

**HILDA SILVA CARRILHO BARBOSA**

**LIPEMIA PÓS-PRANDIAL, PRESSÃO ARTERIAL E  
MARCADORES DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E  
ATEROGÊNESE EM ADOLESCENTES E ADULTAS  
JOVENS COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

**CAMARAGIBE  
2007**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEBIATRIA**

**HILDA SILVA CARRILHO BARBOSA**

**LIPEMIA PÓS-PRANDIAL, PRESSÃO ARTERIAL E  
MARCADORES DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E  
ATEROGÊNESE EM ADOLESCENTES E ADULTAS  
JOVENS COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Pernambuco FOP / UPE, para obtenção do título de Mestre na área de concentração de Hebiatria.

**ORIENTADOR:**

**Prof. Dr. Francisco Alfredo Bandeira e Farias**

**CAMARAGIBE  
2007**

**HILDA SILVA CARRILHO BARBOSA**

**LIPEMIA PÓS-PRANDIAL, PRESSÃO ARTERIAL E  
MARCADORES DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E ATEROGÊNESE  
EM ADOLESCENTES E ADULTAS JOVENS COM SÍNDROME DE  
OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

**A comissão julgadora dos trabalhos de defesa da Dissertação de Mestrado, em  
sessão pública realizada em 02/02/2007, aprovou a.**

**BANCA EXAMINADORA**

**EXAMINADOR Assinatura:**

**Nome: Prof. Dr. Severino Barbosa Santos**

**Instituição: Universidade de Pernambuco**

**EXAMINADOR Assinatura:**

**Nome: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Simone Maria Muniz da Silva Bezerra**

**Instituição: Universidade Federal de Pernambuco**

**EXAMINADOR Assinatura:**

**Nome: Prof. Dr. Dário Celestino Sobral**

**Instituição: Universidade de Pernambuco**

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, pelo olhar atento e cuidadoso em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, Antonio e Eunice, por terem sempre perseverado na minha formação tanto pessoal quanto profissional; por me fazerem entender que a melhor herança que os pais podem deixar para os filhos é uma boa formação.

Aos meus filhos, Wagner e Thiago, razão da minha existência e a quem dedico todos os meus dias e o meu trabalho, na intenção de prepará-los para serem pessoas dignas e honestas e lembrá-los sempre que, na vida, nada se consegue com facilidade, mas com muita dedicação, perseverança, amor e conhecimento.

À minha única irmã e amiga, Conceição Carrilho, da qual sempre tive muito orgulho por ser quem ela é, pelas suas atitudes decididas e essenciais de incentivo para comigo.

Ao meu marido, Wagner Barbosa, por sua atenção, por ter acreditado na minha capacidade, incentivando-me a continuar, fornecendo-me idéias, dando-me apoio intelectual em todos os momentos de dúvidas e incertezas.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Francisco Bandeira, meu orientador, pela paciência, competência, confiança e, principalmente, pelo incentivo e tempo que dedicou a minha pessoa, desde o início até a conclusão deste trabalho.

À Dr<sup>a</sup>. Ana Ramalho, do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco, por ter facilitado, no laboratório, as coletas, os exames e os resultados.

À Dr<sup>a</sup>. Eugênia Albuquerque, ginecologista do Centro de Oncologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco, que muito contribuiu para que este trabalho pudesse ser realizado por meio do encaminhamento de suas pacientes.

A todas as alunas do Curso de Enfermagem da Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças da Universidade de Pernambuco e da Fundação de Ensino Superior de Olinda, pela participação como não portadoras de Síndrome de Ovários Policísticos na pesquisa, compreendendo a importância da construção do conhecimento.

Às pacientes, que voluntariamente se dispuseram a participar desta pesquisa, meus sinceros agradecimentos pelo sacrifício de ficarem tanto tempo em jejum e o fazerem com tão boa vontade.

Aos membros da Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças da Universidade de Pernambuco na pessoa da Diretora e Vice-Diretora, pelo apoio financeiro e incentivo.

A todos os professores do Departamento Médico-Cirúrgico da Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças da Universidade de Pernambuco, pela colaboração nas atividades práticas de Graduação, disponibilizando tempo para nossos estudos.

Ao Prof. Edmilson Mazza, do Departamento de Estatística da Universidade Federal de Pernambuco, pela colaboração na análise estatística dos dados.

A todos os que fazem o Pronto Socorro de Cardiológico de Pernambuco Luis Tavares, pela liberação das obrigações profissionais, viabilizando maior dedicação à presente pesquisa.

Aos meus colegas de Mestrado, pela amizade, senso de união e pelo companheirismo que tivemos uns para com os outros.

Às estudantes de enfermagem, Rafaella de Fátima Cunha de Souza, Patrícia Guedes R. dos Santos e Maria José da Silva Filha, e à técnica de laboratório Maria Aparecida S. Oliveira, que nos ajudaram na coleta dos dados e na seleção das pacientes, facilitando a realização deste trabalho.

A todos os Professores que fazem o Mestrado de Hebiatria da Universidade de Pernambuco, pelo estímulo e dedicação expressos no trabalho cotidiano.

À Coordenadora do Mestrado em Hebiatria da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Viviane Colares, pela competência, pulso firme, elegância e simplicidade, estando sempre disponível em todos os momentos de nossas dúvidas.

A Pró-Reitoria de Graduação, na pessoa da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Aronita Rosemblat, pelo incentivo financeiro para a aquisição dos kits de dosagens bioquímicas.

À amiga Eliane Mota, por ter se empenhado junto a suas alunas da Fundação de Ensino Superior de Olinda, por ter incentivado suas alunas a participar desta pesquisa.

À Prof<sup>a</sup>. Amparo Lima, por sua colaboração em enviar os alunos do Curso Técnico de Enfermagem da Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças da Universidade de Pernambuco para participarem voluntariamente nesta pesquisa.

À Nutricionista, Dr<sup>a</sup>. Conceição Chaves e a suas estagiárias, por terem feito o cálculo da dieta, com muito carinho e dedicação.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Munis, pelas orientações e disponibilidade na construção crítica desta dissertação, com tanto carinho e amizade.

Enfim, a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

## RESUMO

**Objetivo,** avaliar a resposta lipêmica pós-prandial após refeição mista e sua relação com fatores de risco cardiovasculares em adolescentes e adultas jovens portadoras e não portadoras de Síndrome do Ovário Policístico, por meio de marcadores clínicos, laboratoriais e inflamatórios.

**Metodologia.** A amostra foi composta por 40 jovens atendidas no Ambulatório de Ginecologia da cidade do Recife, no período de Março a Setembro de 2006. As variáveis estudadas foram: idade, Índice de Massa Corporal, pressão arterial, circunferência abdominal e marcadores de aterogênese (leucograma e Proteína C-reativa ultra-sensível). A avaliação lipêmica pós-prandial foi realizada pela dosagem de colesterol total e frações, triglicerídeos, insulina e glicose, em jejum de 12 horas e decorridas 3 h e 5 h da ingestão de refeição mista contendo 50 g de gordura e 50 g de carboidrato.

**Resultado,** comparando os dados na terceira hora, identificou-se aumento significativo nas concentrações de colesterol-LDL, triglicerídeo, insulina e na contagem de leucócitos em ambos os grupos.

**Conclusão:** A refeição mista conseguiu estimular as respostas lipêmica, insulinêmica e inflamatória nos dois grupos, assim como permitiu identificar correlação entre hipertrigliceridemia pós-prandial e pressão arterial no grupo SOP.

**Descritores:** Síndrome do Ovário Policístico. Dislipidemia. Marcadores biológicos.

**Aterogênese**

## **ABSTRACT.**

**Objective:** To assess the postprandial lipemic response after a mixed meal and its relationship to cardiovascular risk factors in adolescents and young adults, whether suffering or not from the polycystic ovary syndrome (PCOS), by means of clinical, laboratory and inflammatory markers.

**Methodology:** The sample consisted of 40 young women seen at a gynecology outpatient clinic in the city of Recife from March to September 2006. The following variables were studied: body mass index, blood pressure, waist circumference and markers of atherogenesis (leukogram and ultra-sensitive reactive C protein). The postprandial lipemia evaluation was carried out by measuring total cholesterol and fractions, triglycerides, insulin and glucose after a 12-hour fast and 3 h and 5 h after the ingestion of a mixed meal containing 50 g of fat and 50 g of carbohydrate.

**Result:** When the data at three hours were compared, a significant increase in the concentrations of LDL cholesterol, triglycerides and insulin and in the leukocyte count in both groups was observed.

**Conclusion:** The mixed meal was able to stimulate the lipemic, insulinemic and inflammatory responses in both groups and also made it possible to identify a correlation between postprandial hypertriglyceridemia and blood pressure in the PCOS group.

**Descriptors:** Polycystic ovary syndrome. Dyslipidemia. Biological markers. Atherogenesis.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Média e desvio padrão das variáveis: idade, idade da primeira menstruação, IMC, circunferência abdominal, PAS e PAD segundo o grupo. Hospital Universitário Oswaldo Cruz, 2006 .....	57
Tabela 2- – Média e desvio padrão das variáveis: colesterol total, LDLHDL, triglicerídeos, contagem de leucócitos, dosagem da PCR-us, glicose, insulina e Homa em jejum segundo o grupo Hospital Universitário Oswaldo Cruz, 2006 .....	58
Tabela 3 - Média e desvio padrão das variáveis: colesterol total, LDL HDL, triglicerídeos, contagem de leucócitos e dosagem da PCR-us em jejum segundo o grupo e o tempo da coleta Hospital Universitário Oswaldo Cruz ,2006, .....	60
Tabela 4 - Avaliação do grupo segundo as variáveis do estudo. Hospital Universitário Oswaldo Cruz, 2006 .....	61
Tabela 5 – – Média e desvio padrão das variações percentuais com 3h e 5h em relação a avaliação basal, para as variáveis:colesterol total LDL, HDL,triglicerídeos,contagem de leucócitos,dosagem da PCRus,glicose e insulina segundo o grupo. Hospital Universitário Oswaldo Cruz,2006 .....	62
Tabela 6 – Correlações entre a variação do triglicerídeo na avaliação de 3 horas com a PAS, PAD e cintura abdominal segundo o grupo. Hospital Universitário Oswaldo Cruz,2006. ....	63

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Médias dos triglicerídeos segundo o tempo de avaliação por grupo....	64
Gráfico 2 – Médias do número de leucócitos, segundo o tempo de avaliação por grupo. ..	65
Gráfico 3 – Médias da insulina em jejum segundo o tempo de avaliação por grupo.....	65
Gráfico 4 – Correlação da variação percentual dos triglicerídeos após 3 horas da ingesta de dieta mista e PAS no grupo SOP .....	66
Gráfico 5 -- Correlação da variação percentual dos triglicerídeos após 3 horas da ingesta de dieta mista e PAD no grupo SOP .....	66
Gráfico 6 – Parâmetros para diagnóstico de síndrome metabólica segundo grupos, obedecido a IDF de 2005.....	67

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A	Androstenediona
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
ATI	Angiotensina I
C-H-H-O	Córtex hipotálamo hipófise ovário
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DHEA	Deidroxiandrosterona
DM2	Diabetes melitus tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Dislipidemia primária.
E-2	17- $\beta$ estradiol
EGIR	<i>European Group for The Study of Insulin Resistence</i> (Grupo Europeu para o estudo de Resistência Insulínica)
ESHRE	<i>European Society for Human Reproduction &amp; Embryology</i> (Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia)
FSH	Hormônio folículo estimulante
GH	Hormônio do crescimento
GNRH	Hormônio regulador das gonodotrofinas
HCI	Hipercolesterolemia isolada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HL	Hormônio luteinizante
HTGI	Hipertrigliceridemia
IDF	<i>Internacional Diabetes Federation</i> (Federação Internacional de Diabetes)
IGF	Fator de crescimento insulínico
IGFI	Fator de crescimento símile de insulina
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
N/SOP	não portadora de SOP
NO	Óxido nítrico

PAI	Inibidor do ativador do plasminogênio
PCR-us	Proteína C reativa ultra-sensível
RI	Resistência à insulina
SHBG	Globulina lidadora de hormônio
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
T	Testosterona
TG	Triglicerídeo

# SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	VII
<b>ABSTRACT</b> .....	VIII
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	IX
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	X
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b> .....	XI
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS.....	20
2.1 Geral .....	20
2.2 Específicos.....	20
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
3.1 Anatomia do aparelho genital feminino .....	21
3.2 Fisiologia do aparelho genital feminino .....	22
3.2.1 Ovogênese e folicogênese .....	22
3.2.2 Regulação hormonal da função ovariana.....	23
3.3 Fisiopatologia das disfunções ovarianas .....	24
3.3.1 Perturbações menstruais .....	24
3.3.2 Anovulação crônica .....	25
3.3.3 Síndrome dos ovários policísticos .....	26
3.4 Participação do hormônio luteinizante e do hormônio folículo estimulante na gênese da síndrome dos ovários policísticos .....	27
3.5 Testosterona e androstenediona na síndrome dos ovários policísticos.....	28
3.6 Perfil hormonal das portadoras de síndrome dos ovários policísticos.....	28
3.7 Síntese de andrógenos ovarianos e a síndrome dos ovários policísticos.....	29
3.8 Defeitos enzimáticos associados à síndrome dos ovários policísticos .....	30
3.9 Mecanismos genéticos envolvidos na síndrome dos ovários policísticos.....	31

3.10	Tratamento da síndrome dos ovários policísticos .....	31
3.11	Intolerância à glicose .....	33
3.12	Papel da insulina na síndrome dos ovários policísticos.....	33
3.13	Hiperinsulinemia e resistência à insulina na síndrome dos ovários policísticos .	34
3.14	Dislipidemia em jejum e pós-prandial.....	40
3.15	Fatores de risco cardiovasculares e SOP .....	43
3.16	Inflamação disfunção endotelial e aterosclerose .....	44
4.	SUJEITOS E MÉTODOS .....	49
4.1	Desenho do estudo.....	49
4.2	Local do estudo.....	49
4.3	Amostra .....	49
4.4	Critérios de inclusão das portadoras de síndrome dos ovários policísticos.....	50
4.5	Critérios de exclusão das portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos. ....	50
4.6	Critérios de inclusão de adolescentes e jovens adultas sadias.....	51
4.7	Critérios de exclusão de adolescentes e jovens adultas sadias .....	51
4.8	Variáveis estudadas .....	52
4.8.1	Idade .....	52
4.8.2	Índice de massa corporal .....	52
4.8.3	Circunferência abdominal.....	52
4.8.4	Pressão arterial (PA).....	52
4.8.5	Avaliação laboratorial.....	53
4.9	Refeição teste.....	54
4.10	Instrumento de coleta.....	54
4.11	Análise estatística .....	55
4.12	Considerações éticas.....	
5.	Caracterização do perfil lipídico e marcadores basais da amostra nos grupos SOP e N/SOP .....	57

5.1	Caracterização do perfil pós-prandial, após ingestão da dieta segundo os grupos e o tempo da coleta .....	58
5.2	Caracterização da avaliação clínica dos grupos SOP e N/SOP .....	61
5.3	Caracterização da área sob a curva para as variáveis dos perfis lipídicos e marcadores inflamatórios, segundo grupo .....	62
5.4	Caracterização da Correlação de Pearson e as variáveis do estudo segundo o grupo .....	63
5.5	Gráficos .....	64
6.	DISCUSSÃO .....	68
7.	CONCLUSÃO .....	73
8.	REFERÊNCIAS .....	74
9.	APÊNDICES .....	84
	<b>Apêndice 1 – Carta de convocação das pacientes para consulta médica .....</b>	<b>85</b>
	<b>Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>86</b>
	<b>Apêndice 3 - Ficha de consulta .....</b>	<b>88</b>
10.	ANEXOS .....	89
	<b>Anexo 1- Aprovação do Comitê de Ética em pesquisa do CISAM-UPE .....</b>	<b>90</b>
	<b>Anexo 2 - Dieta das portadoras de ovário policístico .....</b>	<b>91</b>

# 1. INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um distúrbio endócrino feminino extremamente comum na idade reprodutiva e tem como características: anormalidades menstruais, hiperandrogenismo e hiperandrogenemia. A principal alteração fisiológica é desconhecida, porém a resistência à insulina, presente nas portadoras de SOP, parece estar relacionada com a disfunção intrínseca das células  $\beta$ -pancreáticas (HULL, 1987). que acometem cerca de 6% a 10 % das mulheres em idade fértil (BANDEIRA; GRIZ, 2006). Estima-se que, no mundo todo, aproximadamente 105 milhões de mulheres com idade entre 15 a 49 anos de idade apresentam a SOP (GUGELMIN; SANTOS, 2006), sendo responsável por aproximadamente 20% de todos os casos de amenorréia e 75% dos casos de infertilidade anovulatória (EHRMANN, 2005).

Como as portadoras da SOP, apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia, A maioria dos estudos sobre lipemia pós-prandial começou a ser publicada no final dos anos 80, com os principais ganhos de pesquisa obtidos durante a última década (BALLANTYNE *et al.*, 2000). Até o momento, o número de estudos utilizando a lipemia pós-prandial ainda são insuficientes para permitir as estimativas das faixas normais das concentrações sanguíneas e o efeito das suas alterações nesses marcadores inflamatórios, como, também, o que ocorre com elas, após a ingestão de uma refeição padronizada por pacientes saudáveis (EVANS; KHAN; REES, 1999).

E por conta disso, as portadoras de SOP, serem fortes candidatas a terem doenças cardiovasculares, pela possível alteração nos níveis de lipemia pós-prandial, e a apresentar obesidade (LAATIKAINEN *et al.*, 1983). Os riscos para doença arterial coronariana (DAC) já podem estar presentes, independente do início e do tempo da obesidade como fator importante no desenvolvimento do processo aterosclerótico e, por conta disso, as portadoras dessa síndrome estão sujeitas a maior morbidade e mortalidade (SILVA; PARDINI; KATER, 2006).

Torna-se cada vez mais necessário determinar o nível de lipemia pós-prandial nas populações, para poder se padronizar a faixa de normalidade. Isso é importante porque a lipemia pós-prandial alterada é um fator de risco para o

desenvolvimento da aterosclerose e o estabelecimento dos níveis normais proporcionaria sua detecção beneficiando pacientes de alto risco para aterosclerose e resistência à insulina, como é o caso das portadoras da síndrome de ovários policísticos.

A resistência à insulina é um achado característico em indivíduos com tolerância anormal à glicose. Ou seja, a insulina circulante não tem sua função normal nos tecidos sensíveis a sua ação, como, por exemplo, músculos esqueléticos, tecido adiposo, fígado e endotélio, resultando no aumento compensatório da secreção de insulina pelo pâncreas para suplantar a dificuldade de ação da insulina nos tecidos periféricos, a fim de manter os níveis glicêmicos dentro da faixa normal (AZZIZ *et al.*, 2006).

A persistência da hiperinsulinemia acarreta a diminuição da sensibilidade dos receptores da membrana à insulina e surge a “Resistência a Insulina”(RI) a qual aumenta ainda mais a glicemia em um verdadeiro ciclo vicioso (HULL, 1987).

Insulinemia elevada significa dificuldade de penetração da glicose no interior da célula com o conseqüente estresse oxidativo metabólico, levando com isso o indivíduo portador de insulinemia a uma maior probabilidade de desenvolver doenças degenerativas relacionadas com estresse oxidativo do tipo: aterosclerose, câncer, hipertensão arterial, diabetes tipo2, artrite, artrose e doenças neurodegenerativas (doença de Parkinson e Alzheimer) (HULL, 1987).

Segundo Yarak , a teoria para explicar a fisiopatologia da SOP pode ser classificada em quatro categorias:

- \_ defeito único, na ação e secreção da insulina, ocasionando hiperinsulinemia e RI;
- \_ defeito primário neuroendócrino, ocasionando aumento da frequência de pulso e amplitude do Hormônio Luteinizante (LH);
- \_ defeito na síntese de andrógeno, resultando em aumento da produção dos andrógenos ovarianos; e
- \_ alteração no metabolismo do cortisol, resultando em aumento da produção dos andrógenos adrenais.

Alguns pesquisadores consideram a presença de ovários policísticos na ultra-sonografia um possível critério de inclusão, para o diagnóstico da SOP, porém esse

dado é controverso, já que nem todas portadoras de SOP, apresentam aspecto ultrasonográfico (WATTS *et al.*, 2004).

Nos últimos 70 anos, os critérios para o diagnóstico da SOP passaram por duas revisões de caráter internacional: a primeira em 1990, na cidade de Bethesda (Estados Unidos) e a segunda em maio de 2003, em Rotterdan (Holanda).

