

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

JANAÍNA BOLDRINI FRANÇA FERNANDES

**Avaliação de Marcadores de Risco Cardiovascular em portadoras de
Síndrome dos Ovários Policísticos: comparação entre uso de Contraceptivo
Oral Combinado isolado ou associado ao uso de Metformina**

RIBEIRÃO PRETO

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

JANAÍNA BOLDRINI FRANÇA FERNANDES

**Avaliação de Marcadores de Risco Cardiovascular em
portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos:
comparação entre uso de Contraceptivo Oral Combinado
isolado ou associado ao uso de Metformina**

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

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Sales Vieira Macedo

RIBEIRÃO PRETO

2010

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Fernandes, Janaína Boldrini França.

Avaliação de Marcadores de Risco Cardiovascular em portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos: comparação entre uso de Contraceptivo Oral Combinado isolado ou associado ao uso de Metformina. Ribeirão Preto, 2010.

71p. : il. ; 30cm

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

Orientadora: Macedo, Carolina Sales Vieira

1. Síndrome dos Ovários Policísticos. 2. Marcadores de Risco Cardiovascular. 3. Contraceptivo Oral Combinado. 4. Metformina.
5. Função Endotelial.

DEDICO ESTE TRABALHO

A **Deus**,

que me concedeu a vida e me deu força para buscar meus objetivos. Obrigada por todos os momentos bons, e principalmente pelas dificuldades que encontro no caminho, pois atribuo a estas, as oportunidades de amadurecimento e aprendizado.

A meus pais **Gilberto França** e **Marlene Boldrini França**, que são meu alicerce e toda minha fonte de inspiração na vida pessoal e profissional.

Vocês me ensinaram a buscar meus objetivos e batalhar por eles com dignidade e honestidade. Devo tudo que sou hoje a vocês!

A minha irmã, **Johara Boldrini França**, minha grande amiga, que estava sempre presente e me acolheu com tanto carinho nestes últimos meses, dou o meu muito obrigado por tudo.

A minha irmã **Jaciara Boldrini França**, companheira para momentos alegres e sempre amiga nos momentos difíceis, obrigada pelo seu apoio, carinho e amizade.

Ao **Rodrigo Fernandes**, presença constante na minha vida, obrigado pela paciência, pelo apoio e por ter compartilhado 12 anos de sua vida comigo.

A minha orientadora, **Carolina Sales Vieira Macedo**, por ter me concedido o privilégio desta orientação e por todo o comprometimento com a qualidade deste trabalho. Obrigada por acreditar em mim, mais do que eu mesma e por estimular sempre meu crescimento.

AGRADECIMENTOS

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

À minha avó Elza que tanto contribuiu na minha criação e aprendizado! Obrigada pelo seu enorme carinho e amor.

À amiga Milena Bastos Brito, por estar em todos os momentos ao meu lado. Não tenho palavras para descrever o tanto que sua amizade é importante para mim, mas sei dizer que é para toda a vida.

Às amigas que tive a oportunidade de conhecer e compartilhar além de trabalho muitos momentos de carinho e amizade: Daniela Barra, Maria Rita Baggio, Ercilene, Sany Rose, Viviane Schiavon, Luciana Dib, Marcelo e em especial a Cláudia Baraldi, que me deu a oportunidade de trabalho e amizade.

Ao grande colega de profissão, Wellington de Paula Martins, hoje contratado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que tanto contribuiu para a realização deste trabalho e para meu aprendizado, meu muito obrigado.

Aos amigos da Pós-graduação, Aline, Lúcia, Mary, Jenifer, Jacira, Lucimara, Natália, Flávia e em especial ao Gustavo Soares, que é um amigo que vou guardar no coração para vida toda, e ao Anderson pela convivência alegre, amizade, companheirismo e pela troca de aprendizado e favores durante esse período de especialização.

À amiga Océlia de Vasconcelos, auxiliar do Setor de Pesquisa Clínica, que sempre me ajudou na evolução deste trabalho. Foi uma honra ter você ao meu lado, vibrando com meu sucesso e, nas horas mais tristes, oferecendo consolo.

Aos companheiros de plantão que estiveram sempre me apoiando e incentivando e hoje são grandes amigos: Antonio Câmara, Milton Cabral, Paulo Rhame, Saif e Thaís Tsubouchi.

Às amigas Stela e Rose que conquistei ao longo da minha vida profissional e vão estar sempre no meu coração.

À Maria Albina Bortolieiro, técnica do Laboratório de Saúde Reprodutiva do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, que com dedicação e competência foi a responsável por parte dos ensaios laboratoriais desta pesquisa. Uma pessoa sempre alegre, compreensiva e sempre disposta a ajudar.

Aos funcionários do Laboratório de Hematologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial Márcia, Alessandra, Diva e Joana, sempre dispostas em ajudar com muita alegria no que fosse preciso, permitindo bom convívio diário durante minhas atividades de pesquisa.

Aos funcionários do Laboratório Central do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial Marinês Ferracino e Júlia Hotta, responsáveis por partes das dosagens laboratoriais deste trabalho, sempre com muita disponibilidade em ajudar.

Aos funcionários do Laboratório de Endocrinologia, em especial ao Dr. José Roberto, responsável por parte das dosagens laboratoriais deste trabalho, obrigada pela ajuda, paciência e compreensão.

À Maria Cristina Brentigani, auxiliar do Setor de Pesquisa do Centro Saúde Escola pelo inestimável auxílio nos processos burocráticos.

Ao Dr. José Maria Soares e a Profa. Dra. Rosana Maria dos Reis por terem aceitado participar da minha banca de mestrado.

À Comissão de Pós-graduação em Tocoginecologia, pela oportunidade de fazer meu mestrado neste setor, o que é motivo de muito orgulho para mim. À querida Suelen Bezerra, pela disponibilidade e paciência em garantir ajuda sempre que necessária.

A todos que compõem o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (professores e médicos contratados), pela minha formação profissional e pelo despertar para a vida acadêmica.

Ao Setor de Reprodução Humana, berço de minha especialização médica. Agradeço a todos pelos inúmeros ensinamentos e pelas oportunidades proporcionadas ao meu crescimento acadêmico e profissional, em especial aos Professores: Rui Alberto Ferriani, Paula Andréa Albuquerque Navarro, Ana Carolina Sá e aos contratados: Stael Porto e Luiz Manetta.

Ao Serviço de Endoscopia Ginecológica, agradeço pela contribuição ao meu aprendizado, especialmente aos Professores: Antonio Alberto Nogueira, Francisco Cândido Reis, Júlio César Rosa e Silva e Hermes Barbosa.

Aos professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade do Triângulo Mineiro e da Maternidade de Campinas pelo início da minha formação em Ginecologia e Obstetrícia

Aos funcionários do laboratório de Ginecologia e Obstetrícia: Auxiliadora, pelo auxílio na coleta de sangue das pacientes; Cristina; Sandra; Roberta; Marilda e Mariza, entre outros, pela amizade dispensada a mim.

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

Aos colegas da UBS Simioni, pelo carinho com que me receberam e em especial a Liz, Gabriele, Rita, Miguel, Luciene, Márcia, e a gerente Maria de Lourdes que está sempre pronta a ajudar.

Aos colegas da UBDS Central, onde comecei minha profissão, e sempre será o “meu” posto, em especial à Stela, Rose, Shirlei, Valéria, Inês Anastacio, Kátia, Marina, Martinélia, Silvia e a gerente Lurdinha.

A Sra. Elettra Greene, pela ajuda na tradução para a língua inglesa.

Ao CNPq e à Fundação Waldemar Bransley Pessoa pelo apoio financeiro imprescindível na confecção desta pesquisa.

A todos os que contribuíram, direta ou indiretamente, para realização deste trabalho, o meu eterno agradecimento.

“Existem apenas duas maneiras de ver a vida. Uma é pensar que não existem milagres e a outra é que tudo é um milagre.”

Albert Einstein

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT	xviii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 SOP e sistema cardiovascular.....	2
1.2 Avaliação do risco de doenças cardiovasculares.....	4
1.2.1 Espessura íntima-média da artéria carótida.....	6
1.2.2 Avaliação da função endotelial pela medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.....	7
1.2.3 Distensibilidade da artéria carótida	8
1.2.4 Marcadores inflamatórios de risco cardiovascular.....	9
1.3 SOP e marcadores de risco cardiovascular.....	10
1.4 Terapia medicamentosa na SOP.....	11
2. JUSTIFICATIVAS.....	15
3. OBJETIVOS	16
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
4.1 Casuística.....	17
4.1.1 Critérios de inclusão	17
4.1.2 Critérios de exclusão	18
4.1.3 Seleção de sujeitos (randomização e seguimento)	19
4.1.4 Variáveis analisadas	21
4.1.4.1 Variáveis independentes.....	21
4.1.4.2 Variáveis de avaliação de risco cardiovascular (variáveis dependentes)	21
4.1.4.3 Variáveis secundárias	21
4.2 Métodos	22
4.2.1 Desenho do estudo.....	22
4.2.2 Variáveis antropométricas e clínicas	22
4.2.3 Protocolo de coleta e ensaios laboratoriais.....	23

4.2.4 Avaliação ecográfica	25
4.2.4.1 Medida da espessura íntima média da artéria carótida comum (IMT)	25
4.2.4.2 Medida do índice de rigidez da artéria carótida comum	26
4.2.4.3 Medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial	26
4.3 Análise estatística	27
5. RESULTADOS	28
5.1 Comparação intra-grupos	28
5.1.1 Grupo COC isolado	28
5.1.2 Grupo COC associado à Metformina	29
5.2 Comparação intergrupos	29
6. DISCUSSÃO	40
7. CONCLUSÃO.....	50
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de inclusão e seguimento do estudo	20
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo.....	31
Tabela 2 - Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona sobre as variáveis ecográficas em 12 meses de estudo.....	31
Tabela 3 - Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona sobre as variáveis séricas em 12 meses de estudo	32
Tabela 4 - Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona associado à metformina sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo.	33
Tabela 5 - Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona associado à metformina sobre as variáveis ecográficas em 12 meses de estudo	33
Tabela 6 - Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona associado à metformina sobre as variáveis séricas em 12 meses de estudo.....	34
Tabela 7 - Resumo das alterações encontradas dentro de cada grupo.....	35
Tabela 8 - Comparação das variáveis clínicas entre usuárias de contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona isolado e associado à metformina sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo.....	36
Tabela 9 - Comparação das variáveis ecográficas entre usuárias de contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona isolado e associado à metformina sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo.....	37
Tabela 10 - Comparação das variáveis séricas entre usuárias de contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona isolado e associado à metformina sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AECG – Ambulatório de endocrinologia ginecológica

ASRM – *American Society for Reproductive Medicine*

β – Rigidez da artéria carótida

COC – Contraceptivo oral combinado

COCs – Contraceptivos orais combinados

CT – Colesterol Total

DB_{pós} – Diâmetro da artéria braquial pós-isquemia

DB_{pré} – Diâmetro basal da artéria braquial pré-isquemia

DCV – Doença Cardiovascular

DDC – Diâmetros diastólicos da artéria carótida

DM – Diabetes Mellitus

DMF – Dilatação mediada por fluxo

DP – Desvio Padrão

DSC – Diâmetros sistólicos da artéria carótida

eNOS – Enzima óxido nítrico sintase endotelial

ESHRE – *European Society for Human Reproduction and Embriology*

FC – Frequencia Cardíaca

Gb – Contagem de glóbulos brancos

Glic – Glicemia

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HCRP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

HOMA – Índice para resistência à insulina (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*)

ICAM – Moléculas de adesão intercelular

IL-1 – Interleucina-1

IL-6 – Interleucina-6

IMC – Índice de massa corporal

IMT – Espessura da íntima-média da artéria carótida

ln – Logaritmo neperiano

FAI – Índice de androgênios livre

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

NIH – *National Institute of Health*

NO – Óxido Nítrico

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAI-1 – Inibidor do ativador do plasminogênio-1

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCR – Proteína C Reativa

RI – Resistência à insulina

SHBG – Globulina carreadora de hormônios sexuais (*Sex Hormone Binding Globulin*)

SOP – Síndrome dos Ovários Policísticos

Testo – Testosterona

TG – Triglicérides

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

VCAM – Moléculas de adesão vascular

VOM – Volume ovariano médio

Resumo

RESUMO

FERNANDES, JBF. **Avaliação de Marcadores de Risco Cardiovascular em portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos: comparação entre uso de Contraceptivo Combinado isolado ou associado ao uso de Metformina.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

OBJETIVO: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é associada a disfunções metabólicas que podem contribuir para o aumento do risco de doença cardiovascular. O objetivo deste estudo é comparar o efeito de um contraceptivo oral combinado (COC) isolado ou associado com metformina sobre os marcadores de risco cardiovascular nas portadoras desta síndrome.

MATERIAIS E MÉTODOS: Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto e controlado. As pacientes estavam sem qualquer tratamento hormonal há pelo menos dois meses e nenhuma delas tinha qualquer doença sistêmica. Cinquenta portadoras de SOP foram randomizadas para uso de 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona por dia ou para 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona associado à metformina 875mg por dia e avaliadas por 12 meses. Foram avaliados pela ultrassonografia os marcadores da estrutura e função endotelial (medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial, medida da espessura da íntima-média, índice de rigidez da carótida) e o volume ovariano. As medidas antropométricas avaliadas foram o peso, o índice de massa corpórea, a cintura, a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Além disto, foram avaliados os marcadores séricos de risco cardiovascular: lipidograma (lipoproteína de alta densidade - HDL, triglicérides - TG, colesterol total – CT e lipoproteína de baixa densidade - LDL), insulina e glicemia basal, índice para resistência à insulina (*Homeostasis model assessment – insulin resistance*) - HOMA, proteína C reativa (PCR), leucograma, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF α), testosterona total, globulina carreadora de hormônios sexuais (*sex hormone binding globulin*) - SHBG, índice de androgênios livre (FAI)

RESULTADOS: Em relação às variáveis clínicas, houve aumento de PAS nas usuárias de COC associado à metformina em relação às usuárias de COC isolado no período de zero a seis meses

($p=0,02$), porém em 12 meses, a PAS não se diferiu entre os grupos. Em relação aos marcadores ecográficos de risco cardiovascular, apenas o índice de rigidez da artéria carótida apresentou diferença entre os grupos. Este índice reduziu-se nas usuárias de COC isolado em relação às usuárias de COC associado à metformina na comparação de zero a seis meses e na de zero com 12 meses ($p=0,04$, de zero a seis meses e $p=0,02$, de zero a 12 meses). Em relação às variáveis séricas no período de zero a seis meses, obtivemos diferença significativa no nível de glóbulos brancos (reduziu no grupo com COC associado à metformina em comparação ao grupo de COC isolado, com $p=0,01$). Os níveis de LDL e TNF apresentaram redução nas usuárias de COC associado à metformina na comparação de zero a 12 meses ($p=0,02$ e $p<0,01$, respectivamente). Houve aumento no grupo de COC isolado nos níveis de colesterol total e de SHBG na comparação de zero a seis meses e de zero a 12 meses para o primeiro ($p=0,03$ e $p=0,01$) e na comparação de zero a seis meses para o segundo ($p=0,04$). O nível de testosterona total reduziu significativamente no grupo com COC isolado em comparação ao grupo COC associado à metformina no período de zero a seis meses e de zero a 12 meses ($p<0,01$ nos dois intervalos), e, na comparação de seis a 12 meses aumentou nas usuárias de COC associado à metformina em comparação às usuárias de COC isolado ($p=0,01$). As demais variáveis não se diferiram entre os grupos.

