

**Alessandro Scapinelli**

**AVALIAÇÃO DOS METABÓLITOS DE ÓXIDO  
NÍTRICO EM PORTADORAS DA SÍNDROME  
DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina

São Paulo, 2010

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

**Alessandro Scapinelli**

**AVALIAÇÃO DOS METABÓLITOS DE ÓXIDO  
NÍTRICO EM PORTADORAS DA SÍNDROME  
DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina

Área de Concentração: Tocoginecologia

Orientador: Prof. Titular. José Mendes Aldrighi

São Paulo, 2010

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**Preparada pela Biblioteca Central da  
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Scapinelli, Alessandro

Avaliação dos metabólitos de óxido nítrico em portadoras da síndrome dos ovários policísticos./ Alessandro Scapinelli. São Paulo, 2010.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Medicina.

Área de Concentração: Tocoginecologia

Orientador: José Mendes Aldrighi

1. Síndrome do ovário policístico 2. Doenças cardiovasculares 3. Resistência à insulina 4. Óxido nítrico/metabolismo 5. Endotélio

BC-FCMSCSP/71-10

"A derradeira medida de um homem não é onde ele se coloca em momentos de conforto e conveniência, mas onde ele se posiciona em momentos de desafio e controvérsia." - Martin Luther King, Jr. (1929-1968)

---

Ao meu pai, Giulio, pelo exemplo e pessoa de bons princípios. Pelo incentivo e compreensão; pela amizade e companheirismo.

À minha mãe, Rita, pelo seu carinho. Pelo seu instinto de luta e busca da felicidade; e sobretudo, pela mulher maravilhosa que é.

Aos meus irmãos Luis Guilherme e Flavia, pelos laços que nos unem. Pela infância maravilhosa que tivemos juntos, pelo amor que tenho por vocês.

À Angélica, por me mostrar que a felicidade da Vida está nas pequenas coisas. Pela sensação de paz quando estamos juntos, por seu amor.

À minha avó materna, Oliva Cerisara, e paterna, Vélia Dotti, pela contribuição com minha carreira e amor que sempre tiveram por mim.

---

Ao Professor José Mendes Aldrighi,

Agradeço pela transmissão de conhecimentos médicos. Incentivou minha curiosidade, ouviu com paciência meus questionamentos, compreendeu minhas angústias e zelou pelos meus interesses. Suas cobranças me fizeram crescer e amadurecer. Seus conselhos me tornaram uma pessoa mais equilibrada e interessada em ouvir. Sua ética, seriedade e comprometimento com a Medicina são exemplos.

---

Ao RDO Diagnósticos Médicos, na pessoa do Dr. Ricardo de Oliveira, por ceder, gentilmente, seu laboratório e seu tempo para a realização deste trabalho.

Ao InCor, Instituto do Coração, na pessoa do Prof. Dr. Wilson Mathias por toda a colaboração na elaboração deste projeto, bem como na sua execução dos exames cardiológicos, durante toda a pesquisa.

Ao Prof. Dr. Otávio Gebara, pela disponibilidade e contribuição na elaboração desta pesquisa.

Ao jornal Metrô News pela publicação dos anúncios que contribuíram para a triagem das pacientes.

Ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de São Paulo, representado pelo seu DD. Diretor, Prof. Dr. Tsutomu Aoki, local onde fui acolhido para formação como ginecologista e obstetra, bem como para minha especialização.

Ao Prof. Dr. Roberto Euzébio e Prof.(a) Dra Sônia Tamanaha pelas sugestões e correções .

Aos amigos, Alysson Zanatta, Jamil Fonseca e Ricardo Pereira pelas demonstrações da Medicina exercida com humanismo e ética.

Aos amigos, Mario Bresighello e Riselda Vinhote pelos conselhos e convívio agradável que sempre tivemos.

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa), pelo apoio financeiro.

Aos que de alguma forma, mesmo que distantes, contribuíram para este trabalho.

Meus mais sinceros e profundos votos de agradecimento.

---

## **DEUS**

Meus agradecimentos pela vida, pela saúde mental e física que disponho. Por ter me dado sempre desafios, mas também soluções para superá-los. Por ter colocado no meu caminho pessoas que me auxiliassem no processo de amadurecimento e evolução espiritual.

---

CA:	Cintura abdominal
cGMP:	Monofosfato cíclico de guanosina
cm:	Centímetros
DCV:	Doença cardiovascular
DHEA:	Dehidroepiandrosterona
dL:	Decilitro
EDRF:	Fator de relaxamento dependente do endotélio
FSH:	Hormônio folículo estimulante
GLUTs:	Transportadores de glicose
HDL:	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR:	Modelo de homeostase para acessar resistência insulínica
IDF:	<i>“International Diabetes Federation”</i>
IL-1:	Interleucina 1
INF- $\gamma$ :	Interferon gama
IMC:	Índice de massa corpórea
Kg:	Kilograma
L:	Litro
LAP:	<i>“Lipid Accumulation Product”</i>
LDL:	Lipoproteína de baixa densidade
LH:	Hormônio luteinizante
MAP:	<i>“mitogen-activated protein”</i>
mcM:	Micromol
mg:	Miligrama
mL:	Mililitro
$\mu$ g:	Micrograma
ng:	Nanograma
nmol:	Nanomol
NO:	Óxido nítrico
NOS:	Óxido nítrico sintase
NOS <sub>e</sub> :	Óxido nítrico sintase endotelial
NOS <sub>i</sub> :	Óxido nítrico sintase induzida
NOS <sub>n</sub> :	Óxido nítrico sintase neuronal
NO <sub>x</sub> :	Metabólitos do óxido nítrico

---

PI3-kinase:	Fosfatidilinositol 3-quinase
pmol:	Picomol
RAS:	Oncogene <i>ras</i>
RI:	Resistência insulínica
S-DHEA:	Sulfato de dehidroepiandrosterona
SFC:	Síndrome da fadiga crônica
SHBG:	Globulina carreadora dos hormônios sexuais
SOP:	Síndrome dos ovários policísticos
T4L:	Tiroxina livre
TNF:	Fator de necrose tumoral
TSH:	Hormônio tireoestimulante
UI:	Unidade internacional

---

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Considerações gerais .....	2
1.2. Revisão da literatura .....	3
2. OBJETIVO .....	18
3. CASUÍSTICA E MÉTODO .....	20
3.1. Casuística .....	21
3.1.1. Critérios de inclusão e exclusão .....	21
3.1.2. Dinâmica do estudo .....	22
3.2. Métodos .....	22
3.2.1. Medidas antropométricas: índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal .....	22
3.2.2. Avaliação do hiperandrogenismo clínico .....	22
3.2.3. Aferição da pressão arterial .....	23
3.2.4. <i>Homa (Homeostasis Model Assessment)</i> .....	23
3.2.5. Dosagens bioquímicas .....	23
3.2.6. Ultrassonografia transvaginal .....	24
3.2.7. Determinação dos metabólitos do óxido nítrico .....	25
3.2.8. Método estatístico .....	26
4. RESULTADOS .....	27
5. DISCUSSÃO .....	36
6. CONCLUSÃO .....	40
7. ANEXOS .....	42
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54
RESUMO .....	62
ABSTRACT .....	64



## 1.1. Considerações gerais

A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade global. Particularmente entre as mulheres, é responsável por quase 32% das mortes; valor este que aumenta após a menopausa atingindo 55% <sup>(1)</sup>. Já, o câncer de mama (considerado por muitos como a principal doença crônica na população feminina) é responsável por menos de 5% da mortalidade. Infelizmente tais números são desconhecidos, enfatizando a necessidade de melhoria de educação tanto para a população geral quanto para os profissionais de saúde <sup>(2)</sup>.

A identificação dos principais contribuintes para a eclosão da DCV torna-se importante, uma vez que sua prevenção fundamenta-se na modificação do estilo de vida e na prescrição de medicamentos. Dentre os principais destacamos: o tabagismo, a obesidade, a dislipidemia, o sedentarismo, a hipertensão arterial sistêmica, e o diabetes <sup>(3)</sup>.

Fatores de risco para a DCV são similares entre os sexos, porém o tabagismo é mais danoso para a população feminina. Em mulheres jovens, o aumento dos triglicerídeos também assume maior impacto no processo de aterosclerose, quando comparado aos homens da mesma idade. Fato interessante, é que outros são específicos para as mulheres, como o uso de contraceptivos orais, a menopausa e a síndrome dos ovários policísticos (SOP) <sup>(4)</sup>.

A SOP representa uma condição de irregularidade menstrual e excesso de androgênios, sendo a endocrinopatia mais comum na mulher em idade reprodutiva. Neste grupo, a resistência insulínica (RI) incide em 30% das mulheres magras e 60% das com sobrepeso ou obesidade, representando uma associação entre distúrbios metabólicos e processo precoce de aterosclerose <sup>(5)</sup>.

A primeira associação entre DCV e mulheres com SOP ocorreu em 1992, baseado em um modelo de cálculo de risco. Na ocasião, os autores avaliaram 30 mulheres com SOP após ressecção em cunha do ovário, e constataram um aumento do risco para o infarto agudo do miocárdio de sete vezes quando comparadas ao

---

grupo controle. As portadoras de SOP apresentavam maior incidência de hipertensão e diabetes tipo 2 <sup>(6)</sup>.

A dificuldade em se estudar DCV em portadoras de SOP decorre do fato de existir baixa incidência desses eventos em mulheres no período reprodutivo. Neste aspecto, novos marcadores bioquímicos estão sendo utilizados para o diagnóstico de fases mais iniciais do processo aterosclerótico, a chamada disfunção endotelial. Incrementos nesses marcadores precedem o aparecimento da doença coronariana em vários anos, tornando sua avaliação de grande relevância preventiva para a doença cardiovascular <sup>(7)</sup>.

Escassas foram as investigações que se debruçaram na avaliação da aterosclerose subclínica da SOP por meio de metabólitos do óxido nítrico (NOx), bem como que analisassem o papel da RI, circunferência abdominal (CA) e índice de massa corpórea (IMC) de maneira isolada na eclosão da doença cardiovascular em mulheres com SOP.

Como o tema reveste-se de extrema importância na prática clínica, acarretando impacto em políticas de saúde, motivamo-nos a estudá-lo. Os NOx foram escolhidos para avaliar a disfunção endotelial precoce em mulheres com SOP.

## **1.2. Revisão da literatura**

A SOP, descrita em 1935 por *Irving F. Stein* e *Michael L. Leventhal* caracterizava-se pela presença de amenorréia, hirsutismo, aumento do volume dos ovários e obesidade em 50% de suas portadoras <sup>(8)</sup>.

Desde então, inúmeros estudos foram conduzidos visando sua melhor compreensão, de tal forma que nas últimas décadas a síndrome passou a ser reconhecida como um agravo sistêmico de várias etiologias e manifestações clínicas. Sua característica marcante é a presença de anovulação crônica,

representando um dos agravos endócrinos mais prevalentes na idade reprodutiva, acometendo uma em 15 mulheres <sup>(9)</sup>.

Seu diagnóstico é controverso, a ponto de diversas sociedades médicas estabelecerem os seus próprios critérios. Os mais difundidos na prática clínica são o da *National Health Institute* (1990) <sup>(10)</sup>, o da *European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine* (2003) <sup>(11)</sup> e, finalmente o proposto pela *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* (2008) <sup>(12)</sup>, representadas no QUADRO 1.