Nesta última reunião os especialistas da endocrinologia e ginecologia chegaram à conclusão de que a ultra-sonografia isoladamente não faz o diagnóstico da SOP, pois 25% das pacientes com este achado ovulam e não apresentam sinais clínicos de hiperandrogenismo (WATTS *et al.*, 2004).

Durante a Conferência de Reprodução Humana e Embriologia, na Europa (ESHRE), a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), em maio de 2003, no Consenso de Rotterdan, propôs critérios mais minuciosos para o diagnóstico da SOP, após a exclusão de causas de irregularidade menstrual e hiperandrogenismo do tipo hiperprolactinemia, formas não-clássicas das hiperplasias adrenais congênitas, síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de andrógenos, hipotireoidismo, é necessário que o quadro clínico preencha pelo menos dois dos seguintes critérios (WATTS *et al.*, 2004):

1 - Oligo ou anovulação, cuja manifestação clínica é representada pela oligomenorréia, ou amenorréia, sangramento uterino disfuncional e infertilidade;

2 - Sinais clínicos e ou bioquímicos de hiperandrogenismo, caracterizados por hirsutismo, acne, alopecia;

3 - Morfologias policísticas dos ovários, caracterizadas ao ultra-som pela presença de 12 ou mais folículos, em cada ovário, medindo de 2 mm a 9 mm de diâmetro ou volume ovariano acima de 10 cm<sup>3</sup> (AZZIZ *et al.*, 2006; WATTS *et al.*, 2004).

Não foram considerados necessários, para o diagnóstico de SOP exames laboratoriais que confirmem a resistência periférica à insulina. Recomendou-se, apenas, que fosse rastreada quanto às complicações metabólicas, incluindo, por sua vez, a intolerância à glicose (STEIN; LEVENTHAL, 1935; WATTS *et al.*, 2004).

A associação entre hiperandrogenismo, hiperinsulinemia e alterações dos lipídios séricos obteve especial atenção por ser capaz de alterar o prognóstico da SOP, uma vez que os riscos para doenças cardiovasculares já podem estar presentes nessas

adolescentes portadoras da síndrome, sendo o início e o tempo de duração da obesidade um fator importante do processo aterosclerótico (YARAK *et al.*, 2005).

Daí o interesse, em estudar a resposta lipêmica nas portadoras de SOP após sobrecarga lipídica utilizando uma refeição mista em gordura e carboidrato, através de um estudo de corte transversal, correlacionando-o com índices antropométricos, fatores clínicos, perfil lipídico pós-prandial e marcadores inflamatórios de aterogênese (leucócitos e PCR-us). Assim, esse estudo busca: a investigação, da lipemia pós-prandial através de uma dieta mista em carboidrato e gordura em adolescentes e adultas jovens visando com isso, à detecção precoce de fatores cardiovasculares, podendo prevenir, ou até mesmo retardar o desenvolvimento das doenças aterogênicas, como também reduzir os riscos cardiovasculares futuros.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Avaliar a resposta lipêmica pós-prandial e marcadores de aterogênese em adolescentes e adultas jovens saudáveis e portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos, utilizando uma refeição mista com 50 g de gordura e 50g de carboidrato; e sua relação com fatores de risco cardiovasculares.

### 2.2 Específicos

Identificar mudanças nos níveis de colesterol total (CT), colesterol HDL, triglicerídeos (TG) e glicemia 3 e 5 horas após a ingestão da refeição mista:

- Verificar a associação da lipemia pós-prandial com marcadores clínicos, laboratoriais e inflamatórios;
- Verificar a associação da lipemia pós-prandial com a pressão arterial (PA);
- Verificar a associação da lipemia pós-prandial com a circunferência abdominal;
- Verificar a associação da lipemia pós-prandial com marcadores inflamatórios da aterosclerose (proteína C reativa-us, contagem de leucócitos);
- Verificar a associação da lipemia pós-prandial com o índice de massa corporal (IMC);
- Verificar a associação da lipemia pós-prandial com o *Homeostasis Model Assessment (HOMA)*.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

A discussão e a investigação sobre o tema “lipemia pós-prandial e marcadores de aterogênese em adolescentes e adultas jovens com síndrome de ovários policísticos” buscaram respaldo na reflexão, na análise dos dados coletados e na diversidade de experiências de pesquisadores desse tema. Assim, essa revisão de literatura analisa e compara os estudos desenvolvidos por vários autores, de diferentes instituições e locais de atuação, preocupados em desvendar aspectos ainda pouco conhecidos de algumas patologias, como forma de contribuir para maior conhecimento do assunto na atual sociedade.

#### 3.1 *Anatomia do aparelho genital feminino*

O aparelho reprodutor feminino é constituído pela vulva, ovários, trompas de Falópio (trompas uterinas) e útero, que constituem os órgãos reprodutores internos, localizados na pelve (HOOD; DINCHER, 1995).

A vulva é a região abrangida pela genitália externa da mulher e é constituída pelo púbis, grandes e pequenos lábios, clitóris, que está localizado próximo às pregas anteriores dos pequenos lábios, e a passagem vaginal situada entre o meato urinário e o ânus. O períneo é uma área muscular que fica entre o ânus e a passagem vaginal (HOOD; DINCHER, 1995).

O ovário é constituído por três áreas distintas:

- O córtex, que constitui a maior parte do ovário, delimitado pelo epitélio germinativo e contém o estroma e os folículos. No estroma se encontram as células tecais, as células contráteis e o tecido conjuntivo. As estruturas foliculares são constituídas por ovócitos, rodeados de células da granulosa (HERLIHY; MAEBIUS, 2002);
- A medula, formada por um agregado celular heterogêneo;

- O hilo, por onde entram e saem vasos sanguíneos.

O ovário é parcialmente recoberto por extensões da trompa uterina.

O útero é um órgão muscular composto por três camadas:

- perimétrio - camada externa conjuntiva;
- miométrio - camada média músculo liso;
- endométrio - epitélio escamoso estratificado não queratinizado, renovado ciclicamente sob a ação dos estrogênios e progesterona, desagregando-se, posteriormente, na menstruação (HERLIHY; MAEBIUS, 2002).

## **3.2 *Fisiologia do aparelho genital feminino***

### **3.2.1 *Ovogênese e folicogênese***

Entre cinco e seis semanas de gestação, as células germinativas primordiais migram do saco vitelino do embrião para a crista genital, onde o ovário se encontra em desenvolvimento. Multiplicam-se por mitoses sucessivas até 20 a 24 semanas de gestação, atingindo de seis a sete milhões de células. A partir das 8<sup>a</sup> a 9<sup>a</sup> semanas, alguns oócitos iniciam a primeira divisão da meiose, convertendo-se em ovócitos primários até os 6 meses de vida extra-uterina. A primeira divisão da meiose apenas se completa quando ocorre a ovulação, portanto, os ovócitos primários podem viver até 50 anos, ou seja, até a menopausa (CARMINA; AZZIZ, 2006; EHRMANN; BARNES; ROSENFELD, 1995).

Concomitante à ovogênese, ocorre um processo de degeneração dos ovócitos chamado atresia, no qual há uma redução drástica ao nascimento dos ovócitos para 1 a 2 milhões para cerca de 300 a 400 na puberdade. A atresia é causada por apoptose (morte programada da célula) que se caracteriza pelo aumento da produção dos radicais livres e pela degradação do ácido desoxirribonucléico (DNA).

A formação de folículos ovarianos se inicia no ovário fetal, por volta das 12<sup>a</sup> a 16<sup>a</sup> semanas de gestação. Quando o ovócito entra na meiose é rodeado por uma camada

de células fusiformes, transformando-se em granulosa, que por sua vez se dividem em folículo secundário.

O folículo secundário continua a crescer e atinge 150  $\mu\text{m}$ , enquanto o ovócito atinge o seu diâmetro máximo. Ocorrem mais dois fenômenos:

1 - o recrutamento de mais uma camada de células do interstício para formação da teca externa;

2 - a segregação, pela granulosa, de um líquido folicular que se acumula em vesículas, contendo: mucopolissacarídeos, eletrólitos, glicosaminoglicanos, hormônios esteróides, oxitocinas, activina, inibina, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (HL), vasopressinas e proteínas do plasma.

### 3.2.2 Regulação hormonal da função ovariana

A fisiologia da reprodução está centrada na liberação periódica de um óvulo, cujo objetivo é a procriação. Para que isto aconteça é necessária uma adequada função ovariana, em que a ovulação e a secreção de esteróides sexuais ocorram de uma maneira regular e precisa. Isto ocorre na dependência da presença de uma população folicular adequada, que responderá a estímulos específicos de outros centros que integram o chamado Eixo-Córtex-Hipotálamo-Hipófise Ovário (C-H-H-O) (PEREZ GUTIERREZ, 1994; SPINEDI *et al.*, 1990).

O LH e o FSH são glicoproteínas cuja função é regular o crescimento do processo reprodutivo e as secreções de esteróides sexuais pelas gônadas (DUNAIF, 1995).

Antes da puberdade, a secreção do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) é contínua e não consegue estimular a secreção de gonadotrofinas pela hipófise. Na puberdade, por maturação do sistema límbico, a secreção de GnRH torna-se pulsátil, restringindo-se primeiro à fase REM do sono, e generalizando-se, depois, ao sono não REM e, finalmente, às 24 horas (STEIN; LEVENTHAL, 1935).

A liberação do GnRH é modulada por influências inibitórias da dopamina e das endorfinas e excitatórias, da noradrenalina (GHADIR; AZZIZ, 2006).

A pulsatilidade da secreção de LH mantém-se à custa da pulsatilidade do GnRH e não depende dos esteróides gonadais. Por isso a amplitude dos picos de LH

umenta durante a puberdade, primeiro, durante a noite, e generaliza-se ao fim de um a dois anos de maturação (AZZIZ *et al.*, 2006).

A característica fundamental da secreção de LH na mulher é a sua variação cíclica mensal. O ciclo menstrual resulta de uma complexa interação entre o eixo hipotálamo-hipofisário e as alterações seqüenciais na secreção de esteróides pelo ovário.

A secreção de FSH é também pulsátil e exibe um padrão semelhante ao da secreção de LH, porém a amplitude dos picos é muito menor (DUNAIF, 1995).

O 17- $\beta$ -estradiol (E2) é o estrogênio mais importante sob o ponto de vista funcional. É produzido pelas células da granulosa e inibe a secreção de LH, diminuindo a amplitude e a freqüência dos seus pulsos, o que indica que o mesmo atua tanto a nível hipotalâmico como hipofisário (MARSHALL; EAGLESON, 1999; MORALES *et al.*, 1996).

A secreção de FSH é ainda estimulada pela ativina, que por sua vez é sintetizada pelas células da hipófise, onde atua por auto e paracrinia. A foliculostatina liga-se à ativina, inativando-a (CIBULA *et al.*, 2001).

### **3.3 Fisiopatologia das disfunções ovarianas**

#### **3.3.1 Perturbações menstruais**

A infertilidade feminina deve-se ao ciclo anovulatório, embora ocorram períodos menstruais regulares, não ocorre ovulação. Estes ciclos anovulatórios são muito freqüentes nos primeiros meses após a menarca e antes da menopausa (DUNAIF *et al.*, 1987).

O termo amenorréia refere-se à ausência de períodos menstruais. Se nunca houve uma hemorragia menstrual essa anomalia será chamada de amenorréia primária e pode ter como causa as anomalias anatômicas ou a síndrome de imaturidade sexual.

A cessação dos ciclos numa mulher, com períodos normais, é chamada de amenorréia secundária e se deve geralmente à gravidez

Outras causas de amenorréia incluem estímulos emocionais, doenças hipotálamo-hipofisárias, doenças dos ovários e outras doenças sistêmicas (EHRMANN; BARNES; ROSENFELD, 1995).

Qualquer alteração em um destes elementos, dependendo da intensidade, poderá resultar na função inadequada do eixo C\_H\_H\_O, levando a uma secreção inadequada dos esteróides com eventuais manifestações clínicas do tipo: anovulação, resistência periférica à insulina e suas repercussões cárdio-metabólicas tardias, hiperandrogenismo e hiperprolactinemia (DUNAIF *et al.*, 2001).

As funções específicas do ovário - ovulação e secreção - não são autônomas, mas integradas e coordenadas, pois, para que ocorra a ovulação, será necessária a secreção do estradiol pelo folículo dominante em um precioso momento do ciclo, em quantidade e duração adequadas, que permitam, através do feedback, a liberação do pico de LH. É, portanto, o folículo dominante, mais precisamente o estradiol por ele secretado, que irá reger a sincronização do ciclo reprodutivo. Da mesma forma, não ocorrendo a ovulação, não haverá secreção adequada dos esteróides (EHRMANN; BARNES; ROSENFELD, 1995; PEREZ GUTIERREZ, 1994).

Portanto, simplificando a fisiopatologia ovariana, percebemos que a mesma se resume em duas situações:

- 1 - Secreção inadequada de esteróides representada pela insuficiência lútea;
- 2 - Anovulação.

### **3.3.2 Anovulação crônica**

A anovulação crônica acontece quando ocorrem falhas repetidas da ovulação provocadas pela interferência nos mecanismos do eixo C\_H\_H\_O (DUNAIF *et al.*, 2001).

O ovário é um órgão que nunca está em repouso. Desde a 20ª semana de vida intra-uterina até a pós-menopausa tardia apresenta sinais de intensa e ininterrupta atividade. O fenômeno mais marcante desta atividade é a maturação parcial e a subsequente atresia folicular que não depende da presença das gonadotrofinas hipofisárias.

Estas atuarão somente nos folículos secundários após a puberdade, quando a secreção hormonal e a ovulação tornarem-se o epifenômeno da fisiologia reprodutiva.

Na vida fetal a maturação folicular irá consumir cerca de 80% da população folicular inicial dos ovários, ou seja, os 7 milhões de oócitos encontrados por volta da 20ª semana de vida intra-uterina estarão reduzidos a cerca de um milhão e meio ao nascer. Este processo de espoliação folicular continuará pela infância até o início da puberdade, quando então contará com 300 a 450 mil óvulos (EHRMANN; BARNES; ROSENFELD, 1995).

Haverá sempre dezenas de folículos em fase inicial de maturação e outros tantos em regressão.

Por ocasião da puberdade, com elevação das gonadotrofinas, o ovário tornará o folículo maduro, seguido de ovulação e, posteriormente haverá a transformação em corpo lúteo. Existem inúmeras situações e circunstâncias que poderão interferir direta ou indiretamente no eixo C\_H\_H\_O. Dependendo da intensidade desta interferência poderá ocorrer supressão da função ovulatória (SPINEDI *et al.*, 1990).

Uma vez estabelecida a anovulação na presença de quantidades basais ou pouco aumentadas de LH e de uma população folicular adequada, a resposta ovariana será a mesma: torna-se policístico e passa a produzir maiores quantidades de androgênios, pois este é o selo da anovulação crônica (PEREZ GUTIERREZ, 1994).

### **3.3.3 Síndrome dos ovários policísticos**

A síndrome dos ovários policísticos é uma deficiência orgânica ovariana associada à condição sistêmica de resistência à insulina, caracterizada por anormalidades do ciclo menstrual, hiperandrogenismo e obesidade (HART; HICKEY; FRANK, 2004).

Recentemente a Sociedade Européia para Reprodução Humana e Embriologia e a Sociedade Americana para Medicina Reprodutiva (ESHRE/ASRM) obtiveram, através do Consenso de Rotterdan (PCOS, 2004), a definição para SOP que define que as portadoras desta síndrome devem apresentar ao menos dois dos três seguintes critérios:

- Ovários policísticos - ao ultra-som os ovários policísticos são definidos pela presença de 12 ou mais folículos em cada ovário, medindo 2 mm a 9 mm em

diâmetro, ou a presença de aumento do volume dos ovários (<10 mL). A presença de um único ovário com essas características é suficiente para confirmar o diagnóstico de SOP;

- Oligovulação/anovulação;
- Evidências clínicas ou bioquímicas de hiperandrogenismo (PCOS, 2004).

O hiperandrogenismo no sexo feminino ocasiona um quadro clínico de severidade variável, incluindo puberdade precoce, hirsutismo, acne, seborréia, alopecia, distúrbios menstruais, e disfunção ovulatória com presença de infertilidade durante a vida reprodutiva, síndrome metabólica, disfunção psicológica e virilização (ROSENFELD, 2001; WATTS *et al.*, 2004).

O diagnóstico precoce da SOP é importante por possibilitar a prevenção o desenvolvimento de outras doenças associadas à síndrome.

### **3.4 Participação do hormônio luteinizante e do hormônio folículo estimulante na gênese da síndrome dos ovários policísticos**

A patogênese da síndrome dos ovários policísticos ainda é muito incerta, porém sabe-se que o hipotálamo e a hipófise são as estruturas reguladoras do sistema endócrino (EHRMANN; BARNES; ROSENFELD, 1995; YARAK *et al.*, 2005).

Alguns estudos mostram que mulheres portadoras de SOP apresentam um crescimento da amplitude e da frequência dos pulsos de LH e uma diminuição na concentração do FSH na fase folicular, quando comparadas a mulheres normais. Apesar deste fato o aumento do LH não é uma regra na SOP.

O baixo nível de FSH permite o surgimento dos folículos ovarianos, mas não permite o seu amadurecimento nem a sua ovulação, e o LH promove um aumento das células tecais ovarianas que se colocam em volta desses folículos, de forma deficiente de crescimento, porém com constante produção de esteróides e manutenção dos níveis de gonadotrofinas de forma fixa (EHRMANN, 2005). De forma direta, os ovários secretam

testosterona (T), androstenediona (A) e deidroepiandrosterona (DHEA) (BANDEIRA; GRIZ, 2006).

### **3.5 Testosterona e androstenediona na síndrome dos ovários policísticos**

Níveis particularmente altos de androstenediona, um androgênio fraco, estão presentes na SOP, sendo esta conversor de testosterona e estrona em tecido ovariano e extra-ovariano (ROSENFELD, 2001).

A testosterona, produzida em tecido extra ovariano por meio da androstenediona, é responsável pelas manifestações hiperandrogênicas, na SOP, e também é responsável, em parte, pela redução dos níveis de SHBG (globulina ligadora de hormônio esteróides), que é produzida no fígado e sua síntese é controlada por um balanço hormonal, no qual a testosterona e a insulina reduzem sua produção e o estradiol e o T4 aumentam sua produção (NELSON *et al.*, 2001).

Em mulheres com SOP, os níveis de SHBG, estão reduzidos em aproximadamente 50%, o que permite aumento dos níveis de esteróides livres (testosterona e estradiol) que estejam biologicamente ativos (EHRMANN, 2005; NELSON *et al.*, 1999).

O estradiol livre diminui a produção de FSH, enquanto a testosterona livre passa a inibir a produção de SHBG, fechando um ciclo que leva à anovulação e ao hiperandrogenismo (NELSON *et al.*, 2001; PEREZ GUTIERREZ, 1994).

### **3.6 Perfil hormonal das portadoras de síndrome dos ovários policísticos**

É sabido que o perfil hormonal das anovuladoras crônicas revela, quase sempre, o FSH pouco diminuído ou normal, o LH um pouco aumentado ou normal (a relação nestes casos poderá encontrar-se elevada tipo 2:1 ou 3:1 – o que não tem a menor importância clínica e nem é condição para se fazer o diagnóstico), a androstenediona, a testosterona e a estrona pouco elevadas e a SHBG baixa (SPRITZER *et al.*, 2001).

Os baixos níveis de FSH estimularão o crescimento limitado de uma série de folículos primários, medindo de 2 mm a 6 mm de diâmetro, que nunca chegarão ao estágio de folículo maduro. Estes folículos se acumularão abaixo da albugínia, conferindo ao ovário um aspecto policístico. Tais folículos permanecerão subcapsulares por certo período, até que entrem em atresia. À medida que esses folículos regridem, novos irão crescer, substituindo os anteriores, mantendo assim o aspecto policístico dos ovários. As células da teca desses folículos atrésicos serão reincorporadas ao estroma de onde se originaram e, sob estímulo tônico do LH e potencialização pela hiperinsulinemia, freqüentemente associada ao quadro, continuarão secretando os esteróides próprios deste compartimento, a androstenediona e a testosterona (EHRMANN; BARNES; ROSERNFIELD, 1995; DUNAIF, 1995).