CONCLUSÃO: O uso do COC contendo 30 μ g de etinilestradiol e 2mg de acetato de clormadinona reduziu a rigidez arterial em portadoras de SOP. A adição da metformina em baixas doses ao COC não determinou benefícios sobre a função e estrutura arterial de mulheres com SOP. Em termos de marcadores séricos de risco cardiovascular a metformina foi relevante somente na diminuição dos níveis de LDL, de TNF e atenuação do incremento de TG produzido pelo COC.

Palavras-chaves: Síndrome dos ovários policísticos, Marcadores de Risco Cardiovascular, Contraceptivo Oral Combinado, Metformina, Função endotelial

Abstract

ABSTRACT

FERNANDES, JBF. **Evaluation of Cardiovascular Risk Markers in women with Polycystic Ovary Syndrome: Comparison between the use of combined contraceptive alone or associated with use of Metformin.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

OBJECTIVE: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with some metabolic changes that may contribute to an increased risk of cardiovascular disease. The objective of the present study was to compare the effect of a combined oral contraceptive (COC) alone or in combination with metformin on markers of cardiovascular risk in women with this syndrome.

MATERIALS AND METHODS: This was an open and controlled randomized clinical assay. The patients had been off any hormonal treatment for at least two months and none of them had any systemic disease. Fifty women with POS were randomized to the use of 30 µg ethynylestradiol/2 mg chlormadinone acetate per day or to 30 µg ethynylestradiol/2 mg chlormadinone acetate in combination with 875 mg metformin per day, and followed up for 12 months. Markers of endothelial structure and function (measurement of flow-mediated dilatation of the brachial artery, measurement of intima-media thickness, and carotid stiffness index) and ovarian volume were assessed by ultrasound. The patients also underwent anthropometric measurements such as weight, body mass index, waist, and systolic (SAP) and diastolic (DAP) arterial pressure. The following serum markers of cardiovascular risk were also evaluated: lipidogram (high density lipoprotein - HDL, triglycerides - TG, total cholesterol – TC, and low density lipoprotein - LDL), insulin and basal glycemia, homeostasis model assessment–insulin resistance (HOMA), C-reactive protein (CRP), leukogram, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), total testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), and free androgen index (FAI)

RESULTS: Regarding the clinical variables, SAP was increased in patients taking COC in combination with metformin compared to women taking COC alone during a period of zero to six months ($p=0.02$), although SAP did not differ between groups by 12 months. Regarding the

echographic markers of cardiovascular risk, only carotid stiffness index differed between groups. This index was reduced among users of COC alone compared to users of COC in combination with metformin both during the period from zero to six months ($p = 0.04$) and during the period from zero to 12 months ($p = 0.02$). Regarding the serum variables measured during the period from zero to six months, white cell levels were significantly reduced in the group receiving a COC in combination with metformin compared to the group receiving a COC alone ($p = 0.01$). LDL and TNF levels were reduced in users of a COC in combination with metformin during the period from zero to 12 months ($p = 0.02$ and $p < 0.01$, respectively). TC and SHBG levels were increased in the group taking a COC alone in the comparison from zero to six months and from zero to 12 months for the former ($p = 0.03$ and $p = 0.01$) and in the comparison from zero to six months for the latter ($p = 0.04$). Total testosterone was significantly reduced in the group taking a COC alone compared to the group taking a COC in combination with metformin during the period from zero to six months and from zero to 12 months ($p < 0.01$ for the two intervals), and was increased during the period from six to 12 months among users of a COC combined with metformin compared to users of a COC alone ($p = 0.01$). The remaining variables did not differ between groups.

CONCLUSION: The use of a COC containing 30 μg ethynylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate reduced arterial stiffness in patients with POS. The addition of low metformin doses to the COC had no further benefit on the arterial function and structure of women with POS. Regarding the serum markers of cardiovascular risk, metformin was relevant only by reducing LDL and TNF levels and attenuating the increase in TG induced by the COC.

Key-words: Polycystic ovary syndrome, Cardiovascular risk markers, Combined oral contraceptive, Metformin, Endothelial function

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum da vida reprodutiva, acometendo 5-10% das mulheres (FRANK, 1995; KNOCHENHAUER et al., 1998). É caracterizada por hiperandrogenismo e anovulação crônica (FRANK, 1995). Há uma marcante heterogeneidade clínica entre as mulheres com SOP, as características mais comumente associadas como hirsutismo, acne, ovários com padrão policístico, obesidade e acantose nigricans não são uniformes, nem universais (ACIEN et al., 1999).

Na tentativa de uniformizar o diagnóstico da SOP em 1990, o *National Institute of Health* (NIH), nos Estados Unidos, padronizou os critérios diagnósticos da SOP baseando-se na presença de disfunção ovulatória associada a manifestações de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, desde que afastados outros diagnósticos, tais como síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal congênita (CARMINA, 2004; AZZIZ, 2005). Mais recentemente, a *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) juntamente com a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) estabeleceram o Consenso de Rotterdam (2004), passando a considerar necessária a presença de dois dos três critérios seguintes para o diagnóstico de SOP: 1) distúrbio menstrual do tipo oligo/amenorreia, 2) hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial; e 3) padrão ovariano policístico na ultrassonografia (presença à ultrassonografia de pelo menos um ovário apresentando 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro, e/ou volume total > 10cm³) (ROTTERDAM-PCOS-CONSENSUS, 2004).

Além da anovulação crônica, da morfologia policística ovariana e do hiperandrogenismo que caracterizam a SOP, distúrbios metabólicos são frequentemente associados a essa síndrome, cursando com repercussões clínicas importantes. A morbidade associada à SOP pode incluir hiperinsulinemia, resistência à insulina (RI), diabete mellitus

(DM) tipo 2 de início precoce, dislipidemia, doença cardiovascular (DCV) e infertilidade (CARMINA; LOBO, 1999; EHRMANN et al., 1999). Também foi verificada elevação em marcadores séricos relacionado com um maior risco de DCV, como proteína C reativa, endotelina-1, adiponectina, homocisteína, fator de von Willenbrand, inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e marcadores de estresse oxidativo, em mulheres com SOP, especialmente quando presente a obesidade.

Devido à alta prevalência e morbidade associada a essa síndrome é importante estratégias de intervenção precoce, no sentido de minimizar as complicações que as portadoras de SOP estão sujeitas.

1.1 SOP e sistema cardiovascular

As DCV constituem, tanto em países desenvolvidos quanto no Brasil, a principal causa de morbimortalidade em mulheres (WENGER, 2003; MANSUR et al., 2001). Em mulheres na pré-menopausa, a doença coronariana e as complicações das DCV são extremamente raras, mesmo em grupos de alto risco (GEBARA et al., 2003). O estudo de FRAMINGHAM demonstrou que a incidência de DCV era menor em mulheres na pré-menopausa comparadas com homens da mesma idade, e que esta incidência tornava-se semelhante na sétima e oitava décadas de vida (KANNEL et al., 2002).

Porém sabemos que as mulheres com SOP apresentam vários fatores que por si só levariam a aumento de risco cardiovascular, como obesidade (CARMINA et al., 2005), hipertensão arterial (CIBULA et al., 2000), intolerância a glicose ou DM tipo 2 (LEGRO et al., 1999), hiperinsulinemia (DUNAIF, 1995), dislipidemia e desordens da coagulação (YILDIZ et al., 2002).

Até o momento não existem ensaios clínicos prospectivos com amostra adequada com objetivo de avaliar a morbimortalidade por DCV em pacientes portadoras de SOP. Como

essas mulheres são jovens, seria pouco provável detectar algum sintoma de DCV na vida reprodutiva, porém, poder-se-ia avaliar a função arterial, cuja alteração é um preditor para desenvolvimento de DCV (FERNHALL, 2008).

Vários estudos reportaram alterações em marcadores de risco para DCV em mulheres com SOP (ORIO et al., 2004a; TARKUN et al., 2004; ORIO et al., 2004b; CIBULA et al., 2000). TALBOTT et al., em 2004 relataram um aumento da calcificação da artéria coronária e um aumento da espessura da camada íntima-média da artéria carótida em mulheres com hiperandrogenismo, e embora a obesidade, a RI e o processo de inflamação crônica contribuam para essas anomalias arteriais, é importante salientar que a SOP é independentemente associada com aumento da espessura da camada íntima-média da artéria carótida e calcificação coronariana.

YILMAZ et al., em 2005 demonstraram um aumento do stress oxidativo e dos níveis de homocisteína em pacientes com SOP. TIRAS et al., 1999, estudaram as alterações ecocardiográficas em portadoras de SOP e encontraram disfunção diastólica nessas pacientes comparadas com as pacientes normais, o que pode ser um sinal precoce de hipertensão futura, aumentando o risco dessas pacientes. A disfunção diastólica teve correlação com os níveis de insulina.

A RI desempenha um papel crítico no desenvolvimento da injúria endotelial, seja através da indução de distúrbios de vias subcelulares de sinalização comuns a ação da insulina e produção de óxido nítrico (NO) ou através de aumento do stress oxidativo, aumento dos níveis de endotelina, super-ativação do sistema renina-angiotensina e secreção excessiva de hormônios e citocinas pelo tecido gorduroso (YKI-JARVINEN, 2003).

Uma vez que todos estes marcadores de doença cardiovascular são preditivos de DCV, seria de esperar que um seguimento em longo prazo dessas mulheres com SOP demonstraria um risco aumentado de eventos cardiovasculares. No entanto, as evidências até agora são

limitadas e inconsistentes (GUZICK, 2009), provavelmente pela padronização recente do diagnóstico de SOP e/ou pela intervenção na história natural da SOP com medicações para controle das manifestações fenotípicas. WILD et al., 2000, observaram uma maior prevalência de doença vascular cerebral nas pacientes com SOP, enquanto que outros estudos de coortes, em grande parte feitos com mulheres na idade reprodutiva não conseguiram estabelecer a ligação entre SOP e doença cardiovascular (PIERPOINT, et al., 1998; LEGRO, 2003). Recentemente, SHAW et al., 2009, estudaram mulheres com SOP na pós-menopausa e evidenciaram que a combinação do hiperandrogenismo da SOP com o status pós-menopausa geraram um grupo de mulheres com maior risco para eventos cardiovasculares. AKRAM et al., 2009, realizaram um estudo caso-controle com mulheres com SOP e mulheres ovulatórias comparando o risco de risco cardiovascular, evidenciando que portadoras de SOP possuem risco para DCV semelhante ao de mulheres idosas sem SOP.

É importante o incentivo aos estudos longitudinais das pacientes com SOP, pois se ficar evidente o risco para eventos cardiovasculares nessas pacientes, poderemos focar o tratamento na atenuação dos fatores de risco que predispõe às DCV.

1.2 Avaliação do risco de doenças cardiovasculares

O endotélio vascular é um órgão complexo com inúmeras propriedades autócrinas, parácrinas e endócrinas. Antigamente reconhecido como meramente uma barreira física entre a parede do vaso e o sistema sanguíneo, atualmente é reconhecido por participar da homeostasia vascular, influenciando no tônus vascular, crescimento celular, fibrinólise e inflamação (COOKE, 2000).

O endotélio realiza sua função por ação de diversas moléculas em resposta a uma variedade de estímulos físicos e químicos. O NO é produzido pelo endotélio pela via L-arginina por enzimas denominadas óxido nítrico sintases, que são ativadas por estímulos

como hipóxia, acetilcolina, bradicinina, serotonina e aumento do fluxo sanguíneo (*shear stress*). O NO causa vasodilatação, inibe vários fenômenos como a liberação de fatores vasoconstritores, a proliferação de células musculares lisas, a adesão leucocitária e a agregação plaquetária (MOMBOULI, 1999).

A disfunção endotelial ou perda da integridade funcional do endotélio, definida como desequilíbrio entre produção diminuída de NO e aumentada de fatores contráteis (como endotelina), parece estar associada com a maioria dos fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, DM, hiperhomocisteinemia, aterosclerose, menopausa, tabagismo e envelhecimento. Há aumento das respostas vasoconstritoras, proliferação e migração das células do músculo liso vascular, adesão de plaquetas e leucócitos e aumento na expressão de moléculas de adesão (SADER et al., 2001).

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

A presença de aterosclerose é o fator mais importante para o desenvolvimento de DCV, e é definido atualmente como um processo crônico, progressivo e sistêmico, consequente a uma resposta inflamatória e fibroproliferativa causada por agressão à superfície endotelial (LUZ; UINT, 2003). Essas alterações ocorrem muito lentamente e processam-se por meio de disfunção endotelial, inflamação, proliferação celular e alteração da matriz (DZAU et al., 2002).

A doença aterosclerótica, por ser um processo degenerativo, tende a ter a sua incidência aumentada com o passar dos anos, sendo difícil reconhecê-la em seu estágio inicial. Visto que pode ter início ainda na infância, progride com o transcorrer da vida,

manifestando seus sintomas e sinais anos mais tarde, quando se encontra em um estágio mais avançado (STRONG et al., 1999).

Os principais fatores de risco para aterosclerose são: idade, sexo, tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão arterial sistêmica, DM, hiperhomocisteinemia e fatores genéticos ou história familiar de doença aterosclerótica (LIBBY et al., 2002; MASSER et al., 1994).

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

1.2.1 Espessura íntima-média da artéria carótida

A espessura da íntima-média da carótida (IMT) avalia a estrutura arterial e é um marcador de aterosclerose subclínica, e é um forte indicativo de DCV. Está relacionada principalmente à doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular.

O aumento do complexo médio-intimal da artéria carótida está relacionado com a maioria dos fatores de risco cardiovasculares: sexo masculino, história familiar de acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio, tabagismo, DM tipo 2, dislipidemia, hipertrofia do ventrículo esquerdo, hiperhomocisteinemia e idade (STEIN, et al., 2004; LORENZ, et al., 2007).

A IMT pode ser detectada na artéria carótida comum distal, na bifurcação carotídea, na carótida interna e, mais recentemente, na artéria femoral comum. Devido à possibilidade de aferição da IMT de modo relativamente simples e não-invasivo, este método tem sido

utilizado com frequência em estudos populacionais na tentativa de detectar aterosclerose precocemente, cada aumento de 0,1mm na IMT eleva o risco de infarto agudo do miocárdio em quase 15% e de acidente vascular cerebral em quase 20% (LORENZ et al., 2007).

1.2.2 Avaliação da função endotelial pela medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial

A capacidade dos vasos sanguíneos em responder a estímulos químicos e físicos confere a habilidade de regular seu tônus e ajustar seu fluxo sanguíneo. Muitos vasos sanguíneos respondem ao aumento do fluxo com aumento da dilatação do diâmetro arterial; este fenômeno é designado dilatação mediada por fluxo (DMF), sendo seu principal mediador o NO derivado do endotélio. Diversos mecanismos podem aumentar a liberação de NO em resposta a mudanças na parede dos vasos. As células endoteliais são sensíveis ao aumento do fluxo, promovendo a ativação de vários mecanismos, entre eles canais de potássio que levam a hiperpolarização do endotélio com aumento da entrada de cálcio intracelular. O aumento de cálcio intracelular ativa a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) que libera o NO e leva ao relaxamento do músculo liso vascular subjacente, resultando em vasodilatação com aumento do diâmetro arterial (DIMMELER et al., 1999).

O mecanismo de DMF é dependente do NO e da integridade funcional do endotélio, e visa restabelecer a homeostase do fluxo.

Uma vez que muitos fatores alteram a função endotelial, é importante o controle desses possíveis fatores, como a hora do dia a ser realizado o exame, uso de medicação, ingestão de cafeína, de alimentos ricos em gordura ou álcool, fumo, exercícios e fase do ciclo menstrual (CORRETTI et al., 2003).

Valores acima de 10% em mulheres e acima de 8% em homens indicam função endotelial íntegra (PEDRO et al., 2003). Segundo Schroeder et al., 1999, a DMF menor que

4,5% apresenta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 71%, 81% e 95% respectivamente, para o diagnóstico de doença coronariana. Ainda neste estudo, DMF foi tão sensível quanto o teste de esforço para o diagnóstico da doença coronariana e mais específica para angina pectoris.