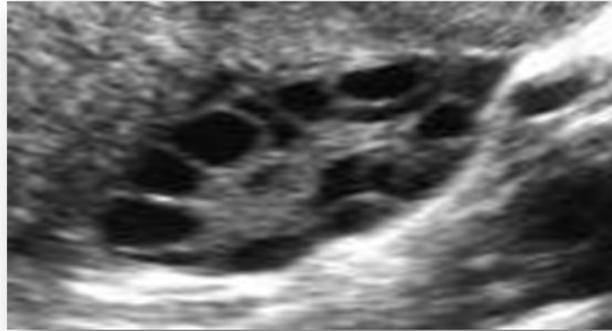
### Quadro 1- Critérios diagnósticos para a SOP

<p><b>National Health Institute (NIH), 1990. Presença destas situações, nesta ordem de importância:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia</li> <li>2. Disfunção menstrual</li> <li>3. Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo</li> </ol> <p>(Azziz et al, 2008)</p> <p><b>European Society of Human Reproduction and Embryology / American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) - Rotterdam, 2003. Presença de dois dos três critérios, após exclusão de outras causas de hiperandrogenismo:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oligo e/ou anovulação</li> <li>2. Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial</li> <li>3. Ovários policísticos ao ultra-som, com pelo menos 12 folículos, todos menores que 9mm, ou volume ovariano maior que 10cm<sup>3</sup>. Na evidência de folículo dominante o USG deve ser repetido em outro ciclo.</li> </ol> <p>(Rotterdam, 2003)</p> <p><b>Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, 2008. Presença dos três critérios:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperandrogenismo: hirsutismo, acne e/ou hiperandrogenismo laboratorial</li> <li>2. Disfunção ovariana: oligo-anovulação e/ou ovários policísticos ao ultra-som</li> <li>3. Exclusão de outras causas e hiperandrogenismo (AE-PCOS, 2008)</li> </ol>
--

Outras causas de hiperandrogenismo, como hiperplasia adrenal congênita de evolução tardia, síndrome de Cushing, tumores produtores de androgênios, tireoideopatias, hiperprolactinemias, e outras disfunções hipotálamo-hipofisárias devem ser excluídas.

O critério ultrassonográfico de ovários policísticos proposto pelas sociedades não difere entre si, sendo necessária a presença de 12 ou mais folículos, de dois a

nove milímetros de diâmetro e/ou volume ovariano maior ou igual a 10cm<sup>3</sup>. Embora não faça parte dos critérios mencionados, a ultrassonografia pode revelar a presença de estroma ovariano com maior densidade e vascularização, resultando numa típica imagem ecogênica central, decorrente do estímulo constante de LH, comumente observado na síndrome (Fig. 1).



**FIGURA 1.** Aspecto ultrassonográfico dos ovários policísticos. Fonte: Lancet 2007.

Como a variedade de fenótipos pode ser melhor explicada pelos critérios de Rotterdam, são eles os utilizados pela maioria dos estudos; sendo os mais difundidos <sup>(13)</sup> (QUADRO 2).

**Quadro 2-** Fenótipos da síndrome dos ovários policísticos (SOP) pelo critério de Rotterdam

	SOP grave	Hiperandrogenismo com anovulação crônica	SOP ovulatória	SOP moderada
<b>Ciclo menstrual</b>	Irregular	Irregular	Normal	Irregular
<b>Ovários na ultrassonografia</b>	Policísticos	Normal	Policísticos	Policísticos
<b>Androgênios</b>	Aumentados	Aumentados	Aumentados	Moderadamente aumentados
<b>Concentração de insulina</b>	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Normal
<b>Riscos</b>	Potenciais a longo prazo	Potenciais a longo prazo	Desconhecidos	Desconhecidos

Prevalência	61%	7%	16%	16%
-------------	-----	----	-----	-----

Fonte: Clin Endocrinol. 1989

De fisiopatologia ainda não esclarecida, vários são os fatores implicados na sua gênese. O genético, atualmente é o mais estudado e por isso, tem permitido caracterizar a SOP como um agravo relacionado à herança familiar, possivelmente de padrão autossômico dominante. De fato, vários genes já foram descritos, como os relacionados à resistência insulínica e a biossíntese anormal dos androgênios.

Outros fatores, como os ambientais, aliados às variações étnicas e raciais têm assumido grande importância, pois além de contribuírem para agrupar as portadoras da síndrome em diferentes fenótipos, explicam as diversas frequências nas populações estudadas.

O hiperandrogenismo, considerado o principal componente da SOP, pode ser diagnosticado clinicamente e/ou laboratorialmente. Sua principal manifestação clínica é o hirsutismo, que acomete 60% de suas portadoras, diferentemente de sua expressão laboratorial, onde as anormalidades nas determinações séricas dos androgênios não são evidenciadas em 20 a 40% dos casos <sup>(14)</sup>. A principal justificativa para esse fato reside na falta de normatização dos *kits* laboratoriais em relação aos valores de referência, consoante a idade, índice de massa corpórea e aos grupos étnicos <sup>(15)</sup>. Por outro lado, avaliações semi-quantitativas, como a do *score* de *Ferriman-Gallwey* também podem subestimar o hiperandrogenismo laboratorial.

A maior produção androgênica observada na SOP é motivo de muitas explicações, porém três são as mais aventadas, como as anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise, com secreção anormal de GnRH e LH; o defeito enzimático na esteroidogênese ovariana e/ou adrenal e, a presença de resistência insulínica <sup>(16)</sup>.

A resistência insulínica quando aliada à obesidade, pode resultar em esteatose hepática não alcoólica, aumento do estado pró-inflamatório e pró-coagulante, predispondo a um maior risco de lesão endotelial <sup>(17)</sup>.

Ademais, a literatura evidencia uma importante associação entre SOP e síndrome metabólica (QUADRO 3) devido à presença de gordura com distribuição centrípeta (padrão androgênico), que é passível de ser avaliada pela mensuração da CA. Esse acúmulo de gordura abdominal, além de servir como estoque de lipídios, pode ainda secretar adipocinas, substâncias que ao propiciarem um quadro inflamatório crônico sistêmico, culminam com expressivas alterações metabólicas no organismo<sup>(18)</sup>.

### Quadro 3- Diagnóstico da síndrome metabólica

National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III NCEP-ATPIII	International Diabetes Federation IDF
Presença de 3 ou mais dos critérios abaixo	Presença do primeiro e 2 outros critérios abaixo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidade abdominal (CA &gt; 88cm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidade abdominal (CA &gt;80cm)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrigliceridemia&gt;150mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrigliceridemia&gt;150mg/dl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HDL&lt; 50mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HDL&lt; 50mg/dl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA&gt;130/85 ou em tratamento medicamentoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA&gt;130/85 ou em tratamento medicamentoso</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicose plasmática de jejum&gt;110mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicose plasmática de jejum&gt;100mg/dl</li> </ul>

CA=circunferência abdominal. Fonte:NCEP-ATPIII e IDF

Estudos mais recentes têm demonstrado que a RI desempenha significativo papel na patogênese da SOP, pois redonda num perfil cardiovascular de risco<sup>(19,20)</sup>.

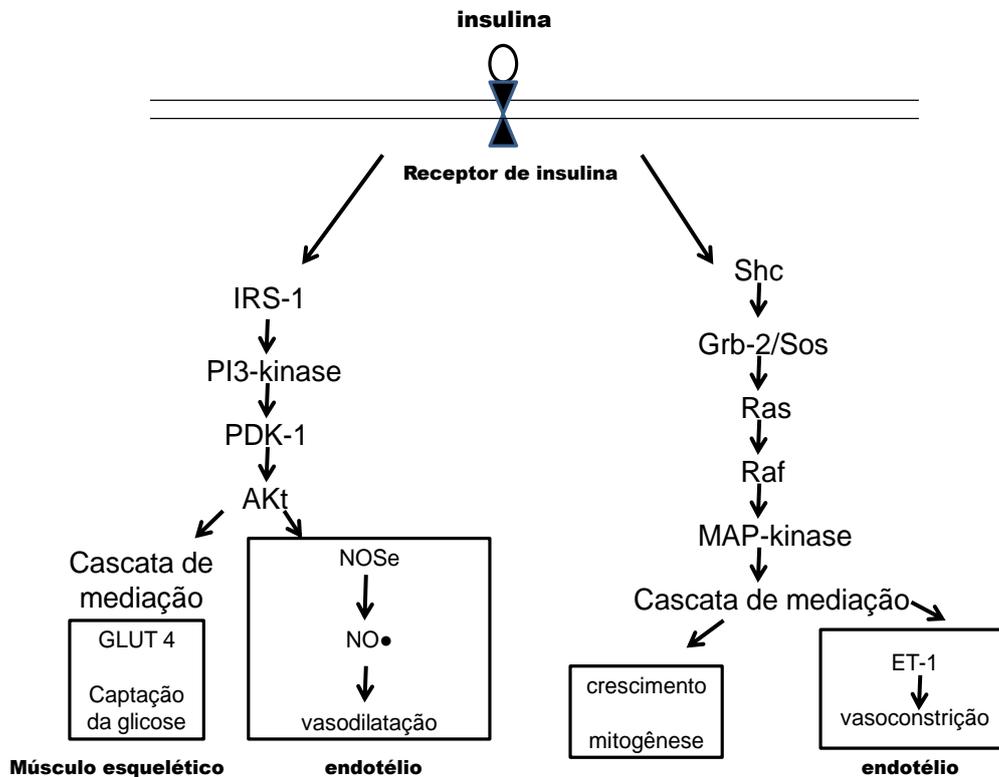
A insulina, descoberta por Banting e Best em 1922, é um hormônio polipeptídeo produzido pelas células betas do pâncreas e de forte ação anabólica<sup>(21)</sup>. Seus efeitos metabólicos imediatos incluem o incremento na captação de glicose, principalmente pelos tecidos muscular e adiposo, aumento da síntese de proteínas, ácidos graxos e glicogênio e o bloqueio da produção hepática de glicose (via diminuição da neoglicogênese e glicogenólise), da lipólise e da proteólise. Os efeitos tardios ocorrem mediante modulação de genes, e incluem o controle da proliferação e diferenciação celular, bem como a produção de óxido nítrico (NO) no endotélio<sup>(22)</sup>.

---

A ação da insulina é mediada pela sua ligação a um receptor específico, proteína heterotetramérica com atividade quinase, presente na superfície celular. Uma vez ativado, o receptor fosforila vários substratos protéicos em tirosina e aciona diversas vias de sinalização. A fosforilação em tirosina das proteínas IRS (“*insulin receptor substrate*”) cria sítios de reconhecimento para as moléculas SH2, especialmente a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-kinase), considerado a única molécula intracelular essencial para o transporte de glicose e participante direta na biossíntese normal do NO <sup>(23)</sup>.

Pesquisas clínicas sobre a ação da insulina “*in vivo*” sempre focaram o metabolismo glicídico, lipídico e protéico; entretanto, só mais recentemente vem sendo destacado seu efeito hemodinâmico <sup>(24)</sup>. Assim, quando secretada de maneira fisiológica, a insulina induz à produção de NO, que permite não só a estimulação de novos capilares e aumento do fluxo sanguíneo na musculatura esquelética, mas também contribui para o depósito de glicose e, conseqüente armazenamento de energia. Entretanto, a insulina pode também estimular a secreção de endotelina-1 (potente vasoconstritor) e moléculas de adesão pelo endotélio (VCAM-1 e E-selectina) <sup>(25)</sup>.