Estes androgênios exercerão efeitos intra-ovariano, provocando o espessamento da albugínia e acelerando a atresia folicular, e efeitos extra-ovarianos, como as manifestações clínicas de hiperandrogenismo, a redução da SHBG, permitindo maiores quantidades de androgênios e estrogênios livres. A conversão periférica em estrogênio irá interferir nos mecanismos de feedback, aumentando a resposta do LH ao GnRH, inibindo o FSH e, como conseqüência, promove o crescimento folicular aos estágios mais avançados, capazes de produzir o pico pré-ovulatório de estradiol, perpetuando, assim, o estado anovulatório. Por outro lado, o estímulo crônico e às vezes aumentado de LH provocará uma hiperplasia do estroma ovariano, que resultará no aumento de volume dos mesmos. O resultado final será ovários bilateralmente aumentados (SPRITZER *et al.*, 2001).

### **3.7 Síntese de andrógenos ovarianos e a síndrome dos ovários policísticos**

Os andrógenos são derivados do colesterol. No sexo feminino são sintetizados pelos ovários, adrenais, e sofrem conversão extra glandular dos esteróides no fígado, músculo, pele e tecido adiposo (KAHSAR-MILLER *et al.*, 2001; NELSON *et al.*, 2001; YARAK *et al.*, 2005).

A unidade pilocebásia e a pele representam as estruturas-alvo dos andrógenos, motivo por que toda portadora de SOP apresenta hirsutismo, acne, seborréia e alopecia (SPINEDI *et al.*, 1990; YARAK *et al.*, 2005).

Nos ovários, os andrógenos são precursores da produção de estrógenos, que, por sua vez, está sob o controle do LH / FSH.

O FSH estimula a síntese dos estrógenos, assim como da insulina, ativina e folistatina nas células da granulosa.

As secreções de SHBG do Fator de Crescimento Insulinico (IGF), a inibina, ativina e folistatina pelas células da granulosa, modulam a quantidade de andrógenos formados em resposta ao LH. A insulina e o IGF aumentam a ação do FSH nas células da granulosa.

Sabe-se que 80% da teca circulante apresenta-se ligada a uma proteína produzida pelo fígado, a  $\beta$  globulina (SHBG), que 19% está ligada à albumina e apenas 1% é livre e responsável pelo efeito periférico dos andrógenos (MICHELMORE *et al.*, 1999).

O aumento dos níveis de  $\beta$  - globulina está correlacionado à elevação da concentração de estrógeno e hormônio tireoidiano, enquanto os estrógenos, a obesidade, os glicocorticóides, o hormônio do crescimento (GH) e a insulina inibem sua síntese (EHRMANN, 2005; NELSON *et al.*, 1999).

### **3.8 Defeitos enzimáticos associados à síndrome dos ovários policísticos**

Os defeitos enzimáticos que podem ocorrer nas diversas etapas da esteroidogênese da supra-renal e ovário, associadas a ovários policísticos são:

- deficiência de 3  $\beta$  hidroxisteróide dehidrogenase;
- deficiência da 17-ceto redutase ovariana;
- alterações do citocromo P 450c 17 $\alpha$  e elevação da 5 $\alpha$  redutase. É óbvio que, na presença de ovário policístico, a paciente não ovula e, se não ovula, as etapas da esteroidogênese e, por conseguinte, suas enzimas, poderão estar alteradas (EHRMANN, 2005; IBANEZ *et al.*, 2000; KAHSAR-MILLER *et al.*, 2001; MORALES *et al.*, 1996).

### **3.9 Mecanismos genéticos envolvidos na síndrome dos ovários policísticos**

A etiologia da SOP permanece desconhecida, entretanto, alguns autores afirmam que, pelo fato desta síndrome ser mais prevalente em membros de uma mesma família, poderá ser considerado o envolvimento de um componente genético (BANDEIRA; GRIZ, 2006; SAN MILLAN *et al.*, 2004) ainda desconhecido. Contudo, os dados mais consistentes relativos a esta síndrome estão relacionados com a herança autossômica dominante de penetrância variável (SILVA; PARDINI; KATER, 2006).

Algumas variantes genômicas, como a homozigose para a paraoxonase 108C→ T e o polimorfismo no gene da IGF-2, foram associadas com a SOP, devendo contribuir para o crescimento do estresse oxidativo, da insulinoresistência e de hiperandrogenismo (BANDEIRA; GRIZ, 2006).

Estudos realizado em 78 pacientes com SOP, 35% das genitoras estando na fase de pré-menopausa, revelou que 40% das irmãs destas pacientes também eram afetadas pela patologia, sendo essa prevalência significativamente maior do que os 4% observados em geral (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2003; PALEP-SINGH *et al.*, 2004).

Silva, Pardini e Kater (2006) relatam que a agregação familiar sugere que a SOP é uma desordem complexa e multigênica. Variantes genômicas em genes relacionados à biossíntese, regulação e ação dos andrógenos, receptores androgênicos, a ação e secreção da insulina e sistema IGF, a secreção e a ação das gonodotrofinas (folistatina) e a síntese e o metabolismo do ácido retinóico, assim como genótipos pro - inflamatórios podem estar envolvidos na predisposição genética da SOP (EHRMANN; BARNES; ROSENFELD, 1995; GOODARZI; AZZIZ, 2006).

### **3.10 Tratamento da síndrome dos ovários policísticos**

Existem várias opções terapêuticas para a síndrome dos ovários policísticos, uma vez que as causas primárias das alterações endocrinológicas ainda não são conhecidas.

Portanto, o tratamento visa restaurar a função ovulatória, a regularidade dos ciclos menstruais, a fertilidade, reduzir a produção excessiva dos estrogênios e diminuir a

resistência periférica à insulina, já que a longo prazo, essa diminuição terá como consequência a proteção cardiovascular (HOEGER *et al.*, 2004; LORD; FLIGHT; NORMAN, 2003).

As opções terapêuticas da SOP são:

- **anticoncepcionais hormonais e progestogênicos:** regulam os ciclos menstruais, através do sangramento de supressão hormonal, são utilizados nas mulheres que não desejam engravidar;
- **antiandrogênicos acetato de ciproterona:** progestogênicos, com ação antiandrogênica e antigonadotrófica, atuam no hiperandrogenismo por diminuir a liberação hipofisária de LH e a síntese ovariana de androgênio;
- **espirolactona:** atua como um antiandrogênico, devido à inibição da síntese ovariana de androgênicos por meio da diminuição da citocromo p450. É um antagonista da aldosterona;
- **finasterida:** é um inibidor seletivo da  $5\alpha$ -redutase, tem indicação nos casos de hipersensibilidade da unidade pilosebácea. É um tratamento novo para o hirsutismo;
- **flutamina:** é um antiandrogênico não esteróide, puro, atua no receptor dos androgênicos bloqueando a ação dos esteróides circulantes no órgão alvo;
- **citrato de clomifeno:** são indutores de ovulação;
- **metformina e outras drogas insulino-sensibilizadoras:**
  - **metformina:** é um anti-hiperglicêmico do grupo das biguanidas, utilizado no tratamento do diabetes melittus tipo 2; na SOP ela é utilizada para melhorar a sensibilidade à insulina, devido a mesma ser bastante prevalente em mulheres com esta síndrome que representam um grupo de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2; alguns estudos demonstram que o uso da metformina em mulheres com a SOP melhora a regularização dos ciclos menstruais, dos índices de ovulação e gravidez comparada ao placebo, seja ela administrada como placebo de forma isolada ou

associada a exercício físico (HOEGGER *et al.*, 2004; LEGRO; KUNSENLMAN; DUNAIF, 2001; LORD; FLIGHT; NORMAN, 2003).

- **gonadotrofinas:** utilizadas na indução da ovulação, de forma injetável nas pacientes portadoras de SOP não responsivas;
- **Redução de peso:** através dos exercícios físicos. A perda de peso deve ser incentivada nos casos de SOP associada à obesidade, antes de iniciar qualquer tratamento farmacológico com indutores da ovulação. A perda de 5% de massa corporal pode levar à recuperação da função ovulatória (GOMEL; YARALI, 2004; HOEGGER *et al.*, 2004).

### **3.11 Intolerância à glicose**

A intolerância à glicose é um fator de risco importante nas portadoras de SOP (ROSENFELD, 2001). É provável que a resistência periférica à insulina, seja o fator causal da diminuição da concentração da leptina e resistina nos adipócitos das mulheres com essa síndrome (DUNAIF *et al.*, 1987/2001).

O colesterol dessas pacientes encontra-se aumentado devido à elevação da fração da lipoproteína de baixa densidade (LDL); contudo, a fração da lipoproteína de alta densidade (HDL) está diminuída. A concentração sanguínea do triglicerídeo (TG) está aumentada, assim como a concentração do Inibidor do Ativador do plasminogênio (PAI). Resultando, com essas alterações, o aumento na incidência de hipertensão arterial, doenças coronárias e trombose nas portadoras de SOP (SILVA; PARDINI; KATER, 2006).

### **3.12 Papel da insulina na síndrome dos ovários policísticos**

A insulina é secretada pelas células  $\beta$  do pâncreas, tendo como papel a homeostase da glicose. Os tecidos alvos clássicos incluem: o hepático, o muscular e o adiposo (NESTLER, 2003).

Existem algumas hipóteses de que a resistência à insulina e à hiperinsulinemia exercem um papel patogênico na SOP. A nível central, a insulina parece estar envolvida na produção anormal de LH e a nível periférico, promove a secreção ovariana de andrógenos, através do aumento da expressão do gene CYP17 e da atividade do citocromo P450c17, tendo ação sinérgica com o LH, tanto diretamente, como através do estímulo da secreção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). A insulina diminui a síntese hepática de IGFBP-1 e da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando os níveis de andrógenos livres. Além disso, também pode potencializar, *in vivo*, a produção androgênica adrenal estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e aumentar o metabolismo do cortisol (SAN MILLAN *et al.*, 2004).

A insulina regula a esteroidogênese através da ação de seu próprio receptor, a qual é mediada por três vias principais: efeitos metabólicos, efeitos mitogênicos e proteína quinase (ROSENFELD, 2001; SILVA, PARDINI; KATER, 2006).

Recentemente foi proposta a existência, na SOP, de uma hipersensibilidade das células da teca ovariana à ação da insulina, sendo esse defeito intrínseco e não secundário ao estímulo crônico pelo LH, que pode ocorrer na ausência da resistência à insulina global ou hiperinsulinemia. Outros autores também descrevem a existência de um defeito seletivo na ação da insulina nas células da granulosa de pacientes com SOP a resistência no caminho metabólico, associada ao aumento da atividade mitogênica (SILVA, PARDINI; KATER, 2006; VENKATESAN; DUNAIF; CORBOULD, 2001).

A resistência à insulina, associada à inflamação e ao hiperandrogênismo, pode ser decorrente da ação de fatores ambientais do tipo: insulto intra-uterino, obesidade, sedentarismo e dieta inadequada, esses influenciados pelas variantes genéticas protetoras e predisponentes à SOP (SAN MILLAN *et al.*, 2004; SILVA, PARDINI; KATER, 2006; VENKATESAN; DUNAIF; CORBOULD, 2001).

### **3.13 Hiperinsulinemia e resistência à insulina na síndrome dos ovários policísticos**

A causa exata da resistência à insulina na SOP permanece desconhecida, mas, admite-se a possibilidade de que seja devida a uma alteração pós-receptor

(VENKATESAN; DUNAIF; CORBOULD, 2001), ou seja, os níveis de insulina podem estar elevados por causa do aumento da ação do LH nos ovários e adrenais, produzindo maior secreção de androgênios, e em conjunto com a IGF – BP3, inibindo a ação do FSH no fluido folicular (HOOD; DINCHER, 1995). Ela também é responsável pela diminuição dos níveis de SHBG (DUNAIF *et al.*, 2001).

A resistência à insulina na SOP independe do índice de massa corpórea, mas, a hiperinsulinemia é agravada pela obesidade, porém, as mulheres portadoras de SOP podem continuar ou não a ter resistência à insulina, independente da perda ou ganho de peso (MEKKI *et al.*, 1999).

A hiperinsulinemia, nos casos de resistência à insulina, é consequência direta do aumento de secreção de insulina secundária, onde há um deslocamento para a esquerda da curva de resposta de glicose estimulada por insulina, associada à diminuição da *clearance* de insulina (ROSENFELD, 2001).

Outro dado importante foi o valor preditivo de hiperinsulinemia inicial para o desenvolvimento de dislipidemia e hipertensão arterial (ROSENFELD, 2001).

A correlação entre ganho de peso e hiperinsulinemia é mais intensa do que com hipertensão arterial ou dislipidemia, o que é consistente com a interpretação de que a resistência à insulina é o principal fator responsável pelos distúrbios metabólicos e hemodinâmicos da síndrome metabólica (GAGLIARDI; TOROS, 2004).

Dentre as anormalidades metabólicas da SOP, a resistência à insulina tem-se mostrado a mais provável causa do hiperandrogenismo (APTER *et al.*, 1995).

A resistência à ação da insulina pode ser definida como a incapacidade desse hormônio no transporte da glicose ou ação antilipolítica, na presença normal de ligante da insulina (EHRMAN; BARNES; ROSENFELD, 1995). A presença da resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória é observada em 50% a 70% da população portadora de SOP (BANDEIRA; GRIZ, 2006).

A hiperinsulinemia promove a secreção de androgênios pelas células da teca ovariana e, como consequência, ocorre acantose nigricans pelo aumento excessivo das células da camada basal da pele, como também da reatividade vascular e endotelial e metabolismo lipídico hepático e periférico anormal, com elevação dos ácidos graxos livres (DUNAIF *et al.*, 1987).

Níveis elevados de insulina sugerem um relacionamento direto com o aumento da ação do LH nos ovários e adrenais, ocorrendo com isso uma maior secreção de andrógeno e, em conjunto com a IGF- BP3, inibem a ação do FSH no fluido folicular (BANDEIRA; GRIZ, 2006). Por sua vez, o papel da insulina neste processo é reduzir os níveis de SHBG (DUNAIF, 1995).

A resistência à insulina (RI) é definida como uma redução da resposta esperada dos níveis de glicose a um quantitativo de insulina e representa a principal desordem metabólica nas portadoras de SOP (NESTLER, 2003). Essa dificuldade de ação da insulina acarreta uma hiperinsulinemia compensatória, levando a um ganho ponderal e, como consequência, à obesidade, dislipidemia e aumento do risco de diabetes *méllitus* tipo 2 (DM2) (VENKATESAN; DUNAIF; CORBOULD, 2001).

Outros estudos evidenciam, que a RI ocorre independente de obesidade, esse mecanismo também pode estar presente nas magras, portadoras de SOP. Em obesas com SOP, a RI ocorre devido a dois mecanismos independentes: um, relacionado à própria obesidade, e outro, referente à própria síndrome (SILVA; PARDINI; KATER, 2006).

Hoje em dia não existe nenhum teste totalmente válido para avaliar a detecção da RI na população em geral. Recentemente, foi elaborado um método mais simples para avaliar a sensibilidade à insulina, utilizando para isso cálculos baseados nos níveis de insulina e glicose, tanto em jejum, como após sobrecarga oral de glicose, com boa correlação com esses testes de ação de insulina. São eles:

- Homeostatic Model Assessment (HOMA);
- Área Sob a Curva (AUC);
- Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index (QUICKI) (BANDEIRA; GRIZ, 2006; KESKIN *et al.*, 2005).

Entretanto, muitas falhas limitam o uso clínico desses testes, quais sejam:

- alterações da célula  $\beta$ -pancreática com o desenvolvimento do diabetes, neste caso seu uso altera a sensibilidade dos testes;
- flutuação fisiológica normal dos níveis de insulina;

- o falta de padronização dos métodos para dosagem de insulina (BANDEIRA; GRIZ, 2006).

A maioria dos consensos não recomenda o rastreamento para RI, nem na população em geral nem nas pacientes com alto risco para desenvolver a Diabetes *mellitus* tipo 2 (BANDEIRA; GRIZ, 2006; KESKIN *et al.*, 2005).

Por conta da indeterminação desses testes em predizer eventos clínicos, foram estabelecidos critérios para definir a síndrome metabólica, que incorporam componentes associados com a resistência à insulina, obesidade central, hipertensão arterial, hiperglicemia de jejum e dislipidemia (BANDEIRA; GRIZ, 2006).

Assim sendo, é mandatário a avaliação do perfil lipídico após o diagnóstico de SOP, utilizando para tal os critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF) revisados no 1º Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica, ocorrido em Berlim (2005), utilizando o rastreamento para a síndrome metabólica, tendo como parâmetros os fatores de risco e os valores de corte descritos a seguir (PEARSON *et al.*, 2003).

**Quadro 1 -**

Fatores de risco	Valor de Corte
Circunferência abdominal em mulheres	≥80 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/Dl
HDL – C	< 50 mg/Dl
Hipertensão Arterial	Sistêmica /≥ 130 mmHg /Diastólica≥ 85 mmHg
Glicemia Jejum	≥ 100 mg/Dl
Insulinemia	140 -199 mg/dL

Mulheres obesas com SOP apresentam maiores níveis de pressão arterial sistólica quando comparadas às magras com SOP, sugerindo que a hipertensão arterial sustentada seja uma seqüela tardia dos efeitos estimulatórios da hiperinsulinemia sobre o sistema nervoso simpático e o músculo liso vascular (GAGLIARDI; TOROS, 2004; ROSS, 1999).

O mecanismo pelo qual a hipertensão ocorre no indivíduo é multifatorial e associado a um distúrbio metabólico crônico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE

HIPERTENSÃO, 2006). Uma das causas mais freqüentes e de maior conhecimento é a associada ao uso do sal. Porém, ainda não é conhecido o mecanismo que rege esta sensibilidade como causa importante de hipertensão arterial. O sistema do óxido nítrico (NO) parece também ter uma participação importante. Existem três isoformas da síntese do NO: neuronal, endotelial e a forma induzível, que é sintetizada de novo, em resposta a um estímulo inflamatório, o que implicará na defesa do organismo (SANTOS, 2001).

Alguns trabalhos têm estabelecido que a produção de NO está diminuída na hipertensão arterial, fato relacionado à resistência à insulina, uma vez que o estímulo de incorporação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo *in vivo* parece ser dependente e a presença da síntese de NO induzível crucial para o desenvolvimento de resistência à insulina (SAN MILLAN *et al.*, 2004).

O papel da hiperinsulinemia na patogênese da hipertensão arterial na síndrome metabólica não tem sido confirmado em alguns estudos, sugerindo que outros fatores, como variabilidade genética, podem ter participação mais importante. Como é o caso dos índios Pima, nativos da América, dentre os quais ocorre alta prevalência de obesidade, diabetes e hiperinsulinemia, porém com reduzida incidência de hipertensão arterial quando comparados a população branca (GAGLIARDI; TOROS, 2004).

O número de pessoas obesas tem crescido em todo o mundo, e esta mudança vem sendo acompanhada de aumento nas doenças metabólicas e cardíacas, dentre outras. A mortalidade é diretamente proporcional ao ganho de peso (BERGMAN; MITTELMAN, 1998).

Um dos conceitos mais revolucionários sobre obesidade central é o de que o tecido adiposo não é um reservatório de gordura como fonte de energia acumulada, porém um órgão extremamente ativo do ponto de vista metabólico e secretório (GAGLIARDI; TOROS, 2004).

Em pacientes com resistência à insulina e hiperglicemia, a relação entre obesidade e hipertensão arterial é mais intensa e freqüente na presença de obesidade abdominal do que na obesidade do tipo feminino, em que o excesso de peso é acumulado nas regiões femurais e glúteas (GAGLIARDI; TOROS, 2004).

A obesidade central é o achado de maior prevalência na síndrome metabólica. A relação entre o excesso de peso e a resistência à insulina é conhecida já há algum tempo, porém não fica muito claro se a resistência à insulina é um fator promotor ou

simplesmente uma conseqüência do ganho de tecido adiposo (GAGLIARDI; TOROS, 2004).

A obesidade está presente em 50% a 60% das pacientes com SOP, porém, na população em geral, essa prevalência é de 30% a 40%.

Devido à resistência à insulina, as portadoras de SOP apresentam um risco de cinco a dez vezes maior de desenvolver diabetes *mellitus*, quando comparadas com mulheres normais da mesma idade e peso; este risco ainda se torna maior quando existe história familiar de diabetes e obesidade (PUDER *et al.*, 2005).

A avaliação do estado nutricional de um jovem geralmente é baseada na análise da composição corporal, através de um método que avalie as reservas energéticas e a massa metabolicamente ativa (PUDER *et al.*, 2005). Há várias técnicas para determinar essa composição corporal, entre elas as medidas antropométricas. A coleta dessas medidas envolve baixo custo operacional e apresenta simplicidade na sua aplicação, dependendo apenas das medidas de massa corporal e estatura (LAATIKAINEN *et al.*, 1983).

