .....	91
7. Instrumento de coleta de dados .....	94
8. Procedimentos e técnicas: .....	94
9. Processamento e análise dos dados.....	96
10. Considerações Éticas.....	96
RESULTADOS.....	97
7. ORÇAMENTO .....	100
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	108
ANEXO I:.....	112
ANEXO II:.....	119



## INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia complexa e heterogênea que afeta aproximadamente 4% a 11% de todas as mulheres na idade reprodutiva. Caracteriza-se por ser uma desordem clínica apresentando geralmente anovulação crônica associada a irregularidade menstrual, infertilidade, obesidade e sinais de hiperandrogenismo, como hirsutismo e/ou acne e/ou alopecia androgênica (1,2). Representa um desafio para o investigador, um problema para o clínico e uma enfermidade com repercussões metabólicas e psicossociais para a mulher. E, apesar de ser uma doença comum, apresenta muitos dos seus aspectos fisiopatológicos obscuros.

Segundo o último Consenso Internacional sobre a SOP revisado pelo The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) (3), a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios caracteriza a SOP:

- Oligomenorréia e / ou anovulação;
- Sinais clínicos e / ou bioquímicos de hiperandrogenismo, excluindo outras etiologias de hiperandrogenismo como hiperplasia congênita adrenal, tumores secretores de androgênios e síndrome de Cushing;
- Ovários policísticos caracterizados pelo exame ultrasonográfico padronizado, ou seja, presença de pelo menos um dos seguintes achados: 12 ou mais folículos medindo entre 2-9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado ( $> 10 \text{ cm}^3$ ). Caso se constate a presença de um folículo dominante ( $> 10 \text{ cm}^3$ ) ou corpo lúteo, o exame ultrasonográfico deverá ser repetido no próximo ciclo.

A SOP tem caráter multifatorial, possivelmente interligados pela resistência insulínica, definida como uma diminuição da função biológica da insulina caracterizada por requerer níveis elevados de insulina plasmática para manter a homeostase metabólica através de mecanismos como: estimulação da biossíntese de androgênios

ovarianos e adrenais, a diminuição dos níveis sanguíneos de globulinas transportadoras de hormônios sexuais e possivelmente, através de um defeito no eixo hipotálamo-hipófise alterando o padrão de gonadotrofinas a favor do LH. Esta anormalidade contribuiria para o estado de hiperandrogenismo e anovulação crônica encontrados na SOP (4,5,6). Entretanto, segundo o Consenso Internacional (3) ainda há controvérsias sobre a necessidade de se pesquisar rotineiramente a resistência insulínica em todas as mulheres obesas e não obesas para firmarmos seu diagnóstico e tratamento, uma vez que aproximadamente 50% a 70 % das mulheres com SOP apresentam algum grau de resistência insulínica, sendo esta incidência mais elevada que na população geral, independente da obesidade (7,8).

A hiperinsulinemia ou resistência insulínica está frequentemente associada a um grupo de fatores de risco cardiovascular atribuídos a síndrome da resistência insulínica (ou Síndrome metabólica X), cuja etiologia ainda não está bem esclarecida (9). O III painel de tratamento para adultos do NCEP - The National Cholesterol Education Program`s 2001 define Síndrome metabólica como a presença de pelo menos três das cinco condições seguintes: obesidade abdominal (circunferência da cintura > 88 cm); níveis de triglicérides - TGs ( $\geq 150$  mg/dl); níveis da lipoproteína de alta densidade colesterol - HDL<sub>c</sub> (< 50 mg/dl); níveis da pressão arterial sanguínea ( $\geq 130/85$  mmHg); níveis séricos de glicose em jejum  $\geq 110$  mg/dl (10).

A doença cardiovascular (DCV) parece está relacionada como uma das complicações mais graves da SOP, uma vez que se encontra associada a vários fatores de risco, que ocorrendo antes dos 45 anos de idade favorece ao aparecimento da aterosclerose em idade mais avançada (11).

Orio et al, em estudo, relataram que as concentrações séricas de insulina em jejum e o índice de avaliação do modelo homeostático (HOMA) encontraram-se mais

elevados em portadoras da SOP que no grupo controle. E ainda, o nível da lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL<sub>c</sub>) apresentou-se mais elevado enquanto que o nível de HDL<sub>c</sub> estava mais baixo nas portadoras de SOP. Este perfil lipídico adverso foi evidente nas pacientes com sobrepeso e obesas, mas não estatisticamente significante no grupo com peso normal, um achado que pode refletir uma interação do efeito entre peso e risco cardiovascular na SOP (12).

Achados ecocardiográficos, em alguns trabalhos, mostraram alterações iniciais no fluxo sanguíneo cardíaco demonstrando um aumento no índice da massa muscular do ventrículo esquerdo entre mulheres jovens com SOP assintomáticas e que não apresentavam outros fatores de risco para doença cardiovascular (13).

A aterosclerose foi considerada doença degenerativa durante muitas décadas. Contudo a partir dos anos 90, estudos mostraram que, mais que degenerativa, a aterosclerose é uma resposta inflamatória a diversos fatores genéticos e ambientais. E então, a American Heart Association (2003) abordou em recente trabalho a aplicação de pesquisa de marcadores inflamatórios para prevenção de eventos cardiovasculares (2).

Na última década, vários marcadores inflamatórios foram identificados como fatores independentes capazes de prever o risco elevado de eventos cardiovasculares, como: proteína-C reativa, amilóide-A, fibrinogênio, velocidade de hemossedimentação, interleucinas, atividade de mieloperoxidase dos leucócitos, moléculas de adesão em leucócitos, plaquetas e no endotélio arterial entre outros (4,13).

A aterosclerose coronariana apresenta ainda forte associação com a elevação dos níveis plasmáticos de homocisteína (Hcy) - um marcador inflamatório. A Hcy é um aminoácido intermediário, não essencial, formado durante o metabolismo do aminoácido essencial metionina que ainda pode sofrer trans-sulfuração para cistationina e cisteína ou por um caminho inverso, sofrer remetilação para a mesma metionina.

Embora, o mecanismo pelo qual a Hcy atua no sistema cardiovascular ainda esteja pouco esclarecido, há algumas teorias para sua explicação, como: o efeito sobre o endotélio levando à injúria vascular, sobre a síntese de prostaglandinas ou pelo aumento da adesão plaquetária (14).

A homocisteinemia clássica tem sido caracterizada pelo acúmulo de Hcy decorrente do defeito do sistema enzimático. Refsum (2004) (15) sugere que níveis acima de 10 mmol/l estão associados à doença arterial coronariana, como um risco relativo de 1,4 para cada 5 mmol/l acima de 10 mmol/l. No período da pré menopausa e gestação, as concentrações plasmáticas de Hcy comparadas com a da pós menopausa, sugerem que os hormônios sexuais são fatores não genéticos que afetam o metabolismo da Hcy. Tallova et al (1999) (16) mostram muitos fatores genéticos e não genéticos influenciando os níveis de Hcy, como: idade, nutrição, fumo, inflamação crônica, cafeína, gestação, ciclo menstrual e atividade física.

Contudo, hiperhomocisteinemia foi detectado em pacientes com SOP mostrando ser um fator de risco significativo a longo prazo para aterogênese e doença vascular crônica, especialmente em situações onde os níveis de insulina estão elevados pelo aumento do estresse oxidativo, ativação plaquetária, diminuição do fluxo sanguíneo nas células do endotélio vascular por ampliar a ativação da resposta protéica (17). Entretanto, Sill et al (2001) não consideraram diferença estatística nos níveis plasmáticos de Hcy entre mulheres sadias e portadoras da SOP (18).

Talbott et al (19) observou em estudos que mulheres com SOP apresentam disfunção endotelial significativa na idade mais jovem (< 35 anos), parecendo está associada a níveis elevados de androgênios e resistência insulínica. E, utilizando o exame ultrasonográfico, observaram aumento na espessura da camada íntima-média das artérias carótida comum e interna, indicando aterosclerose inicial antes da formação de

placas e alteração do fluxo sanguíneo. Desta forma, a SOP encontra-se envolvida no desenvolvimento e progressão da doença vascular aterosclerótica e aumento da massa ventricular esquerda, levando à disfunção diastólica (20).