1.2.3 Distensibilidade da artéria carótida

Artérias de grandes calibres se expandem e recuam de acordo com a pulsação e relaxamento cardíaco. Durante a sístole, uma porção significativa do volume sanguíneo ejetada do coração é armazenada nas artérias graças a sua elasticidade. Isto impede a elevação da pressão sistólica e converte o fluxo cardíaco pulsátil em fluxo sanguíneo contínuo através dos leitos capilares (TANAKA, SAFAR, 2005). Acredita-se que a redução na distensibilidade e o aumento da rigidez arterial constituem fatores de risco independentes para DCV, pois contribuem para a fisiopatologia da mesma. O aumento da rigidez arterial pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (SAFAR, LONDON, 2000). A elasticidade arterial se altera com a idade e com a obesidade, causando uma diminuição da distensibilidade arterial e um aumento da rigidez (ZEBEKAKIS et al., 2005). IANNUZZI et al., em 2006, mostraram que a elasticidade arterial se altera também na presença da síndrome metabólica.

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

vaso. A elastina é bastante flexível e por isso importante para a pulsatilidade, mas sem grande significado para a resistência da parede. Já as fibras de colágeno, em contraste, são mais resistentes e suportam uma tensão 100 vezes maior que as fibras de elastina. Assim, é considerado que a parede do vaso sanguíneo arterial age de uma maneira bifásica, com as fibras de elastina determinando a flexibilidade sobre baixas pressões e o colágeno determinando resistência a pressões elevadas (GLASSER et al., 1997). Modificações na parede arterial que conduzem a redução na distensibilidade podem preceder a doença arterial clinicamente aparente permitindo identificar os indivíduos com maior risco.

Não há um valor de corte para se determinar qual valor de rigidez arterial estaria associado a eventos cardiovasculares futuros.

1.2.4 Marcadores inflamatórios de risco cardiovascular

A inflamação desempenha um papel fundamental para o desencadeamento e progressão da DCV. A aterosclerose caracteriza-se como um processo inflamatório crônico (FERRARIO, STRAWN, 2006).

Acredita-se que o início do processo inflamatório prévio a DCV propriamente dita, seja desencadeado por injúria ao endotélio arterial atribuída a fatores como hiperinsulinemia, hiperhomocisteinemia e principalmente, devido à deposição de moléculas oxidadas de LDL colesterol. Após esta agressão inicial, ocorre a liberação de moléculas de adesão intercelular (ICAM), moléculas de adesão vascular (VCAM) e selectinas. Em decorrência da expressão destas moléculas de adesão, monócitos e células T são recrutados do sangue periférico para a parede arterial, penetram à camada íntima do vaso e fagocitam o LDL oxidado promovendo desta maneira a liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). A IL-1 e o TNF-alfa têm o papel de perpetuar a resposta inflamatória e modificar a superfície endotelial previamente

anticoagulante para um estado pró-trombótico. A IL-6, por sua vez estimula a produção hepática de proteína C reativa (PCR), sendo esta última uma reconhecida proteína da fase aguda de processos inflamatórios (FERRARIO, STRAWN, 2006).

A elevação dos níveis séricos da PCR é considerada fator de risco independente para aterosclerose, particularmente em mulheres (RIDKER, et al., 2000), além de preditora para infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e morte súbita (WILSON, et al., 2006). Portanto, existem evidências crescentes que as moléculas inflamatórias circulantes são marcadores biológicos para aterosclerose progressiva (FERRARIO, STRAWN, 2006).

1.3 SOP e marcadores de risco cardiovascular

Como já foi citado anteriormente, vários estudos mostraram maior frequência de marcadores de DCV em mulheres com SOP comparadas a controles sem esta síndrome.

A função endotelial já foi acessada nas portadoras de SOP, com a maioria dos resultados apontando para a existência de disfunção endotelial (ORIO et al., 2004; TARKUN et al., 2004; DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2006; SORENSEN et al., 2006; MEYER, 2009; KRAVARITI et al., 2005; MORAN et al., 2009) e outros já não reportaram diferença entre SOP e controles (MEYER et al., 2005; ALEXANDRAKI et al., 2006; SOARES et al., 2009). No entanto quando se avaliam os estudos que mostraram diferença na função endotelial de mulheres com SOP, há sempre uma comorbidade associada, como obesidade ou sobrepeso, RI, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS). Assim, há a dúvida de que se a SOP por si, ou as comorbidades associadas a ela, seria a responsável pela disfunção endotelial. Recentemente, avaliamos portadoras de SOP magras, jovens, sem comorbidades e não achamos diferença na função endotelial destas comparadas a controles ovulatórias (SOARES et al, 2009).

Com relação à IMT há relatos de aumento em portadoras de SOP (ORIO et al., 2004; VURAL et al., 2005) ou ausência de diferença (SOARES et al., 2009; TALBOTT et al., 2000, MEYER et al., 2005, ALEXANDRAKI et al., 2006; ARIKAN et al., 2008), quando não há outras disfunções metabólicas associadas à SOP assim como a DMF.

Já a rigidez arterial, demonstramos que há aumento desta em portadoras de SOP, sem comorbidades e magras, levantando a hipótese de que o hiperandrogenismo poderia alterar a elasticidade arterial (SOARES et al., 2009).

Quanto aos marcadores inflamatórios, ORIO et al. (2004), DIAMANTI-KANDARAKIS et al. (2006) e MORAN et al. (2009) encontraram um aumento da endotelina 1 nas pacientes com SOP. Outros autores não encontraram diferença nos níveis de TNF, homocisteína e PCR nas pacientes com SOP (ARIKAN et al., 2009 e SOARES et al., 2009). Entretanto DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2006 encontraram aumento nos níveis de PCR.

O fato é que a associação entre SOP e eventos cardiovasculares ainda está sendo estudado, necessitando ainda de estudos em longo prazo, com seguimento das pacientes com SOP para definição da presença (ou não) de risco elevado para DCV nessas pacientes. Além disso, a utilização destas variáveis na prática clínica requer mais estudos para determinar se os indivíduos com alterações desses marcadores podem se beneficiar de uma abordagem diferenciada para a prevenção de DCV, e quais medicações usadas no tratamento de SOP teria um maior benefício nessa prevenção.

1.4 Terapia medicamentosa na SOP

Antigamente a terapêutica para SOP visava apenas o controle da irregularidade menstrual e antagonizar os efeitos do hiperandrogenismo, por esse motivo o medicamento mais usado era o contraceptivo oral combinado (COC). Porém nas últimas décadas, a RI e a

hiperinsulinemia estão ganhando repercussão como sendo um dos gatilhos para o desenvolvimento do hiperandrogenismo. Este é um dos motivos que justificou a utilização de drogas que reduzem a insulina ou melhoram a sensibilidade dos tecidos a esta, como a metformina. Além de melhorar a sensibilidade à insulina, a metformina atua em vários aspectos da homeostase da glicose, como a redução da absorção enteral da glicose e a inibição da gliconeogênese (DE LEO et al., 2003). Muitos autores têm demonstrado que a metformina é eficaz também na melhora dos ciclos menstruais (MOGHETTI et al., 2000; HAAS et al., 2003; LORD et al., 2003; SANTANA et al., 2004), na restauração da ovulação (BATUKAN et al., 2001; VANDERMOLEN et al., 2001), do hiperandrogenismo (ATTIA et al., 2001) e no aumento das taxas de gravidez nas mulheres com SOP (GLUECK et al., 2002), porém ainda inferior ao uso do clomifeno isolado (THESSALONIKI ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008).

GANIE et al., em 2004 publicaram um estudo comparando a metformina e a espironolactona em mulheres com SOP e evidenciaram que ambos os grupos apresentaram melhora na intolerância à glicose e na sensibilidade à insulina, embora o efeito da metformina foi mais significativo. O nível sérico da testosterona também diminuiu em ambos os grupos, o índice de massa corporal (IMC), a relação cintura-quadril, e a pressão arterial não se alterou com uma ou outra droga, concluindo que ambas as drogas são eficazes no tratamento da SOP.

ORIO et al., em 2005 realizaram um estudo, com pacientes diagnosticadas com SOP, onde foi administrado metformina na dose de 1700mg/dia durante um período de seis meses. Foi avaliada a função endotelial nas pacientes antes e após seis meses de uso de metformina, tendo demonstrado um aumento na DMF, redução da espessura de íntima-média da carótida e diminuição dos níveis de endotelina-1, ao final do tratamento.

SANTANA et al., 2004 também avaliaram a metformina em mulheres com SOP e ficou evidente a melhora dos ciclos menstruais e da sensibilidade à insulina, reduziu os níveis

séricos de LDL, colesterol total e da testosterona, melhorando com isso o hiperandrogenismo, além do que as mulheres ao final do prazo apresentaram uma redução na medida da cintura.

RAMÍREZ et al., em 2007, compararam por seis meses o COC (35µg de etinilestradiol e 2mg de ciproterona) com a metformina (1700mg/dia) em relação aos fatores de risco para DCV, os autores mostraram que o uso do contraceptivo resultou em maiores reduções no escore de hirsutismo e níveis séricos de androgênios em comparação com a metformina. O uso da metformina regularizou o ciclo menstrual em 50% das pacientes e não induziu qualquer mudança no perfil lipídico, já o COC elevou o HDL sanguíneo nesse período. Por estes resultados, o COC parecia ser superior à metformina para o controle do hiperandrogenismo e para a restauração da regularidade menstrual em pacientes com SOP, e não foi associado a nenhuma piora clínica relevante em relação ao risco cardiovascular nos seis meses de estudo.

MEYER, et al., em 2007 fizeram um estudo avaliando marcadores de DCV comparando um grupo que fazia uso de COC com progestagênio antiandrogênico (35µg de etinilestradiol e 2mg de ciproterona), um grupo com metformina (1g ao dia) e outro com COC contendo progestagênio androgênico (20µg de etinilestradiol e 100µg de levonorgestrel) associado à espironolactona (50mg/dia). Os autores observaram que a RI teve uma melhora significativa com uso da metformina e foi agravada pelo COC com progestagênio antiandrogênico. Em relação à rigidez arterial também houve piora com o COC contendo progestagênio antiandrogênico.

Uma metanálise de 2007 (COSTELLO et al., 2007) também avaliou o uso do COC e metformina no tratamento de SOP. Quatro ensaios clínicos compararam 35µg de etinilestradiol e 2mg de ciproterona com a metformina (HARBORNE et al., 2003; MORIN-PAPUNEN et al., 2000; MORIN-PAPUNEN et al., 2003; RAUTIO et al., 2005) e dois ensaios compararam COC isolado ou associado à metformina (ELTER et al., 2002, CIBULA

et al., 2005, o COC usado nos estudos foi 35µg de etinilestradiol / 2mg de ciproterona e 35µg etinilestradiol / 250 µg de norgestimato, respectivamente), não evidenciando diferença entre COC e metformina na melhora do hirsutismo e da acne. Essa metanálise evidenciou superioridade da metformina em relação ao anticoncepcional quanto à redução da insulina em jejum, porém não houve diferença no desenvolvimento de DM entre as opções terapêuticas, cabendo ressaltar que o tempo de avaliação foi muito pequeno para se esperar qualquer diferença nesta variável (as pacientes foram analisadas por seis meses).

BILGIR et al., em 2009, também compararam o COC com 35µg de etinilestradiol e 2mg de ciproterona isolado e em associação com metformina em relação aos marcadores séricos inflamatórios e constataram que a combinação do COC com a metformina foi mais efetiva na redução dos marcadores inflamatórios.

O COC contendo 30µg etinilestradiol / 2mg acetato de clormadinona foi recentemente avaliado no tratamento de SOP por URAS et al., 2010. Nesse estudo, mulheres com SOP fizeram uso do COC em questão por seis meses e os resultados foram comparados com um grupo controle de mulheres com SOP, porém sem tratamento. O grupo que utilizou o COC não apresentou diferença estatística sobre o metabolismo da glicose e da insulina durante o período do estudo, obtendo melhora no hiperandrogenismo, como já era esperado, pela supressão da atividade ovariana.

Todos esses trabalhos mostram que as medicações usadas para SOP podem ter impacto positivo ou negativo nas disfunções metabólicas, assim cabe aos pesquisadores indicarem aos clínicos quais combinações poderiam ser mais benéficas do ponto de vista de impacto nos marcadores para risco para DCV e, posteriormente, avaliar se estas combinações de fato foram associadas a um menor risco de DCV.

2. Justificativas

2. JUSTIFICATIVAS

Como já exposto anteriormente, a SOP é a endocrinopatia mais frequente nas mulheres em idade fértil, acometendo cerca de 10% da população feminina. Soma-se à elevada prevalência, e elevada morbidade que acompanha a síndrome. Este é um projeto que avaliou o impacto de opções terapêuticas nos fatores de risco para DCV, o que poderá contribuir em muito com o conhecimento de medicações que sejam mais efetivas no controle dos fatores de risco para DCV associados a essa síndrome.

Ainda não existe consenso em relação à melhor opção terapêutica para SOP e os estudos que existem são limitados em relação ao tempo de acompanhamento (menores ou iguais a seis meses).

Este projeto tem um acompanhamento mais longo, pois foi feito um seguimento de um ano das pacientes em relação aos fatores de risco para DCV, comparando o tratamento com COC e o tratamento com o COC associado à metformina. O progestagênio deste COC é antiandrogênico e ainda não foi testado em portadoras de SOP para marcadores de risco para DCV, podendo associar controle do fenótipo sem alterações deletérias nos marcadores de risco para DCV como o progestagênio mais testado nestas pacientes (acetato de ciproterona). Com isso pretendemos ajudar o médico ginecologista na prescrição para as mulheres de SOP a oferecer tratamentos que aliem melhora das características clínicas que incomodam a paciente com menor impacto deletério em seu metabolismo.

3. Objetivos

3. OBJETIVOS

- Objetivo principal:

Avaliar o impacto do COC (30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona) isolado versus COC (30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona) associado com metformina sobre a função e estrutura arterial de mulheres com SOP durante 12 meses após o início do tratamento.

- Objetivo secundário:

Avaliar o impacto do COC (30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona) isolado versus COC (30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona) associado com metformina sobre os marcadores séricos de risco de DCV em mulheres com SOP durante 12 meses após o início do tratamento.

4. Casuística e Métodos

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram selecionadas 53 pacientes atendidas no ambulatório de endocrinologia ginecológica (AECG) da Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP), logo após o diagnóstico de SOP, de forma consecutiva. O diagnóstico de SOP foi feito pelos critérios de Rotterdam (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

Este trabalho teve como o “*end-point*” principal a rigidez arterial que em estudo prévio identificamos que esta variável era mais elevada em portadoras de SOP do que em controles ovulatórias, provavelmente devido ao hiperandrogenismo (SOARES et al., 2009). Assim o cálculo amostral foi feito sobre a rigidez arterial. Considerando o índice de rigidez arterial de 3,73 em pacientes com SOP (SOARES et al., 2009), com desvio padrão de 0,96, para uma mínima diferença detectável de 1 desvio padrão entre o período pré e pós tratamento, com alfa de 0,05 e poder do teste = 80%, seriam necessárias pelo menos 16 pacientes por grupo ao final do estudo.