Para estimar a composição corporal, várias relações entre estatura e massa corporal têm sido desenvolvidas, como, por exemplo, o índice de Quételet, que preenche o requisito de baixa correlação com a estatura e correlações mais elevadas com a massa corporal e medidas de gordura corporal (GUGELMIN; SANTOS, 2006). O índice de Quételet, também chamado de Índice de massa corporal (IMC), é calculado pela razão entre massa corporal expressa em quilogramas (Kg) e estatura expressa em metros (m) ao quadrado, sendo amplamente empregado em estudos epidemiológicos (ANJOS, 1992).

Embora o IMC não meça a proporção de gordura corporal diretamente e, por sua vez, não defina sua distribuição, estudos realizados em grandes amostras populacionais basicamente européias e norte-americanas, têm revelado alta correlação entre IMC e gordura corporal e, mais importante, aumento do risco de mortalidade associado aos altos valores de IMC (GUGELMIN; SANTOS, 2006).

### **3.14 Dislipidemia em jejum e pós-prandial**

O início do processo metabólico pós-prandial inclui a ingestão, digestão e absorção dos lipídeos (BALLANTYNE *et al.*, 2000).

Cerca de 95% da gordura ingerida está na forma de triglicerídeo (LAATIKAINEN *et al.*, 1983), que são digeridos no estômago e no intestino pelas respectivas enzimas, através das lipases. Esses produtos lipolíticos são solubilizados no fígado pelos ácidos biliares, formando micelas lipídicas absorvidas pelos enterócitos.

Dentro destas células, os ácidos graxos livres e os monoglicerídeos são reesterificados, formando novamente os triglicerídeos que, em nível do complexo de Golgi, formarão grandes moléculas (quilomícrons) através do somatório de apolipoproteínas determinantes de características estruturais e funcionais (MEKKI *et al.*, 1999).

Os quilomícrons, por exocitose, são lançados nos espaços intercelulares e daí ganham a circulação sistêmica, via vasos linfáticos. Seu catabolismo se inicia com a ação da lipase lipoproteína, localizada na superfície das células endoteliais e dependente da presença da ApoC proveniente do HDL circulante (LAATIKAINEN *et al.*, 1983). Um aumento da capacitação hepática de HDL é provável de ocorrer no período pós-prandial (BALLANTYNE *et al.*, 2000), contribuindo para esta diminuição (SPRITZER *et al.*, 2001).

Uma explicação para tal evento seria a transferência de ésteres de colesterol do HDL para as lipoproteínas ricas em triglicerídeos, em troca de ácidos graxos. Esta troca também acontece com a LDL, tornando-a menor, porém, mais densa e, como consequência, mais susceptível ao processo oxidativo e à aterogênese.

Os ésteres de colesterol transferidos para as lipoproteínas ricas em triglicerídeos são resistentes à atividade da lipase e podem impedir ou dificultar a lipólise dessas lipoproteínas, diminuindo sua depuração (SPINEDI *et al.*, 1990). Ao contrário, os ácidos graxos transferidos para HDL e LDL são susceptíveis à lipase, reduzindo o tamanho dessas partículas (SPINEDI *et al.*, 1990).

Esses distúrbios metabólicos são capazes de causar aterosclerose, cuja principal manifestação é a doença arterial coronariana (DAC) (OLIVEIRA *et al.*, 2004; TAPONEN *et al.*, 2004).

De acordo com a apresentação laboratorial, as dislipidemias são classificadas em:

- hipercolesterolemia isolada: (HCI) colesterol total (CT) > 200mg/dL, em geral à custa de aumento de LDL\_colesterol (LDLc) > 100;
- hipertrigliceridemia isolada: (HTGI) elevação isolada das triglicérides (TG) >150, em geral representada por aumento das VLDL-c, ou dos quilomícrons, ou de ambos;
- hiperlipidemia mista: valores aumentados do CT e dos TG;
- HDL\_colesterol (HDL\_c) baixo:< 40mg/dL, isolado ou em associação com aumento de LDL-c ou de TG.

De acordo com a etiologia, as dislipidemias dividem-se em:

- Primária: tem como base alterações genéticas cuja expressão clínica depende, na maioria dos casos, da interpretação com base em fatores ambientais, principalmente alimentares;
- Secundária: conseqüente a outras doenças ou ao uso de medicamentos ou hormônios.

Quanto à dislipidemia primária (DP), sua identificação clínica é facilitada pela classificação em seis fenótipos, com base nas alterações específicas das lipoproteínas plasmáticas (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). Outro ponto importante na identificação da DP é a história familiar de dislipidemia e doença arterial coronariana.

As causas mais comuns de dislipidemia secundária são: dieta rica em caloria, em colesterol e em gordura saturada, excesso de bebidas alcoólicas, diabetes *mellitus*, hipotireoidismo e alguns medicamentos de uso freqüente (diuréticos tiazídicos, betabloqueadores sem atividade simpaticomimética intrínseca e estrogênios). O diagnóstico é determinado pelo perfil lipídico: CT, HDL-c, LDL-c, e TG. Os dados clínicos do paciente são importantes, uma vez que servirão de base para identificar o caráter primário ou secundário da dislipidemia, avaliação do risco e as principais decisões terapêuticas.

A lipemia pós-prandial representa o estado do metabolismo lipídico entre o aumento da ingestão e o período pós-absortivo, quando todos os componentes do transporte de lipídios estão em equilíbrio (EVANS; KHAN; REES, 1999). A hiperlipemia pós-prandial tem sido relacionada com aterosclerose desde os trabalhos iniciais de Moreton, na década de 50, porém, somente com a publicação de Zilversmit, em 1979, este tema passou a ser mais evidenciado (LIMA *et al.*, 2002). Esta publicação dizia que a aterogênese seria um fenômeno pós-prandial relacionado com um atraso na depuração dos remanescentes (LIMA *et al.*, 2002).

Estudos clínicos têm evidenciado a lipemia pós-prandial alterada como fator de risco para aterosclerose (PARKS, 2002).

Já existem evidências sólidas de que a lipemia pós-prandial tardia é um fator de risco independente para a doença arterial coronária (DAC), tornando importante sua avaliação na prevenção desta doença. Nas pacientes portadoras de SOP com resistência à insulina e glicose normal, a lipemia pós-prandial alterada é um marcador de resistência à insulina (BANDEIRA; GRIZ, 2006).

O TG de jejum varia amplamente em até 10% de um dia para o outro e em valores de 60 mg/dL a 160 mg/dL. São considerados normais em indivíduos sadios nos estudos já realizados de lipemia pós-prandial utilizando uma refeição teste, representada por um terço de ingestão diária de energia do paciente e com 30% de gordura, eleva o TG pós-prandial para 150 mg/dL a 180 mg/dL três horas após. Os pacientes com hipertrigliceridemia (TG de jejum > 200 mg/dL) podem apresentar resposta pós-prandial de picos de 350 mg/dL - 400 mg/dL três a quatro horas mais tarde após o teste (PARKS, 2002).

Estudos relacionados à lipemia pós-prandial geralmente são realizados após uma refeição teste que varia entre 50 g a 100 g de gordura (PARKS, 2002) e os lipídeos são dosados três a cinco horas pós-refeição (LIMA *et al.*, 2002). Entretanto, outros trabalhos estão sendo realizados, com refeição teste mista (gordura e carboidrato) e maior período de tempo de análise. Em 2004, foi publicado um estudo com diabéticos e não diabéticos, no qual se utilizou uma refeição mista teste com gordura e carboidrato. As dosagens dos lipídios foram realizadas nos horários de duas, quatro, seis e oito (BIRDSALL; FARGUHAR; WHITE, 1997) horas após a refeição, observando-se que, nos

diabéticos, o pico de TG aconteceu seis horas pós-refeição e, nos não diabéticos, quatro horas, mantendo-se até as seis horas (MOHANLAL; HOLMAN, 2004).

### **3.15 Fatores de risco cardiovasculares e SOP**

Alterações assintomáticas da função cardíaca do tipo hipertrofia do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica também têm sido observadas em jovens com SOP, muito antes do aparecimento da hipertensão ou do aumento da espessura da íntima-média da carótida, em decorrência da ação mitogênica da insulina (ORION *et al.*, 2004).

O risco relativo calculado para doença coronariana associado à SOP é de 7,4 (DAHLGREN *et al.*, 1992; LEGRO; KUNSELMAN; DUNAIF, 2001). A avaliação cineangiocoronariográfica realizada em mulheres com menos de 60 anos, revelou que 42% delas apresentavam SOP, além de doença arterial coronariana extensa, com maior número de estenose arterial, quando comparadas com mulheres com ovários normais (BIRDSALL; FARGUHAR; WHITE, 1997). Orion *et al.* (2004) relatam que a prevalência de doença coronariana entre 319 pacientes com SOP, avaliadas 31 anos após o diagnóstico, não foi significativamente maior que a observada em 1.060 controles pareados para a idade (4,7% contra 4%), porém houve aumento significativo de ocorrência de doenças cerebrovasculares, assim como de DM2, o que elimina o efeito protetor do sexo feminino sobre o risco cardiovascular em mulheres na pré-menopausa.

Assim sendo, as evidências que sugerem maior incidência de doenças coronarianas nas portadoras de SOP ainda hoje são conflitantes. Isso porque há heterogeneidade do critério diagnóstico utilizado nos diversos estudos ao tamanho da amostra, ao período (LEGRO; KUNSELMAN; DUNAIF, 2001) e entre o início da aterosclerose e o primeiro evento cardiovascular.

Pode-se dizer que, embora a SOP possa afetar de maneira contrária ao perfil cardiovascular, com desenvolvimento de aterosclerose subclínica, os dados sugestivos da maior incidência de eventos por mortalidade associada a essas doenças na SOP, em idade reprodutiva ainda são limitadas, porque as doenças cardiovasculares acontecem predominantemente após a menopausa (AZZIZ *et al.*, 2005).

### **3.16 Inflamação disfunção endotelial e aterosclerose**

A disfunção endotelial, o estresse e a inflamação vascular desempenham importante papel no desenvolvimento da aterosclerose e aumento do risco cardiovascular (MORENO; FUSTER, 2004).

O endotélio está contido na parede vascular e, hoje em dia, é considerado um verdadeiro órgão, com múltiplas funções endócrinas e metabólicas, exercendo importantes papéis na ocorrência de eventos fisiológicos e fisiopatológicos. Em relação aos eventos fisiológicos, sua importância está relacionada ao controle do tônus vascular e ao combate à inflamação, através do controle de adesão das moléculas no crescimento da parede vascular, da permeabilidade e da agregação plaquetária (CARVALHO; NIGRO; LEMOS, 2001). A manutenção dessa homeostase se deve aos mediadores produzidos e liberados pelas células endoteliais, como o óxido nítrico (NO), que tem como papel o controle do tônus vascular na regulação do espessamento da parede vascular, através da endotelina-1, que é considerada o mais potente vasoconstritor endógeno, e a angiotensina II, que, ao estimular os receptores angiotensina I (AT1) promove vasoconstrição e estimula a mitogênese; conseqüentemente, ocorre a proliferação das células musculares lisas dos vasos (POLLMAN *et al.*, 1996).

Quanto aos eventos fisiopatológicos do endotélio, sua disfunção acarreta num desequilíbrio da relação entre a produção e a liberação de fatores vasodilatadores e vasoconstritores; aumenta a permeabilidade na parede vascular, promovendo edema subendotelial; intensifica os processos que levam à aderência dos leucócitos na parede dos vasos e promove maior proliferação e migração de células lisas.

Quando ativado por doenças inflamatórias agudas ou crônicas, ocorre migração dos leucócitos circulantes e uma maior adesão à parede vascular na superfície celular da camada íntima. Do mesmo modo, a homeostase endotelial pode ser comprometida também pelos mediadores inflamatórios, como as citocinas e os agentes oxidantes, que aumentam a permeabilidade endotelial às macromoléculas, contribuindo para a proliferação do músculo liso e formação da matriz extracelular (BERGMAN; MITTELMAN, 1998).

A Proteína C-reativa (PCR) tem sido utilizada como um marcador de fase aguda em processos inflamatórios e infecciosos, sendo que, através de métodos rotineiros

de análise laboratorial, seus limites mínimos para detecção no sangue situam-se entre 4 e 5 mg/L. Quando dosada através de melhores técnicas, como imunoturbidimetria, nefelometria e Elisa de alta sensibilidade, é possível detectar níveis de até 0,007mg/L (RIDKER *et al.*, 2000).

A presença de níveis séricos elevados de PCR é um marcador clínico importante de inflamação em geral (DEODHAR, 1989), enquanto a elevação de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us) constitui um marcador importante e independente de inflamação vascular que, futuramente, será a chave para detectar desenvolvimento da doença aterosclerótica (ROSS, 1999).

Atualmente, mais de 20 estudos epidemiológicos prospectivos demonstram que a PCR-us é um fator de risco independente para futuros eventos cardiovasculares (KOENIG *et al.*, 2004; PEARSON *et al.*, 2003). Tais evidências permitiram que a PCR-us fosse adicionada aos já tradicionais fatores de risco estabelecidos pelos escores de Framingham.

O estudo de Framingham (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972), realizado no período de 1954 a 1958, utilizando 2.420 mulheres e 1.934 homens, com idade entre 34 anos e 68 anos, procurou relacionar os efeitos de algumas medidas antropométricas com doenças cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 2000). Dobras cutâneas, circunferência, peso e estatura foram coletados. Foi constatando que as dobras cutâneas são um excelente preditor para a incidência das doenças coronárias em mulheres abaixo de 50 anos de idade e homens entre 50 e 59 anos de idade. A circunferência da cintura e as quatro dobras cutâneas foram mais relacionadas para a predição de doenças das coronárias em homens do que em mulheres e em jovens do que em velhos. Alguns trabalhos demonstram ainda resultados positivos entre os níveis de PCR-us e risco aumentado de eventos cardiovasculares nas pacientes obesas com SOP e as não obesas com SOP, quando comparadas e pareadas para o peso (HERMAN; PREWITT; CULLINAN, 1996; KAHSAR-MILLER *et al.*, 2001).

Em janeiro de 2003, o *Center for Disease Control and Prevention/American Heart Association* (CDC/AHA), com base em diversos trabalhos, estabeleceu que níveis de PCR-us menores que 1 mg/L, entre 1 mg/L e 3 mg/L e maiores que 3 mg/L correspondem a baixo, moderado e elevado risco para eventos cardiovasculares, respectivamente (PEARSON *et al.*, 2003).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia, em sua publicação da Diretriz de Prevenção da Aterosclerose, também incluiu a dosagem de PCR-us na estratificação de risco para eventos coronarianos (CARDIOLOGIA SBD, 2001). A hipótese de que valores muito baixos de PCR-us (inferiores a 0,5 mg/L) podem representar um fator de proteção contra eventos coronarianos agudos, enquanto valores muito altos (acima de 10 mg/L) podem interferir nos processos de desenvolvimento da aterosclerose e de trombose aguda levou alguns autores a estratificarem pacientes, conforme os níveis de PCR-us, em categorias:

- 1- <0,5 mg/L;
- 2- 0,5 mg/L a < 1 mg/L;
- 3- 1 mg/L a 3 mg/L;
- 4- 3 mg/L a < 10 mg/L;
- 5- > 10 mg/L. (29, 63).

Níveis de PCR maiores que 5 mg/dL (indicativos de alto risco cardiovascular) são observados em 37% das pacientes com SOP e em apenas 10% das não SOP (MICHELMORE *et al.*, 1999).

A PCR-us pode também estar diretamente envolvida no processo aterogênico (promoção da disfunção endotelial, aumento da síntese de moléculas de adesão solúveis e de secreção de proteínas quimiotóxicas dos monócitos) (KAHSAR-MILLER *et al.*, 2001; MICHELMORE *et al.*, 1999).

Quarenta e cinco por cento das pacientes com SOP, classificadas como anovulatórias, e 35% daquelas com SOP ovulatória apresentam dislipidemia, aumento de PCR ou aumento de homocisteína, diferente das mulheres com hirsutismo idiopático e as do grupo controle, nas quais a prevalência é de 10% (SAN MILLAN *et al.*, 2004). Diminuição da atividade fibrinolítica e aumento dos níveis do plasminogênio (PAI) também têm sido relatados na SOP (SAN MILLAN *et al.*, 2004).

A aterosclerose é uma condição patológica de evolução dinâmica, de origem multifatorial e desenvolve-se a partir de um processo de reparação tecidual como consequência de um dano endotelial. A inflamação da parede vascular, que por sua vez

provoca um quadro de disfunção endotelial, tem sido considerada como a etapa inicial e fundamental no processo de desenvolvimento da aterosclerose (ROSS, 1999).

Dentre as causas que podem levar à disfunção endotelial, estão: níveis elevados de LDL modificados, radicais livres formados no tabagismo, na hipertensão arterial e diabetes *mellitus*, alterações genéticas, elevados níveis de homocisteína plasmática, microorganismo infeccioso como o vírus do Herpes ou *Chlamydia pneumoniae* e outros fatores.

A disfunção endotelial resultante das diversas agressões citadas acima, acarreta respostas compensatórias que alteram as propriedades homeostáticas normais do endotélio, alterando sua adesividade aos leucócitos e às plaquetas, modificando suas propriedades anticoagulantes para pró-coagulantes ocorrendo com isso a manifestação das moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento.

Essa resposta inflamatória tem como objetivo neutralizar os agentes agressores, porém quando isto não ocorre, continua a exposição do endotélio vascular aos fatores de risco, induzindo a uma disfunção endotelial permanente e daí ocorre o estágio evolutivo da placa aterosclerótica e se agrava pela inflamação, aumentando a trombogenicidade, tornando-se um preditor independente de eventos cardiovasculares.

Em mulheres jovens com SOP, tem sido observada uma diminuição da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial, cuja resposta é vista através da hiperemia da mão, de forma independente da presença de obesidade (MEYER; MCGRATH; TEEDE, 2005). Essa disfunção endotelial demonstrada na artéria braquial reflete sua presença na circulação coronária e é um preditor independente de eventos cardiovasculares. Correlaciona-se significativamente com a resistência à insulina presente nas portadoras de SOP, contribui para a diminuição da complacência arterial (hiperplasia do músculo liso vascular, com maior velocidade da onda de pulso na artéria braquial) e ambas as alterações precedem a instalação da hipertensão arterial (BERGMAN; MITTELMAN, 1998).

Uma contribuição importante para o estudo da hipertensão foi dada pela *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) (WATTS *et al.*, 2004), observando que a pressão arterial está diretamente relacionada à resistência à insulina e à concentração plasmática de insulina.

No entanto a SOP apresenta-se, na maioria das vezes, em um grupo maior de mulheres jovens com risco para desenvolver doenças cardiovasculares, uma vez que a

resistência à insulina é o elo entre SOP e a síndrome metabólica (SM), levando para essas pacientes condições de risco cardiovascular aumentado. Por isso, medidas cardioprotetoras devem ser adotadas para melhorar a função endotelial, incluindo dieta, prática de exercício físico, abandono do fumo, controle da PA, uso de baixas doses de aspirinas, de estatina e principalmente de agentes sensibilizadores da ação da insulina (TAPONEN *et al.*, 2004).

## **4. SUJEITOS E MÉTODOS**

### **4.1 *Desenho do estudo***

Trata-se de um estudo de corte transversal, o qual, segundo Pereira (2000), é uma pesquisa em que a relação exposição-doença é examinada em uma dada população, e em um particular momento.

Dentre as vantagens do corte transversal pode-se mencionar o menor período de tempo de execução, que se adapta a esta pesquisa, por se tratar de uma dissertação de Mestrado com período definido para sua conclusão.

### **4.2 *Local do estudo***

O estudo foi realizado no Ambulatório de Ginecologia do Centro de Oncologia (CEON) do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) da Universidade de Pernambuco (UPE), no período de março a setembro de 2006.

### **4.3 *Amostra***

A amostra foi composta por:

1. Adolescentes e adultas jovens assintomáticas, recrutadas nas Faculdades de Enfermagens da FENSG/UPE e da Fundação de Ensino Superior de Olinda. (FUNESO) e no Curso Técnico de Enfermagem da FENSG/UPE;

2. Adolescentes e adultas jovens portadoras de SOP, registradas no Ambulatório de Ginecologia do CEON/HUOC, e alunas das Faculdades de Enfermagem da FENSG/UPE e da FUNESO.