Duas são as vias de sinalização que modulam antagonicamente a ação hemodinâmica da insulina. Uma, é dependente da PI3-kinase que, em condições normais, ativa a enzima endotelial, responsável pela secreção de NO; a outra, dependente da RAS/MAP-quinase (“*mitogen-activated protein*”), além de causar vasoconstrição, pelo aumento da endotelina-1, responsabiliza-se ainda pela promoção de fatores mitogênicos e de crescimento relacionados à ação direta da insulina <sup>(26)</sup> (Fig. 2).



**FIGURA 2.** Vias de sinalização da insulina. Fonte: Circulation 2006.

PI3-quinase regula a produção de GLUT4, captação de glicose e a secreção de óxido nítrico no endotélio.

MAP-quinase regula o crescimento, a mitogênese e o controle de endotelina-1 no endotélio.

A RI pode se instalar por defeitos em suas principais vias de sinalização, decorrentes da redução da concentração e da atividade quinase do receptor, da concentração e da fosforilação dos substratos dos receptores de insulina (IRS1 E IRS2), da atividade da PI3-quinase, da translocação dos transportadores de glicose (GLUTs) e da atividade das enzimas intracelulares, sendo que todas podem ocorrer concomitantes à manutenção da atividade normal da via mitogênica, representada pela MAP-quinase <sup>(27)</sup>.

Os defeitos nas vias de sinalização, por sua vez, relacionam-se diretamente a fatores genéticos e ambientais, sendo que alguns deles envolvem mecanismos que também contribuem para a lesão endotelial, como a glicotoxicidade, excesso de ácidos graxos livres e estados pró-inflamatório. Nestas circunstâncias é expressa uma variedade de serinas-quinases, que propicia a fosforilação dos substratos dos receptores de insulina em serina, com diminuição da atividade da fosfatidilinositol 3-quinase <sup>(28)</sup>.

Do ponto de vista clínico, a RI é marcada pela seletividade tissular (vias metabólicas são inibidas, enquanto vias esteroideogênicas e mitogênicas são estimuladas). Dessa forma, nos tecidos periféricos (principalmente adiposo e muscular) observa-se deficiência na captação da glicose, enquanto que nos ovários e adrenais nota-se aumento da síntese de esteróides. Na mama e no endométrio, em particular, constata-se maior proliferação celular, enquanto que nos vasos, observa-se disfunção endotelial com conseqüente aumento da resistência arterial <sup>(29)</sup>.

O diagnóstico de RI pode ser sugerido clinicamente e confirmado laboratorialmente. Os critérios clínicos enfatizam situações associadas a estados pró-inflamatórios, consideradas propícias para alterarem as vias de sinalização do receptor de insulina, enquanto os laboratoriais valorizam a hiperinsulinemia, compensatória à resistência insulínica periférica.

O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico representa o padrão ouro para o diagnóstico de RI, pois permite ao investigador, em situações de constância de glicemia e insulinemia, não só examinar a sensibilidade tecidual à insulina no músculo e fígado, mas também investigar a resposta das células *beta* à glicose. Entretanto, essa metodologia envolve altos custos, bem como a necessidade de profissionais altamente especializados <sup>(30)</sup>.

O *HOMA IR* (*Homeostasis Model Assessment*) é outra possibilidade de diagnóstico laboratorial da RI e se caracteriza por ser um modelo matemático, que se correlaciona de forma altamente significativa com o *clamp* ( $r=0,88$ ,  $p<0,0001$ ). É

expresso pela fórmula: glicemia (mg/dl) x insulina (UI/ml) / 405 e quando seu resultado for maior ou igual a três, a resistência insulínica é caracterizada <sup>(31)</sup>.

O *HOMA IR* e outros critérios laboratoriais, como a relação direta entre insulina/glicemia e a curva insulinêmica (após sobrecarga de 75g de glicose) podem também auxiliar no diagnóstico <sup>(32)</sup> (QUADRO 4).

**Quadro 4-** Critérios laboratoriais para diagnóstico de resistência insulínica (RI)

<u>Glicemia (mg/dl)</u> Insulina (μU/ml)	<u>Glicemia (mg/dl) x Insulina (μU/ml)</u> 405	Insulina (μU/ml) 2h após ingesta de 75g de glicose
≤ 4,5	≥ 3	100-150 RI provável 151-300 RI >300 RI grave

Fonte: Speroff 2005.

Mais recentemente, outro método diagnóstico de RI vem sendo difundido. Trata-se do *LAP index (Lipid Accumulation Product)*, considerado fiel marcador do risco cardiovascular em adultos <sup>(33)</sup>. O *LAP index* para mulheres é expresso pela fórmula: [circunferência abdominal (cm) - 58] x triglicerídeos (mmol/L). Valores iguais ou superiores a 34,5 correlacionam-se com alta sensibilidade e especificidade com o *HOMA IR* em mulheres com síndrome dos ovários policísticos <sup>(34)</sup>.

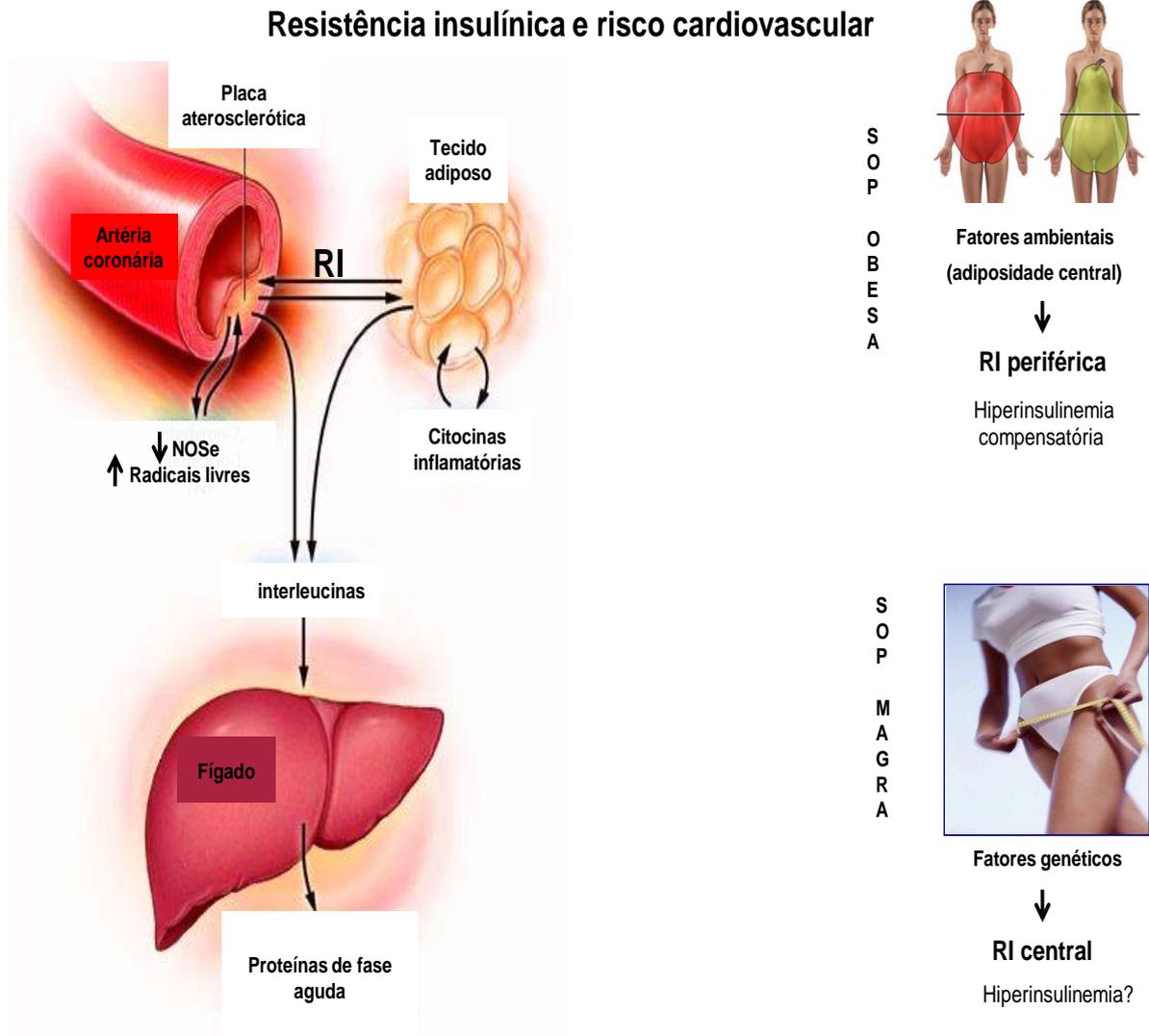
Outros parâmetros utilizados para o diagnóstico de RI podem ser evidenciados abaixo <sup>(35)</sup> (QUADRO 5).

**Quadro 5-** Critérios clínicos para diagnóstico de resistência insulínica

Triglicérides > 200 mg/dl
IMC ≥ 28,7
IMC ≥ 27,5 + antecedente familiar de 1º grau para diabetes mellitus

Fonte: Diabetes 2005.

A possível relação entre RI e disfunção endotelial tem sido sugerida por muitos estudos e envolvem como mecanismo fisiopatológico a associação entre distúrbios metabólicos e aterogênese <sup>(36)</sup>, explicado pela perda da biossíntese e atividade do óxido nítrico, induzidos pela RI <sup>(37)</sup> (FIGURA 3).

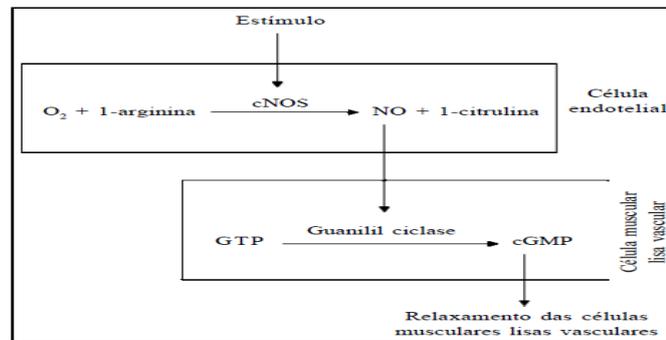


**FIGURA 3.** Associação entre resistência insulínica e disfunção endotelial. Fonte: NEJM-Adaptada

Furchgott e Zawadzki (1980) foram os primeiros a demonstrarem o relaxamento vascular induzido pela acetilcolina. Inicialmente justificaram esse efeito somente quando na presença do endotélio íntegro e, posteriormente explicaram que o efeito era mediado por um fator humoral lábil, conhecido como fator de relaxamento

dependente do endotélio (EDRF) <sup>(38)</sup>. Entretanto, foi só em 1987 que se confirmou que o EDRF era o ON e, que em indivíduos saudáveis, suas concentrações séricas eram muito baixas <sup>(39)</sup>.

O NO é um radical livre gasoso, que na presença do oxigênio molecular, é produzido pelas células endoteliais, a partir do terminal guanídico nitrogenado da L-arginina; sua catalisação é feita pela óxido nítrico sintase. Após sua produção, o NO migra do endotélio para o músculo liso vascular, onde exerce estímulo direto na enzima guanilato ciclase solúvel e na formação de cGMP (monofosfato cíclico de guanosina) intracelular, resultando em relaxamento dessa musculatura <sup>(40)</sup> (Fig. 4).