A medição da espessura da camada íntima-média da artéria carótida parece ser um marcador fácil e viável para prever DCV em mulheres jovens portadoras de SOP. Estudo ultrasonográfico (método ultrason no modo B) realizado em população jovem demonstrou um aumento da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum, através da deposição de placa de ateroma grosseira em associação com um perfil cardiovascular com risco elevado, incluindo níveis mais elevados de LDL<sub>c</sub> e TGs, adiposidade abdominal aumentada, pressão arterial sanguínea sistólica elevada e hiperinsulinemia características encontradas em portadoras da SOP, sugerindo um risco mais elevado de desenvolver patologias cardiovasculares, como derrame e infarto agudo do miocárdio (21).

Estudos caso controle realizados em crianças e adultas jovens evidenciaram que a idade e o índice de massa corpórea (IMC) são fortes preditores da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica e hiperglicemia, enquanto que a resistência insulínica não se encontra associada ao aumento da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum. Talbott et al (2000) mostrou que mulheres jovens com SOP não apresentava aumento da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum comparadas às mulheres do grupo controle, embora em mulheres mais velhas (> 45 anos) tenha sido encontrado diferença significativa (19)

Orio et al (2004) mostrou um prejuízo inicial na função e estrutura endotelial, assim como um aumento da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum em mulheres mais jovens (< 30 anos) (22).

A doença aterosclerótica ocorre sobremaneira nas artérias coronárias, carótidas e cerebrais. Desta forma, nas portadoras da SOP torna-se necessário tratar não só as manifestações clínicas como também realizar a dosagem sérica da Hcy e o exame ultrasonográfico (USG) para medição da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum, identificando assim as pacientes com maior risco cardiovascular para uma consequente abordagem preventiva e terapêutica mais agressiva e direcionada.

### **JUSTIFICATIVA**

A Síndrome dos Ovários Policísticos é considerada não só uma endocrinopatia reprodutiva, mas também uma desordem metabólica, heterogênea e multifatorial associada a riscos de saúde a longo prazo, incluindo diabetes mellitus e doença da artéria coronariana, cujas complicações deletérias ocorrem precocemente com danos endoteliais significativos à saúde da mulher. (8,21)

A dosagem sérica de homocisteína (Hcy), assim como a medição da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum apresentam-se como marcadores precoce da aterosclerose em portadoras de SOP e têm sido associados com níveis elevados de androgênios e resistência insulínica, acrescentando informação prognóstica aos tradicionais fatores de risco. (6,23)

Com a avaliação dos níveis da Hcy buscamos contribuir para a compreensão dos aspectos metabólicos que reforçariam a SOP como uma condição endócrina de risco para fenômenos cardiovasculares. Ratificaríamos a SOP como uma condição onde a inflamação crônica subclínica poderia estar presente. Por fim, a presença de níveis elevados da Hcy em portadoras de SOP poderia ainda identificar um subgrupo de pacientes jovens com risco cardiovascular elevado, que possivelmente se beneficiaria de uma abordagem terapêutica mais direcionada para prevenção de doenças vasculares e metabólicas.

## **OBJETIVO GERAL**

Avaliar a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum e os níveis de homocisteína, correlacionando-os à parâmetros endócrinos e metabólicos em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) atendidas no ambulatório de endocrinologia tocoginecológica do CISAM – UPE, em relação a um grupo de mulheres sem SOP.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever as características clínica e metabólicas (idade cronológica, menarca, índice de massa corpórea, relação cintura/quadril) em cada grupo estudado;

- Comparar o padrão ultrassonográfico da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum nas portadoras da SOP e no grupo controle;

- Correlacionar o padrão ultrassonográfico: espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum com parâmetros clínicos nas portadoras da SOP e no grupo controle:

Índice de massa corpórea (IMC), medida da circunferência abdominal (C), medida do quadril (Q), relação cintura quadril (C/Q), hirsutismo (H), acantose nigricans (AN), irregularidade menstrual (IM);

- Correlacionar o padrão ultrassonográfico: espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum com parâmetros bioquímicos nas portadoras da SOP e no grupo controle:

Perfil lipídico, níveis de glicemia de jejum, insulinemia de jejum, índice de resistência insulínica avaliada pelo HOMA (Homeostatic model assessment);

- Comparar os níveis plasmáticos da homocisteína nas portadoras da SOP e no grupo controle.

## **SUJEITOS E MÉTODO**

### **6. Desenho do Estudo**

Este é um estudo analítico observacional do tipo transversal. Nos estudos observacionais não existe uma “intervenção” do pesquisador, isto é, não é ele que determina se um indivíduo é exposto ou não a determinado fator. A própria natureza fez com que alguns indivíduos sejam expostos ou não.

Nos estudos tipo transversal não se tem idéia, no tempo, sobre a antecedência da exposição em relação ao aparecimento da doença, como ocorre nos estudos longitudinais. Há um levantamento da população, assinalando-se simultaneamente, a ausência ou a presença da doença em cada indivíduo. É como se fosse um retrato instantâneo de uma amostra representativa da população (“cross sectional studies”). O estudo transversal é utilizado quando a exposição é relativamente constante no tempo e a doença é crônica.

No presente estudo teremos um grupo exposto que são as mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e um grupo não exposto chamado grupo controle constituído por mulheres saudáveis na mesma faixa etária do primeiro grupo citado. Ambos os grupos serão submetidos a exame clínico, exames laboratoriais e exame de ultrassonografia para avaliar a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum.

### **7. População e Área de estudo**

As pacientes portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos serão atendidas no ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros – CISAM – UPE.



O ambulatório foi criado em 1994 com o objetivo de atender às mulheres portadoras de patologias endócrinas com repercussões ginecológicas e obstétricas e apresenta um fluxo de aproximadamente 50 pacientes/mês.

O grupo controle será formado por mulheres que apresentem mais de dois anos após a menarca e até 37 anos de idade, que procuram o serviço por livre demanda para realizar a citologia oncótica dentro do serviço de prevenção do câncer de colo uterino e que não apresentam quadro clínico da SOP, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

## **8 Tamanho da Amostra**

O cálculo do tamanho amostral será feito para estudo transversal, no STATCALC do EPI6, tendo-se como base uma prevalência de níveis elevados da homocisteína de 34,1% para os casos e 4% para os controles (24).

Foram utilizados ainda um erro  $\alpha$  de 5% com um power de 80%, sendo a proporção de casos de 1:1. Segundo estes critérios, o tamanho amostral para a realização deste estudo é de aproximadamente 50 participantes em cada grupo.

## **9 Seleção dos Sujeitos**

As pacientes com diagnóstico firmado de SOP, de acordo com os critérios de Rotterdam, descritos no tópico definição de variáveis e conceitos, e que apresentem mais de dois anos após a menarca e até 37 anos de idade serão consideradas elegíveis para participar do estudo, e serão convidadas pela pesquisadora a fazer da pesquisa.

### **1.9.1 Critérios de Inclusão**

- a) Aceitar participar da pesquisa;

b) Apresentar pelo menos dois anos após menarca e ter no máximo 37 anos de idade.

### **1.9.2 5.4.2 – Critérios de Exclusão**

- a) Gestação;
- b) Diabetes Mellitus;
- c) Hipertensão Arterial Sistêmica;
- d) Evidência clínica de infecção aguda;
- e) Uso de medicação anticoncepcional nos últimos três meses;
- f) Uso de corticosteróide nos últimos três meses;
- g) Uso de medicação (glitazona, estatina, metformina, ácido fólico) que interfira na resistência insulínica nos últimos três meses;
- h) Tratamento quimioterápico vigente;
- i) Tabagismo.

### **1.9.3 Critérios de Descontinuação**

Presença de nível sanguíneo de marcador inflamatório (Hcy) muito acima do nível superior da normalidade, sugerindo outra patologia.