A faixa etária das portadoras de SOP variou entre 12 e 24 anos e a das N/SOP, entre 18 e 24 anos.

Todas as adolescentes e jovens adultas portadoras de SOP foram selecionadas no Ambulatório de Ginecologia e convidadas a participar da pesquisa, através de uma carta (Apêndice 1). As que compareceram, receberam explicações sobre a pesquisa, os procedimentos do estudo, os riscos, os critérios de inclusão e os de exclusão. As adolescentes assintomáticas foram convidadas em sala de aula, sendo-lhes explicado os critérios utilizados, a importância da pesquisa e as condições para ser voluntária. As que concordaram passaram para a segunda etapa, a realização da anamnese, seguida do exame físico, tanto para as participantes do grupo controle como do grupo das portadoras de SOP.

Todas as adolescentes e jovens adultas que atendiam aos critérios selecionados e aceitaram participar voluntariamente, independente do diagnóstico de SOP, receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2) para ler, junto com os pais e responsáveis, e, quando concordaram, assinaram o mesmo.

#### **4.4 Critérios de inclusão das portadoras de síndrome dos ovários policísticos.**

- ❖ Ser portadora de SOP, segundo o critério de *Rotterdam-2003* utilizado;
- ❖ Estar na faixa etária entre 12 e 24 anos (adolescentes e jovens adultas);
- ❖ Presença de distúrbio menstrual.

#### **4.5 Critérios de exclusão das portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos.**

- ❖ Fazer uso de medicação que altere o metabolismo dos lipídios.
- ❖ Grávidez.
- ❖ Fazer uso de anovulatório nos últimos seis meses.

#### **4.6 Critérios de inclusão de adolescentes e jovens adultas saudáveis**

- ❖ Ser saudável
- ❖ Estar na faixa etária entre 18 e 24 anos (adolescentes e jovens adultas).

#### **4.7 Critérios de exclusão de adolescentes e jovens adultas saudáveis**

- ❖ Fazer uso de medicação que altere o metabolismo dos lipídios;
- ❖ Gravidez;
- ❖ Apresentar distúrbios menstruais do tipo oligomenorréia ou amenorréia secundária;
- ❖ Fazer uso de anovulatório nos últimos meses.

O grupo sem diagnóstico de SOP foi inicialmente composto por 20 participantes. Após o exame médico e o ultra-som, foi excluída uma participante, que passou para o grupo das portadoras de SOP. Assim, o grupo N/SOP foi composto por 19 participantes.

As portadoras de SOP corresponderam a 22 pacientes, porém houve uma exclusão, devido ao aumento do triglicérideo em uma jovem impossibilitando o cálculo do HDL nem do VLDL. Assim, o total de participantes do grupo SOP foi 21 participantes.

## **4.8 Variáveis estudadas**

### **4.8.1 Idade**

A idade variou de 12 a 24 anos, tendo como referência para a comprovação, a expressão verbal da paciente e o documento de identidade que era exigido na hora do cadastro ambulatorial do CEON/HUOC/UPE.

### **4.8.2 Índice de massa corporal**

Obtido através da razão entre o peso (P) de cada participante, em kg, e a altura, (A) medida em duas aferições, cada uma, para se obter a média aritmética. O IMC foi obtido dividindo-se o peso em quilogramas, pela altura, em metros, elevados ao quadrado. O valor considerado normal foi 19 kg/m<sup>2</sup> a 22 kg/m<sup>2</sup> (BERGMAN; MITTLELMAN, 1998).

$$\text{IMC} = P/A^2 \text{ (BERGMAN; MITTLELMAN, 1998).}$$

### **4.8.3 Circunferência abdominal**

Foram aferidas duas vezes, com fita métrica, da seguinte forma: medir a metade da distância entre a face inferior da última costela e a porção superior da crista ilíaca fez-se a média aritmética das duas aferições, sendo considerado normal, na mulher, até  $\leq 80$  cm.

### **4.8.4 Pressão arterial (PA)**

Foi aferida com a paciente sentada, obedecendo aos critérios técnicos da V Diretriz Brasileira de Hipertensão, da Sociedade Brasileira de Hipertensão, Cardiologia e

Nefrologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2006), sendo considerado normal  $\leq 120$  mmHg sistólica e  $\leq 85$  mmHg diastólica (KESKIN *et al.*, 2005).

#### 4.8.5 Avaliação laboratorial

A amostra de sangue foi coletada e os exames realizados no Laboratório Central do HUOC /UPE foram: glicose, leucograma, PCR-us, colesterol total, (CT) colesterol HDL, colesterol LDL, VLDL, triglicérido e insulina.

O material para exame foi colhido com as adolescentes e adultas jovens em jejum de 12 horas (basal). Em seguida as pacientes fizeram uma refeição teste de 160 mL, composta de 50 g de carboidrato e 50 g de gordura. Após a ingestão da dieta, era colhido material para realizar os mesmos exames, com intervalos de 3 horas e 5 horas. Durante o intervalo, as participantes permaneciam no laboratório, até a última coleta, sendo-lhes permitida apenas as ingestões de água.

As amostras de sangue foram colhidas em tubos *Vacuntainer*, tanto para leucograma (5 mL) como para exames bioquímicos (5 mL), por punção venosa, nos três horários.

O leucograma foi realizado pelo sistema automatizado XP 1800, modelo *Sysnex*, da Roche. Após a retração do coágulo, as amostras para dosagens bioquímicas eram centrifugadas por 10 min a 3.500 rpm e enviadas ao setor de bioquímica na forma de soro, para serem utilizadas para dosagem de CT, VLDL, HDL, TG, PCR-us e insulina. O perfil lipídico foi obtido utilizando os kits de automação Roche e Hitachi, no aparelho *Cobas Minas Plus* da Roche. Os valores de LDL e VLDL foram calculados pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972):  $LDL = CT - (HDL + TG/5)$ , em que  $TG/5 = VLDL-c$ , que é exata para amostra cujo TG não ultrapasse 400 mg/dL (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

A dosagem de PCR-us também foi feita através de kits da Roche. A técnica baseia-se no fato de a PCR sérica provocar uma aglutinação das partículas de látex cobertas com anticorpos anti-PCR humana. A aglutinação é proporcional à concentração de PCR e é quantificada por turbidimetria. Valores de referência vão de 0,4 mg/L a 5 mg/L (PRICE *et al.*, 1987).

A dosagem de insulina foi realizada pelo método de eletroquimioluminescência automação - *Elecsfys*, 20-10da Roche.

A dosagem da glicose foi realizada pelo Kit Cobas integra glicose HK liquid, Roche. <sup>diag®nóstico</sup>.

#### **4.9 Refeição teste**

A refeição utilizada foi uma dieta mista composta por gordura e carboidrato, elaborada por uma nutricionista, utilizando 50 g de gordura e 50 g de carboidrato. A composição desta refeição foi calculada de acordo com os teores calóricos de gordura e carboidrato existentes na embalagem de cada produto, sendo pesados em balança de precisão da marca *Mallory Precisa*.

A composição da refeição individualizada para todos os participantes está expressa no Anexo 2.

#### **4.10 Instrumento de coleta**

O instrumento utilizado foi uma ficha de consulta, (Apêndice 3), na qual foram anotadas as variáveis do estudo; as participantes foram selecionadas pela pesquisadora, juntamente com a Dr<sup>a</sup>. Eugênia Albuquerque, ginecologista do ambulatório do CEON/HUOC e entrevistadas pelas estudantes de enfermagem do 6º Período da FENSG/UPE, também acompanhadas pela pesquisadora no mesmo ambulatório, na segunda feira e quinta feira à tarde, sendo preenchidos os dados das pacientes na ficha de consulta e aferidos os dados antropométricos de cada uma. Em seguida, as pacientes eram orientadas para comparecerem na segunda feira pela manhã, em jejum de 12 horas, para a realização da coleta de sangue, no Ambulatório Central do HUOC.

### **4.11 Análise estatística**

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas e percentuais uni e bivariadas (Técnicas de estatística descritiva) e utilizados os testes estatísticos *t-Student*, com variâncias iguais ou desiguais e Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher, quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas. Ressalta-se que a verificação da hipótese de igualdade de variância foi realizada através do teste F para a finalidade específica.

Os dados foram digitados na planilha Excel e o software estatístico utilizado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi o SAS (*Statistical Analysis System*) na versão 8.0. O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%.

### **4.12 Procedimentos éticos**

O projeto de pesquisa foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros / CISAM da Universidade de Pernambuco /UPE, tendo sido aprovado na reunião realizada em 07 de fevereiro de 2006, conforme normas para pesquisa envolvendo seres humanos, Resolução 196/96 (Anexo 1).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 *Caracterização dos pacientes pesquisados quanto a idade, IMC, circunferência abdominal e pressão arterial*

Foram estudadas, no total, 40 jovens, sendo 21 portadoras de SOP e 19 não portadoras (N/SOP).

Verifica-se na tabela 1 que a média de idade, para as portadoras de SOP, foi  $20,71 \pm 3,58$ , variando de 12 a 24 anos e, para as N/ SOP, de  $21,84 \pm 1,98$  variando de 18 a 24 anos. Fica evidente que a média de idade foi um pouco mais elevada entre os N/SOP, sem diferença estatística significativa entre os dois grupos ( $p^{(2)} = 0,22$ ).

Em relação à menarca, a média de idade para as SOP, foi de  $11,90 \pm 1,55$ , quase um ano a menos do que as N/SOP; entretanto, isto não constituiu uma diferença estatística significativa.

A média do IMC, encontrado no grupo de SOP foi de  $23,05 \pm 5,18 \text{ Kg/m}^2$  e, nas N/SOP, de  $19,57 \pm 2,42 \text{ Kg/m}^2$ , o que levou a apresentar uma diferença estatística significativa ( $p^{(2)} = 0,0098$ ).

Em relação à circunferência abdominal, foi encontrada uma média, para as portadoras de SOP, de  $79,48 \pm 11,89 \text{ cm}$ , enquanto nas N/SOP foi de  $72,47 \pm 4,59 \text{ cm}$ , o que levou a um resultado de diferença estatística significativa ( $p^{(2)} = 0,0189$ ).

A média da pressão arterial sistólica (PAS) encontrada no grupo das SOP foi de  $105,71 \pm 16,90 \text{ mmHg}$  e, nas N/SOP, de  $101,58 \pm 10,68 \text{ mmHg}$ , não sendo observada diferença estatística ( $p^{(3)} = 0,3667$ ).

A média da pressão arterial diastólica (PAD), encontrada no grupo das SOP foi de  $66,67 \pm 11,44 \text{ mmHg}$  e, nas N/SOP de  $65,79 \pm 10,71 \text{ mmHg}$ , não sendo observada diferença estatística significativa ( $p^{(3)} = 0,8042$ ).

**Tabela 1 -- Média e desvio padrão das variáveis: idade, idade da primeira menarca, IMC, circunferência abdominal, PAS e PAD segundo o grupo. Hospital Universitário Oswaldo Cruz, março a setembro / 2006**

Variável	Grupo		Grupo total Média ± DP	Valor de p
	NSOP (n = 19) Média ± DP <sup>(1)</sup>	SOP (n =21) Média ± DP		
• Idade	21,84 ± 1,98 (18 - 24)	20,71 ± 3,58 (12 a 24)	21,55 ± 2,95 (12 - 24)	p <sup>(2)</sup> = 0,2211
• Idade da primeira menstruação	12,84 ± 3,02 (10 - 24)	11,90 ± 1,55 (9 - 15)	12,35 ± 2,38 (9 - 24)	p <sup>(2)</sup> = 0,2351
• IMC	19,57 ± 2,42 (15,91 - 26,56)	23,05 ± 5,18 (16,09 - 32,82)	21,40 ± 4,42 (15,91 - 32,82)	p <sup>(2)</sup> = 0,0098*
• Circunferência abdominal	72,47 ± 4,59 (63,00 - 78,00)	79,48 ± 11,89 (60,00 - 99,00)	76,15 ± 9,73 (60,00 - 99,00)	p <sup>(2)</sup> = 0,0189*
• PAS (pressão arterial sistólica)	101,58 ± 10,68 (90 - 120)	105,71 ± 16,90 (80 - 130)	103,75 ± 14,27 (80 - 130)	p <sup>(3)</sup> = 0,3667
• PAD (pressão arterial diastólica)	65,79 ± 10,71 (40 - 80)	66,67 ± 11,44 (40 - 90)	66,25 ± 10,96 (40 - 90)	p <sup>(3)</sup> = 0,8042

(\*) – Diferença significativa a 5,0%.

(1) - DP – Desvio padrão

(2) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

(3) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

## **5.2 Caracterização do perfil lipídico e marcadores basais da amostra nos grupos SOP e N/SOP**

Em relação aos achados apresentados na Tabela 2, relativo à análise do perfil lipídico e marcadores inflamatórios de jejum (basais), tanto das portadoras de SOP como das N/SOP, vale esclarecer que, ao serem analisadas, não foi encontrada diferença estatística significativa.

**Tabela 2- – Média e desvio padrão das variáveis: colesterol total, LDLHDL, triglicerídeos, contagem de leucócitos, dosagem da PCR-us, glicose, insulina e Homa em jejum segundo o grupo. Hospital Universitário Oswaldo Cruz, março a setembro / 2006**

Variável	Grupo		Grupo total Média ± DP	Valor de p
	NSOP (n = 19) Média ± DP <sup>(1)</sup>	SOP (n = 21) Média ± DP		
• Colesterol total	158,89 ± 22,74 (114 – 205)	154,33 ± 20,52 (122 – 184)	156,50 ± 21,45 (114 – 205)	P <sup>(2)</sup> = 0,5088
• LDL	87,26 ± 19,41 (57 – 128)	89,19 ± 16,90 (56 – 118)	88,28 ± 17,92 (56 – 128)	P <sup>(2)</sup> = 0,7389
• HDL	57,98 ± 12,25 (38 – 76,10)	50,53 ± 13,20 (31,50 – 79,40)	54,07 ± 13,15 (31,50 – 79,40)	P <sup>(2)</sup> = 0,0732
• Triglicerídeos	68,89 ± 23,81 (37 – 123)	73,57 ± 27,31 (28 – 124)	71,35 ± 25,49 (28 – 124)	P <sup>(2)</sup> = 0,5690
• Contagem de leucócitos	6724,21 ± 1925,74 (3970 – 9950)	6982,86 ± 2097,87 (3680 – 11790)	6860,00 ± 1996,41 (3680 – 11790)	P <sup>(2)</sup> = 0,6879
• Dosagem da h-PCR em jejum	1,08 ± 0,91 (0,16 – 3,06)	1,44 ± 1,79 (0,25 – 6,97)	1,27 ± 1,44 (0,16 – 6,97)	P <sup>(3)</sup> = 0,4302
• Glicose em jejum	76,58 ± 7,49 (0,62 – 91,00)	79,76 ± 9,04 (65,00 – 108,00)	78,25 ± 8,39 (62,00 – 108,00)	P <sup>(2)</sup> = 0,2356
• Insulina em jejum	8,02 ± 5,26 (2,92 – 23,28)	8,58 ± 4,31 (2,04 – 14,69)	8,31 ± 4,73 (2,04 – 23,28)	P <sup>(2)</sup> = 0,7133
• HOMA	1,48 ± 0,90 (0,53 – 4,14)	1,69 ± 0,86 (0,39 – 3,18)	1,59 ± 0,87 (0,39 – 4,14)	P <sup>(2)</sup> = 0,4614

(1) - DP – Desvio padrão

(2) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(3) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

### **5.3 Caracterização do perfil pós-prandial, após ingestão da dieta segundo os grupos e o tempo da coleta**

A avaliação dos percentís lipídicos e dos marcadores inflamatórios pós-prandiais expressos na Tabela 3, na 3ª e 5ª hora, evidenciou uma diferença no colesterol total no valor de p entre o valor basal e o encontrado após 5 horas, através do teste t-Student pareado,  $p^{(4)} < 0,001$ , para o grupo das SPOC.

No LDL-colesterol, observou-se diferença na 3ª hora pós-prandial em relação ao basal, no teste t-Student pareado, tanto para as SOP como para as N/SPOC, com p foi significativo  $p^{(4)} = 0,003$  e  $p^{(4)} < 0,001$ , respectivamente.

O HDL apresentou uma diferença apenas entre o valor basal e o correspondente à 5ª hora, somente no grupo das SOP,  $p^{(4)} = 0,010$ .

No que concerne aos triglicerídeos, foi constatada diferença quando avaliados na 3ª hora, em relação aos valores basais de ambos os grupos, no teste *t-Student* pareado;  $p^{(4)} < 0,001$ .

Quanto à contagem de leucócitos, houve diferenças significantes tanto nos valores de p, entre basal e 3 horas e basal e 5 horas, para ambos os grupos;  $p^{(4)} < 0,001^*$ .

A avaliação da PCR-us e glicose no teste *t-Student* pareado não evidenciou diferença significativa nos grupos, entre os valores basal de 3 horas e basal de cinco horas.

Já em relação à insulina, os valores entre o basal e três horas foram significativos em ambos os grupos, como também para o grupo total;  $p^{(4)} < 0,001$ , no teste *t-Student* pareado.

**Tabela 3 - Média e desvio padrão das variáveis: colesterol total, LDL HDL, triglicerídeos, contagem de leucócitos e dosagem da PCR-us em jejum segundo o grupo e o tempo da coleta.**