4.1.1 Critérios de inclusão

- Mulheres expostas à gravidez e que queiram fazer uso de COC;
- Idade entre 18 e 35 anos;
- Diagnóstico de SOP pelos critérios de Rotterdam (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004);
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Obesidade mórbida definida como $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$
- Presença ou antecedente de trombose venosa, com ou sem ocorrência de embolia pulmonar;
- Presença ou antecedente de DCV (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) ou pródromos de trombose arterial (por exemplo, angina pectoris, ataque isquêmico transitório);
- Predisposição conhecida à trombose venosa ou arterial;
- Qualquer doença crônica conhecida (Diabetes mellitus, Hipotireoidismo, Hipertensão arterial, Doenças Reumatológicas, etc);
- Presença ou antecedente de doença hepática;
- Presença ou antecedente de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Suspeita ou presença de neoplasia dos órgãos genitais ou das mamas;
- Tabagismo;
- Uso de drogas e/ou álcool;
- Uso de método contraceptivo hormonal: injetável, implante ou dispositivo intra-uterino, no período de seis meses antes do início do estudo;
- Uso de método contraceptivo hormonal: oral, vaginal ou transdérmico no período de dois meses antes do início do estudo;
- Puerpério menor ou igual a 12 semanas;
- Mulheres em amamentação ou que pararam de amamentar no período de dois meses antes do início do estudo;
- Gravidez;
- Processos inflamatórios crônicos e/ou agudos;

- Uso de medicações que sabidamente podem interferir nos marcadores de DCV, como por exemplo, drogas antiandrogênicas, hipoglicemiantes, anti-inflamatórios ou estatinas.
- Uso atual de drogas que reduzem a eficácia do contraceptivo: hidantoínas, barbitúricos, topiramato, primidona, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, griseofulvina, esteróides sexuais (que não sejam utilizados como método contraceptivo pré e pós-tratamento) e erva de São João.

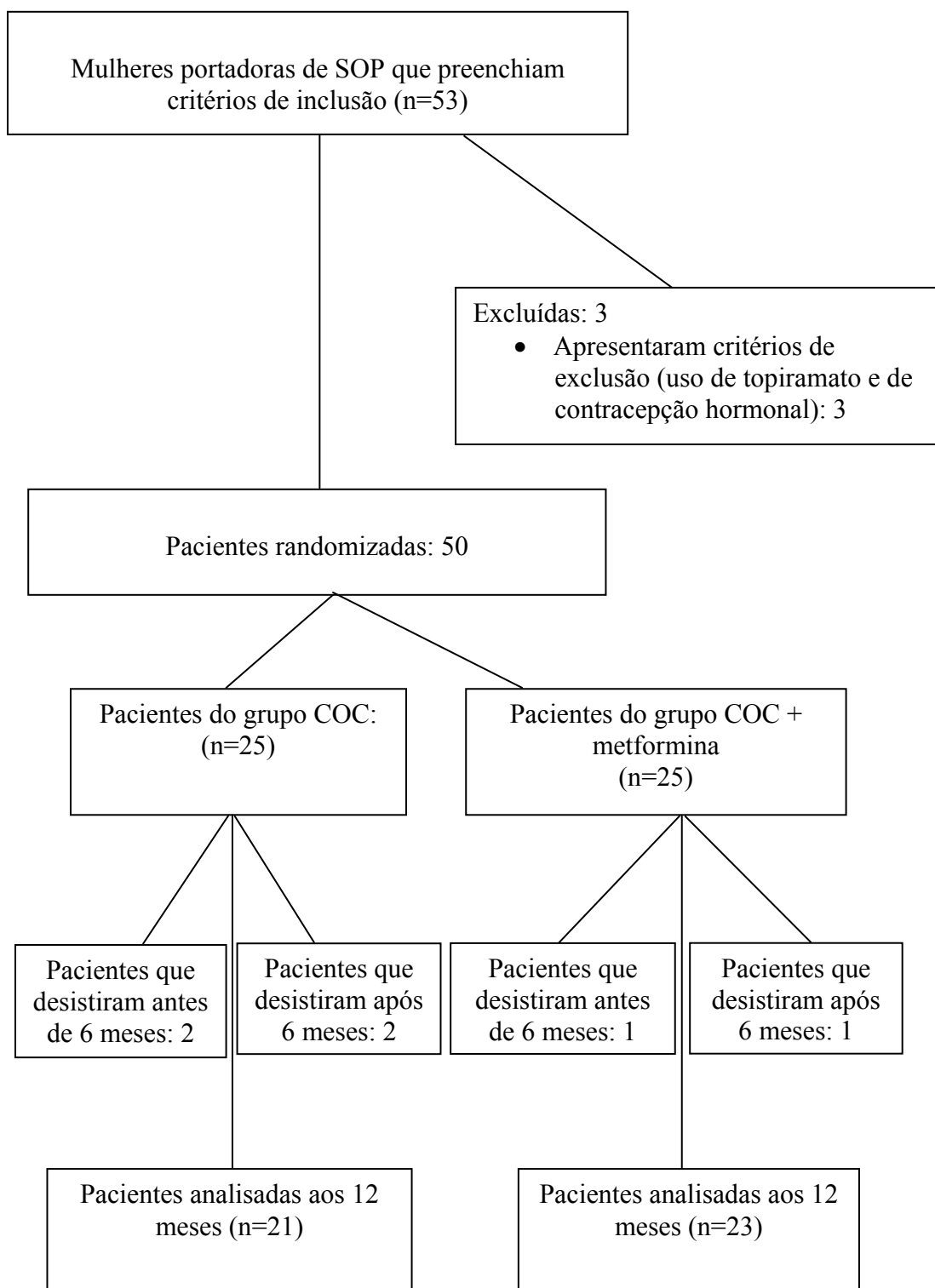
4.1.3 Seleção de sujeitos (randomização e seguimento)

As pacientes foram randomizadas por computador (GraphPad Software, San Diego, Ca, USA) para dois tipos diferentes de terapêutica para SOP numa proporção de 1:1:

GRUPO 1 → COC: uso diário de pílula de 30 μ g de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona (Belara® - Janssen Cilag Farmacêutica, Grünenthal, Alemanha) (esquema de 21 dias de comprimidos, com pausa de sete dias);

GRUPO 2 → COC associado à Metformina (EMS, São Bernardo do Campo, SP, Brasil): uso de acetato de metformina 850mg (um comprimido, uma vez ao dia) associado ao uso de pílula diária de 30 μ g de etinilestradiol/ 2mg de acetato de clormadiona (esquema de 21 dias de comprimidos, com pausa de sete dias).

Foram selecionadas 53 pacientes, sendo que três foram excluídas antes do início do estudo (uma estava em uso de topiramato e duas não aceitaram fazer “*wash-out*” do contraceptivo hormonal). Assim, 50 foram randomizadas em dois grupos de tratamento. Destas, seis desistiram antes do término por efeitos adversos gástricos (Figura 1).



COC: Contraceptivo oral combinado

Figura1: Fluxograma de inclusão e seguimento do estudo

4.1.4 Variáveis analisadas

4.1.4.1 Variáveis independentes

- Medicação utilizada (COC vs. COC + metformina);
- Tempo de tratamento (zero, seis, 12 meses).

4.1.4.2 Variáveis de avaliação de risco cardiovascular (variáveis dependentes)

Foram avaliadas as seguintes variáveis antes do uso da medicação, aos seis meses e 12 meses após o início do tratamento:

- Lipidograma (HDL, triglicérides, colesterol total e LDL)
- Insulina e glicemia de jejum;
- Medida da espessura da camada íntima e média da carótida (IMT);
- Medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF);
- Rigidez da artéria carótida (β);
- Marcadores de atividade inflamatória:
 - Proteína C reativa (PCR);
 - Leucograma;
 - Interleucina-6 (IL-6);
 - Fator de necrose tumoral (TNF α).

4.1.4.3 Variáveis secundárias

- Idade;
- Altura;
- Peso;
- Índice de massa corporal [peso (Kg) / altura² (m)];

- Medida da cintura;
- SHBG (*sex hormone binding globulin*);
- Índice de androgênios livres;
- Índice HOMA (*Homeostasis model assessment – insulin resistance* -índice para resistência à insulina);
- Pressão arterial sistêmica;
- Frequência cardíaca;
- Testosterona total;
- Volume ovariano médio (VOM) através da ultrassonografia pélvica.

Essas variáveis foram avaliadas pré-tratamento, com seis meses e após 12 meses de tratamento.

4.2 Métodos

4.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, controlado, aberto e randomizado.

4.2.2 Variáveis antropométricas e clínicas

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

4.2.3 Protocolo de coleta e ensaios laboratoriais

As amostras sangüíneas foram coletadas no Laboratório de Ginecologia do HCRP, entre sete e nove horas da manhã, após jejum mínimo de oito horas. A coleta de sangue foi realizada na fase folicular nas mulheres eumenorreicas e a qualquer época naquelas com ciclos irregulares, desde que descartado à ultrassonografia a presença de corpo lúteo ou folículo ≥ 10 mm.

Em cada avaliação, foram colhidos 20 mL de sangue total, armazenados em tubos cônicos de material plástico (BD-Becton Dickinson, Plymouth, United Kingdom) com vácuo e barreira de gel separador, sendo que o sangue para realizar o leucograma foi armazenado em tubo a vácuo contendo EDTA (exame feito sempre logo após a coleta). As mulheres não fizeram uso de qualquer medicação que pudesse alterar os resultados dos ensaios laboratoriais, como anti-inflamatórios não-hormonais.

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

- Leucograma: foi dosado por contagem automatizada, utilizando-se o aparelho Coulter Gens e Coulter STKS (Florida, USA), com *kits* Isoton III[®], Scatter Pak[®], Lyses III diff[®] e Coulter Clenz[®] (Beckman Coulter Ireland Inc, Florida, USA).
- Glicemia de jejum: determinado pelo método de oxidase, utilizando-se o aparelho Konelab 60i (Wiener lab[®], Rosario, Argentina), utilizando *kit* de Glicemia enzimática AA líquida Wiener[®] (Wiener lab[®], Rosario, Argentina).

- Lipidograma: foram dosados: colesterol total, *high-density lipoprotein* colesterol (HDL), *low-density lipoprotein* colesterol (LDL) e triglicerídes (TG). O aparelho utilizado foi o BT 3000 plus (Wiener lab[®], Rosario, Argentina). Para o colesterol total, TG e HDL o método empregado foi o enzimático. O LDL foi calculado a partir da fórmula de Friedewald: $LDL = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$ (FRIEDEWALD, et al., 1972).
- Proteína C reativa ultra-sensível, SHBG e Insulina de jejum: dosadas pelo método de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho DPC Immulite[®] 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA[®]), através de seus respectivos *kits* para o Immulite[®] 2000 (Siemens[®], California, USA).
- IL-6 e TNF-alfa: dosados pelo método de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho DPC Immulite[®] 1000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA[®]), através de seus respectivos *kits* para o Immulite[®] 1000 (Siemens[®], California, USA).
- Testosterona total: dosada pelo método de radioimunoensaio, utilizando-se o cintilador Tri Carb 2100 TR - Packard[®].
- *Free androgen index* (FAI): foi calculado pela fórmula: $\text{Testosterona Total (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)} \times 100$ (O'CONNOR et al., 1973).
- Para a detecção da resistência à insulina (RI) utilizou-se o índice de HOMA-IR (*Homeostasis model assessment – insulin resistance*). O índice de HOMA-IR = $[(\text{glicemia de jejum em mg/dL} \times 0,05551) \times \text{insulina de jejum em } \mu\text{U/mL}] / 22,5$ (MATTHEWS et al., 1985). Diagnosticou-se como portadora de RI a paciente com $\text{HOMA-IR} > 2,71 \text{ mol} \times \mu\text{U/L}$ (GELONEZE et al., 2006).

4.2.4 Avaliação ecográfica

A realização da ultrassonografia ocorreu entre sete e nove horas da manhã, após jejum noturno de no mínimo oito horas antes da avaliação, em sala controlada com temperatura entre 20° e 23° C, na qual as pacientes repousaram em posição supina por 15 minutos. A PAS e PAD foram medidas no braço esquerdo com uma coluna de mercúrio padrão, foram realizadas três medições, a média dessas três medições foi usada como o valor para a PAS e PAD. A ultrassonografia foi realizada cinco minutos após medidas de pressão arterial, utilizando uma sonda linear de 6-12 MHz (SP6-12) do aparelho Voluson 730 Expert (GE medical Systems, Zipf, Austria) com um eletrocardiograma acoplado. Após a avaliação ecográfica cardiovascular foi realizado um exame de ultrassonografia pélvica, a fim de avaliar a característica do ovário e seu volume. Todas as medições de pressão arterial e exames ultrassonográficos foram realizados pelo mesmo operador.

A ultrassonografia foi precedida da coleta do sangue, já que esta pode influenciar os resultados da avaliação endotelial pela ultrassonografia.

4.2.4.1 Medida da espessura íntima média da artéria carótida comum (IMT)

A medida da IMT foi realizada da seguinte maneira: a imagem da carótida comum esquerda, incluindo a imagem do bulbo, foi obtida incluindo o sinal contínuo do eletrocardiograma. Guiado pela onda do eletrocardiograma, o quadro correspondente ao final da diástole (coincidente com a onda R) com a melhor qualidade subjetiva era escolhido. Dessa imagem, eram realizadas quatro medidas da IMT da parede distal da carótida comum esquerda, aproximadamente 10 a 20 mm proximal ao bulbo carotídeo. A média de quatro medidas foi considerada como a IMT de cada paciente.

4.2.4.2 Medida do índice de rigidez da artéria carótida comum

Para o cálculo desse índice, os diâmetros sistólicos (DSC) e diastólicos (DDC) da carótida foram obtidos usando o modo B durante as ondas R e T do eletrocardiograma, respectivamente (MARTINS, NASTRI et al. 2008; NASTRI, MARTINS et al. 2008). Essas medidas foram feitas três vezes, aproximadamente 10 a 20 mm proximal ao bulbo da carótida, medindo-se a partir da íntima da parede distal até a íntima da parede proximal. A média dessas quatro medidas foi considerada como o DSC e DDC de cada paciente. A rigidez da carótida foi então calculada conforme a seguinte fórmula:

Índice de Rigidez da artéria carótida (β) = $\ln(\text{PAS}/\text{PAD}) / ((\text{DSC} - \text{DDC}) / \text{DDC})$; \ln = logaritmo neperiano (KAWASAKI et al., 1987).

4.2.4.3 Medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial

A artéria braquial direita era visualizada aproximadamente 5 a 10 cm proximal à fossa antecubital no plano longitudinal. Um segmento que apresentasse clara interface entre o lúmen e a parede vascular era então selecionado, incluindo o sinal contínuo do eletrocardiograma. De forma subjetiva, era escolhido o melhor quadro correspondendo ao final da diástole (coincidente com a onda R do eletrocardiograma) e três medidas do diâmetro arterial eram realizadas, da íntima da parede distal até a íntima da parede proximal. A média dessas três medidas era considerada como o diâmetro basal da artéria braquial ($\text{DB}_{\text{pré}}$). Com a finalidade de induzir a vasodilatação, um manguito pneumático de um esfigmomanômetro convencional era posicionado no antebraço imediatamente abaixo do epicôndilo medial e inflado até 50 mmHg acima da PAS ou 200 mmHg, qual fosse maior, e assim permanecia por cinco minutos. Decorridos cinco minutos o manguito era esvaziado rapidamente e, 60 segundos após, novos valores do diâmetro da artéria braquial ($\text{DB}_{\text{pós}}$) eram obtidos como já descrito anteriormente e a dilatação mediada por fluxo (DMF) calculada através da fórmula

(CELERMAJER et al., 1992): $DMF = [(DB_{pós} - DB_{pré}) / DB_{pré}]$. O intervalo de 60 segundos entre a liberação do manguito e a realização das medidas foi escolhido porque diversos estudos mostram que o máximo aumento do diâmetro ocorre neste período (CORRETTI, ANDERSON et al. 2002; CRAIEM, CHIRONI et al. 2008).