## **10. Variáveis pesquisadas**

### **1.10.1 Variáveis Dependentes**

- a) Espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum
- b) Níveis de Homocisteína (Hcy)

### **1.10.2 Variáveis Independentes**

- a) Síndrome dos Ovários Policísticos

### **1.10.3 Variáveis de Controle**

- a) Índice de Massa Corpórea (IMC);
- b) Circunferência Abdominal (CA), relação cintura/quadril (C/Q);
- c) Níveis de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos;
- d) Presença de resistência insulínica (HOMA);
- e) Idade (em anos);

## **11. Conceitos e Definição de Variáveis**

### **1.11.1 Conceitos:**

- Síndrome dos Ovários Policísticos: Presença de pelo menos dois dos critérios diagnósticos definidos de acordo com o Consenso Internacional de Rotterdam (2003), excluindo causas secundárias: hiperprolactinemia, deficiência da 21 hidroxilase, síndrome de Cushing, disfunção tireoidiana e neoplasias secretantes de androgênios.

è Clínico:

Irregularidade menstrual decorrente de oligomenorréia (menos de seis ciclos menstruais por ano) ou amenorréia (ausência de ciclo menstrual por três ou mais meses).

Evidência clínica de hiperandrogenismo: hirsutismo (score de Ferriman-Gallwey modificado >8), acne, recesso temporal, pele oleosa, queda de cabelo.

è Laboratorial:

- Testosterona total > 86 ng/dl

è Ultrassonografia pélvica endovaginal:

Presença de doze ou mais folículos em cada ovário medindo 2-9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano superior a 10 cm<sup>3</sup>.

- Idade: Idade referida pela mulher conforme o registro de nascimento.

- Menarca: Idade referida pela mulher que ocorreu o primeiro fluxo vaginal sanguíneo espontâneo oriundo da mucosa uterina.

- Diabetes gestacional: Intolerância à glicose, de grau variável de intensidade que aparece ou é diagnosticado pela primeira vez durante a gestação.

- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS): Média da pressão arterial aferida pelo menos duas vezes após cinco minutos em repouso, na posição sentada, onde a pressão sistólica apresenta maior ou igual a 130 mmHg e a pressão diastólica apresenta maior ou igual a 85 mmHg. Assim como, considera-se hipertensa toda paciente em uso de medicação antihipertensiva.

- Tabagismo: Hábito de fumar cigarros de papel, categorizado em:

A – Sim (< 20 cigarros/dia; 20 cigarros/dia)

B – Não

### **1.11.2 Definição de variáveis**

- Índice de Massa Corpórea (IMC): Razão entre o peso aferido em quilogramas e o quadrado da altura em metros ( $\text{Kg/m}^2$ ), categorizado em:

A – Normal: 19 – 25

B – Sobrepeso: 25,9 – 29,9

C- Obesidade: 30 – 39,9

D – Obesidade grave: 40

- Circunferência Abdominal (CA): Menor diâmetro entre o apêndice xifóide e a crista ilíaca. Considerando obesidade abdominal quando a cintura estiver superior a 88 cm.

- Medida do quadril (Q): Medida do diâmetro a nível dos trocanteres femurais.

- Acantose Nigricans (AN): Presença ou ausência de espessamento cutâneo caracterizado por hiperqueratose e hiperplasia das papilas dérmicas, localizadas em áreas

flexurais de tom acinzentado ou amarronzado e aspecto aveludado, categorizada através do exame clínico em:

A – Sim (Presente)

B- Não (Ausente)

- Acne: Doença inflamatória crônica da unidade pilosebácea, formada por uma glândula sebácea bem desenvolvida e um pêlo rudimentar, que acomete os folículos sebáceos. Caracterizada pela presença ou ausência:

A- Sim (Presente)

B- Não (Ausente)

- Hirsutismo (H): Acomete 10% a 30% da população jovem sendo caracterizada por crescimento de pêlos terminais em regiões naturalmente glabras na mulher (queixo, buço, região areolar, região lateral da face, linha média, dorso, região sacral, coxas, pernas, virilha) podendo vir associados à acne e seborréia.

Segundo Ferriman & Gallwey (1961), o hirsutismo é caracterizado através da soma de todas as áreas acometidas acima de oito pontos, utilizando pontuação de zero a quatro pontos observando a quantidade, pigmentação e concentração de pêlos nestas áreas.

- Resistência Insulínica: Avaliar a resistência insulínica utilizando o HOMA.

- HOMA (Homeostatic Model Assessment): Medida da resistência à insulina calculada da seguinte forma: insulina de jejum ( $\mu\text{UI/ml}$ ) x glicose de jejum ( $\text{mmol/l}$ ) / 22,5 ou insulina de jejum ( $\mu\text{UI/ml}$ ) x glicose de jejum ( $\text{mg/dl}$ ) / 405.

- Glicemia de jejum alterada: Quando o nível da glicemia medida após 12 horas de jejum estiver superior a 110 mg/dl.

- Hipertrigliceridemia: Quando o nível de triglicerídeos plasmáticos medido após 12 horas de jejum estiver superior a 150 mg/dl.

- Hipercolesterolemia: Colesterol plasmático medido após 12 horas de jejum:

Total: superior a 200 mg/dl;

LDL<sub>c</sub>: superior a 130 mg/dl;

HDL<sub>c</sub>: inferior a 50 mg/dl.

### **Dosagem do nível de homocisteína (Hcy) :**

Como critério de coleta e quantificação da Hcy, não é necessário jejum ou instrução dietética especial. Serão colhidas amostras de 4,5 ml de sangue, por punção venosa, em tubo vacutainer com EDTA. Após a coleta as amostras serão mantidas em gelo até centrifugação a 3000 RPM por 5 minutos. Desta forma, o plasma será separado e congelado a – 20°C para posterior dosagem de Hcy, utilizando o analisador IMMULITE através da metodologia químico-luminosa.

Os valores de referência para a Hcy podem variar com a idade, gênero, área geográfica e fatores genéticos. A literatura sugere uma gama de valores de referência de 5-15  $\mu\text{mol/L}$ . Em um estudo de 120 amostras de homens e mulheres adultos aparentemente saudáveis (idade: 22 a 66 anos) foram analisados as amostras e encontrou-se um valor médio de 7,7  $\mu\text{mol/L}$ , com uma gama de 95% de 5,0-12  $\mu\text{mol/L}$ . Em nosso estudo, nível sérico de Hcy  $\leq 5 \mu\text{mol/L}$  será considerado normal e valores de Hcy  $> 5 \mu\text{mol/L}$  serão considerados de risco elevado para eventos cardiovasculares. (25)

Para coleta e quantificação da glicemia, insulina de jejum e perfil lipídico será recomendado um jejum de 12 a 24 horas. Serão colhidas amostras de 6 ml de sangue, por punção venosa, em tubo vacutainer seco SST TM gel clot activator. Após a formação do coágulo, as amostras são centrifugadas a 3000 RPM por 5 minutos. Desta forma, o soro será separado e utilizado para a dosagem de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides e glicemia. O método empregado será o espectrofotométrico no aparelho Hitachi 912 – Bioehringer Mannheim. Porém, para a

dosagem de insulina será utilizado o aparelho Elecsys através da técnica eletroquimioluminescência.

- Ultrassonografia (USG): Exame realizado na paciente em decúbito dorsal categorizado em:

USG Pélvica abdominal ou transvaginal: Avaliar a presença de cistos ovarianos procurando quantificá-los.

### **USG da Artéria Carótida Comum: Mensurar a espessura da camada íntima-média**

A espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum será medida bilateralmente por ultrasonografia modo B utilizando o aparelho Shimatzu com transdutor linear de 7 MHz.

As pacientes serão posicionadas em posição supina devido à projeção longitudinal da imagem em modo B. Em cada paciente, a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum será determinada pela média das maiores medidas na parede proximal e distal ao transdutor.

No presente trabalho, todas as medidas serão realizadas por um único ultrassonografista.

## **12. Instrumento de coleta de dados**

Para a coleta de dados será utilizado um formulário padronizado (anexo 1) contendo informações sobre a identificação de cada mulher, anamnese, dados antropométricos, história ginecológica e obstétrica.