**Hospital Universitário Oswaldo Cruz, março a setembro / 2006,**

Variável	Tempo da Coleta	Grupo		Grupo total Média ± DP	Valor de p
		NSOP (n = 19) Média ± DP <sup>(1)</sup>	SOP (n = 21) Média ± DP		
• <b>Colesterol total</b>	Basal	158,89 ± 22,74	154,33 ± 20,52	156,50 ± 21,45	p <sup>(2)</sup> = 0,5088
	3h	159,37 ± 22,26	155,57 ± 19,52	157,38 ± 20,69	p <sup>(2)</sup> = 0,5689
	5h	159,32 ± 23,53	160,29 ± 20,73	159,83 ± 21,82	p <sup>(2)</sup> = 0,8905
Valor de p entre basal e 3 h		p <sup>(4)</sup> = 0,693	p <sup>(4)</sup> = 0,336	P <sup>(4)</sup> = 0,314	
Valor de p entre basal e 5 h		p <sup>(4)</sup> = 0,906	p <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	P <sup>(4)</sup> = 0,074	
• <b>LDL</b>	Basal	87,26 ± 19,41	89,19 ± 16,90	88,28 ± 17,92	p <sup>(2)</sup> = 0,7389
	3h	79,68 ± 19,85	85,38 ± 16,08	82,68 ± 17,96	p <sup>(2)</sup> = 0,3229
	5h	86,68 ± 20,59	90,10 ± 18,17	88,48 ± 19,18	p <sup>(2)</sup> = 0,5811
Valor de p entre basal e 3 h		p <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	p <sup>(4)</sup> = <b>0,003*</b>	P <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	
Valor de p entre basal e 5 h		p <sup>(4)</sup> = 0,787	p <sup>(4)</sup> = 0,590	P <sup>(4)</sup> = 0,887	
• <b>HDL</b>	Basal	57,98 ± 12,25	50,53 ± 13,20	54,07 ± 13,15	p <sup>(2)</sup> = <b>0,0732</b>
	3h	58,07 ± 12,35	50,92 ± 13,70	54,32 ± 13,41	p <sup>(2)</sup> = <b>0,0924</b>
	5h	58,16 ± 12,40	53,48 ± 15,95	55,70 ± 14,39	p <sup>(2)</sup> = 0,3103
Valor de p entre basal e 3 h		p <sup>(4)</sup> = 0,872	p <sup>(4)</sup> = 0,562	P <sup>(4)</sup> = 0,571	
Valor de p entre basal e 5 h		p <sup>(4)</sup> = 0,894	p <sup>(4)</sup> = <b>0,010*</b>	P <sup>(4)</sup> = 0,062	
• <b>triglicerídeos</b>	Basal	68,89 ± 23,81	73,57 ± 27,31	71,35 ± 25,49	p <sup>(2)</sup> = 0,5690
	3h	108,42 ± 36,94	102,38 ± 45,83	105,25 ± 41,43	p <sup>(2)</sup> = 0,6511
	5h	77,26 ± 32,91	82,76 ± 42,86	80,15 ± 38,07	p <sup>(2)</sup> = 0,6542
Valor de p entre basal e 3 h		p <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	p <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	P <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	
Valor de p entre basal e 5 h		p <sup>(4)</sup> = 0,255	p <sup>(4)</sup> = <b>0,089</b>	P <sup>(4)</sup> = 0,046*	
• <b>Contagem de leucócitos</b>	Basal	6724,21 ± 1925,74	6982,86 ± 2097,87	6860,00 ± 1996,41	p <sup>(2)</sup> = 0,6879
	3h	7593,68 ± 2237,67	7583,33 ± 1849,43	7588,25 ± 2016,20	p <sup>(2)</sup> = 0,9873
	5h	8826,32 ± 2197,75	8224,76 ± 2206,65	8510,50 ± 2195,20	p <sup>(2)</sup> = 0,3983
Valor de p entre basal e 3 h		p <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	p <sup>(4)</sup> = <b>0,012*</b>	P <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	
Valor de p entre basal e 5 h		p <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	p <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	P <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	
• <b>Dosagem da hs-PCR em jejum</b>	Basal	1,08 ± 0,91	1,44 ± 1,79	1,27 ± 1,44	p <sup>(3)</sup> = 0,4302
	3h	1,06 ± 0,85	1,70 ± 2,05	1,40 ± 1,61	p <sup>(3)</sup> = 0,1952
	5h	1,08 ± 0,86	1,58 ± 1,74	1,34 ± 1,40	p <sup>(3)</sup> = 0,2529
Valor de p entre basal e 3 h		p <sup>(4)</sup> = 0,662	p <sup>(4)</sup> = 0,202	P <sup>(4)</sup> = 0,257	
Valor de p entre basal e 5 h		p <sup>(4)</sup> = 0,989	p <sup>(4)</sup> = 0,506	P <sup>(4)</sup> = 0,513	
• <b>Glicose</b>	Basal	76,58 ± 7,49	79,76 ± 9,04	78,25 ± 8,39	p <sup>(2)</sup> = 0,2356
	3h	79,74 ± 7,53	81,48 ± 6,55	80,65 ± 7,00	p <sup>(2)</sup> = 0,4395
	5h	77,11 ± 5,81	77,00 ± 6,11	77,05 ± 5,89	p <sup>(2)</sup> = 0,9559
Valor de p entre basal e 3 h		p <sup>(4)</sup> = 0,130	p <sup>(4)</sup> = 0,347	P <sup>(4)</sup> = <b>0,076</b>	
Valor de p entre basal e 5 h		p <sup>(4)</sup> = 0,766	p <sup>(4)</sup> = 0,123	P <sup>(4)</sup> = 0,338	
• <b>Insulina</b>	Basal	8,02 ± 5,26	8,58 ± 4,31	8,31 ± 4,73	p <sup>(2)</sup> = 0,7133
	3h	15,10 ± 10,47	15,48 ± 10,66	15,30 ± 10,44	p <sup>(2)</sup> = 0,9096
	5h	7,29 ± 5,30	9,94 ± 8,47	8,68 ± 7,18	p <sup>(2)</sup> = 0,2489
Valor de p entre basal e 3 h		p <sup>(4)</sup> = <b>0,014*</b>	p <sup>(4)</sup> = <b>0,012*</b>	P <sup>(4)</sup> < <b>0,001*</b>	
Valor de p entre basal e 5 h		p <sup>(4)</sup> = 0,541	p <sup>(4)</sup> = 0,382	P <sup>(4)</sup> = 0,709	

(1) - DP – Desvio padrão

(2) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(3) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

(4) – Através do teste t-Student pareado.

## 5.4 Caracterização da avaliação clínica dos grupos SOP e N/SOP

Na Tabela 4, foi constatado uma diferença significativa na avaliação clínica em relação a hirsutismo, alteração da menstruação e presença de acne, com p apresentando os seguintes valores: para hirsutismo, de  $P^{(1)} < 0,0001$ , alteração da menstruação,  $p^{(1)} < 0,0001^*$ , e acne,  $p^{(1)} = 0,0593$ , respectivamente, confirmando desta forma a seleção do diagnóstico de SOP, que foi baseado nos critérios de Rotterdam.

Com relação aos antecedentes pessoais e familiares, tanto das SOP como das N/SOP, não foi observada diferença estatística significativa.

**Tabela 4 - Avaliação do grupo segundo as variáveis do estudo. Hospital Universitário Oswaldo Cruz, março a setembro / 2006**

Variável	Grupos				Grupo total		Valor de p
	N	NSOP %	N	SOP %	n	%	
<b>• Hirsutismo</b>							
Sim	-	-	18	85,7	18	45,0	$p^{(1)} < 0,0001^*$
Não	19	100,0	3	14,3	22	55,0	
<b>• Menstruação</b>							
Irregular	1	5,3	20	95,2	21	52,5	$p^{(1)} < 0,0001^*$
Regular	18	97,7	1	4,8	19	47,5	
<b>• Acne</b>							
Sim	7	36,8	14	66,7	21	52,5	$p^{(1)} = 0,0593$
Não	12	63,2	7	33,3	19	47,5	
<b>• Alcoolismo</b>							
Sim	6	31,6	8	38,1	14	35,0	$p^{(1)} = 0,6661$
Não	13	68,4	13	61,9	26	65,0	
<b>• Alergia</b>							
Sim	8	42,1	12	57,1	20	50,0	$p^{(1)} = 0,3422$
Não	11	57,9	9	42,9	20	50,0	
<b>• Cirurgia</b>							
Sim	1	5,3	7	33,3	8	20,0	$p^{(2)} = 0,0461^*$
Não	18	94,7	14	66,7	32	80,0	
<b>• Cardíaco</b>							
Sim	13	68,4	12	57,1	25	62,5	$p^{(1)} = 0,4619$
Não	6	31,6	9	42,9	15	37,5	
<b>• Respiratórios</b>							
Sim	6	31,6	3	14,3	9	22,5	$p^{(2)} = 0,2647$
Não	13	68,4	18	85,7	31	77,5	
<b>• Degenerativa</b>							
Sim	3	15,8	6	28,6	9	22,5	$p^{(2)} = 0,4570$
Não	16	84,2	15	71,4	31	77,5	
<b>• Câncer</b>							
Sim	8	42,1	11	52,4	19	47,5	$p^{(1)} = 0,5158$
Não	11	57,9	10	47,6	21	52,5	
<b>• Diabetes</b>							
Sim	9	47,4	11	52,4	20	50,0	$p^{(1)} = 0,7515$
Não	10	52,6	10	47,6	20	50,0	
<b>• Hipertensão</b>							
Sim	15	78,9	14	66,7	29	72,5	$p^{(1)} = 0,3850$
Não	4	21,1	7	33,3	11	27,5	

(\*) – Associação significativa ao nível de 5. 0%.

(1) – Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2) – Através do teste Exato de Fisher.

## 5.5 Caracterização para as variáveis dos perfis lipídicos e marcadores inflamatórios, segundo grupo

A análise para as variáveis dos perfis lipídicos e marcadores inflamatórios, na Tabela 5, constatou diferença estatística significativa para o LDL colesterol nas 3 horas, com  $p^{(2)} = 0,0168$  e nas contagens de leucócitos nas 5 horas com  $p^{(2)} = 0,0234$

**Tabela 5 - – Média e desvio padrão das variações percentuais com 3h e 5h em relação a avaliação basal, para as variáveis: colesterol total LDL, HDL, triglicérides, contagem de leucócitos, dosagem da PCRus, glicose e insulina segundo o grupo. Hospital Universitário Oswaldo Cruz, março a setembro / 2006**

Variável	Tempo	Grupo		Grupo total (n= 40) Média ± DP	Valor de p
		NSOP (n = 19) Média ± DP <sup>(1)</sup>	SOP (n = 21) Média ± DP		
• Colesterol total	3 h	0,42 ± 3,14	0,96 ± 3,66	0,70 ± 3,39	$p^{(2)} = 0,6196$
	5 h	0,65 ± 8,64	3,97 ± 3,58	2,39 ± 6,62	$p^{(3)} = 0,1326$
• LDL	3 h	-8,93 ± 6,64	-4,10 ± 5,56	-6,39 ± 6,50	$p^{(2)} = 0,0168*$
	5 h	-0,45 ± 9,84	1,06 ± 8,19	0,35 ± 8,92	$p^{(2)} = 0,5994$
• HDL	3 h	0,19 ± 4,65	0,62 ± 5,76	0,42 ± 5,20	$p^{(2)} = 0,7938$
	5 h	0,73 ± 9,44	5,09 ± 8,40	3,02 ± 9,06	$p^{(2)} = 0,1306$
• Triglicérides	3 h	62,76 ± 45,95	39,68 ± 29,71	50,64 ± 39,54	$p^{(2)} = 0,0644$
	5 h	17,53 ± 43,28	9,85 ± 24,72	15,50 ± 34,54	$p^{(3)} = 0,5023$
• Contagem de leucócitos	3 h	13,80 ± 13,50	11,14 ± 17,86	12,40 ± 15,80	$p^{(2)} = 0,6019$
	5 h	34,09 ± 20,42	19,93 ± 17,49	26,66 ± 20,02	$p^{(2)} = 0,0234*$
• Dosagem da h-PCR	3 h	-1,47 ± 14,15	31,88 ± 131,71	16,04 ± 96,30	$p^{(3)} = 0,2622$
	5 h	2,70 ± 15,08	28,26 ± 114,87	16,12 ± 83,89	$p^{(3)} = 0,3242$
• Glicose	3 h	4,80 ± 12,08	2,85 ± 9,40	3,77 ± 10,66	$p^{(2)} = 0,5710$
	5 h	1,40 ± 10,97	-2,78 ± 9,01	-0,79 ± 10,08	$p^{(2)} = 0,1937$
• Insulina	3 h	141,90 ± 211,06	144,66 ± 255,47	143,35 ± 232,44	$p^{(2)} = 0,9706$
	5 h	0,16 ± 59,62	22,69 ± 77,91	11,99 ± 69,88	$p^{(2)} = 0,3147$

(1) - DP – Desvio padrão

(2) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(3) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

## 5.6 Caracterização da Correlação de Pearson entre as variáveis: Pressão Arterial Sistólica , Diastólica e cintura abdominal do estudo segundo o grupo

A Tabela 6 apresenta correlação de Pearson entre as variações de triglicerídeos de 3 h com a pressão arterial sistólica, pressão diastólica e cintura abdominal segundo grupos (SOP e não SOP).

Foram verificadas entre a variação de triglicerídeos correlação significativa na pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica no grupo das SOP e não houve correlação significativa com o grupo das não SOP.

Quanto à cintura abdominal, não houve correlação significativa em qualquer dos dois grupos, sendo estas as únicas correlações significantes (5%), as correlações foram positivas para pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica.

**Tabela 6 – Correlações entre a variação do triglicerídeo na avaliação de 3 horas com a PAS, PAD e cintura abdominal segundo o grupo.**

**Hospital Universitário Oswaldo Cruz, março a setembro /2006.**

Variável	Grupo		
	NSOP r (p)	SOP r (p)	Grupo total r (p)
• PAS	0,1553 (0,5256)	0,6295 (0,0022*)	0,3892 (0,0131*)
• PAD	0,1684 (0,4910)	0,5539 (0,0092)	0,3523 (0,0258*)
• Cintura abdominal	-0,0432 (0,8607)	0,2451 (0,2843)	0,0597 (0,7143)

(\*) – Associação diferente de zero significante a 5%.

## 5.7 Gráficos

Na avaliação da média de triglicerídeos, relacionada ao tempo segundo o grupo, observou-se, no gráfico 1, que tanto as portadoras de SOP como as não portadoras, na terceira hora após a ingestão pós-prandial da dieta mista, apresentaram aumento de triglicerídeos.

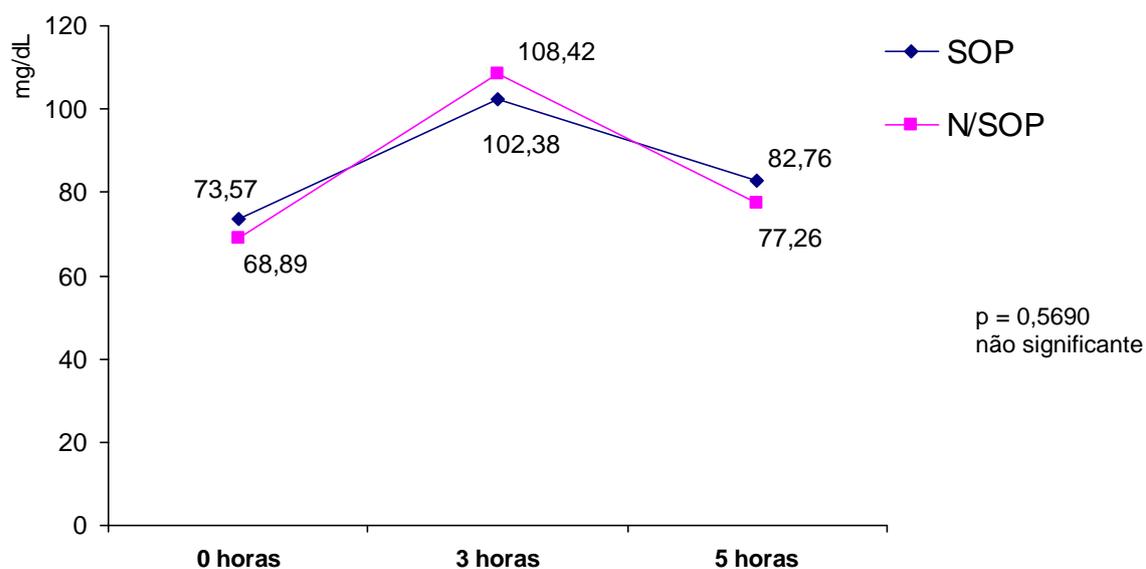


Gráfico 1 – Médias dos triglicerídeos segundo o tempo de avaliação por grupo

Na avaliação da média do número de leucócitos, segundo o tempo e avaliação por grupo, observou-se que, na quinta hora após ingestão de dieta mista, ocorreu aumento tanto no grupo das portadoras de SOP como das não portadoras de SOP (Gráfico 2).

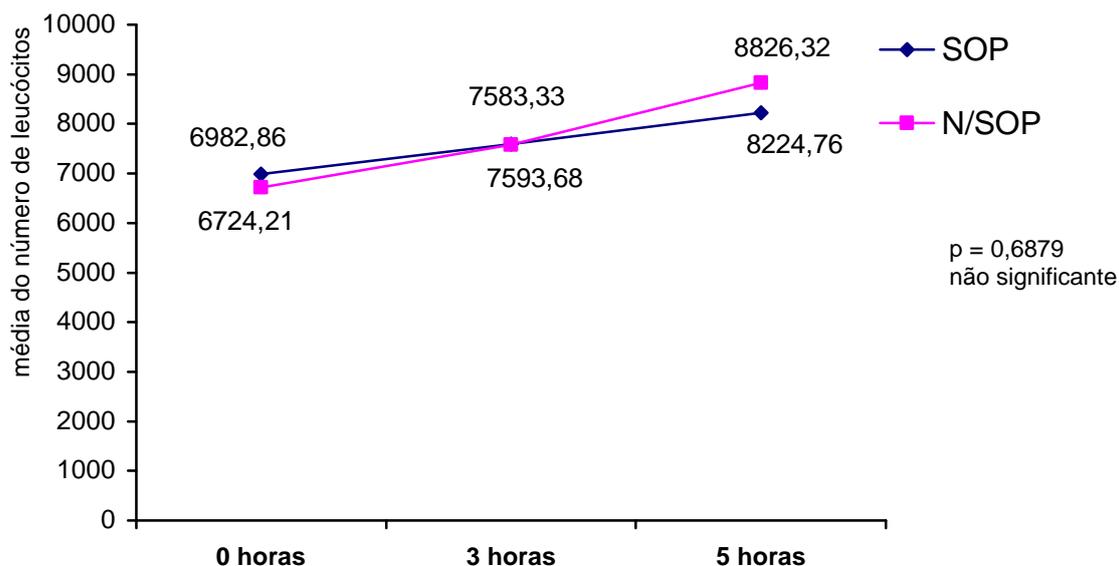


Gráfico 2 – Médias do número de leucócitos, segundo o tempo de avaliação por grupo.

Na avaliação da média da insulina segundo o grupo e o tempo, o Gráfico 3 permitiu identificar que, após a ingestão da dieta mista, tanto no grupo das SOP como no grupo das não portadoras, ocorreu aumento pós-prandial na terceira hora.

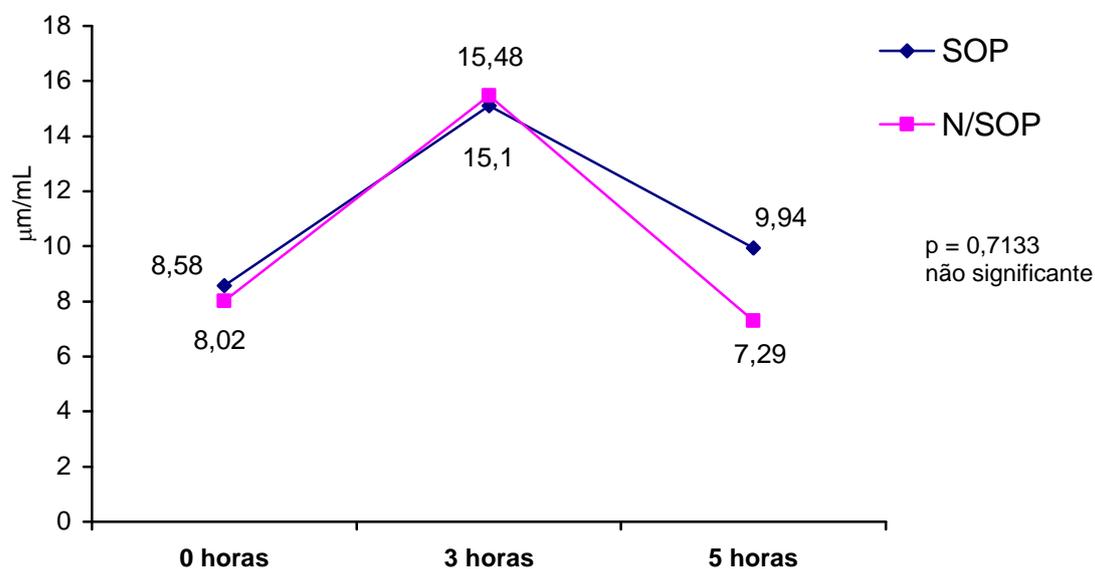


Gráfico 3 – Médias da insulina em jejum segundo o tempo de avaliação por grupo

Nos Gráficos 4 e 5 de correlação da variação percentual de triglicédeos com a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD), observou-se

que, após a ingestão da dieta mista, só houve correlação com as portadoras de SOP na terceira hora.