4.3 Análise estatística

Considerando que o grupo de usuárias de COC e metformina apresentava IMC e níveis de insulina mais elevados que o grupo das usuárias de COC isolado, a comparação intra-grupos e intergrupos deveria ser ajustada para estas variáveis. Assim, foi utilizado o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Os modelos lineares de efeitos mistos são utilizados na análise de dados em que as respostas estão agrupadas (medidas repetidas para um mesmo indivíduo) e a suposição de independência entre as observações num mesmo grupo não é adequada (Schall, 1991). Tal modelo, tem como pressuposto, que o resíduo obtido através da diferença entre os valores preditos pelo modelo e os valores observados tenha distribuição normal com média zero e variância constante. Nas situações onde tal pressuposto não foi observado, transformações na variável resposta foram utilizadas. O ajuste do modelo foi feito através do software SAS versão 9.1 (SAS Institute Inc., North Carolina University, NC, USA). Para comparação intra-grupo foram utilizadas as médias e para comparação intergrupo foram utilizadas as médias da variação entre os tempos (zero e seis meses; seis e 12 meses; zero e 12 meses). Foi adotado 5% como nível de significância.

5. Resultados

5. RESULTADOS

Os grupos foram analisados antes do início das medicações, com seis meses e 12 meses de uso das medicações. Foram realizadas comparações intra e intergrupos.

A média da idade [$25,05 \pm 3,81$ anos no grupo COC isolado (grupo 1) e de $24,26 \pm 4,76$ anos no grupo COC + Metformina (grupo 2)] e do diâmetro da artéria braquial pré-dilatação ($3,00 \pm 0,30$ mm no grupo 1 e de $2,82 \pm 0,37$ mm no grupo 2) no tempo basal foram semelhantes nos dois grupos de estudo.

5.1 Comparação intra-grupos

5.1.1 Grupo COC isolado

Com relação às variáveis clínicas, apenas a cintura reduziu durante o uso da medicação na comparação do momento prévio ao início do COC e após seis meses ($p < 0,01$) e na comparação do tempo basal com 12 meses de tratamento ($p < 0,01$) (tabela 1).

Em relação às variáveis ecográficas, o índice de rigidez da artéria carótida apresentou decréscimo na comparação de zero a seis meses ($p = 0,04$) e na de zero com 12 meses ($p = 0,01$). Já o VOM também apresentou redução significativa na comparação de zero a seis meses ($p < 0,01$) e na de zero com 12 meses ($p < 0,01$) (tabela 2).

Das variáveis séricas, foi observado redução da glicemia, nos níveis de testosterona, e do FAI na comparação de zero a seis meses e na de zero com 12 meses (para todas as comparações: $p < 0,01$). Já os níveis de CT, HDL, TG, SHBG e PCR elevaram-se na comparação de zero a seis meses e na de zero com 12 meses (para todas as comparações: $p < 0,01$). Os níveis de TNF aumentaram em seis meses de uso do COC isolado ($p = 0,01$) (tabela 3).

As demais variáveis não se alteraram durante o tempo de uso do COC isolado.

5.1.2 Grupo COC associado à Metformina

Dentro desse grupo não houve diferença nas variáveis clínicas (tabela 4). Das variáveis ecográficas, somente o VOM reduziu significativamente na comparação de zero a seis meses e na de zero com 12 meses (para todas as comparações: $p < 0,01$) (tabela 5).

Em relação às variáveis séricas, houve redução dos níveis de glicemia, LDL e FAI na comparação de zero a seis meses e na de zero com 12 meses (para todas as comparações: $p < 0,01$, exceto, para a glicemia no período de zero a 12 meses cujo $p = 0,03$). No período de seis a 12 meses, houve uma elevação dos níveis de glicemia ($p < 0,01$). Os níveis de testosterona total, HDL, TG, PCR e SHBG elevaram-se na comparação de zero a seis meses e na de zero com 12 meses (para todas as comparações: $p < 0,01$). Os níveis de IL-6 também sofreram incremento, porém apenas no período de seis a 12 meses ($p = 0,04$). O TNF sofreu um decréscimo na comparação de seis a 12 meses e na de zero com 12 meses (para todas as comparações: $p < 0,01$) (tabela 6).

As demais variáveis não alteraram com o uso de COC associado à metformina.

A tabela 7 resume as alterações encontradas dentro de cada grupo de tratamento.

5.2 Comparação intergrupos

Em relação às variáveis clínicas, houve aumento de PAS nas usuárias de COC associado à metformina em relação às usuárias de COC isolado no período de zero a seis meses ($p = 0,02$), porém em 12 meses, a PAS não se diferiu entre os grupos. As demais variáveis não se diferiram entre os grupos (Tabela 8).

Em relação aos marcadores ecográficos de risco cardiovascular, apenas o índice de rigidez da artéria carótida apresentou diferença entre os grupos. Este índice reduziu-se nas usuárias de COC isolado em relação às usuárias de COC associado à metformina na

comparação de zero a seis meses e na de zero com 12 meses ($p=0,04$, de zero a seis meses e $p=0,02$, de zero a 12 meses) (Tabela 9).

Em relação às variáveis séricas no período de zero a seis meses, obtivemos diferença significativa no nível de glóbulos brancos (reduziu no grupo com COC associado à metformina em comparação ao grupo de COC isolado, com $p=0,01$), e no nível de glicemia, que aumentou nas usuárias de COC associado à metformina ($p=0,02$). Os níveis de LDL e TNF apresentaram redução nas usuárias de COC associado à metformina na comparação de zero a 12 meses ($p=0,02$ e $p<0,01$, respectivamente). Houve aumento no grupo de COC isolado nos níveis de colesterol total e de SHBG na comparação de zero a seis meses e de zero a 12 meses para o primeiro ($p=0,03$ e $p=0,01$) e na comparação de zero a seis meses para o segundo ($p=0,04$). O nível de testosterona reduziu significativamente no grupo com COC isolado em comparação ao grupo COC associado à metformina no período de zero a seis meses e de zero a 12 meses ($p<0,01$ nos dois intervalos), e, na comparação de seis a 12 meses aumentou nas usuárias de COC associado à metformina em comparação às usuárias de COC isolado ($p=0,01$). As demais variáveis não se diferiram entre os grupos (tabela 10).

Tabela 1 – Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo

	Início Média (± DP)	6 meses Média (± DP)	12 meses Média (± DP)
Peso (Kg)	60,77 (10,14)	61,21 (10,14)	62,04 (9,75)
PAS (mmHg)	113,81 (6,23)	112,19 (8,29)	115,33 (7,62)
PAD (mmHg)	76,24 (6,71)	74,57 (4,65)	77,62 (5,00)
IMC (Kg/m ²)	23,30 (4,32)	23,47 (4,35)	23,77 (4,10)
Cintura (cm)	78,67 (10,80) ^{a,b}	77,43 (10,37) ^a	77,17 (9,34) ^b
FC (bpm)	68,29 (8,09)	68,05 (7,98)	68,95 (9,02)

a: p=0,01, b: p<0,01

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; IMC: Índice de Massa Corporal, FC: Frequência Cardíaca; DP: desvio Padrão.

Tabela 2 – Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona sobre as variáveis ecográficas em 12 meses de estudo

	Início Média (± DP)	6 meses Média (± DP)	12 meses Média (± DP)
DMF (%)	7,75 (3,24)	7,71 (3,14)	7,08 (3,19)
IMT (mm)	0,43 (0,08)	0,45 (0,05)	0,45 (0,06)
β	4,04 (1,10) ^{a,b}	3,62 (0,90) ^a	3,52 (0,72) ^b
VOM (cm ³)	10,09 (2,72) ^{c,d}	7,66 (2,62) ^c	7,79 (2,97) ^d

a: p=0,04; b: p=0,01; c,d: p<0,01

DMF: Dilatação Mediada pelo Fluxo; IMT: Espessura da camada Íntima-Média da Artéria Carótida Comum; β: Índice de Rigidez da Artéria Carótida Comum; VOM: volume ovariano médio; DP: Desvio Padrão.

Tabela 3 – Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona sobre as variáveis séricas em 12 meses de estudo

	Início Média (± DP)	6 meses Média (± DP)	12 meses Média (± DP)
Gb (10 ³ x µL)	6,73 (1,75)	6,57 (1,35)	7,26 (1,68)
Glic (mg/dL)	89,10 (10,04) ^{a,b}	82,71 (9,40) ^a	84,86 (8,66) ^b
Testo (ng/dL)	78,98 (37,35) ^{c,d}	41,88 (17,80) ^c	42,83 (15,94) ^d
CT (mg/dL)	168,10 (25,33) ^{e,f}	193,24 (35,64) ^e	190,05 (33,33) ^f
HDL (mg/dL)	50,24 (8,57) ^{g,h}	61,43 (9,49) ^g	59,10 (9,68) ^h
LDL (mg/dL)	102,67 (20,68)	103,48 (31,58)	104,38 (27,30)
TG (mg/dL)	75,86 (58,81) ^{i,j}	141,05 (90,87) ⁱ	132,62 (67,10) ^j
INS (µUI/mL)	5,10 (3,44)	6,05 (4,76)	6,07 (4,81)
SHBG (nmol/L)	42,88 (17,20) ^{k,l}	220,95 (111,11) ^k	224,95 (105,56) ^l
PCR (mg/L)	2,15 (2,52) ^{m,n}	6,20 (5,09) ^m	5,02 (3,84) ⁿ
TNF (pg/mL)	10,61 (6,32) ^o	12,80 (3,68) ^o	12,02 (3,17)
IL-6 (pg/mL)	1,90 (1,58)	1,58 (1,07)	1,66 (1,02)
HOMA	1,12 (0,79)	1,27 (1,11)	1,27 (1,01)
FAI (%)	9,41 (11,48) ^{q,r}	0,91 (0,73) ^q	0,84 (0,46) ^r

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, q, r: p<0,01

o: p=0,01

Gb: contagem de glóbulos brancos; Glic: glicemia; Testo: Testosterona; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: Triglicérides; INS: insulina; SHBG: *sex hormone binding globulin* (globulina carreadora de hormônios sexuais); PCR: proteína C reativa; TNF: Fator de Necrose Tumoral; IL-6: interleucina 6; HOMA: *Homeostasis model assessment – insulin resistance* (índice para resistência à insulina); FAI: índice de androgênios livre; DP: Desvio Padrão.

Tabela 4 – Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona associado à metformina sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo

	Início Média (± DP)	6 meses Média (± DP)	12 meses Média (± DP)
Peso (Kg)	73,01 (16,22)	72,48 (15,04)	72,94 (15,02)
PAS (mmHg)	117,39 (10,04)	121,91 (10,31)	122,09 (10,06)
PAD (mmHg)	79,65 (8,06)	80,09 (8,30)	82,09 (8,99)
IMC (Kg/m ²)	27,27 (5,88)	27,06 (5,37)	27,22 (5,38)
Cintura (cm)	86,87 (13,91)	86,13 (12,59)	85,07 (12,62)
FC (bpm)	67,26 (7,51)	66,91 (9,12)	70,52 (9,52)

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; IMC: Índice de Massa Corporal; FC: Frequência Cardíaca; DP: Desvio Padrão.

Tabela 5 – Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona associado à metformina sobre as variáveis ecográficas em 12 meses de estudo

	Início Média (± DP)	6 meses Média (± DP)	12 meses Média (± DP)
DMF (%)	8,53 (3,95)	7,54 (3,27)	8,59 (3,74)
IMT (mm)	0,47 (0,08)	0,47 (0,09)	0,49 (0,08)
B	3,36 (0,71)	3,54 (0,79)	3,53 (0,77)
VOM (cm ³)	12,27 (4,61) ^{a,b}	8,20 (2,62) ^a	7,95 (3,61) ^b

a,b: p<0,01

DMF: Dilatação Mediada pelo Fluxo; IMT: Espessura da camada Íntima-Média da Artéria Carótida Comum; β: Índice de Rigidez da Artéria Carótida Comum; VOM: volume ovariano médio; DP: Desvio Padrão.

Tabela 6 – Efeito do contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona associado à metformina sobre as variáveis séricas em 12 meses de estudo

	Início Média (± DP)	6 meses Média (± DP)	12 meses Média (± DP)
Gb (10 ³ x µL)	6,99 (2,00)	7,23 (2,01)	6,72 (1,56)
Glic (mg/dL)	84,26 (7,58) ^{a,b}	73,91 (6,99) ^{a,c}	80,65 (7,05) ^{b,c}
Testo (ng/dL)	63,19 (22,08) ^d	61,00 (14,12) ^e	86,04 (35,28) ^{d,e}
CT (mg/dL)	178,91 (37,85)	185,65 (28,86)	177,04 (28,85)
HDL (mg/dL)	51,52 (8,67) ^{f,g}	62,04 (10,12) ^f	59,48 (9,91) ^g
LDL (mg/dL)	109,17 (28,46) ^{h,i}	97,22 (26,09) ^h	93,30 (21,00) ⁱ
TG (mg/dL)	90,96 (37,85) ^{j,k}	131,83 (49,93) ^j	121,04 (34,91) ^k
INS (µUI/mL)	8,34 (5,35)	9,16 (5,02)	7,44 (3,75)
SHBG (nmol/L)	35,27 (20,71) ^{l,m}	163,58 (85,02) ^l	194,82 (114,87) ^m
PCR (mg/L)	3,80 (3,78) ^{n,o}	6,48 (4,76) ⁿ	5,69 (4,13) ^o
TNF (pg/mL)	10,98 (4,75) ^q	10,60 (2,97) ^r	7,18 (2,48) ^{q,r}
IL-6 (pg/mL)	2,34 (1,44)	2,11 (1,22) ^s	4,27 (7,13) ^s
HOMA	1,75 (1,22)	1,69 (1,05)	1,49 (0,83)
FAI (%)	8,74 (5,58) ^{t,u}	4,03 (7,31) ^t	3,23 (4,48) ^u

a, c, d, e, f, g, h, i, j, kl, m, n, o, q, r, t, u: p < 0,01

b: p=0,03 s: p=0,04

Gb: contagem de glóbulos brancos; Glic: glicemia; Testo: Testosterona; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: Triglicérides; INS: insulina; SHBG: *sex hormone binding globulin* (globulina carreadora de hormônios sexuais); PCR: proteína C reativa; TNF: Fator de Necrose Tumoral; IL-6: interleucina 6; HOMA: *Homeostasis model assessment – insulin resistance* (índice para resistência à insulina); FAI: índice de androgênios livre; DP: Desvio Padrão.

Tabela 7 – Resumo das alterações encontradas dentro de cada grupo.

	COC	COC + Metformina
Cintura (cm)	↓ (0-6), (0-12)	
B	↓ (0-6), (0-12)	
VOM (cm ³)	↓ (0-6), (0-12)	↓ (0-6), (0-12)
Glic (mg/dL)	↓ (0-6), (0-12)	↓ (0-6), (0-12) ↑ (6-12)
Testo (ng/dL)	↓ (0-6), (0-12)	↑ (6-12), (0-12)
CT (mg/dL)	↑ (0-6), (0-12)	↔
HDL (mg/dL)	↑ (0-6), (0-12)	↑ (0-6), (0-12)
LDL (mg/dL)	↔	↓ (0-6), (0-12)
TG (mg/dL)	↑ (0-6), (0-12)	↑ (0-6), (0-12)
SHBG (nmol/L)	↑ (0-6), (0-12)	↑ (0-6), (0-12)
PCR (mg/L)	↑ (0-6), (0-12)	↑ (0-6), (0-12)
TNF (pg/mL)	↑ (0-6)	↓ (6-12), (0-12)
IL-6 (pg/mL)	↔	↑ (6-12)
FAI (%)	↓ (0-6), (0-12)	↓ (0-6), (0-12)

(0-6): período de zero a seis meses; (6-12): período de seis a 12 meses; (0-12): período de zero a 12 meses; COC: Contraceptivo Oral combinado; β: Índice de Rigidez da Artéria Carótida Comum; Glic: glicemia; Testo: Testosterona; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: Triglicérides; SHBG: *sex hormone binding globulin* (globulina carreadora de hormônios sexuais); PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; TNF: Fator de Necrose Tumoral; FAI: índice de androgênios livre.