## **13. Procedimentos e técnicas:**

- Avaliar através dos critérios: clínico, laboratorial e ultrassonográfico como citados anteriormente, identificando as pacientes com SOP e o grupo controle;

- Convidar as mulheres a participar do estudo;
- Solicitar a assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido do estudo em duas vias;
- Avaliar o preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão;
- Preencher o formulário de pesquisa e orientação do comparecimento ao laboratório de análise do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HOC) em dia e local agendados, observando 12 horas de jejum;
- Coletar a amostra de sangue da veia periférica de membro superior (direito ou esquerdo), observado 12 horas de jejum, em período matutino no posto de coleta lotado no CISAM;
- Em cada amostra de sangue serão dosados os seguintes itens nas portadoras de SOP e grupo controle:
  - i: Homocisteína;
  - ii: Glicemia basal: Enzimático Colorimétrico-hexoquinase;
  - iii: Insulina basal: Eletroquimioluminescência- CLIA;
  - iv: Colesterol total: Enzimático Colorimétrico – CHOD-PAP;
  - v: Colesterol HDL: Imunoibição – Imuno FS;
  - vi: Colesterol LDL: Fórmula de Friedwald;
  - vii: Triglicerídeos: Enzimático Colorimétrico – GPO-PAP.
- Realizar o exame ultrassonográfico para mensuração da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum após 30 minutos de repouso no período entre 12 e 15 horas;
- Avaliar os resultados pela pesquisadora e entregá-los às pacientes na consulta de retorno agendada para trinta dias após a coleta dos exames.



## **14. Processamento e análise dos dados**

Os dados serão digitados e armazenados em bancos de dados. A análise estatística será realizada comparando-se as médias dos níveis de Hcy nos dois grupos, utilizando-se para isso o teste t de Student, assim como os níveis de Hcy em relação ao IMC, a distribuição de gordura corporal, perfil lipídico e grau de resistência insulínica através de uma análise multivariada.

Como também, comparando-se as médias da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum nos dois grupos estudados.

## **15. Considerações Éticas**

A pesquisa será baseada no Código Brasileiro de Ética Médica (Conselho Federal de Medicina, 1996), na Declaração de Helsinque (2001), onde será submetida a aprovação do comitê de ética em pesquisa da instituição antes do início da coleta de dados.

Será lido e esclarecido um termo de consentimento às mulheres, explicando sobre o caráter do estudo e sobre o sigilo em relação à fonte de informações, sendo garantido o direito à não participação, sem qualquer tipo de prejuízo na sua assistência. Todos os informes estarão em um termo de consentimento livre e informado pelas mulheres que aceitarão participar deste estudo (anexo 2).

As pacientes, tanto os casos de SOP quanto o grupo controle, serão atendidas no ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica do CISAM onde serão submetidas a exame clínico e assinatura do termo de consentimento em duas vias, sendo então, encaminhadas à coleta de sangue em laboratório terceirizado (Dilab) e para o setor de Ultra-som em Ginecologia e Obstetrícia e Medicina Fetal do CISAM. O pesquisador e

seu orientador se comprometem a publicar os resultados do estudo em periódico indexado no LILACS ou MEDLINE.

Tanto para dosagem sérica da Hcy como para a medição da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum não há descumprimento às exigências referentes às pesquisas em mulheres (Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde), já que este protocolo inclui medidas de proteção que minimizam qualquer risco eventual.

Dentro deste contexto, a identificação dos níveis séricos da Hcy, bem como a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum em mulheres jovens portadoras da SOP, têm-se mostrado como ferramentas úteis para avaliar de forma não invasiva o risco cardiovascular, acrescentando informação prognóstica aos tradicionais fatores de risco. Desta forma, tais pacientes certamente se beneficiariam de uma abordagem terapêutica mais direcionada para prevenção de doenças vasculares e metabólicas.

## RESULTADOS

**Tabela 1: Relação dos níveis de homocisteína e medida da camada íntima-média da artéria carótida comum em pacientes com SOP e grupo controle.**

Homocisteína (mg/dl)	Espessamento da camada íntima-média da artéria carótida comum					
	0-3 mm		4-6 mm		7 mm	
	caso	controle	caso	controle	caso	controle
< 2						
3-5						

6-8

> 9

**Tabela 2: Comparação entre a medida da camada íntima da artéria carótida comum (IMT) e os parâmetros clínicos nas pacientes com SOP e no controle.**

	<b>SOP</b>	<b>Controles</b>	<b>Valor p</b>
<b>Camada íntima da artéria carótida comum (IMT)</b>			
<b>IMC</b>			
<b>Circunferência Abdominal (C)</b>			
<b>Medida do Quadril (Q)</b>			
<b>Relação C/Q</b>			
<b>Hirsutismo</b>			
<b>Acantose nigricans</b>			
<b>Irregularidade menstrual</b>			

**Tabela 3: Comparação entre a medida da camada íntima da artéria carótida comum (IMT) e os parâmetros laboratoriais nas pacientes com SOP e no controle.**

	SOP	Controles	Valor p
<b>Camada íntima da artéria carótida comum (IMT)</b>			
<b>LH</b>			
<b>FSH</b>			
<b>Relação LH/FSH</b>			
<b>Testosterona</b>			
<b>Prolactina</b>			
<b>Colesterol total</b>			
<b>HDL</b>			
<b>LDL</b>			
<b>Glicemia de jejum (G)</b>			
<b>Insulina de jejum (I)</b>			

**Relação G/I**

**PCR**

**HOMA R**

HOMA S

**Tabela 4: Comparação da mensuração da camada íntima da artéria carótida comum (IMT) nos casos de SOP e no controle.**

	SOP	Controle	Valor p
<b>IMT (mm)</b>			
IMT máximo (mm)			

## **7. ORÇAMENTO**

A verba destinada à aquisição dos quites dos reagentes e de materiais de consumo, discriminados nas tabelas abaixo, provém do Programa de Apoio à Pós-Graduação – PROAP, que tem por finalidade financiar as atividades de pesquisa dos cursos nacionais de pós-graduação – mestrado e doutorado. O PROAP é um programa da CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – que é a Agência Executiva do Ministério da Educação e Cultura junto ao sistema nacional de Ciência e Tecnologia responsável por elaborar, avaliar, acompanhar e coordenar as atividades relativas à Pós-Graduação.

As dosagens de homocisteína, insulina e demais exames hormonais e bioquímicos serão realizadas no Laboratório do Hospital Osvaldo Cruz, por bioquímica especializada daquele laboratório, membro integrante do grupo de pesquisa, sob autorização do responsável pelo Laboratório de Análises Clínicas do HUOC

### REAGENTES E MATERIAIS DE CONSUMO

<b>Discriminação</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor Unitário</b>	<b>Valor Total</b>
Homocisteína	2	1.810,00	3.620,00
Insulina	2	588,00	1.176,00
Glicose	1	270,00	270,00
Colesterol total	1	486,83	486,83
Colesterol-HDL	1	594,17	594,17
Triglicérides	1	588,27	588,27
T4 livre	2	467,27	934,54
TSH	2	443,68	887,36

			6
Testosterona	2	385,73	771,4 6
Prolactina	2	950,32	1.900 ,64
LH	2	475,16	950,3 2
FSH	2	786,50	1.573 ,00
Seringas 10 ml com agulha	100	0,22	22,00
M Luvas de procedimento tamanho	100	0,26	26,00
Tubo de ensaio 12X75 mm	100	0,20	20,00
Lápis dermatográfico	2	12,00	24,00
Agulhas descartáveis para coleta múltipla de sangue a vácuo (25X8)	300	0,45	135,0 0
Adaptador padrão para coleta de sangue a vácuo	100	0,66	66,00
Tubo para coleta a vácuo com gel separador de 6 ml	300	0,95	285,0 0
Tubo para coleta a vácuo com EDTA de 4,5 ml	300	0,47	141,0 0

TOTAL			14,47
			1,59

A coleta dos exames laboratoriais será realizada no laboratório do CISAM, sendo o material biológico devidamente armazenado e imediatamente transportado ao HUOC para análise. O exame de ultrassom endovaginal será realizado no serviço de ultrassonografia do CISAM, constituindo este exame de rotina das pacientes atendidas no ambulatório de endocrinologia ginecológica deste Hospital, não gerando ônus para a instituição. Serão necessários os seguintes materiais:

1. Para a coleta sangüínea

#### **MATERIAIS DE CONSUMO**

Algodão	2 Kg	13,80	27,60
Álcool 70%	2 L	3,60	7,20
Garrote	2 mt	0,60	1,20
TOTAL			36,00

2. Para a realização das Ultrassonografias

- 2.1. USG Transvaginal:

#### **MATERIAIS DE CONSUMO**

Preservativos	100	0,70	70,00
---------------	-----	------	-------



masculinos

Gel para US	1	10,00	10,00
TOTAL			80,00

2.2. USG da artéria carótida comum:

A espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum será realizada por ultra-sonografia modo B, no setor de Medicina Fetal do CISAM, sob autorização do chefe do serviço de ultra-sonografia, Dr. Pedro Pires. Para sua realização, serão utilizados os seguintes materiais:

<b>Discriminação</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor Unitário</b>	<b>Valor Total</b>
Gel para USG	1	10,00	10,00
TOTAL	-	-	10,00

Quanto ao material para revisão de literatura, coleta e análise de dados, serão utilizados os seguintes itens abaixo, todos com recursos da própria pesquisadora:

**MATERIAIS DE CONSUMO**

<b>Resmas de papel A4</b>	<b>2</b>	<b>11,00</b>	<b>22,00</b>
Xérox		0,10	5,00
	00		00
Cartucho de tinta preta para impressora		50,00	150,00

	3		<b>,00</b>
Cartucho de tinta colorida para impressora		70,00	<b>70,00</b>
	1		<b>00</b>
Canetas		0,80	<b>8,00</b>
	0		<b>0</b>
Pen drive		120,0	<b>120,00</b>
			<b>,00</b>
Notebook		3.300	<b>3.300,00</b>
	1	0	<b>00,00</b>
Impressora		200,0	<b>200,00</b>
	1		<b>,00</b>
BIREME-SCAD		45,00	<b>45,00</b>
			<b>00</b>
Pasta para arquivos		2,00	<b>4,00</b>
	2		<b>0</b>
Encadernação		4,00	<b>20,00</b>
	5		<b>00</b>
Digitador		100,0	<b>100,00</b>
	1		<b>,00</b>
Revisão da língua portuguesa		300,0	<b>300,00</b>
	1		<b>,00</b>
Estatístico		800,0	<b>800,00</b>

	1		,00
<b>TOTAL</b>		-	<b>5.</b>
			<b>89,00</b>

### 8 CRONOGRAMA

MESES													
Mai. 2006 à Fev. 2008													
<b>Revisão da literatura</b>													
<b>Elaboração do projeto</b>													
<b>Apresentação do projeto ao Comitê de Ética</b>				X									
<b>Identificação das pacientes</b>				X		X	X	X					
<b>Coleta dos dados</b>				X									
<b>Digitação</b>													
<b>Análise dos dados</b>													
<b>Redação da dissertação</b>													
<b>Pré-banca</b>													



## **9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lobo, R.A.; Carmina, E. – The Importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000; 132:989-993.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3<sup>rd</sup>, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003, 107: 499-511.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7
4. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001, 89: 763-71.
5. Bernardita Blumel, M<sup>a</sup>.; Mariana Flores, F<sup>a</sup>.; José Antônio González, G.; José Antônio Arraztoa V. – Es el Homa un instrumento adecuado para el diagnóstico de insulino resistencia en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico? – Departamento de Obstetricia y Ginecologia, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. *Rev. Child. Obstet Ginecol.* 2005; 70(5): 346-351.
6. Legro, R.S. - Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome: *Obstetric Gynecol. Clin North Am* 2001; 28(1): 99-109.

7. Legro, R.S., Castracone, V.D., Kauffman, R.P. Detecting Insulin Resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol surv* 2004; 59: 141-154.
8. Ehrmann, D.A.. Resistência à insulina e Síndrome do Ovário Policístico. *Diabetes Reports – Latin América* 2002; 4:333-339.
9. Dokras et al. - Screening Women with Polycystic Ovary Syndrome for Metabolic Syndrome. *Rev Obstetrics & Gynecology*. Vol. 1006, Nº 1, July 2005.
10. National Institute of Health. Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 01-3670; 2001.
11. Loverro, G. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease. Department of Obstetrics and Gynecology University of Bari, Bari, Italy. *Minerva Endocrinologica* 2004; 29:129-38.
12. Orio, F.; 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* 2004. 89: 3696-3701.
13. Guzick, D. S. – Editorial: Cardiovascular Risk in PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (8): 3694-3695. Copyright 2004 by The Endocrine Society doi: 10.1210/nc.2004-1136.

14. Lents, S.R.; Haynes, W.G. – Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2004; 71 (9): 729-734.
15. Refsum,H., Smith, A.D., Ueland, P.M., Nexo, E., Clarke, R., McPartlin.J., Johnston, C., Engbaek, F., Schneede, J., McPartlin, C., Scott, J.M. – Facts and Recommendations about total Homocysteine determinations: An expert opinion.- *Clinical Chemistry* 50:1. 3-32. 2004.
16. Tallova, J.; Tomandl, J.; Bicikova, M.; Hill, M: Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle. *Eur J. Clinical Invest.* 1999; 129: 1041-1044.
17. 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. *IVF and Infertility Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Assaf Harofeh Medical Center, Tel Aviv University, Zerifin 70300, Israel. European Society of Human Reproduction and Embryology.* 2003; 18(4): 721-727.
18. Sills, E.S.; Genton, M.G.; Perloe, M.; Schattman, G.I.; Bralley, J.A.; Tucker, I.: Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility.*J. Obstet. Gynaecol Res* 2001; 27:163-168.
19. Talbot, E., Guzick D., Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu K, Zborowski J, Remsberg K, Kuller L 2000 Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:2414-2421.

20. Yarali, H.; Yldirir, A.; Funda, A.; Kabakci, G.; Bulkumez, O.; Akdgu, E.; Oto, A.: Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2001; 76: 511-516.

21. Cheng K.S, Mikchanlidis D.P, Hamilton, G., Seifalian A.M. – A review of carotid and femoral íntima-média thickness as an indicator of the presence of vascular disease and cardiovascular risk factors *cardiovascular Res* 2002; 54:528-38.

22. Orio F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A 2004 – Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4588-4593.

23. Yildiz, B.O.; Karali, H.; Orguz, H.; Bayraktar, M. – Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. 2003. *J. Clin Endocrinol Metab* 88: 2031-2036.

24. 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. *IVF and Infertility Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Assaf Harofeh Medical Center, Tel Aviv University, Zerifin 70300, Israel. European Society of Human Reproduction and Embryology* 2003; 18(4): 721-727.



25. Ueland, P.M., Refsum, H., Stabler, S.P., Malinow, M.R.,  
Anderson, A., Allen, R.H. Total homocysteine in plasma or serum:  
Methods and clinical applications. Clin. Chem 1993; 39(9): 1764-1779.