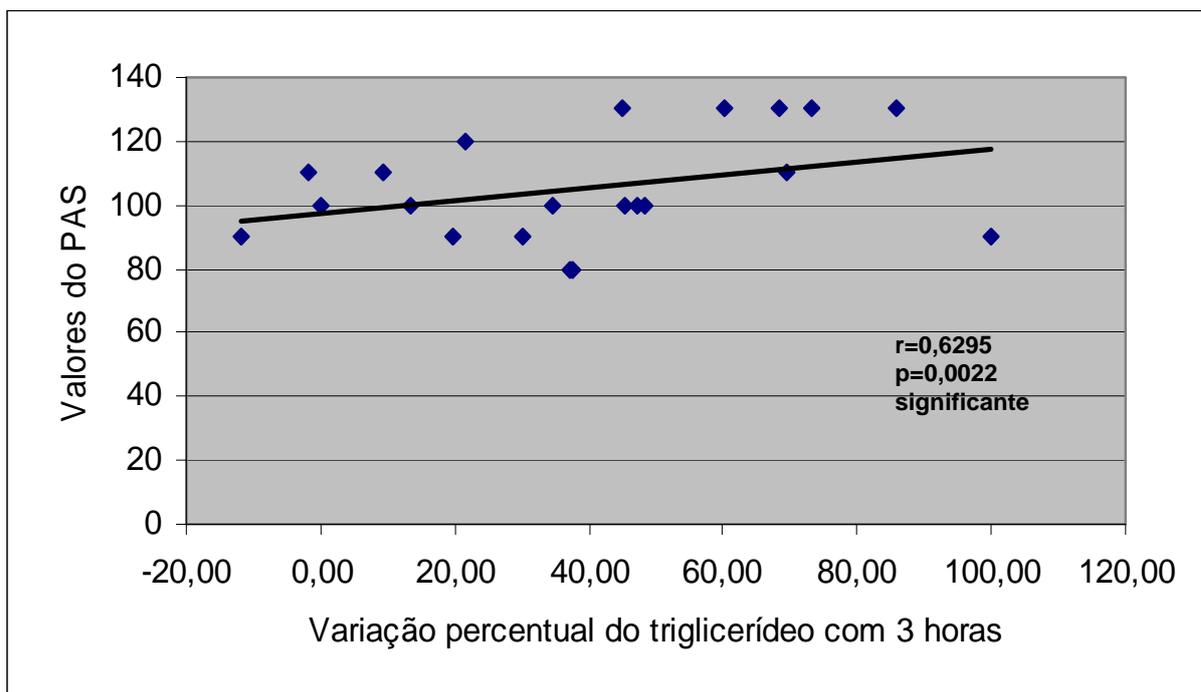


Gráfico 4 – Correlação da variação percentual dos triglicerídeos após 3 horas da ingestão de dieta mista e PAS no grupo SOP

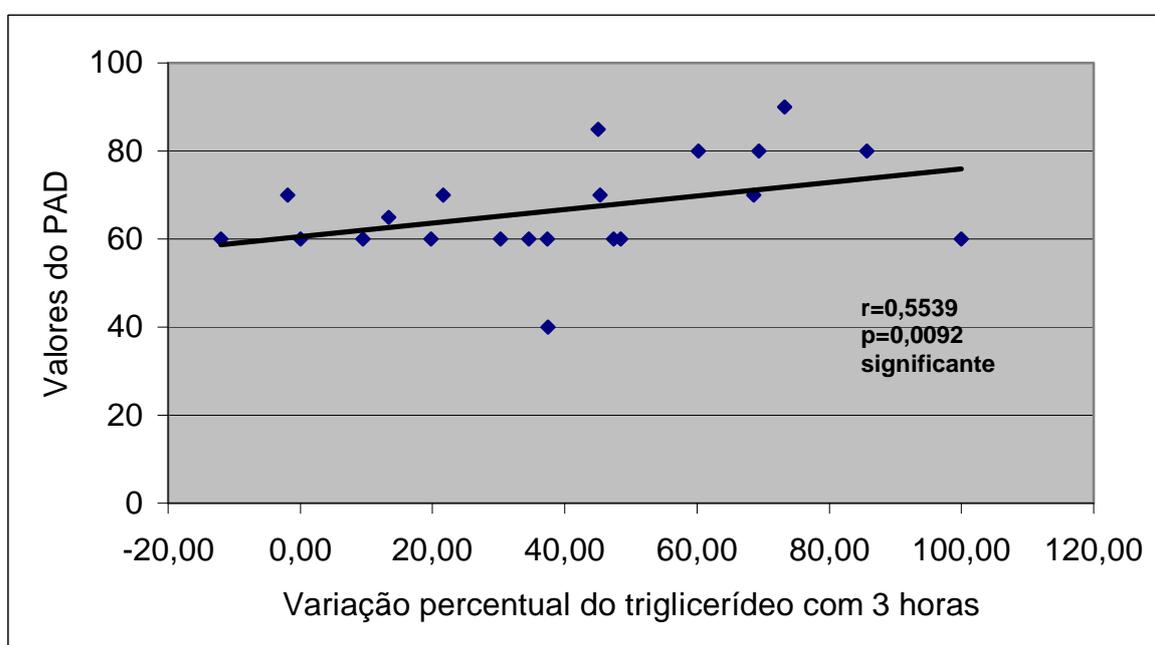
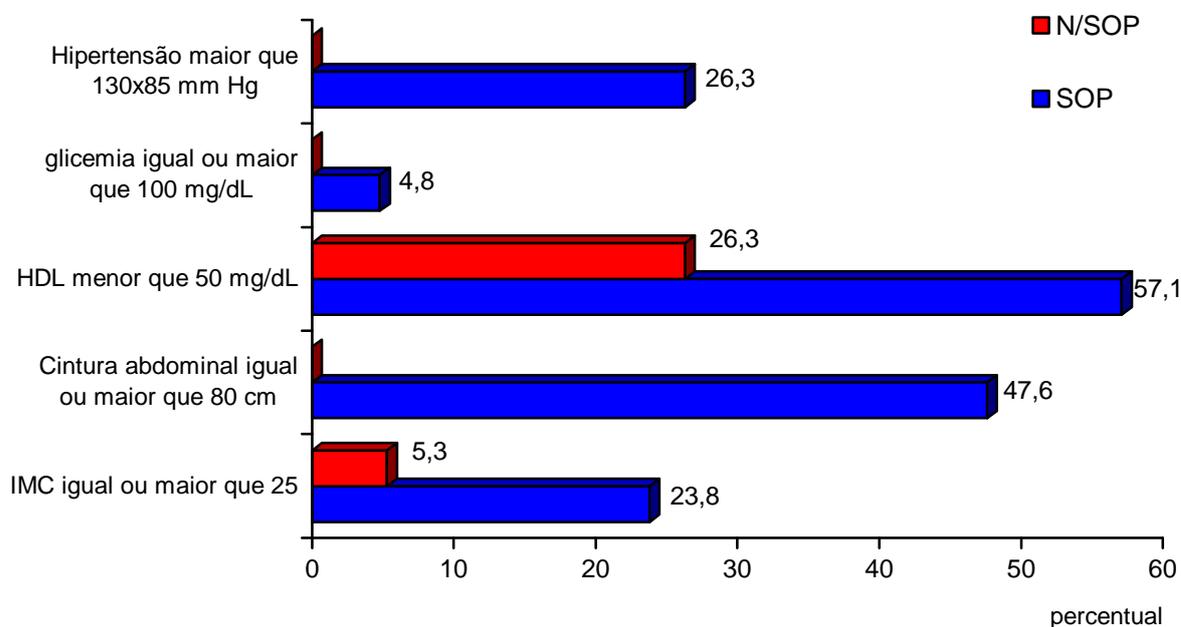


Gráfico 5 -- Correlação da variação percentual dos triglicerídeos após 3 horas da ingestão de dieta mista e PAD no grupo SOP



**Gráfico 6 – Parâmetros para diagnóstico de síndrome metabólica segundo grupos, obedecendo a IDF de 2005**

Segundo os parâmetros para diagnóstico de Síndrome metabólica da Federação internacional de Diabetes (IDF).

Foi encontrado para o grupo das SOP, com relação à hipertensão arterial 26,3% . A glicemia de 4,8% , HDL 57,1%, circunferência abdominal de 47,6% e IMC de 23,8%. Valores bastante significativos uma vez que das 21 portadoras de SOP, 9 delas já tinham circunferência abdominal  $\geq 80$  cm e dessas 9, quatro delas já tinham além da circunferência abdominal aumentada tinham hipertensão  $\geq 130 \times 80$  mmHg, glicemia  $\geq 100$  mg/dL, HDL  $< 50$  mgd/L e IMC  $>$  que 25cm, portanto pelo critério do IDF já eram consideradas portadoras de síndrome metabólica

## 6. DISCUSSÃO

A SOP é uma das mais freqüentes endócrinopatias heterogêneas, podendo ser avaliada por parâmetros clínicos e laboratoriais.

Essa síndrome ainda apresenta várias questões a serem esclarecidas, pois muitos fatores interagem em sua etiopatogenia e isto se torna um estímulo para realização de novas pesquisas sobre este tema, como é o caso deste estudo, que testa uma dieta mista em carboidrato e gordura, buscando avaliar a resposta lipêmica de jejum e pós-prandial com intervalos de três e cinco horas para cada coleta e marcadores de aterogênese e sua relação com fatores de risco cardiovascular.

Este estudo teve por amostra dois grupos de mulheres: as portadoras de SOP e mulheres saudáveis, com níveis de triglicérido de jejum normais, o mesmo tem caráter inédito, vez que se trata de avaliação nunca antes realizada nas presentes condições, ou seja, com refeição mista neste tipo de indivíduo. Em 2004 publicou-se um estudo com diabéticos e não diabéticos, no qual se utilizou uma refeição teste com 50g de gordura e 50g de carboidratos e as dosagens dos lipídios foram realizadas com intervalos de dois, quatro, seis e oito horas após a refeição, observando-se que nos diabéticos o pico de triglicérido aconteceu no intervalo de seis horas e, nos não diabéticos, no intervalo de 4 horas, mantendo-se até as seis horas (MOHANLAL; HOLMAN, 2004).

Tradicionalmente quando se quer avaliar a lipemia pós-prandial, como fator de risco cardiovascular, utiliza-se a refeição rica em gordura, como demonstra o estudo, de Coutinho (PRICE *et al.*, 1987), com uma refeição-teste equivalente a um terço da ingestão diária de energia do paciente e com 30% de gordura, que elevou triglicérido pós-prandial a aproximadamente 150 a 180 mg/dL três horas após a ingestão da dieta.

Lima *et al* (2002) consideram a dislipidemia pós-prandial um achado precoce em indivíduos com baixo risco cardiovascular; segundo os autores, os níveis plasmáticos de lipídios têm sido correlacionados com a predisposição para doenças cardiovasculares, o que eles justificam da seguinte maneira: apesar de passarmos 14 a 18 horas do dia no estado pós-prandial, e das dietas ocidentais serem ricas em gorduras (20/70g/refeição), os principais protocolos de investigação das dislipidemias não

consideram a lipemia pós-prandial como fator de risco e preconizam que os exames sejam colhidos no estado de jejum. Porém, o jejum objetiva reduzir a variabilidade dos triglicerídeos, e permitir comparações com níveis normais neste estado, além de possibilitar uma estimativa relativamente acurada dos níveis de LDL, a partir da fórmula de Friedewald, Levy e Fredrickson (1972), que depende da trigliceridemia de jejum (LIMA *et al.*, 2002).

Neste estudo foi observado, em relação às características clínicas das portadoras de SOP, diferença estatística significativa no IMC, com média de  $23,05 \pm 5,18$ , o que já se observa na literatura. Erhmann (2005) recentemente avaliou 368 pacientes não diabéticas com SOP, sendo que 80% destas apresentavam aumento da relação cintura quadril ( $>88\text{cm}$ ). Outro aspecto que merece ser comentado é a relação entre IMC e circunferência abdominal. O risco somado a Resistência à Insulina potencializa o risco de doenças aterosclerótica elevada e uma maior prevalência de resistência à insulina, bem como o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia (ADAMS *et al.*, 2001; COUTINHO, 2004).

Silva, Pardini e Kater (2006) refere que tanto as pacientes obesas, como as não obesas com SOP apresentam aumento da razão cintura quadril e adipócitos de maior tamanho, quando comparadas as mulheres sem SOP, pareadas para o Índice de Massa Corporal (IMC)

Dunaif *et al* (1995) mostraram que, na SOP, a resistência hepática à ação da insulina só ocorre na presença de obesidade, levando à maior produção hepática de glicose e assim, hiperglicemia e DM2.

A lipemia pós-prandial segundo Parks (2002), é uma alteração precoce, cuja análise, permite detectar indivíduos com maior risco cardiovasculares, tornando importante a avaliação dessas pacientes com relação à prevenção de doença.

Com relação ao perfil lipídico pós-prandial após a ingestão da dieta mista, na quinta hora, evidenciou-se uma diferença no Colesterol Total no grupo das SOP, sendo também observada, na terceira hora, uma diferença significativa do LDL-colesterol pós-prandial, nos dois grupos. Segundo Legro, Kunselman e Dunaif (2001), os níveis de colesterol total e de LDL-colesterol, estão aumentados nas pacientes obesas e não obesas, porém, apenas as obesas apresentam níveis de triglicerídeo aumentados, e HDL-colesterol

com valores inferior a 50mg/dL, apresentando-se discretamente elevados, o que poderia conferir certo grau de proteção contra a doença cardiovascular.

Quanto ao HDL-colesterol, neste estudo, ocorreu uma diferença na quinta hora, porém apenas no grupo das SOP. Com relação aos triglicerídeos, quando avaliado na terceira hora, houve diferença significativa, em ambos os grupos. Estes resultados estão de acordo com outros trabalhos na literatura, que também encontraram níveis mais elevados de TG nas pacientes obesas com SOP, e que a obesidade abdominal é um preditor independente da hipertrigliceridemia nestas pacientes.

A lipemia pós-prandial tem sido relacionada com aterosclerose desde os trabalhos iniciais de Moreton (1950) contudo, devido à dificuldade em quantificar os triglicerídeos, naquela época, esta linha de pesquisa foi abandonada. Barritt (1956), e Harlan Jr (1963), também estudaram o papel do metabolismo lipídico pós-prandial na aterogênese, porém, somente após o trabalho de Zilversmit em 1979, postulando que a aterogênese seria um fenômeno pós-prandial relacionado com um atraso na depuração dos remanescentes, este tema passou a ser mais estudado. Todos os indivíduos estudados neste trabalho apresentaram perfil lipídico basal normal, porém, quando se fez a avaliação pós-prandial, verificou-se, em alguns casos, resposta significativa, portanto, concordante com os resultados de Lima *et al.*, (2002), de que a hipertrigliceridemia pós-prandial é um fenômeno de aparecimento mais precoce do que a hipertrigliceridemia de jejum. Assim, ao se basear apenas na trigliceridemia de jejum para classificar o risco cardiovascular de um determinado indivíduo, pode-se cometer enganos na avaliação da resposta pós-prandial.

Com relação à contagem de leucócito, houve diferença significativa, tanto na terceira como na quinta hora, para ambos os grupos. Folkman (1998) e Higasyhima (1991), relatam que, nas síndromes isquêmicas agudas, as áreas de neoformação vascular têm papel crucial. Alterações na estrutura das placas, como fissura ou ulceração, promovidas pela liberação das metaloproteinases, levam a hemorragias e ao processo de formação do trombo, induzido pela exposição do conteúdo colágeno da placa rota, que estimula a produção de trombina, agregação plaquetária e deposição de fibrina, desencadeando o evento coronariano agudo.

Aterosclerose. É considerada uma doença que tem um componente inflamatório, fortemente influenciada por fatores genéticos e estilo de vida e que irá

apresentar as suas principais manifestações clínicas após quatro a cinco décadas de evolução (KARPE *et al.*, 1994).

Os valores de insulina encontrados, neste estudo, na terceira hora, foram significativos em ambos os grupos. Ehrmann (2005), afirma que pelo menos 50% das mulheres com SOP são obesas, e a maioria, se não todas, apresentam resistência à insulina.

Silva, Pardini e Kater (2006), relatam que a SOP representa o maior grupo de mulheres jovens de alto risco para o possível desenvolvimento de doença cardiovascular, a qual pode ser diagnosticada muitos anos antes do início dos sintomas. A resistência à insulina é o elo entre SOP e a síndrome metabólica, e condições de risco cardiovascular aumentado.

Apesar do estudo não ter tido nenhuma correlação significativa com os antecedentes familiares, concordamos com Bandeira e Griz (2006), quando afirmam que a etiologia da SOP não está claramente estabelecida, porém, ela é bem mais prevalente em membros de uma mesma família, o que leva a se pensar no envolvimento de um componente genético. Em estudo realizado com 78 pacientes portadores de SOP, 35% das mães estavam na pré-menopausa e 40% das irmãs destas pacientes também eram afetadas, sendo esta prevalência significativamente maior do que os 4% observados na população em geral.

Com isso, observa-se que os níveis de lipemia pós-prandial das portadoras de SOP e de mulheres assintomática podem estar alterados, uma vez que essas pacientes, quando obesas, podem apresentar resistência à insulina e hiperinsulinemia e serem fortes candidatas a doenças cardiovasculares. A utilização da dieta mista, constituída de carboidrato e gordura, mostrou ser um excelente avaliador, pois consegue estimular a resposta lipêmica, insulinêmica e inflamatória nos dois grupos, visto que os indivíduos que participaram do estudo no período basal apresentavam níveis de triglicédeos normais. Após três horas, a resposta lipêmica de correlação com parâmetros de resistência à insulina, nas pacientes com SOP, em relação as N/SOP, quando correlacionou-se o tri glicérido com PAS e PAD observou-se uma correlação positiva para a portadoras de SOP, porém não ocorreu com o grupo das N/SOP. Demonstrando que a ingestão da dieta mista pós-prandial, no período de três horas, apresentou resposta significativa tanto para o grupo das SOP como para o grupo das N/SOP.

A dislipidemia pós-prandial é um evento que tem sido associado com obesidade visceral, hipertrigliceridemia de jejum, diabetes mellitus tipo 2, doença coronariana estabelecida e sua progressão e história familiar de infarto do miocárdio precoce (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Desta forma, acreditamos que a dieta mista é um excelente avaliador dos picos de dislipidemia pós-prandiais, principalmente no período das três horas e em pacientes normotriglicémidicas e aparentemente saudáveis, levando a crer que a lipemia pós-prandial é um melhor preditor de risco cardiovascular que parâmetros de jejum.

## 7. CONCLUSÃO

A análise dos dados coletados neste estudo permite concluir que:

- A refeição mista, constituída de carboidrato e gordura, consegue estimular a resposta lipêmica, insulinêmica e inflamatória, nos dois grupos.
- Nesta população de jovens portadoras de SOP e N/SOP, os níveis de triglicédeos basais foram semelhantes e os níveis eram normais, nos dois grupos.
- A resposta lipêmica se correlacionou com parâmetros de resistência à insulina nas pacientes com SOP, em relação às N/SOP.
- A correlação do triglicérido, na avaliação das três horas, no grupo das SOP, foi significativa na Pressão Arterial Sistólica (PAS), e na Pressão Arterial Diastólica (PAD). Porém, não houve correlação, no grupo das N/SOP.

## 8. REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

ADAMS, J.; POLSON, D. W.; FRANKS, S. *et al.* Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. **Br Med J**, v. 293, p. 355-359, 1986.

ANJOS, L. A. Body mass index (body mass body height-2) as indicator of nutritional status in adults: review of the literature. **Rev Saude Publ**, v. 26, n. 6, p. 431-436, 1992.

APTER, D.; BUTZOW, T.; LAUGHLIN, G. A.; YEN, S. S. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 80, n. 10, p. 2966-2973, 1995.

AZZIZ, R.; CARMINA, E.; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; ESCOBAR-MORREALE, H. F.; FUTTERWEIT, W. *et al.* Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 11, p. 4237-4245, 2006.

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**, v. 90, n. 8, p. 4650-4658, 2005.

BALLANTYNE, C. M.; GRUNDY, S. M.; OBERMAN, A.; KREISBERG, R. A.; HAVEL, R. J.; FROST, P. H. *et al.* Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 6, p. 2089-2112, 2000.

BANDEIRA, F.; GRIZ, L. **Endocrinologia ginecológica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006.

BARRITT, D. W. Alimentary lipaemia in men with coronary artery disease and in controls. **BMJ**, v. 2, p. 640-644, 1956.

BERGMAN, R. N.; MITTELMAN, S. D. Central role of the adipocyte in insulin resistance. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, v. 9, n. 2-4, p. 205-221, 1998.

---

<sup>1</sup> Referências elaboradas segundo a **NBR-6023**: Referências bibliográficas. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Rio de Janeiro, 2002. 19p

BIRDSALL, M.; FARGUHAR, C.; WHITE, H. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. **Ann Intern Med**, v. 126, p. 32-35, 1997.

CARDIOLOGIA SBD. III Diretrizes Sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 77, p. 1-44, 2001.

CARMINA, E.; AZZIZ, R. Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 86, suppl 1, p. S7-S8, 2006.

CARVALHO, M.; NIGRO, F.; LEMOS, V. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hiperten**, v. 8, p. 76-88, 2001.

CIBULA, D.; HILL, M.; FANTA, M.; SINDELKA, G.; ZIVNY, J. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome? **Hum Reprod**, v. 16, n. 5, p. 940-944, 2001.

COUTINHO, E. R. **Efeitos teste oral hiperlipídicos sobre os lipídios e marcadores inflamatórios de aterogênese em indivíduos normais e diabéticos tipo 2**. Recife: UFPE. 2004.

DAHLGREN, E.; JANSON, P. S. J.; LAPIDUS, L. *et al.* A polycystic ovary syndrome and risk factor model based on a prospective population study of women. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 71, p. 599-604, 1992.

DEODHAR, S. D. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. **Cleve Clin J Med**, v. 56, n. 2, p. 126-130, 1989.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; BAILLARGEON, J. P.; IUORNO, M. J.; JAKUBOWICZ, D. J.; NESTLER, J. E. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 5, p. 1927-1932, 2003.

DUNAIF, A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Am J Med**, v. 98, n. 1A, p. 33-39, 1995.