**FIGURA 4.** Síntese do óxido nítrico. Fonte: Acta Cirúrgica Brasileira 2002.

As enzimas envolvidas na síntese do NO pertencem a uma família denominada de óxido nítrico sintases (NOS), composta de três isótopos, como a NOS neuronal (**NOSn**), presente principalmente no sistema nervoso central e com ação símile a um neurotransmissor; a NOS endotelial (**NOSe**) presente em células endoteliais, com ações sobre o tônus vascular e fluxo sanguíneo e a NOS induzida (**NOSi**) distribuída em muitos tipos de células, como os macrófagos, células musculares lisas, miócitos cardíacos, hepatócitos e megacariócitos. A NOSi, quando presente em altas concentrações, se associa à condições patológicas e estados pro inflamatórios <sup>(41)</sup>.

Além de sua potente ação vasodilatadora, o NO promove inibição da adesão plaquetária, da migração de leucócitos e da proliferação celular, efeitos envolvidos na patogênese da aterosclerose. Entretanto, se as concentrações de NO forem elevadas e persistentes podem ocorrer reações com ânions superóxidos produzidos concomitantemente, gerando componentes tóxicos, como peroxinitrito e radicais hidroxila <sup>(42)</sup>.

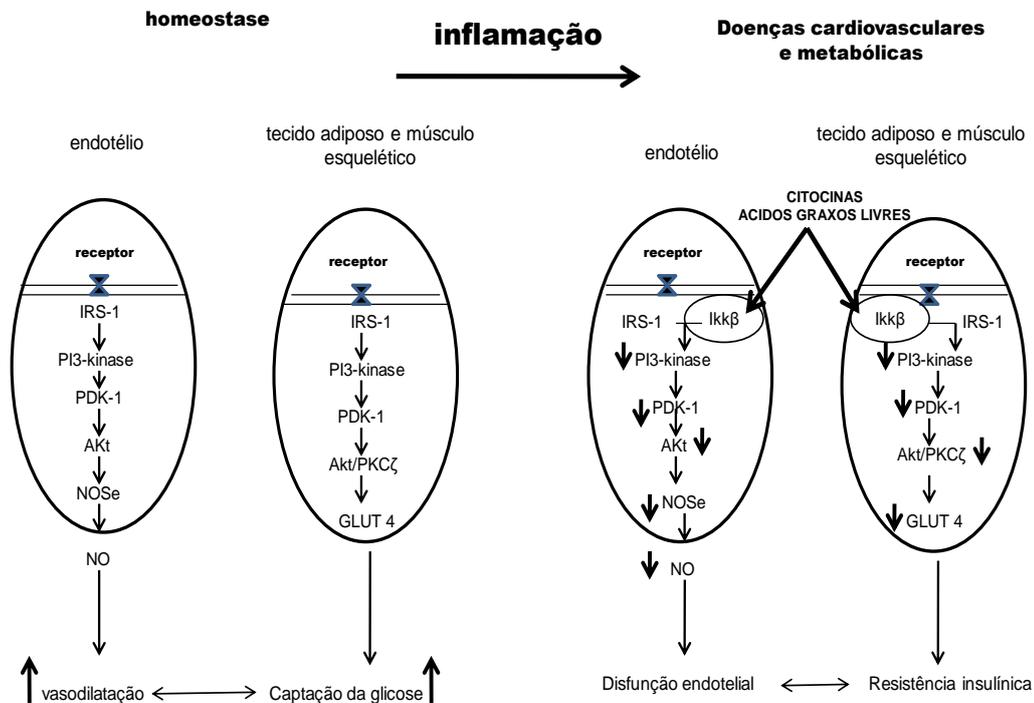
Mensurar o NO é essencial para o entendimento de seu comportamento nos diversos processos biológicos; entretanto, sua detecção no sangue é difícil, pois sua meia vida é muito curta. Tal fato obriga que sua quantificação seja feita pela determinação de seus metabólitos inorgânicos séricos, que guardam boa correlação com a síntese do NO <sup>(43)</sup>.

Apesar de seu efeito protetor sobre a função cardiovascular, as evidências indicam que quando aumentados, os metabólitos do NO se correlacionam a um maior risco aterogênico. Condições de baixas concentrações de NO, como as produzidas pelas sintases neuronal e endotelial relacionam-se a eventos fisiológicos, enquanto altas concentrações produzidas pela NOSi se associam a algum processo patológico <sup>(44)</sup>.

Estudos recentes demonstraram que o gene *Nos3* presente no cromossomo 7q35-36, codifica a enzima *NOS* responsável pela síntese endotelial do NO e, que em condições basais, essa enzima está expressa continuamente, mesmo na ausência de fatores indutores. Ademais, outras investigações constataram dois tipos de polimorfismo no gene *Nos3* (**exon 7 Glu298Asp e repetição do par de base 27 no intron 4**) que se relacionam à resistência insulínica e a outros agravos crônicos. Para alguns autores, esses polimorfismos podem estar implicados diretamente na fisiopatologia da SOP, além do que já se sabe há muito tempo sobre o importante papel do O como mediador fisiológico nos processos reprodutivos <sup>(45)</sup>.

Nesse sentido *Walch et al* (2008) ao compararem portadoras de SOP com um grupo controle não observaram diferenças genéticas quanto a esses polimorfismos <sup>(46)</sup>; outras investigações mostraram que a RI e a síndrome metabólica contribuem

de forma direta na biossíntese do NO, inibindo a **NOS<sub>e</sub>**, e estimulando a **NOS<sub>i</sub>**, o que propicia aumento do risco cardiovascular (Fig. 5).



**FIGURA 5.** As vias metabólicas e vasculares, ambas dependentes do PI3-kinase, funcionam em sinergismo. À esquerda em condição fisiológica, e à direita na presença da resistência insulínica. Fonte: Circulation 2006.

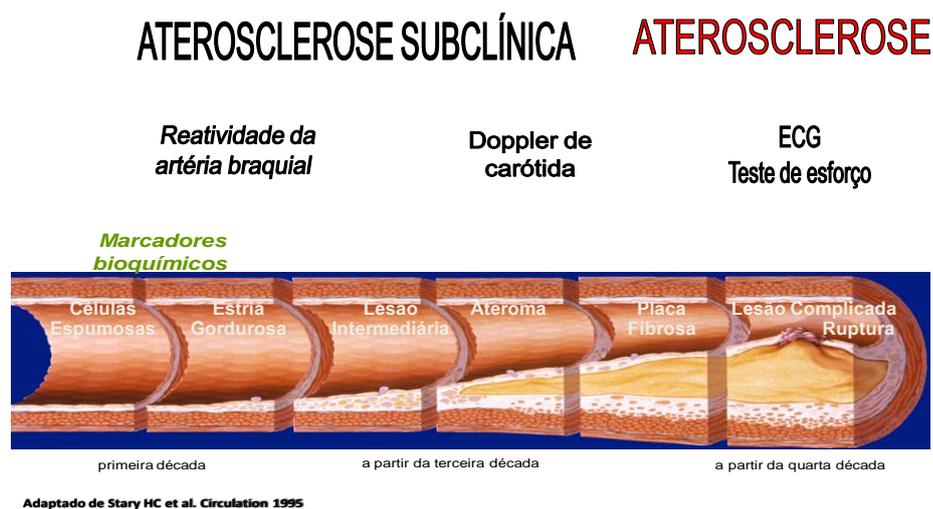
Outros estudos mencionam que a hiperinsulinemia observada nas portadoras de SOP representa importante fator na eclosão da disfunção endotelial decorrente da perda da biossíntese e atividade do óxido nítrico; e a despeito de muitas investigações sugerirem que a síndrome se associa a um maior risco da doença coronariana arterial <sup>(47-50)</sup>, ainda há dúvidas quanto à possibilidade da síndrome “*per se*” constituir-se num fator de risco independente para a disfunção endotelial e conseqüentemente da aterosclerose <sup>(51)</sup>.

Por isso, nas portadoras de SOP, torna-se meritório a detecção da disfunção endotelial, e da aterosclerose subclínica, com o intuito de se propor medidas de intervenção precoce <sup>(52)</sup>.

Entretanto, como é baixa a prevalência da doença cardiovascular em mulheres no estágio reprodutivo e até mesmo no da transição menopausal, poucos são os estudos que avaliaram os marcadores de risco para a disfunção endotelial.

Estudos existentes que avaliaram precocemente a aterosclerose subclínica, o fizeram pela mensuração do grau de calcificação nas artérias coronárias pela tomografia computadorizada, pelo espessamento da camada íntima da carótida pelo *ecodoppler* e pelo teste de reatividade vascular <sup>(53-55)</sup>; entretanto, esses métodos falham na detecção mais precoce do processo aterosclerótico, ou seja, ainda no quadro de disfunção endotelial.

Como a disfunção endotelial se associa a um processo inflamatório, é lógico supor que a determinação sérica de marcadores inflamatórios, assumam especial significado como indicador precoce de aterogênese, uma vez que eles precedem em vários anos o aparecimento da doença coronariana, tornando-os de grande relevância preventiva para a doença cardiovascular (Fig. 6).



**FIGURA 6.** Progressão da aterosclerose durante os anos e possibilidades diagnósticas. Fonte: *Circulation* 2005 –Adaptada

Entre esses marcadores, os NOx se sobressaem, pois há estudos que os apontam não só como marcadores precoces de disfunção endotelial, mas também como indicadores de distúrbios metabólicos <sup>(56)</sup>. De fato, há evidência que a disfunção endotelial se associa a uma menor disponibilidade do NO, com formação de peroxinitrito e radicais hidroxila <sup>(57)</sup>.

Do exposto se depreende que os metabólitos de óxido nítrico representam marcadores sensíveis e precoces da disfunção endotelial. E, como há uma evidente escassez de estudos que tivessem analisado as concentrações plasmáticas desses metabólitos em portadoras de SOP e que também se propusessem em averiguar se a insulina contribui para o surgimento precoce da disfunção endotelial, interessou-nos estudar tais aspectos.



O objetivo deste estudo é avaliar as concentrações dos NOx em portadoras da SOP. Secundariamente, avaliar a contribuição da RI, CA e IMC na elevação desse mediador inflamatório.

### ***3. CASUÍSTICA E MÉTODO***

---

### 3.1. Casuística

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Santa Casa de São Paulo (Anexo 1), sendo obtido o consentimento por escrito das participantes, que foram recrutadas por anúncio no jornal *Metrô News* (Anexos 2 e 3), no período de dezembro de 2007 a dezembro de 2009.

O estudo, do tipo transversal, incluiu 87 mulheres, entre 20 e 44 anos de idade, divididas em três grupos: A, acometidas de SOP com RI; B, acometidas de SOP sem RI e C, controle.

O diagnóstico de SOP se baseou nos critérios de Rotterdam (Anexo 4).

#### 3.1.1. Critérios de inclusão e exclusão

No grupo A (SOP com RI), os critérios de inclusão foram mulheres acometidas por SOP e com *HOMA-IR* acima ou igual a 3,0. Os critérios de exclusão foram: índice de massa corpórea (IMC) superior a 35, tabagismo, uso de medicações hormonais, hipoglicemiantes, hipolipemiantes e anti-hipertensivos nos últimos três meses, uso crônico de anti-inflamatórios e antecedentes de trombose ou trombofilias.

No grupo B (SOP sem RI), os critérios de inclusão foram mulheres acometidas por SOP e com *HOMA-IR* menor que 3,0. Os critérios de exclusão foram: índice de massa corpórea superior a 28,7; triglicérides > 200, IMC superior a 27,5 em mulheres com antecedente familiar de 1º grau de diabetes *mellitus*; tabagismo, uso de medicações hormonais hipoglicemiantes, hipolipemiantes e anti-hipertensivos nos últimos três meses, uso crônico de anti-inflamatórios e antecedentes de trombose ou trombofilias.