**ANEXO I:**

**FORMULÁRIO DA PESQUISA**

**AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA**

**UPE/CISAM**

PROTOCOLO PESQUISA SOP

PROTOCOLO \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

REGISTRO \_\_\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO**

NOME \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ENDEREÇO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CONTATOS \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ IDADE \_\_\_\_\_

## HDA

DUM\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ EUMENORRÉIA S( ) N( ) AMEN S( ) N( )  
OLIGO S( ) N( ) HIRSUTISMO S( ) N( ) ACNE S( ) N( ) PELE OLEOSA S( )  
N( ) RECESSO S( ) N( ) INFERTILIDADE S( ) N( ) GANHO DE PESO S( ) N( )  
QUEDA CABELO S( ) N( )

## ANTECEDENTES PESSOAIS

MENARCA\_\_\_\_ PUBARCA PRECOCE S( ) N( ) TELARCA  
PRECOCE S( ) N( ) DM2 S( ) N( ) HAS S( ) N( ) G\_\_P\_\_A\_\_  
DISLIPIDEMIA S( ) N( ) OBESIDADE S( ) N( ) DMG S( ) N( )  
MACROSSOMIA S( ) N( )

GANHO PESO MAX GEST 5-10,9KG ( ) 11-14,9 ( ) 15-19,9 ( ) >20KG ( )  
) OUTROS: \_\_\_\_\_

## HÁBITOS DE VIDA

TABAGISMO S( ) N( )  
QUANTIDADE \_\_\_\_\_

ÁLCOOL S( ) N( )  
QUANTIDADE \_\_\_\_\_

ATIV FÍSICA S( ) N( )  
QUANTIDADE \_\_\_\_\_

ANTICONCEPÇÃO: ACO ( ) DIU ( ) CONDOM ( ) LAQUEADURA ( )

DIETA

---

**ANTECEDENTES FAMILIARES**

DAC PREMATURA S( ) N( ) AVC S( ) N( ) SOP S( ) N( ) DM S( ) N( )  
HAS S( ) N( ) TEP S( ) N( )

**EXAME FÍSICO**

PESO \_\_\_\_ ALTURA \_\_\_\_ IMC \_\_\_\_ CINT \_\_\_\_ QUAD \_\_\_\_  
REL C/Q \_\_\_\_ FERRIMANN \_\_\_\_

PA \_\_\_\_X\_\_\_\_mmHg ACANTOSE S( ) N( )  
ACNE/SIMILARES S( ) N( ) \_\_\_\_\_

PCT EM USO DE MEDICAÇÃO? S( ) N( )

---

**USG**

ÚTERO AVF ( ) RVF ( ) OUTROS ( ) CONTORNO: REG ( ) IRREG ( )  
MICROPOLICÍSTICOS S( ) N( )

TEXTURA: HOMOG ( ) HETEROG ( ) MEDIDAS: \_\_\_\_x\_\_\_\_x\_\_\_\_cm  
V:\_\_\_\_cm<sup>3</sup>

ECO ENDOMETRIAL\_\_\_\_mm HOMOG ( ) HETEROG ( )

OD : \_\_\_\_x\_\_\_\_x\_\_\_\_cm V:\_\_\_\_cm<sup>3</sup> OE : \_\_\_\_x\_\_\_\_x\_\_\_\_cm  
V:\_\_\_\_cm<sup>3</sup>



EFEITOS COLATERAIS:

DIARRÉIA S( ) N( )    NÁUSEAS S( ) N( )    DOR ABDOMINAL S( )  
N( )    VÔMITOS S( ) N( )

INTERRUPÇÃO DO TTO: S( ) N( )      DATA:\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**CITRATO DE CLOMIFENO** S( ) N( )    INÍCIO\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DOSE\_\_\_\_\_

CICLOS:\_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**GRAVIDEZ** S() N() \_\_\_\_\_ **ABORTAMENTO** S() N()

\_\_\_\_\_

PRE NATAL

___/___									
___/___									
___/___									
___/___									
___/___									
___/___									
___/___									

DADOS DO PARTO:

IG - \_\_\_\_\_

RN : PESO \_\_\_\_\_ COMP \_\_\_\_\_ APGAR \_\_\_\_\_

**EXAMES**

**LABORATORIAIS:**

ATA	ESTO	H	SH	SH	4L	ROG	RL	CR	CY	LIC	NS	T	DL	DL	G	7OHP	OMA-R	F

## **ANEXO II:**

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

Título da pesquisa:

Avaliação da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum e níveis de homocisteína em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos

Pesquisadora responsável: Andrea de Almeida Vasconcelos

Contatos: (81)8752-0292; (81) 3074-9360

#### **INFORMAÇÕES PARA O CONSENTIMENTO**

Esta pesquisa tem como objetivo estudar a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum e os níveis sanguíneos de homocisteína em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Sabe-se que as doenças cardiovasculares são uma das principais complicações da SOP. Na intenção de diagnosticar e tratar precocemente as mulheres que poderão apresentar problemas cardiovasculares, marcadores de risco cardiovascular estão sendo cada vez mais pesquisados. A medida através do exame de ultrassonografia da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum e os níveis sanguíneos de homocisteína estarão sendo investigados neste estudo como marcadores de risco para doenças cardiovasculares.

#### **CONSENTIMENTO**

Entendo os objetivos da pesquisa e estou disposta a ajudar, através do meu problema, na descoberta de novos marcadores de risco para as doenças cardiovasculares em mulheres portadoras de SOP. Desta forma, concordo em retirar 7 ml de sangue (5 ml para coleta e quantificação da glicose, insulina, perfil lipídico: colesterol total e frações (HDL-bom, LDL-ruim), triglicerídeos e perfil hormonal (testosterona, FSH e LH) e 2 ml para coleta e quantificação do nível de homocisteína), após ter ficado em jejum de 12 horas, de uma veia do braço direito ou esquerdo. Assim como, serei encaminhada para o



setor de Ultra-som e Medicina Fetal do CISAM para realizar um exame de ultrassonografia na barriga para avaliar os ovários e um exame de ultrassonografia no pescoço para medir a espessura de um vaso (artéria carótida comum– camada íntima-média).

Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na Pesquisa, bastando para isto apenas comunicar a minha decisão à pesquisadora e não sofrerei qualquer forma de discriminação, assim como terei minha consulta de rotina prosseguida normalmente. Não receberei qualquer forma de benefício para participar da Pesquisa, assim como terei minha privacidade mantida, não sendo revelado minha identidade. Os resultados obtidos serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, incluindo sua publicação na Literatura científica especializada. Em caso de dúvida ou reclamação, posso recorrer à pesquisadora e/ou Comitê de Ética do CISAM, pessoalmente ou por meio do telefone (81) 3302-1716.

Recife, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2007

---

Voluntário

Pesquisador

---

---

ANEXO 3: NORMAS DE PUBLICAÇÃO SEGUNDO REVISTA BRASILEIRA DE  
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (RBGO)

### **Instruções aos autores**

A **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** (Rev Bras Ginecol Obstet. ISSN 0100 7203), publicação mensal de Divulgação Científica da Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), é dirigida a obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais sobre temas relevantes no campo da ginecologia, da obstetrícia e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais.

O material enviado para análise não poderá ter sido submetido simultaneamente para publicação em outras revistas nem publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, avalia-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela Revista. O material referente a artigos recusados não será devolvido.

Todos os manuscritos submetidos à Revista serão analisados por pareceristas anônimos e o sigilo é garantido em todo o processo de revisão. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviados aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas a fim de que o trabalho seja aceito para publicação. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas logo que possível, devendo justificar na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento de sugestões. Não havendo retorno do trabalho após seis meses, será considerado que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português.

**A Revista publica contribuições nas seguintes categorias:**

1. Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.

2. Notas Prévias de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados sejam originais e relevantes para justificar sua publicação.

3. Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial; o texto deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada. O número de referências pode ser igual a dos trabalhos completos.

4. Técnicas e Equipamentos, que são apresentações de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos.

5. Artigos de Revisão e Atualização, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura. A seleção dos temas é baseada em planejamento estabelecido pela editoria e Editores Associados. Os autores convidados devem ter publicações em periódicos sobre o tema escolhido. O número de autores das revisões poderá variar entre um e quatro, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto podendo ser empregadas técnicas para se obter atualizações, metaanálises ou revisões sistemáticas. O texto deve ser baseado em revisão atualizada da literatura. Apresentar, além do texto da revisão, Resumo, Abstract e conclusões. Ver a seção

Preparo do Manuscrito para informações quanto ao texto, página de rosto, Resumo e Abstract. Contribuições espontâneas poderão ser aceitas. Neste caso, deve ser enviado inicialmente um resumo ou esboço do texto, a lista de autores e respectivas publicações sobre o tema. Havendo interesse da Revista, serão convidados para redigir e enviar o texto definitivo. No caso de contribuições espontâneas, aplicam-se as normas citadas para os autores convidados.