Tabela 8 – Comparação das variáveis clínicas entre usuárias de contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona isolado e associado à metformina sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo

	Δ 0-6 meses		Δ 6-12 meses		Δ 0-12 meses	
	Média da variação (DP)	% da variação	Média da variação (DP)	% da variação	Média da variação (DP)	% da variação
Peso (Kg)						
G1	0,44 (1,07)	0,72	0,83 (2,02)	1,35	1,27 (2,25)	2,08
G2	-0,53 (3,01)	-0,72	0,46 (1,75)	0,63	-0,07 (3,42)	-0,09
G1x G2 (p)	0,72		0,85		0,89	
PAS (mmHg)						
G1	-1,62 (10,87)	-1,42	3,14 (8,01)	2,79	1,52 (8,90)	1,33
G2	4,52 (7,24)	3,85	0,17 (7,81)	0,13	4,70 (8,73)	4,00
G1x G2 (p)	0,02		0,24		0,25	
PAD (mmHg)						
G1	-1,67 (8,21)	-2,19	3,05 (5,57)	4,09	1,38 (7,63)	1,81
G2	0,43 (5,12)	0,53	2,00 (7,72)	2,49	2,43 (8,11)	3,05
G1x G2 (p)	0,29		0,59		0,61	
IMC (Kg/m²)						
G1	0,17 (0,41)	0,72	0,30 (0,76)	1,27	0,47 (0,86)	2,01
G2	-0,21 (1,11)	-0,77	0,16 (0,68)	0,59	-0,05 (1,24)	-0,18
G1x G2 (p)	0,61		0,84		0,76	
Cintura (cm)						
G1	-1,24 (2,72)	-1,57	-0,26 (2,98)	-0,33	-1,50 (3,74)	-1,90
G2	-0,74 (3,93)	-0,85	-1,07 (5,24)	-1,24	-1,80 (6,60)	-2,07
G1x G2 (p)	0,26		0,62		0,54	
FC (bpm)						
G1	-0,24 (7,25)	-0,35	0,90 (7,14)	0,53	0,67 (6,46)	0,98
G2	-0,35 (7,64)	-0,52	3,61 (10,77)	5,39	3,26 (11,19)	4,84
G1x G2 (p)	0,97		0,36		0,36	

Δ: variação durante o período; os dados são mostrados como média da variação absoluta (± DP - desvio padrão)
 COC: Contraceptivo Oral Combinado; G1: COC isolado; G2: COC + Metformina; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; IMC: Índice de Massa Corporal; FC: Frequência Cardíaca.

Tabela 9 – Comparação das variáveis ecográficas entre usuárias de contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona isolado e associado à metformina sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo

	Δ 0-6 meses		Δ 6-12 meses		Δ 0-12 meses	
	Média da variação (DP)	% da variação	Média da variação (DP)	% da variação	Média da variação (DP)	% da variação
DMF (%)						
G1	-0,05 (2,68)	-0,64	-0,63 (3,33)	-8,17	-0,67 (3,08)	-8,64
G2	-0,99 (4,73)	-11,60	1,05 (3,37)	13,92	0,06 (4,59)	0,70
G1x G2 (p)	0,39		0,05		0,29	
IMT (mm)						
G1	0,02 (0,06)	4,65	0,00 (0,05)	0	0,02 (0,08)	4,65
G2	0,01 (0,05)	2,12	0,01 (0,04)	2,12	0,02 (0,04)	4,25
G1x G2 (p)	0,21		0,53		0,57	
β						
G1	-0,42 (1,18)	-10,39	-0,11 (0,83)	-3,03	-0,52 (1,17)	-12,87
G2	0,18 (0,70)	5,35	-0,01 (0,86)	-0,28	0,17 (0,80)	5,05
G1x G2 (p)	0,04		0,73		0,02	
VOM (cm ³)						
G1	-3,24 (2,96)	-29,72	0,13 (3,03)	1,69	-3,11 (3,32)	-28,53
G2	-2,82 (3,69)	-22,98	-0,26 (1,94)	-3,17	-3,08 (3,50)	-25,10
G1x G2 (p)	0,49		0,85		0,64	

Δ: variação durante o período; os dados são mostrados como média da variação absoluta (± DP - desvio padrão)
 COC: Contraceptivo Oral combinado; G1: COC isolado; G2: COC + Metformina; DMF: Dilatação Mediada pelo Fluxo; IMT: Espessura da camada Íntima-Média da Artéria Carótida Comum; β: Índice de Rigidez da Artéria Carótida Comum; VOM: volume ovariano média.

Tabela 10 – Comparação das variáveis séricas entre usuárias de contraceptivo oral combinado contendo 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona isolado e associado à metformina sobre as variáveis clínicas em 12 meses de estudo

	Δ 0-6 meses		Δ 6-12 meses		Δ 0-12 meses	
	Média da variação (DP)	% da variação	Média da variação (DP)	% da variação	Média da variação (DP)	% da variação
Gb (10 ³ x µL)						
G1	-0,16 (1,42)	-2,37	0,69 (1,78)	10,50	0,53 (1,89)	7,87
G2	0,24 (2,09)	3,43	-0,52 (1,42)	-7,19	-0,27 (1,55)	-3,86
G1x G2 (p)	0,6		0,01		0,06	
Glic (mg/dL)						
G1	-6,38 (5,24)	-7,16	2,14 (7,98)	2,58	-4,24 (9,22)	-4,75
G2	-10,35 (8,36)	-12,28	6,74 (7,14)	9,11	-3,61 (6,62)	-4,28
G1x G2 (p)	0,08		0,02		0,58	
Testo (ng/dL)						
G1	-37,10 (32,32)	-46,97	0,96 (12,64)	2,29	-36,14 (37,97)	-45,75
G2	-2,19(21,85)	-3,46	25,04 (31,14)	41,04	22,86 (31,13)	36,17
G1x G2 (p)	< 0,01		0,01		< 0,01	
CT (mg/dL)						
G1	25,14 (34,37)	14,95	-3,19 (23,53)	-1,65	21,95 (30,26)	13,05
G2	6,74 (25,87)	3,76	-8,61 (22,92)	-4,63	-1,87 (24,79)	-1,04
G1x G2 (p)	0,03		0,65		0,01	
HDL (mg/dL)						
G1	11,19 (10,73)	22,27	-2,33 (7,83)	-3,79	8,86 (10,37)	17,63
G2	10,52 (8,08)	20,41	-2,57 (5,87)	-4,14	7,96 (5,30)	15,45
G1x G2 (p)	0,65		0,91		0,70	
LDL (mg/dL)						
G1	0,81 (26,52)	0,78	0,90 (18,95)	0,86	1,71 (20,99)	1,66
G2	-11,96 (24,37)	-10,95	-3,91 (20,44)	-4,02	-15,87 (20,10)	-14,53
G1x G2 (p)	0,07		0,55		0,02	
TG(mg/dL)						
G1	65,19 (84,73)	85,93	-8,43 (73,13)	-5,97	56,76 (50,92)	74,82
G2	40,87 (36,53)	44,93	-10,78 (46,06)	-8,17	30,09 (46,16)	33,08
G1x G2 (p)	0,31		0,97		0,30	
INS (µUI/mL)						
G1	0,95 (3,81)	18,62	0,02 (4,38)	0,33	0,97 (3,02)	19,01
G2	0,82 (5,86)	9,83	-1,72 (4,12)	-18,77	-0,90 (4,44)	-10,79
G1x G2 (p)	0,76		0,26		0,41	
SHBG (nmol/L)						
G1	178,07 (101,44)	415,27	4,00 (67,33)	1,81	182,07 (94,02)	424,60
G2	128,31 (75,13)	363,79	31,25 (73,75)	19,10	159,56 (97,63)	452,39
G1x G2 (p)	0,04		0,29		0,36	

	Δ 0-6 meses		Δ 6-12 meses		Δ 0-12 meses	
	Média da variação (DP)	% da variação	Média da variação (DP)	% da variação	Média da variação (DP)	% da variação
PCR (mg/L)						
G1	4,06 (4,25)	188,83	-1,19 (3,09)	-19,19	2,87 (2,27)	133,48
G2	2,68 (4,63)	70,52	-0,79 (4,24)	-12,19	1,90 (3,41)	50,00
G1x G2 (p)	0,45		0,81		0,58	
TNF (pg/mL)						
G1	2,19 (6,36)	20,64	-0,79 (3,80)	-6,17	1,40 (5,21)	13,19
G2	-0,38 (3,11)	-3,46	-3,42 (1,70)	-32,26	-3,80 (3,31)	-32,26
G1x G2 (p)	0,11		0,08		< 0,01	
IL-6 (pg/mL)						
G1	-0,33 (1,03)	-17,36	0,08 (0,98)	5,06	-0,25 (1,52)	13,15
Gr2	-0,23 (1,28)	-9,82	0,61 (1,92)	28,90	0,38 (1,78)	28,90
Gr1x Gr2 (p)	0,93		0,20		0,18	
HOMA						
G1	0,15 (0,89)	13,39	0,00 (1,04)	0	0,15 (0,69)	13,39
G2	-0,07 (1,26)	4,00	-0,19 (0,86)	-11,24	-0,26 (1,02)	-11,24
G1x G2 (p)	0,73		0,52		0,37	
FAI (%)						
G1	-8,49 (11,12)	-90,22	-0,07 (0,45)	-7,69	-8,57 (11,27)	91,07
G2	-4,71 (5,49)	-53,89	-0,80 (5,61)	-19,85	-5,51 (4,76)	-19,85
G1x G2 (p)	0,08		0,83		0,11	

Δ: variação durante o período; os dados são mostrados como média da variação absoluta (± DP - desvio padrão)

COC: Contraceptivo Oral Combinado; G1: COC isolado; G2: COC + Metformina; Gb: contagem de glóbulos brancos; Glic: glicemia; Testo: Testosterona; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: Triglicérides; INS: insulina; SHBG: *sex hormone binding globulin* (globulina carreadora de hormônios sexuais); PCR: proteína C reativa; TNF: Fator de Necrose Tumoral; IL6: interleucina 6; HOMA: *Homeostasis model assessment – insulin resistance* (índice para resistência à insulina); FAI: índice de androgênios livre.

6. Discussão

6. DISCUSSÃO

A SOP afeta mulheres jovens, muitas vezes ainda na adolescência e, devido à associação com os diversos fatores de risco para aterosclerose, pode colocar estas pacientes em um patamar mais elevado de risco para DCV (CONWAY, et al., 1992; TALBOTT, et al., 1998; CUSSONS, et al., 2006). Portanto, permanece a necessidade de investigação quanto o impacto dos diversos tratamentos na morbidade associada à síndrome.

Nos últimos anos, o uso da metformina vem sendo defendida para portadoras de SOP em vários trabalhos, mostrando benefício de seu uso, independente da presença de resistência à insulina, porém estes trabalhos avaliaram apenas a glicemia, a insulina, o lipidograma e a testosterona, não avaliando marcadores pré-clínicos de DCV (GANIE et al., em 2004; HARBORNE et al., 2003; MORIN-PAPUNEN et al., 2000; MORIN-PAPUNEN et al., 2003; RAUTIO et al., 2005; ELTER et al., 2002; SANTANA et al., 2004; CIBULA et al., 2005; BILGIR et al., em 2009, LUQUE-RAMIREZ et al., 2007). Já os trabalhos que avaliaram os marcadores pré-clínicos de risco cardiovascular acompanharam as pacientes por um curto espaço de tempo (ORIO et al., 2005; MEYER, et al., 2007; LUQUE-RAMIREZ et al., 2009), o que dificulta conclusões mais fidedignas sobre o real impacto da associação de metformina aos contraceptivos.

Soma-se à escassez de dados em relação aos marcadores pré-clínicos de DCV em portadoras de SOP usuárias de contraceptivos associados ou não à metformina, a informação recente de que o uso da metformina na indução da ovulação não aumenta as taxas de gestação quando comparada à droga classicamente utilizada antes da metformina ser usada indiscriminadamente (THESSALONIKI ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008). Desta forma cresce a dúvida: a metformina traz benefícios se acrescida ao COC independentemente da RI ou de distúrbios no metabolismo da glicose?

Esse estudo é o primeiro a avaliar vários marcadores clássicos e subclínicos (ecográficos e séricos) de risco de DVC durante 12 meses de uso de COC associado ou não à metformina em portadoras de SOP, com intuito de avaliar se a adição de metformina tem impacto positivo sobre estes marcadores, independente da presença de RI nas portadoras de SOP.

Os dados do presente estudo mostraram que a adição de metformina ao COC composto por 30µg de etinilestradiol e 2mg de acetato de clormadinona não trouxe benefícios nas variáveis ecográficas de avaliação de estrutura e função arterial (IMT, DMF e rigidez arterial) em portadoras de SOP independente de RI. Apenas nas usuárias de COC isolado, houve redução da rigidez da artéria braquial evidente após seis meses de uso do COC.

Em trabalho prévio, mostramos aumento da rigidez arterial em SOP magras, sem morbidades comparadas com controles ovulatórias, pareadas por peso e idade, o qual foi atribuído ao hiperandrogenismo presente nas portadoras de SOP (SOARES et al., 2009). No grupo de pacientes que utilizaram somente COC, essa medicação foi capaz de diminuir o hiperandrogenismo levando a redução da rigidez arterial. Já nas portadoras de SOP usuárias de COC com metformina, que apresentavam média de peso mais elevada, a redução apenas do hiperandrogenismo não foi suficiente para alterar a rigidez arterial, pois a obesidade também é um fator de aumento da rigidez arterial (JUONALA, et al., 2005) e, como ele não foi removido, as usuárias de COC associado à metformina não tiveram o mesmo benefício das usuárias de COC isolado. É importante lembrar que o aumento da rigidez arterial se correlaciona com risco aumentado para HAS e DCV (SAFAR, LONDON, 2000). Sendo assim, podemos especular que se o COC for iniciado antes do aumento de peso ou do aparecimento de outras comorbidades em portadoras de SOP, poder-se-ia ter um impacto positivo sobre o risco de aparecimento de HAS.

São escassos os estudos que compararam COC com a metformina no tratamento da SOP em relação aos marcadores ecográficos de risco cardiovascular. MEYER et al., em 2007, realizaram um estudo por seis meses comparando três modalidades de tratamento: COC com progestagênio antiandrogênico (35µg de etinilestradiol e 2mg de ciproterona), metformina (1000mg/dia) e COC com progestagênio androgênico (20µg de etinilestradiol e 100µg de levonorgestrel) associado à espironolactona (100mg/dia). Os autores encontraram uma piora na rigidez arterial e na RI das pacientes usuárias de COC com progestagênio de poder antiandrogênico (35µg de etinilestradiol e 2mg de ciproterona), os outros marcadores ecográficos não apresentaram diferença significativa com os três tratamentos. Posteriormente, LUQUE-RAMIREZ et al., 2009, também compararam a metformina (1700 mg/dia) com o COC contendo 35µg de etinilestradiol e 2mg de ciproterona sobre a IMT e a monitorização ambulatorial de pressão arterial, encontrando uma melhora da IMT em ambos tratamentos, porém uma piora na PA nas usuárias de COC. Apesar de não termos o grupo de metformina isolado, a adição da metformina ao COC não foi benéfica do ponto de vista de marcadores ecográficos no presente estudo e, nos estudos reportados, o COC teve desempenho pior do que a metformina utilizada isoladamente ao contrário de nossos achados.