No grupo C (controle), o critério de inclusão foi presença de doze menstruações por ano, e os critérios de exclusão foram tabagismo, dislipidemia, hipertensão, ou diabetes, uso de medicações hormonais nos últimos três meses, uso crônico de anti-inflamatórios e antecedentes de trombose ou trombofilias.

### 3.1.2. Dinâmica do estudo

As mulheres, inicialmente, foram atendidas no Ambulatório de Síndrome dos Ovários Policísticos da Santa Casa de São Paulo e submetidas à anamnese, exame físico e coleta de dados de acordo com a ficha de atendimento da pesquisa (Anexo 5).

A coleta de sangue foi realizada após doze horas de jejum, na fase folicular inicial (até o 9º dia do ciclo). Mulheres que estavam em amenorréia, colheram sangue independente da fase do ciclo. Uma vez diagnosticadas, as mulheres eram alocadas nos grupos A ou B, ou no caso dos controles, no grupo C.

## 3.2. Métodos

### 3.2.1. Medidas antropométricas: índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal (CA)

Para a caracterização da obesidade determinou-se o IMC pelo quociente entre peso (em quilogramas) e altura ao quadrado (em metros) <sup>(58)</sup>. Foram conceituadas obesas as que apresentaram IMC superior ou igual a 30 <sup>(59)</sup>.

A determinação do peso foi realizada por meio de balança digital da marca Filizola, em Kg, com as mulheres sem calçados, vestindo avental. A altura foi medida utilizando-se estadiômetro de parede.

A mensuração da cintura abdominal foi feita por meio de fita milimetrada, na meia distância entre a crista ilíaca e a última costela <sup>(60)</sup>. O valor adotado de normalidade foi o do IDF (Quadro 3).

### 3.2.2. Avaliação do hiperandrogenismo clínico

O hirsutismo foi definido por um valor igual ou superior a 8 na escala de Ferriman- Gallwey <sup>(61)</sup>

### 3.2.3. Aferição da pressão arterial

A aferição da pressão arterial (PA) por meio de duas medidas: após o repouso de 15 minutos, e com a paciente na posição sentada. Adotamos como valor de normalidade uma pressão < 130x 85 mmHg (QUADRO 3).

### 3.2.4. HOMA (*Homeostasis Model Assessment*)

A presença de RI foi considerada quando HOMA superior ou igual a 3,0<sup>(62)</sup>. Utilizou-se a fórmula Glicemia (mg/dL) X Insulina ( $\mu$ U/mL) / 405<sup>(63)</sup>.

A glicemia de jejum foi determinada por método enzimático utilizando o analisador COBAS Integra 400 Plus, valor de referência de 70 a 105 mg/dL (*Roche Diagnostics*).

A insulina foi medida imuno-ensaio eletroquimioluminimétrico, utilizando o analisador Elecsys 2010, valor de referência de 2,6 a 24,9  $\mu$ U/mL (*Roche Diagnostics*).

### 3.2.5. Dosagens bioquímicas

Os exames bioquímicos realizados para o diagnóstico da SOP foram:

■ Prolactina , androstenediona e cortisol: dosados pelos analisadores dos Sistemas IMMULITE 2000, sendo um ensaio imunométrico em fase sólida quimionuminescente de duas voltas (*Siemens Healthcare Diagnostics Ltd*). Seus valores de referência foram:

Prolactina: 1,9-25ng/mL

Androstenediona ( $\Delta_4$ ): 0,3-3,3 ng/mL

Cortisol (colhido às 8:00h): 6,2 a 19,4mcg/dL

■ FSH, LH, TSH, T<sub>4</sub>L, testosterona total, SHBG, DHEA-S: dosados por imuno-ensaio eletroquimioluminimétrico, utilizando o analisador Elecsys 2010 (*Roche Diagnostics*). Seus valores de referência foram:

FSH (fase folicular): 3,5-12,5 mUI/ml

LH (fase folicular): 5,9-12,6 mUI/ml

TSH: 0,27-4,2 µUI/ml

T<sub>4</sub>L: 0,93-1,7 ng/dL

Testosterona total: 0,06-0,82 ng/mL

SHBG: 26,1-110nmol/L

DHEA-S: 148-407µg/dL

■ Testosterona Livre obtida por cálculo utilizando-se os valores de Testosterona total e SHBG<sup>(64)</sup> - Referência de 2,4-45 pmol/L.

■ 17OH progesterona mensurada por imuno-ensaio enzimático utilizando o analisador ACTIVE- Referência na fase folicular de 0,40-1,02 ng/mL (*Diagnosis System Laboratories*).

De acordo com nossos critérios de inclusão e exclusão, foram realizadas dosagens de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicérides, utilizando o analisador COBAS Integra 400 Plus (*Roche Diagnostics*). Consideramos dislipidemia se HDL colesterol inferior a 40 mg/dl, LDL superior a 160 mg/dl e triglicérides superior a 200 mg/dl. O conceito de hipercolesterolemia quando colesterol total superior a 200 mg/dl.

### **3.2.6. Ultrassonografia transvaginal**

Na execução desse exame utilizou-se o equipamento SDU-350A com um transdutor multifrequencial de 5-8 MHz SHIMADZU.

Após esvaziamento vesical espontâneo, as pacientes foram colocadas em posição ginecológica e o transdutor previamente envolto em um preservativo era introduzido na vagina. Imagens dos planos coronais e sagitais dos ovários foram

avaliadas e o número de folículos contados. Foram obtidos os diâmetros transversos (T), ântero-posterior (AP) e longitudinal(L) do maior folículo. Os volumes dessas estruturas foram estimados a partir da fórmula = T (cm) x AP (cm) x L (cm) x 0,52<sup>(65)</sup>.

### 3.2.7. Determinação dos metabólitos do óxido nítrico

Foi utilizado ensaio comercial produzido por *Assay Designs – Ann Arbor, MI – USA*. O ensaio envolveu a conversão enzimática do nitrato para nitrito através da enzima nitrato redutase seguida por detecção colorimétrica do Nitrito através da Reação de Griess.

Cinqüenta µL de solução padrão, soro diluído a 1:10 e filtrado em polisulfona com corte de peso molecular em 10.000 - # 0911 (*Sigma – St. Louis, MI – USA*), foram adicionados em duplicata aos poços de micro placas.

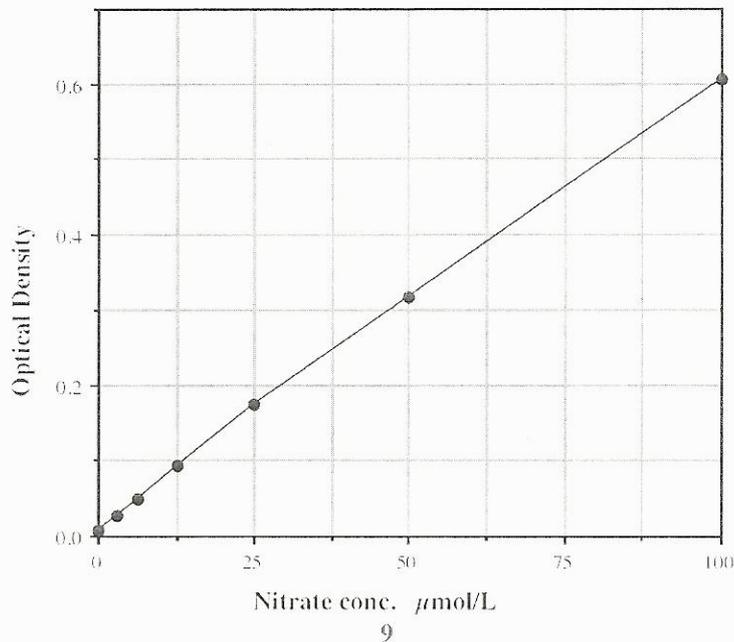
A seguir 25 µL das soluções de NADH e nitrato redutase foram adicionadas; e a micro placa incubada a 37°C por 30 minutos com agitação suave.

Foram então adicionados 50 µL dos reagentes de Griess I e II a todas as micro cavidades, seguido de incubação por 10 minutos a temperatura ambiente.

A micro placa foi lida a 540 nm em leitora ELX-800 (*Biotek - Winooski, VT – USA*) utilizando o padrão zero como branco da reação. Os resultados dos pacientes foram então obtidos através da curva padrão (Fig. 7).

Por ser uma substância nova, valores de referência dos NOx ainda não estão estabelecidos e, por isso, sugere-se que cada população apresente seu grupo controle.

De acordo com o fabricante, a sensibilidade do método utilizado permite detecção de valores a partir de 0,625 mcM/L, com precisão intra e inter-ensaio de 3,2 e 4,8% respectivamente.



**FIGURA 7.** Curva padrão para determinação da concentração dos metabólitos do óxido nítrico

### 3.2.8. Método estatístico

O teste *t-Student*<sup>(66)</sup> foi utilizado para comparar os marcadores de interesse entre o grupo controle e as mulheres com SOP. Análises de variâncias, seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni foram realizadas quando houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos para verificar quais grupos diferiam entre si<sup>(67)</sup>. As análises dos NOx foram feitas ajustando os valores por IMC e por CA separadamente, realizando análises de covariâncias (ANCOVA)<sup>(66)</sup>. Uma possível relação entre variáveis descritivas, dosagens bioquímicas e NOx foi analisada pelas correlações de Pearson<sup>(67)</sup>. Todas as análises foram feitas utilizando o *Package for the Social Sciences (SPSS version 15.0, Chicago, USA)*. Os resultados foram ilustrados com uso de gráficos de barras, representando as médias observadas e ajustadas; e os respectivos erros padrões e os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Dados foram considerados estatisticamente significativos quanto  $p < 0,05$ .



Foram estudadas 30 mulheres controles, 30 portadoras de SOP sem resistência insulínica (SR) e 27 portadoras de SOP com RI, totalizando 87 pacientes. Os grupos foram similares em relação à idade. IMC, CA e índice de Ferriman-Gallwey foram significativamente maiores nas mulheres com SOP e RI (Tab. 1).

**TABELA 1. Idade, composição corpórea e grau de hirsutismo em 30 controles e 57 portadoras de síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI), (Santa Casa de São Paulo, 2010).**

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Idade (anos)	Controle	27,93	5,66	28,0	19,0	44,0	30	0,548
	SRI	29,30	5,60	28,5	20,0	41,0	30	
	CRI	27,89	5,49	29,0	16,0	36,0	27	
CA (cm)	Controle	76,20	8,25	74,0	65,0	94,0	30	<0,001
	SRI	83,80	9,64	82,0	62,0	101,0	30	
	CRI	98,13	10,78	98,0	75,0	119,0	27	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Controle	22,60	2,42	22,6	18,6	26,9	30	<0,001
	SRI	23,86	2,90	24,2	17,2	28,2	30	
	CRI	29,22	4,13	30,2	21,3	34,3	27	
Ferriman-Gallwey	Controle	2,03	2,15	2,0	0,0	7,0	29	<0,001
	SRI	9,33	6,01	9,0	0,0	24,0	30	
	CRI	12,81	6,44	12,0	3,0	25,0	27	

CA=circunferência abdominal; CRI=SOP com RI; DP=desvio padrão; IMC= índice de massa corpórea; SRI= SOP sem RI.  
Análise estatística: teste *t-Student*.