6. Comentários Editoriais, sob solicitação do editor.

7. Resumos de Teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data do envio do Resumo. Deverão conter aproximadamente 250 palavras e seguir as normas da Revista quanto à estruturação, forma e ao conteúdo. Incluir título em português e inglês e, no mínimo, três palavras ou expressões-chave. O Resumo deve ser enviado em disquete com uma cópia impressa. Em arquivo separado, informar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do Serviço ou Departamento onde a Tese foi desenvolvida e apresentada. Devem ser enviados: Título em inglês, palavras-chave e keywords.

8. Cartas dos leitores para o editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes para leitor. As cartas poderão ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta será enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.

### **Informações gerais**

1. A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

2. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre estas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em aos concorrentes. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias, etc.

3. No texto, deverá ser mencionada a submissão e aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho.

4. Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos, deve incluir a declaração de que os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado.

5. A partir de agosto de 2007, os periódicos indexados nas bases de dados Lilacs e SciELO deverão exigir que os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e ensaios clínicos (clinical trials) submetidos para publicação tenham o registro em uma base de dados de Ensaio Clínicos. Essa decisão é decorrente da orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaio Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE ([http://www.icmje.org/clin\\_trialup.htm](http://www.icmje.org/clin_trialup.htm)) e o registro poderá ser feito na base de dados de Ensaio Clínicos da National Library of Medicine disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

6. O número de autores de cada manuscrito é limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos e estudos multicêntricos poderão ter número de autores compatível com o número de centros (cada

situação será avaliada pela editoria e revisores). Os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados deverão ser especificados no fim do artigo. O conceito de co-autoria é baseado na contribuição substancial de cada um, seja para a concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados não é justificável. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.

7. Os autores serão informados, por carta, do recebimento dos trabalhos e o número de protocolo na Revista. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Instruções aos Autores e se enquadrarem na política editorial da Revista, serão enviados para análise por revisores indicados pelo Editor.

8. Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

9. Junto com os originais, deve ser enviada carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Podem ser enviadas cartas separadas. Na carta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de copyright para Revista. O material publicado passa a ser propriedade da **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** e da FEBRASGO, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência destas entidades.

10. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de Tabelas e Figuras ao necessário para apresentação dos resultados que serão discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar quinze páginas, reduzindo também o número de Figuras e/ou Tabelas. As Notas Prévias deverão ser textos curtos, com até 800 palavras, cinco

Referências Bibliográficas e duas ilustrações (ver Preparo do Manuscrito, Resultados).

11. Envie disquete devidamente identificado com o arquivo contendo texto, Tabelas, gráficos e as legendas de outras Figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O envio por e-mail deve ser feito quando solicitado pela editoria para o trabalho completo ou partes do mesmo após a revisão.

### **Preparo dos manuscritos**

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, atualizado em fevereiro de 2006 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

### **Apresentação do texto**

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às Referências Bibliográficas, Tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word<sup>U</sup> e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Numerar todas as páginas iniciando pela página de rosto.

2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas Referências Bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (DPP em vez de D.P.P.). Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez que forem mencionadas



no texto.

3. Para impressão, utilize folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Inicie cada seção em uma nova página: página de rosto; Resumo e palavras ou expressões-chave; Abstract e Keywords; texto; Agradecimentos; Referências Bibliográficas; Tabelas individuais e legendas das Figuras não digitadas.

### **Página de rosto**

Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido, titulação, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada. O autor deverá indicar quais informações pessoais não deverão ser publicadas.

### **Resumo**

Resumo do trabalho na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um Resumo estruturado que deverá ser dividido em seções identificadas: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Deverá ter aproximadamente 300 palavras. O Resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho. Deverá incluir descrição resumida de todos os métodos empregados e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, não apenas indicação de significância estatística. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar Referências Bibliográficas no Resumo. Abaixo do Resumo, indicar o número de registro e ou/identificação para os ensaios controlados aleatórios

(randomized controlled trials) e ensaios clínicos (clinical trials).

Na mesma página do Resumo citar pelo menos cinco palavras ou expressões-chave que serão empregadas para compor o índice anual da Revista. Deverão ser baseados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) publicado pela Bireme, que é uma tradução do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine e está disponível no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br>.

Em outra página deve ser impresso o Abstract como versão fiel do texto do Resumo estruturado (Purpose, Methods, Results, Conclusions). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras ou expressões-chave (Keywords). O Resumo e o Abstract dos Relatos de Casos e Artigos de Revisão e de Atualização não devem ser estruturados e serão limitado a 150 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do Resumo.

### **Introdução**

Repetir na primeira página da Introdução o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Exponha claramente os objetivos do trabalho.

### **Métodos**

Iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não, etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos

controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado.

Os trabalhos que apresentem como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga, deve necessariamente incluir grupo controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos deste tipo, consultar ICH Harmonized Tripartite Guideline \_ Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials ([http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html)). Ver também item 4 das Informações Gerais.

## **Resultados**

Apresentar os resultados em seqüência lógica, com texto, Tabelas e Figuras. Apresente os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Não repita no texto dessa seção todos os dados das Tabelas e Figuras, mas descreva e enfatize os mais importantes sem interpretação dos mesmos (ver também Tabelas). Nos Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados são substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

## **Discussão**

Devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionadas nas seções Introdução e Resultados. Evitar citação de Tabelas e Figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando

as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a Discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Recomenda-se tabular informações sobre os casos já publicados para comparação.

### **Agradecimentos**

Dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifique co-autoria, ou para os que tenham dado apoio material.

### **Referências**

Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as Referências Bibliográficas por ordem de entrada no trabalho e use esses números para as citações no texto. Evite número excessivo de Referências Bibliográficas, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou publicações de circulação restrita. Não empregue referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou *in press* indicando-se o periódico, volume e ano. No caso de citações de outras publicações dos autores, incluir entre as Referências Bibliográficas apenas trabalhos originais (não citar capítulos ou revisões), impressas em periódicos regulares e relacionados ao tema. O número de Referências Bibliográficas deve ser de 25 a 30 aproximadamente. Para Notas Prévias, no máximo 10. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das Referências Bibliográficas.

Para todas as referências, citar todos os autores até o sexto. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

• **Artigos em revistas**

*Formato impresso*

Moran CA, Suster S, Silva EG. Low-Grade serous carcinoma of the ovary metastatic to the anterior mediastinum simulating multilocular thymic cysts: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 3 cases. Am J Surg Pathol. 2005;29(4):496-9.

Parpinelli MA, Faúndes A, Cecatti JG, Surita FG, Pereira BG, Passini Junior R, et al. Subnotificação da mortalidade materna em Campinas: 1992 a 1994. Rev Bras Ginecol Obstet. 2000;22(1):27-32.

Miyatake T, Ueda Y, Yoshino K, Shroyer KR, Kanao H, Sun H, et al. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? Int J Gynecol Pathol. 2007;26(2):180-7.

• **Formato eletrônico**

Apenas para informações estatísticas oficiais e citação de referências de periódicos não impressos. Para estatísticas oficiais, indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico, o nome do arquivo ou entrada. Incluir o número de telas, data e hora do acesso. Para documentos eletrônicos com o identificador DOI (Digital Object Identifier) mencionar no final da referência, além das informações abaixo.

- Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesárea prévia como

fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. Rev Bras Ginecol Obstet. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 p.]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-720320040009000006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-720320040009000006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)

- Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. N Engl J Med [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>

#### • Livro

- Baggish MS, Karram MM. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006.

#### • Capítulos de livro

- Daher S, Mattar R, Sass N. Doença hipertensiva específica da gravidez: aspectos imunológicos. In: Sass N, Camano L, Moron AF, editores. Hipertensão arterial e nefropatias na gravidez. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 45-56.