Essa discordância nos resultados pode ser pelo fato de que esses trabalhos utilizaram o COC contendo 35µg de etinilestradiol e 2mg de acetato de ciproterona e, no presente estudo, foi utilizado o COC que contém a clormadinona que é um progestagênio com maior similaridade com a progesterona natural, porém com menor potência antiandrogênica que a ciproterona (KUHL, 2001; SCHINDLER et al., 2003). Além disto, a ciproterona tem afinidade com receptor de mineralocorticóide (SCHINDLER et al., 2003), que a clormadinona não possui. Estas diferenças de afinidades com outros receptores de esteróides entre os COCs podem responder pelos achados distintos. Os progestagênios antiandrogênicos provocam um maior aumento da resistência à proteína C ativada (marcador de risco para

trombose venosa) e alteração em marcadores séricos inflamatórios do que os progestagênios mais androgênicos (ODLIND et al., 2002; VAN VLIET et al., 2005; MORIN-PAPUNEN et al., 2008). Possivelmente, nos estudos supracitados (MEYER et al., 2007; LUQUE-RAMIREZ et al., 2009), a metformina foi benéfica em comparação com o COC, devido ao fato deste último (etinilestradiol associado a acetato de ciproterona) poder ser mais deletério ao metabolismo do que o COC que utilizamos em nosso estudo (etinilestradiol associado a acetato de clormadinona). Além do que, nestes estudos, a metformina foi comparada isoladamente e não em associação com o COC, o que na prática clínica constitui um esquema inviável em portadoras de SOP que não desejam engravidar. Ainda assim, o impacto nos marcadores ecográficos foi discreto, em um estudo apenas a rigidez arterial reduziu (MEYER et al., 2007) enquanto no outro, a metformina foi similar ao COC em termos de efeitos positivos na IMT. Vale a pena ressaltar que em ambos os estudos (MEYER et al., 2007; LUQUE-RAMIREZ et al., 2009), as pacientes incluídas tinham IMC médio superior ao do presente estudo, o que pode contribuir para um efeito pior do COC independentemente de sua formulação.

Ainda dentro das variáveis ecográficas, o volume ovariano médio reduziu no período do estudo em ambos os tratamentos, fato explicado pelo uso do COC em ambos os grupos, o qual possui a capacidade de supressão da atividade ovariana (CAMERON, 2009).

Foi observado um aumento da PAS e da PAD nas usuárias de COC associado à metformina maior do que o evidenciado nas usuárias de COC isolado, fato esse explicado pelo maior peso dessas pacientes. A associação da obesidade com a hipertensão já é conhecida (KOTSIS et al., 2005) e justificada devido a ação do tecido adiposo em induzir resistência insulínica, causar hiperatividade adrenérgica e processos inflamatórios e produzir adiponectinas (JONG et al., 2004; SHANKAR et al., 2004). O COC também exerce um efeito deletério na pressão arterial (PA), devido ao etinilestradiol que aumenta a produção de

angiotensinogênio hepático, e conseqüentemente, causa elevação da PA pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (OELKERS et al., 1996). Como pode ser observado nesse presente estudo, a PAS e a PAD aumentaram nos dois grupos no período de zero a 12 meses, porém o aumento foi mais pronunciado no grupo do COC associado à metformina, pois nesse grupo além do efeito do COC, tem a ação da obesidade.

Nas usuárias de COC isolado houve uma pequena redução da PAS, nos primeiros seis meses, provavelmente porque nesse período as pacientes sofreram uma maior redução do hiperandrogenismo que suplantou os efeitos deletérios do COC sobre a PA. O hiperandrogenismo tem sido relatado como causador de hipertensão arterial devido a uma hiperatividade simpática (PEREIRA et al., 2006; YILDIRIR et al., 2006).

Quanto aos marcadores séricos de risco para DCV, a adição da metformina ao COC associou-se a redução dos níveis de LDL e do TNF em relação ao COC isolado. Recentemente, foi publicada uma revisão (LIN et al., 2010) na qual foi ressaltada a importância da redução do LDL na prevenção de DCV, fato já amplamente conhecido, visto que altos níveis de LDL causam acúmulo deste na parede arterial levando a uma oxidação desta fração do colesterol. O LDL oxidado pode causar danos à parede arterial, provocando resposta inflamatória aumentada, ativando a coagulação e causando vasoconstrição (TALBERT et al., 2005). Já os níveis de TNF aumentados correlacionam-se com atividade inflamatória, promovem lipólise e a secreção de ácidos graxos, contribuindo com a produção de glicose hepática e com a piora da RI (HOTAMISLIGIL et al., 1995; GUSTAFSON, 2010). Portanto, níveis elevados de TNF podem indicar um risco aumentado para DCV, assim a sua redução pode ser importante na prevenção de DCV (SAMY et al., 2009), embora este marcador não é considerado tão importante na predição de DCV quanto o perfil lipídico e a proteína C reativa (NCEP/ATP III, 2002; WANG et al., 2006).

Além disto, a metformina associada ao COC atenuou o efeito deletério do COC no aumento dos níveis de TG. Nas usuárias de COC, houve um incremento de 75% dos níveis de TG após 12 meses de uso do COC, já nas usuárias de COC associado à metformina este incremento foi de apenas 33% no mesmo período. Já é sabido que a metformina pode reduzir os níveis de TG (BANASZWSKA et al., 2006) e que os COCs, independente de sua formulação, podem aumentar a síntese de TG (GODSLAND, 2004). Assim, há efeitos benéficos da adição da metformina ao COC em algumas variáveis séricas (LDL, TG e TNF), no entanto, é necessário o seguimento deste grupo para se conhecer o impacto desses efeitos na morbidade associada à SOP.

As usuárias de COC associado à metformina apresentaram um decréscimo no nível de insulina (queda de 11%), apesar dessa diferença não ter sido estatisticamente significativa. Esta redução pode ter alguma importância clínica, mas estudos de seguimento se fazem necessários para avaliar o impacto dessa redução em longo prazo. Dentro desse grupo observou-se também uma queda nos níveis de glicemia, o que já era esperado, visto que a metformina atua em vários aspectos da homeostase da glicose, como a redução da absorção enteral da glicose e a inibição da gliconeogênese (DE LEO et al., 2003).

A glicemia também reduziu nas usuárias de COC isolado, provavelmente devido à melhora do hiperandrogenismo (DAHLGREN et al., 1998), com a atenuação desse, melhora-se também a sensibilidade à insulina (CAGNACCI et al., 1999).

Um dado interessante, apesar da diminuição do FAI e aumento da SHBG nos dois grupos, indicando redução dos androgênios livres (funcionantes), foi que a testosterona total aumentou nas usuárias de COC com metformina provavelmente porque o COC não conseguiu bloquear totalmente a produção de androgênios, possivelmente devido à produção periférica destes nestas pacientes, visto que elas possuíam IMC mais elevado do que as usuárias de COC isolado. Já se sabe que a obesidade interfere na produção de androgênios aumentando-os, por

sua vez a alta concentração de androgênios suprimiu a síntese de SHBG (DUNAIF et al., 1989; BUYALOR et al., 1995; ACIEN et al., 1999). Cíbula et al., 2001 estudaram o uso de COC em pacientes portadoras de SOP obesas e não obesas e observaram que, nas pacientes obesas, os níveis de SHBG aumentaram menos do que nas não obesas, resultado semelhante ao que encontramos no presente estudo. Ainda sobre os níveis de testosterona, MEYER et al. (2007) não encontraram decréscimo de testosterona total quando a metformina foi utilizada isoladamente na dose de 1700mg/dia por seis meses em contraste com a queda reportada nos grupos que utilizaram COC.

As alterações detectadas na avaliação intra-grupo das usuárias de COC já foram amplamente demonstradas, como o fato do etinilestradiol elevar os níveis de triglicérides e de HDL (CROOK et al., 1988; GODSLAND, 2004). É importante chamar atenção que o COC produziu um aumento de 75% nos níveis de TG, isto é particularmente importante, pois em portadoras de SOP com hipertrigliceridemia, esta modalidade de tratamento deve ser repensada, uma vez que a Organização Mundial de Saúde considera que o uso de COC em portadoras de hipertrigliceridemia, é categoria três (os riscos superam os benefícios) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Uma metanálise, realizada em 2007, observou que os COC com progestagênios antiandrogênicos elevaram em maior grau os TG do que aqueles com progestagênios mais androgênicos (NADER, 2007). O COC prescrito nesse presente estudo também aumentou os níveis de TG em mulheres ovulatórias em estudo prévio (WINKLER; SUDIJK, 2009), demonstrando que este efeito não é exclusivo de portadoras de SOP, mas nestas últimas, pela possibilidade de associação com hipertrigliceridemia, os níveis de TG merecem ser avaliados antes da prescrição de qualquer COC.

Além destes efeitos, o etinilestradiol, presente nos COCs, aumenta a produção hepática de SHBG, reduzindo a fração livre da testosterona (EHRMANN, 2005), esse efeito

do COC é mostrado em vários estudos com diferentes tipos de COCs (MASTORAKOS et al., 2002; BATUKAN et al., 2006; ESCOBAR-MORREALE et al., 2006; DE LEO et al., 2007; KOULOURI; CONWAY, 2008). Outro efeito do COC, que já é conhecido e foi encontrado nesse presente estudo é o aumento da PCR (WILLIAMS et al., 2004), marcador sérico de inflamação e preditor de risco para DCV (MENDALL et al., 1996), esse efeito foi encontrado nos dois grupos de pacientes. Apesar de os COCs com progestagênios antiandrogênicos apresentarem um aumento da PCR mais pronunciado, os COCs com os progestagênios de segunda e terceira geração também aumentam a PCR (KLUFT et al., 2002). A PCR é um marcador inflamatório sistêmico e vascular e tem um papel na patogênese da aterosclerose, possivelmente por ativar a expressão de moléculas de adesão (PASCERI et al., 2000), fator de ativação nuclear (Hattori et al., 2003) e induzir a expressão gênica da eNOS (IKEDA et al., 2002). Ainda não está completamente elucidado se os COCs aumentam a PCR por um processo inflamatório ou pelo aumento hepático de síntese protéica (LAKOSKI; HERRINGTON, 2005). No grupo de usuárias apenas de COC houve aumento de PCR sem alteração dos níveis de IL-6. Já no grupo de usuárias de COC associado a metformina, houve, no período de seis a doze meses, um incremento dos níveis de IL-6, sugerindo que possa ter tido um aumento de atividade inflamatória neste grupo.

Com relação aos marcadores clínicos, as usuárias de COC apresentaram uma redução na medida da cintura, esse fato se deu provavelmente pela diminuição do hiperandrogenismo, que como já foi mencionado foi mais relevante nas pacientes usuárias de COC isolado. Essa redução na cintura é algo importante, pois no estudo de CASCELLA et al., de 2008, que comparou pacientes com SOP com mulheres ovulatórias, a medida da cintura correlacionou-se com a gordura visceral, sendo um preditor de DCV e, além do mais, faz parte dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica. Nas usuárias de COC associado à metformina como já foi citado acima, o hiperandrogenismo não reduziu o bastante para promover tal efeito.

Uma das limitações desse estudo é a dose da metformina, que pode ter sido insuficiente para promover alterações significativas em todos marcadores de risco para DCV nas pacientes. A dose de 850mg/dia foi escolhida para tentar amenizar os efeitos gástricos, que são a principal causa de abandono de tratamento (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2010) em usuária de metformina, e, como os COCs também apresentam efeitos gástricos como uma das principais causas de abandono (MURPHY et al., 2008), é importante se definir qual é a dose mínima efetiva de metformina para se obter os melhores efeitos metabólicos com menores efeitos adversos. No caso da metformina essa dose para o tratamento de SOP ainda não está muito bem definida, tanto que se encontra uma grande diversidade nos estudos, e muitas vezes a dose é ajustada individualmente baseando-se em parâmetros clínicos, sendo que pacientes obesas normalmente necessitam de doses maiores. No caso do presente estudo, esse ajuste baseado em parâmetros clínicos não foi possível, pois as pacientes estavam em uso de COC, o que impossibilita de avaliarmos o ciclo menstrual. As doses variam de 500 a 1700mg/dia (ORIN-PAPUNEN et al., 2000; ELTER et al., 2002; MORIN-PAPUNEN et al., 2003; HARBORNE et al., 2003; CIBULA et al., 2005; RAUTIO et al., 2005; LUQUE-RAMÍREZ et al., 2007; MEYER, et al., 2007; BILGIR et al., 2009; FRUZZETTI et al., 2009).

Outra limitação é que as pacientes do grupo COC associado à metformina apresentavam um maior peso no início do estudo em relação às pacientes do grupo COC isolado, apesar da inclusão ter sido consecutiva. Porém como a obesidade é muito frequente nas portadoras de SOP (CARMINA et al., 2005), esse viés foi algo esperado e foi sanado com tratamento multivariado das variáveis analisadas colocando a insulina, o peso e o IMC como covariável para corrigir diferenças nos valores basais resultantes da randomização.

O presente estudo mostra alguns benefícios da adição da metformina ao COC composto de 30µg de etinilestradiol / 2mg de acetato de clormadinona, como a redução dos

níveis de LDL e de TNF, além de atenuação do incremento de TG produzido pelo COC. Porém nas demais variáveis pré-clínicas de risco para DCV, o uso da metformina não foi associada a benefícios comparados ao uso de COC isolado. Isto sugere que o uso indiscriminado de metformina em portadoras de SOP, independente de distúrbios do metabolismo da glicose, tem sido supervalorizado. Semelhante à indução da ovulação, a adição de metformina ao contraceptivo não deve ser generalizada e sim aplicada a subgrupos para que estes possam realmente se beneficiar da adição de metformina. Estudos com subgrupos de SOP como obesas, portadoras de distúrbios no metabolismo de glicose e dislipidêmicas podem mostrar resultados diferentes dos que encontramos uma vez que incluímos portadoras de SOP saudáveis independente da presença de RI e com IMC < 35 Kg/m².

7. Conclusão

7. CONCLUSÃO

O uso do COC contendo 30 µg de etinilestradiol e 2mg de acetato de clormadinona reduziu a rigidez arterial em portadoras de SOP. A adição da metformina em baixas doses ao COC não determinou benefícios sobre a função e estrutura arterial de mulheres com SOP. Em termos de marcadores séricos de risco cardiovascular a metformina foi relevante somente na diminuição dos níveis de LDL, de TNF e atenuação do incremento de TG produzido pelo COC.

Assim, a adição de metformina ao COC estudado trouxe benefícios aquém dos esperados em termos de impacto nas variáveis de risco para DCV. Portanto devemos evitar o uso indiscriminado da metformina em portadoras de SOP e estudos em subgrupos devem ser estimulados a fim de se estabelecer se há mulheres que se beneficiarão desta associação.

8. Referências Bibliográficas*

* Este trabalho foi elaborado de acordo com: Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Grupo Diteses. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso / Vânia M. B. de Oliveira Funaro, coord. [et al.]. São Paulo: SIBi-USP, 2004.
As referências bibliográficas foram normatizadas de acordo com: *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Style)*. Updated Oct 2001: <http://www.icmje.org/index.html>.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acien P, Querada F, Matallin P, et al.: Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999; 72(1):32-40.

Akram T, Hasan S, Imran M, Karim A, Arslan M. Association of polycystic ovary syndrome with cardiovascular risk factors. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26(1):47-53.

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

Arikan, S., Akay, H., Bahceci, M., Tuzcu, A. & Gokalp, D. (2008) The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertility and Sterility*. 2009; 91(2):450-5.

Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril*. 2001; 76:517-524.

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

Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(5):1266-72.

Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2001; 265:124-127.

Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril*. 2006; 85:436-40.

Bilgir O, Kebapcilar L, Taner C, Bilgir F, Kebapcilar A, Bozkaya G, Yildiz Y, Yuksel A, Ismail S. The Effect of Ethinylestradiol (EE)/Cyproterone Acetate (CA) and EE/CA Plus Metformin Treatment on Adhesion Molecules in Cases with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Inter Med*. 2009; 48:1193-1199.