A tabela 2 mostra a comparação das variáveis acima entre cada grupo. O grupo SOP com RI apresentou de maneira significativa os maiores IMC, CA e índice de Ferriman-Gallwey quando comparado aos demais grupos. Não houve diferença estatística entre as portadoras de SOP sem RI e as do grupo controle em relação ao IMC. A CA e índice de Ferriman-Gallwey foram significativamente maiores nas portadoras de SOP sem RI, comparadas ao controle.

**TABELA 2. Comparação do índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA) e índice de Ferriman-Gallwey entre os grupos (dois a dois): controle e síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI), (Santa Casa de São Paulo, 2010).**

Variável	Comparação	Diferença Média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
CA (cm)	Controle - SRI	-7,60	2,47	<b>0,008</b>	-13,64	-1,56
	Controle - CRI	-21,93	2,54	<b>&lt;0,001</b>	-28,13	-15,73
	SRI - CRI	-14,33	2,54	<b>&lt;0,001</b>	-20,53	-8,13
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Controle - SRI	-1,26	0,82	0,394	-3,27	0,76
	Controle - CRI	-6,63	0,85	<b>&lt;0,001</b>	-8,70	-4,55
	SRI - CRI	-5,37	0,85	<b>&lt;0,001</b>	-7,44	-3,30
Ferriman-Gallwey	Controle - SRI	-7,30	1,36	<b>&lt;0,001</b>	-10,61	-3,98
	Controle - CRI	-10,78	1,39	<b>&lt;0,001</b>	-14,19	-7,38
	SRI - CRI	-3,48	1,38	<b>0,041</b>	-6,86	-0,10

CRI= SOP com RI; SRI=SOP sem RI. Análise estatística: teste *t-Student* e comparações múltiplas de Bonferroni.

Em relação ao perfil androgênico; os grupos alcançaram diferença estatística em relação à androstenediona, 17OH progesterona e testosterona livre (Tab. 3). Quando os grupos foram analisados dois a dois, somente a androstenediona e a testosterona livre alcançaram diferença estatística (entre os grupos SOP com e sem RI), sendo maiores no grupo SOP com RI (Tab. 4).

**TABELA 3. Perfil androgênico em 30 controles e 57 portadoras de síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI) (Santa Casa de São Paulo, 2010).**

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
S-DHEA (µg/dL)	Controle	171,63	87,73	147,4	31,4	405,2	30	0,588
	SRI	178,54	118,86	149,5	28,6	552,0	30	
	CRI	199,71	109,19	184,1	20,7	378,2	27	
DHEA (ng/mL)	Controle	21,31	15,38	21,5	3,7	75,0	30	0,194
	SRI	17,15	14,63	11,0	4,5	80,0	30	
	CRI	24,63	16,55	22,5	4,5	62,5	27	
Δ4 (ng/mL)	Controle	2,41	1,04	2,2	0,5	5,2	30	<b>0,005</b>
	SRI	2,23	1,21	2,1	0,3	5,7	30	
	CRI	3,54	2,32	3,4	1,1	13,5	27	
17 OH Progesterona (ng/mL)	Controle	0,58	0,27	0,5	0,1	1,3	30	<b>0,045</b>
	SRI	0,54	0,35	0,5	0,2	1,9	30	
	CRI	0,75	0,37	0,6	0,2	1,4	27	

TT (ng/mL)	Controle	0,29	0,18	0,3	0,0	0,8	30	0,174
	SRI	0,30	0,24	0,3	0,0	0,9	30	
	CRI	0,40	0,29	0,3	0,1	1,3	27	
TL (pmol/L)	Controle	11,87	8,75	10,0	0,0	37,0	30	<b>0,002</b>
	SRI	15,37	15,29	12,5	0,0	70,0	30	
	CRI	27,56	24,04	21,0	1,0	116,0	27	

CRI=SOP com RI; SRI=SOP sem RI; S-DHEA=sulfato de dehidroepiandrosterona; DHEA=dehidroepiandrosterona;  $\Delta$ 4=androstenediona; TT=testosterona total, TL=testosterona livre. . Análise estatística: teste *t-Student*.

**TABELA 4. Comparação da androstenediona ( $\Delta$ 4),17OH progesterona e testosterona livre (TL) entre os grupos (dois a dois): controle e síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI), (Santa Casa de São Paulo, 2010).**

Variável	Comparação	Diferença Média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
$\Delta$ 4 (ng/mL)	Controle - SRI	0,17	0,41	1,000	-0,83	1,18
	Controle - CRI	-1,14	0,42	<b>0,026</b>	-2,17	-0,10
	SRI - CRI	-1,31	0,42	<b>0,008</b>	-2,34	-0,28
17 0H Progesterona (ng/mL)	Controle - SRI	0,03	0,09	1,000	-0,18	0,24
	Controle - CRI	-0,18	0,09	0,141	-0,39	0,04
	SRI - CRI	-0,21	0,09	0,060	-0,42	0,01
TL (pmol/L)	Controle - SRI	-3,50	4,37	1,000	-14,17	7,17
	Controle - CRI	-15,69	4,49	<b>0,002</b>	-26,65	-4,73
	SRI - CRI	-12,19	4,49	<b>0,024</b>	-23,15	-1,23

CRI= SOP com RI; SRI=SOP sem RI. Análise estatística: teste *t-Student* e comparações múltiplas de Bonferroni.

Em relação ao perfil metabólico, os grupos foram similares em relação à glicemia e LDL colesterol; e foram diferentes estatisticamente no tocante ao cortisol, HDL colesterol, triglicérides e insulina (Tab.5). Quando os grupos foram analisados dois a dois, o grupo SOP com RI apresentou significativamente os maiores valores de insulina; esta foi similar entre os grupos controles e SOP sem RI. As concentrações do HDL colesterol foram significantes maiores no grupo controle, quando comparado ao SOP com RI. Entre os dois grupos de SOP, os triglicérides foram significativamente maiores nas portadoras de RI. O grupo controle apresentou concentração de cortisol significativamente superior ao grupo SOP sem RI (Tab. 6).

**TABELA 5. Perfil metabólico em 30 controles e 57 portadoras de síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI), (Santa Casa de São Paulo, 2010).**

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Insulina ( $\mu$ U/mL)	Controle	8,31	7,33	5,8	2,3	33,8	30	<b>&lt;0,001</b>
	SRI	7,13	2,60	7,0	1,5	12,2	30	
	CRI	27,82	23,20	20,2	13,7	108,3	27	
HDL colesterol (mg/dL)	Controle	57,13	13,91	55,5	30,0	87,0	30	<b>0,018</b>
	SRI	49,47	11,04	48,0	32,0	88,0	30	
	CRI	47,81	14,11	46,0	25,0	98,0	27	
LDL colesterol (mg/dL)	Controle	89,17	24,59	85,0	56,0	178,0	30	0,554
	SRI	86,83	24,17	89,0	42,0	127,0	30	
	CRI	94,78	34,89	90,0	25,0	179,0	27	
Triglicérides (mmol/L)	Controle	0,81	0,41	0,6	0,4	1,9	30	<b>0,016</b>
	SRI	0,71	0,24	0,7	0,3	1,5	30	
	CRI	1,07	0,71	1,0	0,5	4,1	27	
Cortisol ( $\mu$ g/dL)	Controle	14,41	4,98	14,5	5,9	25,2	30	<b>0,002</b>
	SRI	10,28	3,26	10,4	5,2	18,2	30	
	CRI	12,61	4,62	11,9	5,7	24,3	27	
Glicemia (mg/dL)	Controle	87,47	5,13	86,5	77,0	105,0	30	0,127
	SRI	87,67	6,73	87,5	75,0	104,0	30	
	CRI	90,78	8,21	91,0	63,0	105,0	27	

CRI=SOP com RI; SRI=SOP sem RI. Análise estatística: teste *t-Student*.

**TABELA 6. Comparação da insulina, HDL colesterol, triglicérides e cortisol (TL) entre os grupos (dois a dois): controle e síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI), (Santa Casa de São Paulo, 2010).**

Variável	Comparação	Diferença Média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Insulina	Controle - SRI	1,18	3,53	1,000	-7,45	9,82
	Controle - CRI	-19,51	3,63	<b>&lt;0,001</b>	-28,38	-10,64
	SRI - CRI	-20,69	3,63	<b>&lt;0,001</b>	-29,56	-11,82
HDL colesterol	Controle - SRI	7,67	3,37	0,077	-0,57	15,90
	Controle - CRI	9,32	3,46	<b>0,026</b>	0,86	17,78
	SRI - CRI	1,65	3,46	1,000	-6,81	10,11
Triglicérides	Controle - SRI	0,10	0,12	1,000	-0,20	0,41
	Controle - CRI	-0,27	0,13	0,121	-0,58	0,05
	SRI - CRI	-0,37	0,13	<b>0,015</b>	-0,68	-0,06
Cortisol $\mu$ g/dL	Controle - SRI	4,13	1,12	<b>0,001</b>	1,39	6,86
	Controle - CRI	1,80	1,15	0,363	-1,01	4,61
	SRI - CRI	-2,32	1,15	0,140	-5,14	0,49

CRI= SOP com RI; SRI=SOP sem RI. Análise estatística: teste *t-Student* e comparações múltiplas de Bonferroni.

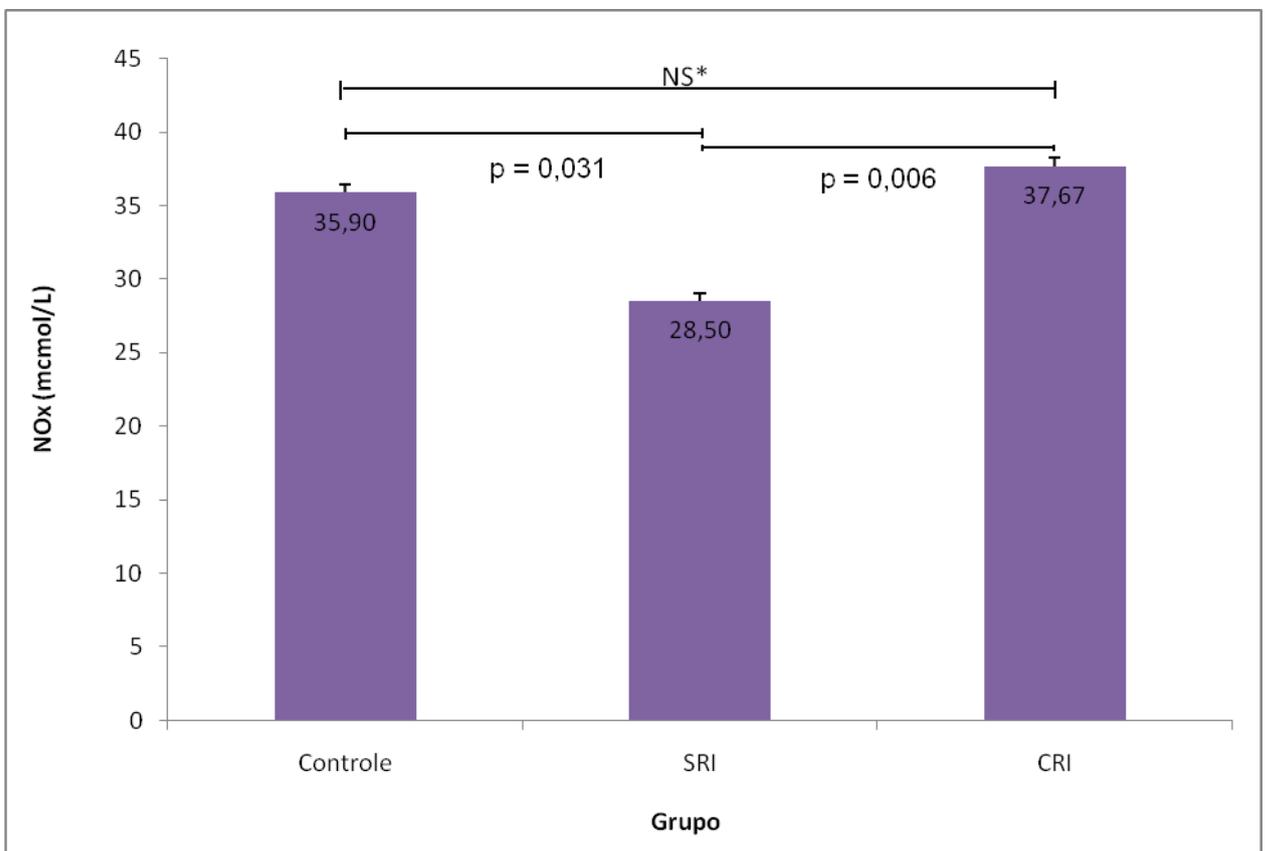
Os valores de NOx podem ser visualizados na tabela 7. Entre os três grupos houve diferença significativa. As concentrações de NOx foram significativamente maiores nas mulheres com SOP e RI quando comparadas às sem RI. Por outro lado, o grupo controle apresentou valores superiores e significantes quando comparado ao grupo de SOP sem RI (GRÁFICO. 1).