DUNAIF, A.; GRAF, M.; MANDELI, J.; LAUMAS, V.; DOBRJANSKY, A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 65, n. 3, p. 499-507, 1987.

DUNAIF, A.; WU, X.; LEE, A.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 281, n. 2, p. E392-E399, 2001.

EHRMANN, D. A. Polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, v. 352, n. 12, p. 1223-1236, 2005.

EHRMANN, D. A.; BARNES, R. B.; ROSENFELD, R. L. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. **Endocr Rev**, v. 16, n. 3, p. 322-353, 1995.

EVANS, M.; KHAN, N.; REES, A. Diabetic dyslipidaemia and coronary heart disease: new perspectives. **Curr Opin Lipidol**, v. 10, n. 5, 387-391, 1999.

FOLKMAN, J. Atherosclerosis. **Am J Pathol**, v. 130, p. 390-400, 1998.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low - density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

GAGLIARDI, A. TOROS, X. Síndrome metabólica: fisiopatología. **Manual de dislipidemias e cardiometabolismo**, v. 1, p. 67-86, 2004.

GHADIR, S.; AZZIZ, R. Reproducibility of the adrenal androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation. **Fertil Steril**, v. 86, n. 2, p. 484-486, 2006.

GOMEL, V.; YARALI, H. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome associated with infertility. **Reprod Biomed Online**, v. 9, n. 1, p. 35-42, 2004.

GOODARZI, M. O.; AZZIZ, R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 20, n. 2, p. 193-205, 2006.

- GUGELMIN, S. A.; SANTOS, R. V. Use of body mass index to evaluate the nutritional status of Xavante indigenous adults, Sangradouro-Volta Grande, Mato Grosso State, Central Brazil. **Cad Saude Publ**, v. 22, n. 9, 1865-1872, 2006.
- HARLAN JR, W. R. Changes in serum lipoproteins after a large fat meal in normal individuals and patient with ischemic heart disease. **Am Heart J**, v. 66, p. 61-67, 1963.
- HART, R.; HICKEY, M.; FRANK, S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 18, n. 5, p. 671-683, 2004.
- HERLIHY, B.; MAEBIUS, N. **Anatomia e fisiologia do corpo humano saudável e enfermo**. 1. ed. São Paulo. 2002.
- HERMAN, J. P.; PREWITT, C. M.; CULLINAN, W. E. Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. **Crit Rev Neurobiol**, v. 10, n. 3-4, p. 371-394, 1996.
- HIGASYHIMA, M. Endothelial cell response. **Science**, v. 251, p. 936-939, 1991.
- HOEGER, K. M.; KOCHMAN, L.; WIXOM, N.; CRAIG, K.; MILLER, R. K.; GUZICK, D. S. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. **Fertil Steril**, v. 82, n. 2, p. 421-429, 2004.
- HOOD, G.; DINCHER, J. **Fundamentos e práticas de enfermagem**. 8. ed. Porto Alegre: Artes Médicas. 1995.
- HULL, M. G. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. **Gynecol Endocrinol**, v. 1, n. 3, p. 235-345, 1987.
- IBANEZ, L.; VALLS, C.; POTAU, N.; MARCOS, M. V.; DE ZEGHER, F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 10, p. 3526-3530, 2000.

KAHSAR-MILLER, M. D.; NIXON, C.; BOOTS, L. R.; GO, R. C.; AZZIZ, R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS.

**Fertil Steril**, v. 75, n. 1, p. 53-58, 2001.

KARPE, F.; STEINER, G.; UFFELMAN, K. *et al.* Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 106, p. 83-97, 1994.

KESKIN, M.; KURTOGLU, S.; KENDIRCI, M.; ATABEK, M. E.; YAZICI, C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. **Pediatrics**, v. 115, n. 4, p. 500-503, 2005.

KOENIG, W.; LOWEL, H.; BAUMERT, J.; MEISINGER, C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in Southern Germany. **Circulation**, v. 109, n. 11, p. 1349-1353, 2004.

LAATIKAINEN, T.; TULENHEIMO, A.; ANDERSON, B.; KARKKAINEN, J. Obesity, serum steroid levels, and pulsatile gonadotropin secretion in polycystic ovarian disease.

**Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 15, n. 1, p. 45-53, 1983.

LEGRO, R. S.; KUNSELMAN, A. R.; DUNAIF, A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. **Am J Med**, v. 111, n. 8, p. 607-613, 2001.

LIMA, J.; NÓBREGA, L.; NÓBREGA, M.; BANDEIRA, F.; SOUSA, A. Dislipidemia pós prandial como achado precoce em indivíduos com baixo risco cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 3, p. 249-254, 2002.

LORD, J. M.; FLIGHT, I. H.; NORMAN, R. J. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. CD003053, 2003.

MARSHALL, J. C.; EAGLESON, C. A. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 28, n. 2, p. 295-324, 1999.

- MEKKI, N.; CHRISTOFILIS, M. A.; CHARBONNIER, M.; ATLAN-GEPNER, C.; DEFOORT, C.; JUHEL, C. *et al.* Influence of obesity and body fat distribution on postprandial lipemia and triglyceride-rich lipoproteins in adult women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 1, p. 184-191, 1999.
- MEYER, C.; MCGRATH, B.; TEEDE, H. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, p. 4630-4635, 2005.
- MICHELMORE, K. F.; BALEN, A. H.; DUNGER, D. B.; VESSEY, M. P. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. **Clin Endocrinol**, v. 51, n. 6, p. 779-786, 1999.
- MOHANLAL, N.; HOLMAN, R. R. A standardized triglyceride and carbohydrate challenge: the oral triglyceride tolerance test. **Diabetes Care**, v. 27, n. 1, p. 89-94, 2004.
- MORALES, A. J.; LAUGHLIN, G. A.; BUTZOW, T.; MAHESHWARI, H.; BAUMANN, G.; YEN, S. S. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, n. 8, p. 2854-2864, 1996.
- MORENO, P. R.; FUSTER, V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 12, p. 2293-2300, 2004.
- MORETON, J. R. Chylomicronemia, fat tolerance and atherosclerosis. **J Lab Clin Med**, v. 35, p. 378-384, 1950.
- NELSON, V. L.; LEGRO, R. S.; STRAUSS, J. F.; MCALLISTER, J. M. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. **Mol Endocrinol**, v. 13, n. 6, p. 946-957, 1999.
- NELSON, V. L.; QIN, K. N.; ROSENFELD, R. L.; WOOD, J. R.; PENNING, T. M., LEGRO, R. S. *et al.* The biochemical basis for increased testosterone production in techa cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 12, p. 5925-5933, 2001.
- NESTLER, J. E. Insulin resistance syndrome and polycystic ovary syndrome. **Endocr Pract**, v. 9, suppl 2, p. 86-89, 2003.

- OLIVEIRA, C.; MELLO, M.; CINTRA, I.; FISBERG, M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescências. **Rev Nutr**, v. 17, n. 2, p. 237-245, 2004.
- ORION, J.; PALOMB, A. S.; CASCELLA, T.; ZULLO, L. *et al.* The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective, case-control study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, p. 3696-3701, 2004.
- PALEP-SINGH, M.; MOOK, K.; BARTH, J.; BALEN, A. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. **J Fam Plann Reprod Health Care**, v. 30, n. 3, p. 163-165, 2004.
- PARKS, E. J. Dietary carbohydrate's effects on lipogenesis and the relationship of lipogenesis to blood insulin and glucose concentrations. **Br J Nutr**, v. 87, suppl 2, p. S247-S253, 2002.
- PCOS. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). **Hum Reprod**, v. 19, n. 1, p. 41-47, 2004.
- PEARSON, T. A.; MENSAH, G. A.; ALEXANDER, R. W.; ANDERSON, J. L.; CANNON, R. O.; 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**, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.
- PEREIRA, M. **Epidemiologia teoria e prática**. 3. ed. Rio de Janeiro. 2000.
- PEREZ GUTIERREZ, J. F. The physiology of the hypothalamo-hypophyseal axis. **An R Acad Nac Med**, v. 111, n. 2, p. 333-360, 1994.
- PINHEIROS, A.; CLAPAUCH, R. Progesterona na síndrome dos ovários policísticos. **Arq Bras Metab**, v. 45, p. 361-368, 2001.
- POLLMAN, M. J.; YAMADA, T.; HORIUCHI, M.; GIBBONS, G. H. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis. **Countervailing influences of nitric oxide and angiotensin II**. v. 79, n. 4, p. 748-756, 1996.

PRICE, C. P.; TRULL, A. K.; BERRY, D.; GORMAN, E. G. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. **J Immunol Methods**, v. 99, n. 2, p. 205-211, 1987.

PRICE, C. P.; TRULL, A. K.; BERRY, D.; GORMAN, E. G. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. **J Immunol Methods**, v. 99, n. 2, p. 205-211, 1987.

PUDER, J. J.; VARGA, S.; KRAENZLIN, M.; DE GEYTER, C.; KELLER, U.; MULLER, B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 11, p. 6014-6021, 2005.

RIDKER, P. M.; HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E.; RIFAI, N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med**, v. 342, n. 12, p. 836-843, 2000.

ROSENFELD, R. L. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. **J Am Acad Dermatol**, v. 45, n. 3, p. S95-S104, 2001.

ROSS, R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. **Am Heart J**, v. 138, n. 5 Pt 2, p. S419-S420, 1999.

SAN MILLAN, J. L.; CORTON, M.; VILLUENDAS, G.; SANCHO, J.; PERAL, B.; ESCOBAR-MORREALE, H. F. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 6, p. 2640-2646, 2004.

SANTOS, R. D. III Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Guideline of Atherosclerosis Prevention from Atherosclerosis Department of Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 77, suppl 3, p. 1-48, 2001.

SILVA, R. D. O. C.; PARDINI, D. P.; KATER, C. E. Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk and the role of insulin sensitizing agents. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 50, n. 2, p. 281-290, 2006.

SILVA, R.; PARDINI, D. P.; KATER, C. E. Síndrome dos vários policísticos, síndrome metabólica, riscos cardiovasculares e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 281-290, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. Sociedade Brasileira de Hipertensão. 2006. p. 5-43.

SPINEDI, E.; MARIANI, V.; BULFON, M.; COLOMBANI-VIDAL, M.; SCAGLIA H. Analysis of the hypothalamic-pituitary-ovary axis in the neonatally-androgenized female rat. **J Endocrinol Invest**, v. 13, n. 6, p. 481-488, 1990.

SPRITZER, P. M.; POY, M.; WILTGEN, D.; MYLIUS, L. S.; CAPP, E. Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. **Hum Reprod**, v. 16, n. 7, p. 1340-1346, 2001.

STEIN, I.; LEVENTHAL, M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. **Am J Obstet Gynecol**, v. 29, p. 181-191, 1935.

TAPONEN, S.; MARTIKAINEN, H.; JARVELIN, M.; SOVIO, U. *et al.* Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: northern finland birth cohort. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, p. 2114-2118, 2004.

VENKATESAN, A. M.; DUNAIF, A.; CORBOULD, A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. **Recent Prog Horm Res**, v. 56, p. 295-308, 2001.

WATTS, N. B.; RODBARD, H. W.; HODGSON, S. F.; BASKIN, H. J. The American College of Endocrinology and Endocrine University trade mark. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v. 115, p. 333-360, 2004.

YARAK, S.; BAGATIN, E.; HASSUN, K.; PARADA FILHO, M. S. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. **An Bras Dermatol**, v. 80, n. 4, p. 395-410, 2005.

ZILVERSMIT, D. B. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. **Circulation**, v. 60, p. 473-485, 1979.

## **9. APÊNDICES**

## **Apêndice 1 – Carta de convocação das pacientes para consulta médica**

Recife, 20 de março de 2006.

Prezadas paciente;

Venho através desta carta, lhe convidar para que você participe de uma pesquisa aqui no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), uma vez que vocês são portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e terem sido indicada pela Dr<sup>a</sup> Eugênia Albuquerque, médica ginecologista do Centro de Oncologia do HUOC que acompanha vocês.

A importância desta pesquisa é saber se as portadoras desta doença ovário policístico tem gordura alta depois de uma refeição, e se esta gordura aumenta o risco de se ter doença do coração. Tendo, portanto que ser tratada.

Gostaria imensamente que vocês participassem, o dia da reunião será na segunda feira próxima, dia 26/03/2006 pela manhã, caso vocês não possam vir neste dia e horário indicado, ligue para mim para saber qual o dia que vocês podem, pois estou todos os dias de segunda a sexta feira no horário de 7 às 15 horas aqui no Hospital.

Meu nome é Hilda Carrilho, sou enfermeira e professora desta instituição e estou esperando vocês, para uma entrevista, o local onde vocês devem me procurar é na sala da Residência de Enfermagem, em cima do setor de RX, caso não possam vir neste dia, ligar para o meu telefone de casa 3361 4600 ou 21011478 (trabalho) ou no celular 88026703 (podendo ligar a cobrar).

Caso sejam menores de idade, deverão vir acompanhadas dos seus pais ou responsáveis.

Certa de que vocês comparecerão, para um esclarecimento melhor. Ficamos aguardando.

Sinceros agradecimentos

Prof. <sup>a</sup> Enf. <sup>a</sup> Hilda Carrilho Barbosa

## Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: Lipemia pós-prandial, e marcadores de aterogênese em adolescentes com Síndrome dos Ovários Policístico (SOP), utilizando uma refeição mista em gordura e carboidrato.

Você está sendo convidada para participar voluntariamente de uma pesquisa sobre a lipemia pós-prandial, ou seja, (avaliar os níveis de gordura no sangue após uma refeição) envolvidos no processo de aterosclerose, (placas de gordura depositadas nos vasos do corpo), em indivíduos portadoras de ovários policísticos e adolescentes normais.

Antes de concordar em participar da pesquisa, é importante que você ou seu responsável leia e compreenda este documento que informa sobre o objetivo, os benefícios, risco, desconfortos e precauções do estudo. Se você for participar do estudo, você receberá uma cópia deste documento para guardar.

- Objetivo do Estudo: Avaliar a resposta lipêmica pós-prandial nos portadores de SOP, utilizando uma refeição mista. A importância disso é saber se as portadoras de Síndrome do Ovário Policístico e as adolescentes normais têm gordura alta depois de uma refeição, e essa gordura alta aumenta o risco de se ter doença do coração, tendo, portanto que ser tratada.
- Requisitos Necessários para participar do Estudo - A pessoa que convidou você para participar do estudo já deve ter conversado sobre os requisitos necessários para a sua entrada. É importante que você seja sincera com ela sobre a sua história de saúde. Você não deve participar desse estudo se não preencher todos os requisitos.
- Procedimento do estudo Será realizado uma consulta que incluirá medida de peso, altura, circunferência abdominal e pressão arterial. Serão colhidos exames de gordura no sangue em jejum de 12 horas e após a ingestão da dieta mista, haverá nova coleta de sangue em um período de três e 5 horas.
- RISCOS: Para a maioria das pessoas, as punções para retirada de sangue não causam problemas sérios. Contudo poder ocorrer sangramento, hematomas, desconforto local, infecção no local e /ou dor no local da punção além de tontura.
- Informando eventuais problemas de saúde - Se você sofrer qualquer problema de saúde, entre em contato, com Hilda Carrilho Barbosa pelo telefone 33614600 ou

88026702. Você pode ligar a qualquer hora do dia ou da noite para relatar qualquer tipo de problema.

- Participação no estudo - Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode sair do estudo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios. Sua participação também, pode ser interrompida pelo médico do estudo sem o seu consentimento.
- Tratamento e Compensação por lesões.

Se você seguir as orientações e mesmo assim sofrer alguma lesão física devido a qualquer procedimento do estudo, a equipe se responsabiliza pelo tratamento. Não será concedido nenhum benefício se isso acontecer.

- Possíveis benefícios: - Receberá informações sobre sua saúde, proveniente do exame físico e testes de laboratório. Informações obtidas neste estudo poderão beneficiar as futuras pacientes portadoras de SOP
- Dúvidas - Se você, ou seu responsável tiver qualquer dúvida sobre este estudo e os seus direitos, entrem em contato com o **Comitê de Ética do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros CISAN pelo telefone 33021716**
- Confidencialidade - Suas informações clínicas serão mantidas em sigilo e não serão divulgadas, publicamente, a menos que sua violação seja requerida por lei.
- Os dados obtidos, que não a identificam individualmente, podem ser publicados.
- Suas informações médicas serão arquivadas e processadas em um computador. Assinando esse consentimento você está permitindo estes passos.

Para participar deste estudo, você ou seu representante legal, deve assinar em baixo. Assinando, você está confirmando o seguinte: 1) Leu todas as informações contidas neste formulário de consentimento, e teve tempo para pensar no assunto. 2) Todas as dúvidas foram respondidas até ficar satisfeita. 3) Concorda, voluntariamente, em participar desse estudo, seguir os procedimentos do estudo e fornecer as informações necessárias ao médico, enfermeiro ou outro membro da equipe, quando requisitado.

Polegar direito

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_/  
Assinatura da paciente

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_/  
Assinatura do responsável

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_/  
Assinatura do entrevistador

## Apêndice 3 - Ficha de consulta

Nome: Prontuário:

Endereço:

Data de nascimento: Telefone:

Diagnóstico Médico: Idade da 1º menarca ----/----/----

Presença de hirsutismo S ( ) N ( ) Acne: S ( ) N ( )

Menstruação: regular ( ) irregular ( )

Doenças: Cushing S ( ) N ( ) Problema de Tireóide S ( ) N ( )

Uso de anticoncepcional: S ( ) N ( )

Peso: 1º \_\_\_\_\_ Altura: 1º \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

Pressão Arterial: 1º sentada \_\_\_\_\_

Circunferência abdominal 1º \_\_\_\_\_ 2º \_\_\_\_\_

Antecedentes Pessoais

Fumante Sim ( ) Não ( ). Se sim, quantos cigarros por dia \_\_\_\_\_.

Ingesta de álcool. Sim ( ) Não ( )

Reações alérgicas

Cirurgias

Antecedentes familiares: Doenças Cardíacas ( ); Respiratórias ( ); Degenerativas( ),

Câncer ( ); Diabetes ( );Hipertensão( ).

### **CONTROLE DE EXAMES LABORATORIAIS**

Resultados dos exames Laboratoriais.

	Jejum	3 horas	5 horas
COLESTEROL			
TRIGLICERIDEO			
LDL			
VLDL			
HDL			
Hs-PCR			
LEUCOGRAMA			
LEUCÓCITOS			
NEUTROFILOS			
EOSINÓFILOS			
MONOCITOS			
LINFOCITOS			
INSULINA			
PLAQUETAS			
GLICOSE			
INSULINA			
HOMAr			

## **10. ANEXOS**

## Anexo 1- Aprovação do Comitê de Ética em pesquisa do CISAM-UPE



### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CISAM-UPE

**Nº do Protocolo:** CEP/CISAM 001/06

**Data de distribuição para Análise:** 1º/02/2006

**Título do Projeto:** Lipemia pós-prandial e marcadores de aterogênese em Adolescentes com síndrome de ovários policísticos

**Pesquisador Principal:** Prof. Francisco Alfredo Bandeira e Farias

**Análise:** Estudo de caso-controle, sendo "casos" as adolescentes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e "controles" as adolescentes sem essa condição. Verificar-se-á se aquelas com SOP têm maior prevalência de alteração da suposta lipemia pós-prandial.

Em termos éticos, o projeto está adequado com o TCLE claro e conciso, portanto atende as normas da Resolução 196/96 do CNS.

**Parecer Final do CEP/CISAM:**

**APROVADO**

Recife, 07 de fevereiro de 2006

**Dr<sup>a</sup> Maria Luiza Bezerra Menezes**  
Coordenadora do CEP/CISAM

**Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Luiza B. Menezes**  
CRM - 8576

## Anexo 2 - Dieta das portadoras de ovário policístico

Alimento	Quantidade	CARBOIDRATO	PROTEINA	CORDURA	kCAL
Açúcar (estrela)	22g	22g	-	-	104
Doce de goiba (Palmeiron)	25g	20g	-	-	87,5
Manteiga (valedourado)	31,37g	-	-	24,6	178,6
Creme de leite (valedourado)	125g	8. 3g	-	25	300
Total		50,3	-	49,6	

Alimento	Quantidade	CARBOIDRATO	PROTEINA	CORDURA	kCAL
Açúcar	22g	22g	-	-	104
Doce de goiaba	25g	20g	-	-	87,5
Manteiga	31,37g	-	-	24,6	178,6
Creme de leite	125g	8. 3g	-	25	300
Total		50,3	-	49,6	

Conceição Chaves  
Nutricionisata

# 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](#)