Buyalos RP, Pekonen F, Halme J. The relationship between circulating androgens, obesity, and hiperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovary syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172:932-939.

Cagnacci A, Paoletti AM, Arangino S, Melis GB, Volpe A. Effect of ovarian suppression on glucose metabolism of young lean women with and without ovarian hyperandrogenism. *Hum Reprod.* 1999;14:893-7.

Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction.* 2008; 23:153-159.

Cameron S. Contraception and gynaecological care. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2009; 23: 211-220.

Carmina E, Lobo RA: Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(6):1897-99.

Carmina E, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5):2545-2549.

Carmina E, Lobo RA: Use of fast blood to asses the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 82(3):661-65.

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

Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of noninsulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15(4):785-789.

Cibula D, Fanta M, Vrbikova J, Stanicka S, Dvorakova K, Hill M, Skrha J, Zivny J, Skrenkova J. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod.* 2005; 20(1):180-184.

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.* 2001; 16(5):940-944.

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

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

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

Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome (Review) *The Cochrane Library*. 2007(3).

Craiem, D., G. Chironi, et al.. New assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction. *Am J Ther*. 2008; 15(4):340-344.

Crook D, Godsland IF, Wynn V. Oral contraceptives and coronary heart disease: modulation of glucose tolerance and plasma lipid risk factors by progestins. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158(6 Pt 2):1612-20.

Cussons, A.J., Stuckey, B.G. & Watts, G.F. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis*. 2006; 185:227-239.

Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M, Holm G, Janson PO. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1998; 13(10):2706-11.

de Jong RT, Serne EH, Ijerman RG, de Vries G, Stehouwer. Impaired microvascular function in obesity. Implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation*. 2004; 109:2529-2535.

De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome *Endocr Rev*. 2003; 24(5):633-67.

De Leo V, Morgante G, Piomboni P et al. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007, 88:113-7.

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

Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162(2):193-212.

Dimmeler S, Zeiher AM. Nitric oxide-an endothelial cell survival factor. *Cell Death Differ* 1999; 6(10):964-968.

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

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989; 88:1165-1174.

Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2002; 8(11):1249-1256.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al.: Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999; 22(1):141-46.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.

Elter K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2002; 17:1729-1737.

Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinylestradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2000; 74: 816-9.

Fernhall B. & Agiovlasitis, S. Arterial function in youth: window into cardiovascular risk. *Journal of Applied Physiology*. 2008; 105(1): 325-333.

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

Franks S. Polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. 1995; 333(13):853-861.

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

Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Gambacciani M, Genazzani AR. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 mug ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009. *In press*

Ganie AM, Khurana ML, Eunice M, Gulati M, Dwivedi SN, Ammini AC. Comparison of Efficacy of Spironolactone with Metformin in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: An Open-Labelled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2756-2762.

Gebara OCE, Vieira NW, Aldrighi JM. Interações entre estrogênios e endotélio. In: Luz PL (Eds). *Endotélio e doenças cardiovasculares*. São Paulo: Editora Ateneu, 2003; 281-295.

Geloneze, B., Repetto, E.M., Geloneze, S.R., Tambascia, M.A. & Ermetice, M.N. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006; 72: 219-220.

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

Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002; 77:520-525.

Gustafson B. Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010. *In press*.

Guzick DS. Do Cardiovascular Risk Factors in Polycystic Ovarian Syndrome Result in More Cardiovascular Events? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(4):1170-1171

Haas DA, Carr BR, Attia GR. Effects of metformin on body mass index menstrual cyclicality, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 79:469-481.

Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J and Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003; 361:1894-1901.

Hattori Y, Matsumura M, Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by G-reactive protein. *Cardiovasc Res* 2003;58(1):186-95

Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995; 95(5):2409-15.

Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, Valerio G, Panico S, and Trevisan M. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006; 97:528-531.

Ikeda U, Maeda Y, Yamamoto K, Shimada K. G-reactive protein augments inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2002;56(1):86-92

Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari JS, and Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005; 112(10): 1486-1493.

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

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

Kluft C, Leuven JAG, Helmerhorst FM, Krans HMJ. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. *Vasc Pharmacol* 2002; 39:149-154.

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al.: Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(9):3078-82.

Koulouri O, Conway G. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68:800-5.

Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension*. 2005; 45:602–607.

Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannakis A et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9):5088-5095.

Kuhl H. Pharmacology of progestins. *Basic Aspects-Progesterone Derivatives. Menopause Review.* 2001; 6:9-16.

Kutz BR, Givens JR, Komindr S. Maintenance of normal circulating levels of delta 4 androstenedione and dehydroepiandrosterone in simple obesity despite increased metabolic clearance rates: evidence for a servo-control mechanism. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64:1261-1267.

Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: a review article. *Climacteric.* 2005;8(4):317-326

Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(1):165-169.

Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003; 24(3):302-12.

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105(9):1135-1143.

Lin Y, Mousa SS, Elshourbagy N, Mousa SA. Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6:73-85.

Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systemic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003; 327:951-955.

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

Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction.* 2007; 22(12): 3197-3203.

Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Effects of metformin versus ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate on ambulatory blood pressure monitoring and carotid intima media thickness in women with the polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril*. 2009; 91(6):2527-36

Luz PL, Favarato D. A disfunção endotelial como índice prognóstico e alvo terapêutico. In: *Endotélio e doenças cardiovasculares*. São Paulo: Editora Ateneu, 2003; 203-20.

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

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

Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, et al. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 76(6): 497-503.

Martins, W. P., C. O. Nastri, et al. Brachial artery pulsatility index change 1 minute after 5-minute forearm compression: comparison with flow-mediated dilatation. *J Ultrasound Med*. 2008; 27(5):693-699.

Masser PA, Taylor LM, Jr., Porter JM. Importance of elevated plasma homocysteine levels as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Thorac Surg*. 1994; 58(4):1240-1246.

Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil. Steril* 2002; 77: 919-27

Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F. & Turner, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-419.

Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ*. 1996; 312: 1061-1065.

Meyer C, Mcgrath BP, Teede HJ. Effects of Medical Therapy on Insulin Resistance and the Cardiovascular System in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care*. 2007; 30(3):471-78.

Meyer C, Mcgrath BP, Teede HJ. Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(10):5711-5716.

Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(1):139-46.

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

Moran LJ, Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S, Teede HJ. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical Science.* 2009; 116:761-770.

Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3161-3168.

Morin-Papunen L, Martikainen H, McCarthy MI, Franks S, Sovio U, Hartikainen AL, Ruokonen A, Leinonen M, Laitinen J, Järvelin MR, Pouta A. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-releasing intrauterine device in a general population. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(5):529.e1-529.e10.

Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: A randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:148-156.

Murphy PA, Brixner D. Hormonal contraceptive discontinuation patterns according to formulation: investigation of associations in an administrative claims database. *Contraception.* 2008; 77(4):257-263.

Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Human Reproduction.* 2007; 22(2):317-322.

Nastri, C. O., W. P. Martins, et al. Sonographic evaluation of endothelial function in letrozole and tamoxifen users. *Maturitas.* 2008; 61(4):340-344.

Odlind V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81(6):482-90.

Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids*. 1996; 61:166-71.

Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 a; 89(9):4588-4593.

Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Manguso F, Savastano S, Russo T, Tolino A, Zullo F, Lombardi G, Azziz R, Colao A. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a six-month study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(11):6072-6

Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanová L, Zullo F, Lombardi G, Colao A. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 b; 89(8):3696-3701.

Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165-8

Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LH, Osis MJ, Hardy E. Age at natural menopause among Brazilian women: results from a population-based survey. *Cad Saude Publica* 2003; 19(1):17-25.

Pereira JPP, Chaves EA, Costa-E-Sousa RH, Masuda MO, de Carvalho AC, Nascimento JH. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 96:487-494.

Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(7):581-6.

Rautio K, Tapanainen JS, Ruukonen A, Morin-Papunen LC. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152(2):269-75.

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

Sader MA, McCredie RJ, Griffiths KA, Wishart SM, Handelsman DJ, Celemajer DS. Oestradiol improves arterial endothelial function in healthy men receiving testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54(2):175-181.

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

Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers*. 2009; 26(4):163-70.

Santana LF, de Sá MFS, Ferriani RA, Moura MD, Foss MC, Reis RM. Effect of metformin on the metabolic assessment of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2004; 19(2):88-96.

Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Paqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JHH. Classification and pharmacology of progestins. Elsevier. *Maturitas*. 2003 46S1, S7-S16.

Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J*. 1999; 138(4 Pt1): 731-9.

Shankar A, Klein BEK, Klein. Relationship between white blood cell count and incident hypertension. *Am J Hypertens*. 2004; 17:233-239.

Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(4):1276-84.

Soares GM, Vieira CS, Martins WP, Franceschini SA, Dos Reis RM, de Sá MF, Ferriani RA. Increased arterial stiffness in non-obese women with polycystic ovary syndrome without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? *Clin Endocrinol*. 2009; 71(3): 406-11.

Sorensen MB, Franks S, Robertosn C., Pennell DJ, Collis P. Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol*. 2006; 65(5):655-9.

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

Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, III, Herderick EE et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999; 281(8):727-735.

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

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

Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The Relationship between C-Reactive Protein and Carotid Intima-Media Wall Thickness in Middle-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(12): 6061-6067.

Talbert RL. Hyperlipidemia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzko GR, G. Wells B, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; Medical Publishing Division; 2005.

Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens*. 2005; 18(1):137-44.

Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11):5592-5596.

The Rotterdam ESHRE/ARM- sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19(1): 41-7.

Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum reprod*. 2008; (3) 462-77.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.

Tiras MB, Yalcin R, Noyan V, Maral I, Yildirim M, Dortlemez O et al. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1999; 14(8):1949-1952.

Uras R, Orru M, Pani F, Marotto MF, Pilloni M, Guerriero S, Etzi R, Zedda P, Sorge R, Lello S, Melis GB, Paoletti AM. Endocrinological, metabolic and clinical features of treatment with oral contraceptive formulation containing ethinylestradiol plus chlormadinone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Contraception.* 2010. *In press.*

Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases ovulatory rate and pregnancy rates from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril.* 2001; 75:310-315.

Van Vliet HA, Frolich M, Christella M, Thomassen LG, Doggen CJ, Rosendaal FR et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Hum Reprod.* 2005; 20(2): 563-8.

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

Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006; 355(25):2631-9.

Wenger NK. Menopausal hormone therapy and cardiovascular protection: state of the data 2003. *J Am Med Womens Assoc.* 2003; 58(4):236-239.

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

Williams MJ, Williams SM, Milne BJ, Hancox RJ, Poulton R. Association between C reactive protein, metabolic cardiovascular risk factors, obesity and oral contraceptive use in young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28:998-1003.

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

Winkler UH, Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception*. 2009; 79(1):15-23.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4rd ed. Geneva: World Health Organization. 2009.

Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Yarali H, Oto A. Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11:306-312.

Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(8):3871-3875.

Yilmaz M, Bukan N, Ayvaz G, Karakoc A, Toruner F, Cakir N et al. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005; 20(12):3333-40.

Yki-Jarvinen H. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003; 17(3):411-430.

Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME, Staessen JA. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens*. 2005; 23(10):1839-46.

Anexos

ANEXOS

ANEXO A – Modelo de ficha de avaliação dos sujeitos do estudo

Formulário de Avaliação Clínica – Laboratorial de pacientes com SOP

Data do recrutamento: _____ Caso n: _____

Iniciais: _____

Idade: _____ anos

Data de nascimento: _____

Registro no HC: _____

HÁBITOS E ANTECEDENTES PESSOAIS

Tabagista Etilista

Atividade física regular sim não

Especifique: _____

Antecedente familiar

€SOP €Trombose €DCV €Diabetes HAS

€Outra doença qual: _____ parente: _____

Antecedentes pessoais

€Trombose €Hipertensão

Outra doença sim não Descrição: _____

Medicação? sim não

Qual (is) _____

HISTÓRIA GINECOLÓGICA

Menarca: _____ anos

Ciclos regulares: amenorréia oligomenorréia HUD

Tempo de irregularidade: _____ anos

Hiperandrogenismo clínico: laboratorial Acantosis nigricans: Infertilidade: não

Ultrassonografia com padrão de ovário policístico

G__P__A

Último método anticoncepcional hormonal usado:

oral injetável mensal injetável trimestral implante

Há quanto tempo _____ meses Por quanto tempo: _____ anos

RANDOMIZAÇÃO DO TRATAMENTO

1. Deseja gestação? sim não

2. Medicação randomizada:

Belara Belara + Metformina

ANAMNESE DAS VISITAS

Coleta Basal

- Data:
- DUM:
- Queixas:
- Em uso de alguma medicação: sim não
 - Qual(is):
 - Duração:

1 mês

- Data da visita:
- DUM:
- Queixas:
- Número de ciclos desde a última consulta:
- Atividade física: sim não
- Em uso de alguma medicação: sim não
 - Qual(is):
 - Duração:

3 meses

- Data da visita:
- DUM:
- Queixas:
- Número de ciclos desde a última consulta:
- Atividade física: sim não
- Em uso de alguma medicação: sim não
 - Qual(is):
 - Duração:

6 meses

- Data da visita:
- DUM:
- Queixas:
- Número de ciclos desde a última consulta:
- Atividade física: sim não
- Em uso de alguma medicação: sim não
 - Qual(is):
 - Duração:

9 meses

- Data da visita:
- DUM:
- Queixas:
- Número de ciclos desde a última consulta:
- Atividade física: sim não
- Em uso de alguma medicação: sim não
 - Qual(is):
 - Duração:

12 meses

- Data da visita:
- DUM:
- Queixas:
- Número de ciclos desde a última consulta:
- Atividade física: sim não
- Em uso de alguma medicação: sim não
 - Qual(is):
 - Duração:

EXAME FÍSICO

Altura: m

Exame	Basal Data:	1 mês Data:	3 meses Data:	6 meses Data:	9 meses Data:	12 meses Data:
PA (mmHg)						
Peso (m)						
IMC (kg/m ²)						
CA (cm)						
Quadril (cm)						
Cintura (cm)						
Ferriman						

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

CEP: 14048-900 Ribeirão Preto - São Paulo.

ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA

Nome da pesquisa:

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

Pesquisador responsável:

Dr. Rui Alberto Ferriani

1. Informações sobre o estudo

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

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

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

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

2. Informações sobre as medicações

- **Metformina:** é uma medicação que faz a insulina (hormônio responsável por manter o nível normal de açúcar no sangue) funcionar melhor, ou seja, impede que você desenvolva a diabetes, uma vez que a insulina funciona “mal” em quem tem síndrome dos ovários micropolicísticos, facilitando a ocorrência de diabetes no futuro. Também regulariza o ciclo menstrual e pode melhorar os

sintomas de aumento de hormônio masculinos como espinhas e pêlos masculinizados.

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

3. Justificativa e objetivos da pesquisa

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

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

4. Qual seria sua participação?

Sua participação no projeto implica no uso de uma das medicações mencionadas (será decidida por sorteio no momento da consulta) por 12 meses e na permissão para retirada de 40 ml de sangue antes do início da medicação, 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o início da medicação. Será feito também ecocardiograma (ultrassonografia do coração) antes do início da medicação 6 e 12 meses após o início da medicação. Além disso, você fará ultrassonografia do vasos sangüíneos do braço e pescoço antes da medicação, 3, 6, 9 e 12 meses após o início do uso do remédio.

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

5. Reações adversas descritas pelo fabricante

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

6. Benefícios do estudo:

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

7. Formas de ressarcimento e indenização:

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

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

8. Custos da medicação

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

9. Garantias ao voluntário que participará da pesquisa

Você terá asseguradas as seguintes garantias:

1. Receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido;
2. A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento;
3. A segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada a minha privacidade;
4. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando;
5. O compromisso de que serei devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____.

Assinatura da paciente

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

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](#)