**TABELA 7. Valores dos metabólitos do óxido nítrico (NOx) em 30 controles e 57 portadoras de síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI), (Santa Casa de São Paulo, 2010).**

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
NOx (mcmol/L)	Controle	35,90	11,32	33,6	15,8	75,5	30	<b>0,004</b>
	SRI	28,50	7,46	26,5	18,8	50,9	30	
	CRI	37,67	13,40	36,0	19,2	92,3	27	

CRI=SOP com RI; SRI=SOP sem RI. Análise estatística: teste *t-Student*.

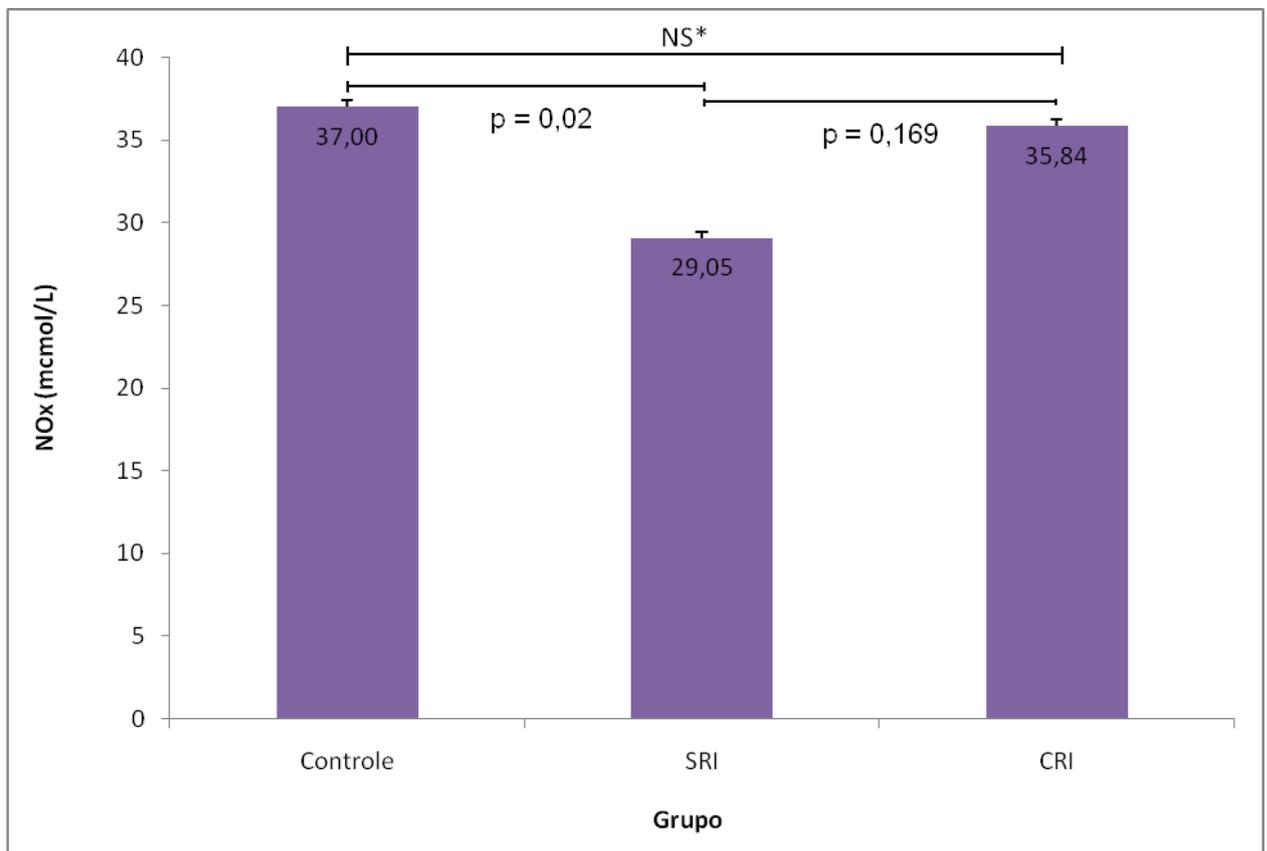
**Gráfico 1. Valores médios observados e respectivos erros padrões dos metabólitos de óxido nítrico (NOx) entre os grupos (dois a dois): controle e síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI), (Santa Casa de São Paulo, 2010).**



CRI= SOP com RI; SRI=SOP sem RI. Análise estatística: teste *t-Student* e comparações múltiplas de Bonferroni. NS\*=não significativo.

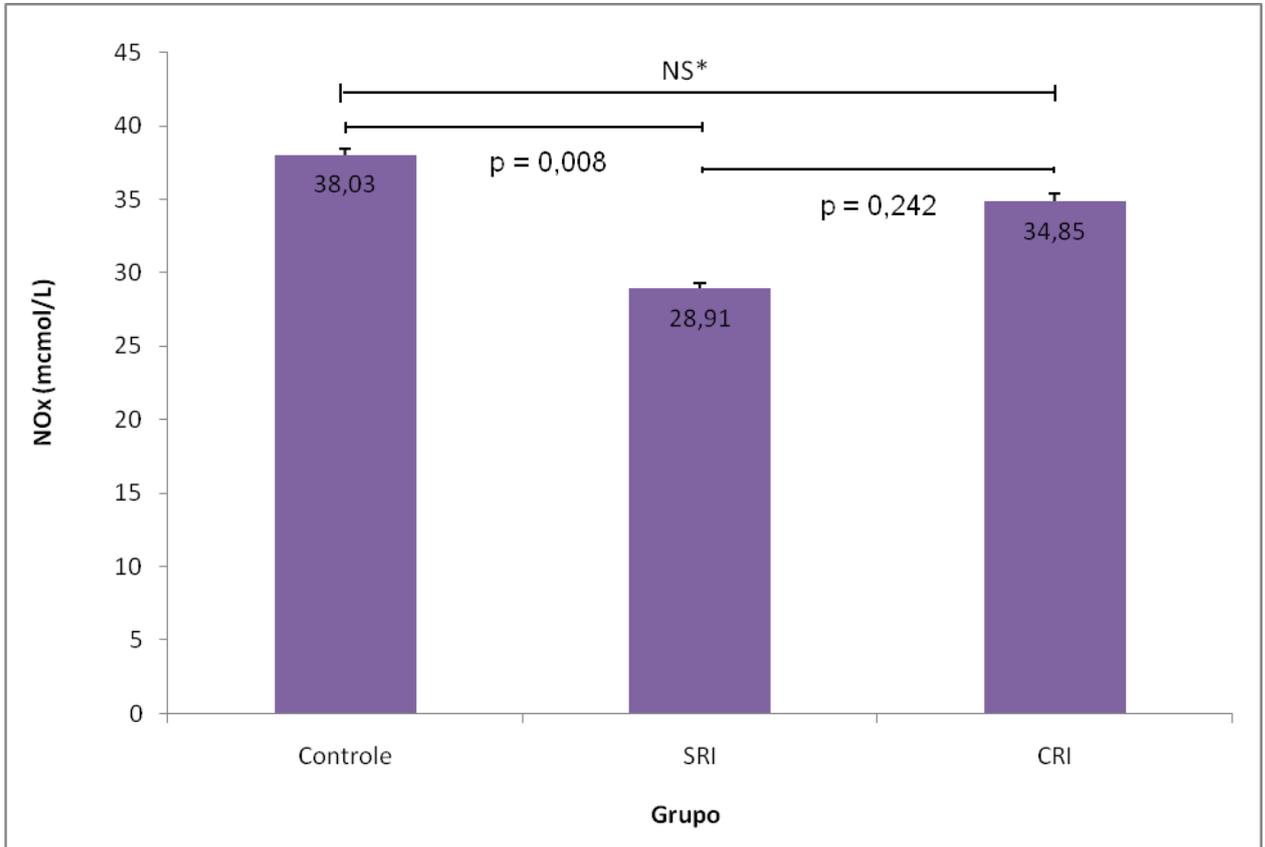
Os valores médios estimados e respectivos erros padrões dos NOx, após ajuste para IMC e CA, são apresentados respectivamente nas gráficos 2 e 3. Após tais ajustes a diferença estatística entre os grupos de mulheres portadoras de SOP, com e sem RI desapareceu.

**Gráfico 2. Valores médios estimados e respectivos erros padrões dos metabólitos de óxido nítrico (NOx) entre os grupos (dois a dois) e após ajuste para o índice de massa corpórea (IMC): controle e síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI), (Santa Casa de São Paulo, 2010).**



CRI= SOP com RI; SRI=SOP sem RI. Análise estatística: teste *t-Student* e comparações múltiplas de Bonferroni. NS\*=não significativo.

**Gráfico 3. Valores médios estimados e respectivos erros padrões dos metabólitos de óxido nítrico (NOx) entre os grupos (dois a dois) e após ajuste para a circunferência abdominal (CA): controle e síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem resistência insulínica (RI), (Santa Casa de São Paulo, 2010).**



CRI= SOP com RI; SRI=SOP sem RI. Análise estatística: teste *t-Student* e comparações múltiplas de Bonferroni. NS\*=não significativo.

O estudo de correlação de Pearson demonstrou que os NOx apresentaram uma correlação positiva, embora fraca com a CA, LDL colesterol e glicemia (Tab. 8). As correlações de Pearson com todas as variáveis antropométricas e laboratoriais podem ser visualizadas no anexo. 6.

**TABELA 8. Correlações de Pearson entre os metabólitos do óxido nítrico (NOx) e circunferência abdominal (CA), LDL colesterol (LDL-c) e glicemia nas 87 mulheres participantes do estudo, (Santa Casa de São Paulo, 2010).**

Correlação		NOx (mcmol/L)
CA (cm)	r	0,212
	p	<b>0,049</b>
	N	87
LDL-c (mg/dl)	r	0,326
	p	<b>0,002</b>
	N	87
Glicemia (mg/dl)	r	0,236
	p	<b>0,028</b>
	N	87

Correlações de Pearson.