#### **Tabelas**

Imprimir Tabelas em páginas separadas, com espaço duplo e fonte Arial 8. A numeração deve ser seqüencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as Tabelas deverão ter título e todas as colunas da Tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deverá conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das Tabelas e Figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da Tabela. Não

empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de Tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (*tab*) e não o espaçador para separar as colunas e, para nova linha, a tecla *enter*. No rodapé da Tabela, deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

### **Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações)**

As Figuras deverão ser impressas em folhas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as Figuras deverão ser em preto e branco, com qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco), e apresentar título e legenda, digitados em letra Arial 8. No disquete ou CD, devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no processador de texto não significa que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da Revista, o processo de digitalização de imagens (scan) deverá obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas usar *800 dpi/bitmap para traço*, para ilustrações e fotos (preto e branco) usar *300 dpi/RGB* ou *grayscale*. Em todos os casos, os arquivos deverão ter extensão *.tife*/ou *.jpg*. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das Figuras, os originais devem ser enviados em impressão a laser (gráficos e esquemas) ou papel fotográfico (preto e branco) para que possam ser devidamente digitalizadas. Também serão aceitos arquivos com extensão *.xls* (Excel), *.cdr* (CorelDraw), *.eps*, *.wmf* para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). Serão aceitas, no máximo, cinco Figuras. Se as Figuras já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

### **Legendas**

Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas Figuras

(gráficos, fotografias e ilustrações) e Tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada Figura e Tabela, e na ordem que foram citados no trabalho.

### **Abreviaturas e Siglas**

Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das Tabelas e Figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos e nem no Resumo.

### **Envio dos manuscritos**

Os documentos deverão ser enviados para:  
Jurandyr Moreira de Andrade  
**Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria** - Editoria  
Avenida Bandeirantes, 3.900, 8º andar - Campus Universitário  
CEP 14049-900 - Ribeirão Preto/SP  
Fone: (16) 3602-2803 - Fax: (16) 3633-0946

### **Itens para a conferência do manuscrito**

Antes de enviar o manuscrito, confira se as Instruções aos Autores foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

1. Carta de encaminhamento assinada por todos os autores;



2. Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na Seção Paciente e Métodos); e termo de consentimento livre informado;
3. Conflito de interesses: quando aplicável, foi mencionado, sem omissão de informações relevantes?
4. Página de rosto com todas as informações solicitadas;
5. Resumo e Abstract estruturados e compatíveis com o texto do trabalho;
6. Cinco ou mais Palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas *Keywords*;
7. Mídia (disquete, CD ou DVD) contendo arquivo com o texto integral, Tabelas e gráficos, corretamente identificado;
8. Tabelas e Figuras: todas estão corretamente citadas no texto e numeradas? As legendas permitem o entendimento das Tabelas e das Figuras?;
9. Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência;
10. Referências Bibliográficas: numeradas na ordem de aparecimento e corretamente digitadas. Verificar se todos os trabalhos citados estão na lista de Referências Bibliográficas e se todos os listados estão citados no texto.

ANEXO 4: Roteiro para apresentação da dissertação/tese do programa de Pós –  
graduação em Tocoginecologia da FCM/UPE

Recife, 31 de junho de 2006

Alunos do Curso de Tocoginecologia

### **COMUNICADO**

Comunicamos a forma de apresentação que foi discutida e aprovada na reunião no colegiado do programa, na reunião do dia 13/06/2005 e passa a ser obrigatória para os alunos que ingressaram a partir do ano de 2005.

### **ROTEIRO PARA APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO/TESE NOS PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA DA FCM/UPE**

O objetivo desta proposta é normatizar a forma de apresentação da dissertação/tese no programa de tocoginecologia da FCM/UPE, segundo às tendências dos Programas de Pós-graduação nacionais. Considerando que a forma de divulgação de maior visibilidade pela comunidade científica é o artigo e visando alavancar a produção científica dos cursos, decidiu-se que a apresentação das dissertações/teses passem a ser sob a forma de 2 artigos sendo um deles sob a forma de revisão do tema/objeto da investigação e o(s) outro(s) referente aos resultados obtidos no desenvolvimento da pesquisa.

Na montagem do documento apresentado a banca como requisito final para obtenção do grau de mestre deve ser seguida a seguinte normatização:

#### **CAPA**

É a proteção externa do trabalho, inclui: autoria, o título, local e ano (da defesa).

- título da dissertação/tese deve contemplar o trabalho como um todo, não deve ser uma simples repetição do título de um dos artigos. Desejável ter em torno de quinze palavras, expressando o objetivo geral da pesquisa realizada.

#### **FOLHA DE ROSTO**

Às informações constantes na capa adicionar: as informações relativas ao trabalho (dissertação/tese apresentada ao Curso de Mestrado em Tocoginecologia da FCM/UPE, orientada pelo Prof....., como requisito parcial para obtenção do grau de mestre).

## **FOLHA DA INSTITUIÇÃO**

Listar todos os titulares que exercem diferentes cargos na administração da Universidade, ligados à pós-graduação, durante o período que o aluno permaneceu no curso (Reitor, Vice Reitor, Pro Reitor da Pós Graduação, Diretor da faculdade, Coordenador de Pós Graduação da UPE, Coordenador da Pós Graduação da FCM, Coordenador do Programa de Tocoginecologia).

## **DEDICATÓRIA (opcional)**

## **AGRADECIMENTOS (opcional)**

## **EPÍGRAFE (opcional)**

## **RESUMO**

É o RESUMO geral do documento (somatório dos resumos dos artigos), apresentado sob a forma estruturada, até 500 palavras.

## **ABSTRACT**

Versão do RESUMO em inglês.

## **SUMÁRIO**

Enumeração das seções principais do documento, na ordem que aparece no texto. Utilizar numeração progressiva.

## **INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

1. Esse tópico refere-se à introdução da dissertação. Em duas ou três folhas, devem constar respostas a questões básicas: de onde partiu a idéia central da pesquisa. Como surgiu a motivação (relacionando ao tema/objeto de estudo)? Está relacionado à linha de pesquisa do curso? É uma parte de um projeto de pesquisa maior? Como se deu a estruturação do problema? Qual a hipótese/pergunta condutora da pesquisa? Quais os objetivos (somatório dos objetivos dos artigos)?
2. Informações sobre os artigos: relacionando com os objetivos (qual o artigo corresponde a tal objetivo), periódico que será/ foi submetido.
3. Neste capítulo se foi citado referências da literatura seguir as normas de citação da ABNT (NBR 6023/2000). .

## **ARTIGOS**

**Artigo de revisão:** Elaborado coma estrutura própria para a publicação, ou seja, conter resumo e *abstracte* o texto propriamente dito. Esse artigo deve responder a uma pergunte condutora própria, que por sua vez está em concordância com o artigo original

para que, assim, o artigo de revisão seja o referencial teórico para o artigo original. Em suma, esse artigo passa a ocupar a posição da antiga introdução do modelo tradicional de dissertações e teses, continuando a embasar o leitor para compreender a importância do experimento e como o problema se insere no campo atual do conhecimento científico.

Formatados de acordo com as normas do periódico que foi/será submetido. As normas de publicação devem constar na seção de anexos da dissertação, constando uma chamada no artigo acerca disso. Se já tiver sido aceito para publicação, acrescentar cópias do original enviado e da carta de aceitação (no anexo). O primeiro artigo deve ser apresentado à banca de qualificação, cujo exame será realizado após 15 meses do início do curso. Se já tiver sido publicado, o trabalho deve constar na forma de publicação no periódico.

### **Artigo original:**

Também será elaborado com a estrutura própria de um artigo para publicação, ou seja, conter resumo e abstract, introdução, casuística e métodos, resultados e discussão/conclusão, ou seja, segue a estrutura do modelo tradicional de dissertações e teses apenas de uma forma resumida.

Poderão ser seguidas como referência de formação, as normas de publicação de periódico pretendido para esse fim. As normas de publicações devem constar na seção anexos da dissertação constando uma chamada no artigo acerca disso.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Abordar conclusões retiradas da dissertação como um documento completo. A conclusão não é uma repetição dos resultados, mas sim uma boa síntese deles. Constitui-se de respostas às indagações enunciadas na introdução e detalhada nos objetivos. Nas considerações finais o autor se posiciona frente ao problema estudado e poderá incluir recomendações. Podem ser incluídas sugestões de natureza clínica/prática a metodológicas.

### **ANEXOS**

- Cópia da aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
- Cópia do Projeto de Pesquisa (com a data em que foi aprovado pelo colegiado do curso).
- Outras informações importantes para o entendimento da pesquisa desenvolvida e que não constam nos artigos.

Normas de publicações (Periódico) escolhidas para

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)