---

No presente estudo, nós observamos valores superiores e significativos dos NOx nas portadoras de SOP com RI quando comparadas às SOP sem RI. As mulheres com SOP e RI também apresentaram, significativamente, os maiores valores de IMC, CA, triglicérides e menores concentrações plasmáticas do HDL colesterol: conjunto de fatores de risco para a DCV e que caracterizam a síndrome metabólica <sup>(68)</sup>.

O aumento dos NOx no grupo SOP com RI, comparado ao SOP sem RI, pode ser explicado pela estimulação da insulina à secreção do NO. Outra justificativa para o aumento dos NOx, seria o ambiente pró- inflamatório proveniente da adiposidade central (maior incidência nas portadoras de RI); estimulando a NOSi <sup>(69)</sup>. Esse mesmo ambiente pró-inflamatório é responsável pela diminuição dos cofatores necessários para manutenção fisiológica normal do NO (L-arginina e tetrahydropterina), acarretando diminuição de sua biodisponibilidade e predispondo ao dano endotelial <sup>(70)</sup>.

Quando realizamos os ajustes para o IMC e a CA (ainda comparando os grupos acima), observamos que os valores dos NOx continuaram superiores no grupo SOP com RI; porém com perda da significância estatística. Isto poderia ser explicado, como sugerido por outros estudos <sup>(71)</sup>, pela importante contribuição da obesidade e do acúmulo de gordura abdominal na elevação de mediadores inflamatórios plasmáticos envolvidos na aterogênese. Outra explicação seria o pequeno valor amostral (30 sem RI e 27 com RI), limitando o poder estatístico do estudo.

O conhecimento de que a disfunção endotelial se relaciona ao risco de um evento cardiovascular inicial, tem aumentado o interesse por metodologias não invasivas que avaliem a função endotelial <sup>(72)</sup>. A literatura ressalta diversos marcadores inflamatórios que auxiliam no diagnóstico da aterogênese, incluindo diversas moléculas de adesão, selectinas, integrinas, citocinas e moléculas fibrinolíticas.

A escolha dos NOx deu-se pela importante função que o NO desempenha em muitos sistemas biológicos, em especial para a proteção cardiovascular. NO em concentrações baixas exerce uma função antioxidante, neutralizando radicais livres <sup>(73)</sup>. Sua produção pela NOSe, estimulada principalmente pelo aumento do fluxo sanguíneo, é considerada benéfica <sup>(74)</sup>. Por outro lado, outras formas de NOS, como por exemplo a NOSi pode não oferecer tais vantagens. A NOSi é estimulada por espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias (IL-1, TNF, IFN- $\gamma$ ) e após sua indução permanece ativada de 4 a 24 horas, podendo elevar os níveis plasmáticos de NO em até 100 vezes mais do que a NOSe faria. Esse aumento exagerado leva à produção de peroxinitrito e incremento no risco de disfunção endotelial <sup>(75)</sup>.

Como a literatura não revela valores de referência dos NOx, nos valem de um grupo controle constituído por mulheres saudáveis para caracterizar os valores de normalidade. Nossos resultados revelaram, de maneira inesperada, valores superiores e significativos dos NOx séricos no grupo controle, quando comparado ao grupo SOP sem RI. Após o ajuste para IMC e CA, os valores dos NOx também foram superiores aos das mulheres com SOP e RI, porém sem significância estatística .

Uma tentativa de explicar esse resultado; a princípio contraditório, gira no entendimento de que quando dosamos os NOx, estamos avaliando a produção quantitativa do óxido nítrico e não sua biodisponibilidade. A atividade física regular (pelo menos 3 vezes por semana) aumenta a concentração dos NOx, pela maior atividade da NOSe, ação benéfica que melhora a disponibilidade dos substratos de energia e antioxidantes <sup>(76)</sup>. Ademais, mulheres com síndrome da fadiga crônica-SFC- (fadiga associada a perturbações no sono, distúrbios cognitivos e dores musculares e/ou articulares, com duração superior a seis meses) apresentam valores muito superiores de NOx após a atividade física <sup>(77)</sup>.

Nosso grupo controle foi constituído por 70% de enfermeiras, fisioterapeutas e médicas. Em nossa ficha de atendimento ambulatorial, nós não indagamos sobre prática de atividade física, hábitos alimentares e/ou sinais que sugerissem a presença da SFC. Supondo que o grupo controle, por ser constituído de profissionais da área da saúde, pratique mais atividade física e também estejam

---

submetidas à maior quantidade de estressores (próprios da profissão), poderíamos justificar a maior concentração de NOx observada, sem prejuízo neste grupo da função endotelial. Portanto, a comparação do grupo SOP (com ou sem RI) e o grupo controle na tentativa de caracterizar uma curva padrão de valores de normalidade, baseada em pacientes saudáveis não pôde ser estabelecida. Neste sentido, a determinação direta da NOSi poderia contribuir com informações importantes sobre o real dano endotelial, eliminando essas diferenças discutidas.

No tocante à mensuração da CA nosso estudo mostrou singularidade, pois foi o primeiro na literatura a relatar uma correlação positiva com os NOx em mulheres com SOP.

Questão ainda muito discutida na literatura, se a SOP per se (afastados a RI, obesidade e adiposidade central) constituiria um fator de risco para a DCV, não pôde ser avaliada neste estudo, primeiramente porque se trata de um estudo transversal e, em segundo lugar pois nosso grupo controle não auxiliou na padronização de valores de normalidade. O seguimento longitudinal das participantes do presente estudo poderá proporcionar informações valiosas e contribuir no avanço do conhecimento sobre a possibilidade de progressão da aterosclerose nas mulheres com SOP.

## **6. CONCLUSÃO**

---

Mulheres com SOP e RI apresentam valores séricos de NOx superiores quando comparadas às mulheres com SOP sem RI. O aumento do IMC e da CA contribuem para a elevação deste mediador inflamatório, predispondo à disfunção endotelial e à progressão para a aterosclerose.



**ANEXO 1**  
**APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA**



**IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE S PAULO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS**  
Rua Santa Isabel, 305 4º Santa Cecília CEP 01221-010 São Paulo –SP  
PABX: 21767000 Ramal: 8061-Telefax-33370188 E-mail: [eticamed@santacasasp.org.br](mailto:eticamed@santacasasp.org.br)  
São Paulo, 23 de janeiro de 2008.

Projeto nº461/07  
Informe este número para  
identificar seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr.(a).

**Dr.(a). Alessandro Scapinelli**

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

O Comitê de Ética e Pesquisa da ISCMSP, em reunião extraordinária, dia **19/12/2007** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: **"Avaliação da função endotelial, em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos: estimativa precoce do risco cardiovascular"**, emitiu parecer inicial em pendência e nesta data enquadrando-o na seguinte categoria:

- Aprovado (inclusive TCLE) ;**
- Com pendências** há modificações ou informações relevantes a serem atendida em 60 dias, (enviar as alterações em duas cópias);
- Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);
- Não aprovado:** e
- Aprovado** (inclusive os TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS -CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. **Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.**

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Nelson Keiske Ono**

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa  
ISCMSP

---

**ANEXO 2**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**  
**Informações Preliminares**

**O que é este documento?**

Esse documento tem por finalidade informar sobre o objetivo e possíveis efeitos adversos (efeitos colaterais) que possam ocorrer ao concordarem em participar do projeto de pesquisa: “Repercussões da Resistência Insulínica sobre a função endotelial de mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)”.

**Qual a importância desta pesquisa?**

Sabe-se que mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos têm maior risco de apresentar doenças cardiovasculares (trombose, infarto, derrame). Esse risco pode ocorrer por uma “alteração hormonal” chamada resistência insulínica (RI), ou pode estar relacionado à Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) mesmo em mulheres sem Resistência Insulínica. O objetivo é saber qual a causa das doenças cardiovasculares em mulheres com SOP.

Para estudar esta relação, serão utilizados três grupos de mulheres: (1) pacientes saudáveis, (2) pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos sem Resistência Insulínica e (3) pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos e com Resistência Insulínica, que se submeterão a ultra-som de carótida, exames de sangue e ultra-som transvaginal, avaliação da reatividade vascular da artéria braquial e ecocardiograma do coração.

**Para que servem estes exames? Há algum risco para a mim?**

Os exames de sangue ajudam a diagnosticar quais pacientes têm maior risco de doença cardiovascular, sendo que sua realização pode causar dor no momento da coleta do sangue e, algumas vezes, inchaço (hematoma) e inflamação (flebite) no local da punção. O ultra-som transvaginal é importante para diagnosticar Síndrome dos Ovários Policísticos e também pode causar algum desconforto no momento de sua realização, sem maiores prejuízos. O ultra-som de carótidas é realizado na região do pescoço e não é invasivo, nem incomodo, identificando a presença de placas de gordura nessas artérias. O exame de reatividade vascular é realizado através da medida da artéria do antebraço antes e após inflar um aparelho de verificar pressão arterial (esfigmomanômetro), este aparelho deve ficar inflado por aproximadamente 5 minutos, e isso pode causar formigamento, dor e hiperemia (vermelhidão) no braço, o que é normal e transitório, isto é, melhora espontaneamente. Não há perigo de nenhuma sequela.

A ecocardiografia sob estresse com estudo da perfusão em tempo real (EPMTR) é um exame que visualiza o coração e seus vasos sob o efeito de uma medicação, neste caso o Dipiridamol, com o objetivo de detectar, o mais precoce possível, as alterações dos vasos. Os riscos esperados, em um exame como esse, são mínimos, com pequena chance de ocorrência de complicação. Dentre os efeitos adversos esperados estão a pressão baixa, desaceleração do coração, dor de cabeça e falta de ar. Dor no peito, náuseas, entre outros, podem ocorrer raramente.

Efeitos adversos importantes são muito raros, e incluem arritmias e angina (insuficiência coronária aguda). O estudo da perfusão miocárdica por contraste apresenta sua segurança comprovada através de muitos trabalhos científicos realizados.

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Tendo lido as instruções acima, estou ciente das possíveis complicações e que caso elas ocorram serei encaminhada à Santa Casa de São Paulo para receber o tratamento adequado, sem despesas para mim.

Fui informada de que minha participação nesse estudo é totalmente livre, e não remunerada. Caso não queira participar, não sofrerei nenhum tipo de prejuízo em meu atendimento nas dependências da Santa Casa de São Paulo.

Sei que tenho o direito de me retirar da pesquisa a qualquer momento sem prejudicar meu tratamento na clínica. Também tenho o direito de saber todas as informações e resultados referentes ao estudo.

Após a conclusão do trabalho, os dados serão publicados em veículos do meio científico, sem identificação dos meus dados pessoais.

No caso de qualquer problema ou dúvida, durante o período de estudo, poderei me dirigir a um dos médicos abaixo listados no endereço e telefone indicados. Também sei que, caso haja necessidade, a equipe do estudo poderá entrar em contato comigo por carta, telefone ou telegrama. Assim sendo, concordo em participar do estudo.

#### **Pesquisadores:**

**Alessandra L. Ribeiro**

CRM: 108812

**Alessandro Scapinelli**

CRM: 112.810

Telefone: 2176-5535

Endereço: R. Dr. Cesário Motta Jr., 112- VI. Buarque- São Paulo - SP

Nome legível da Voluntária

Nome legível da Testemunha

Assinatura da Voluntária

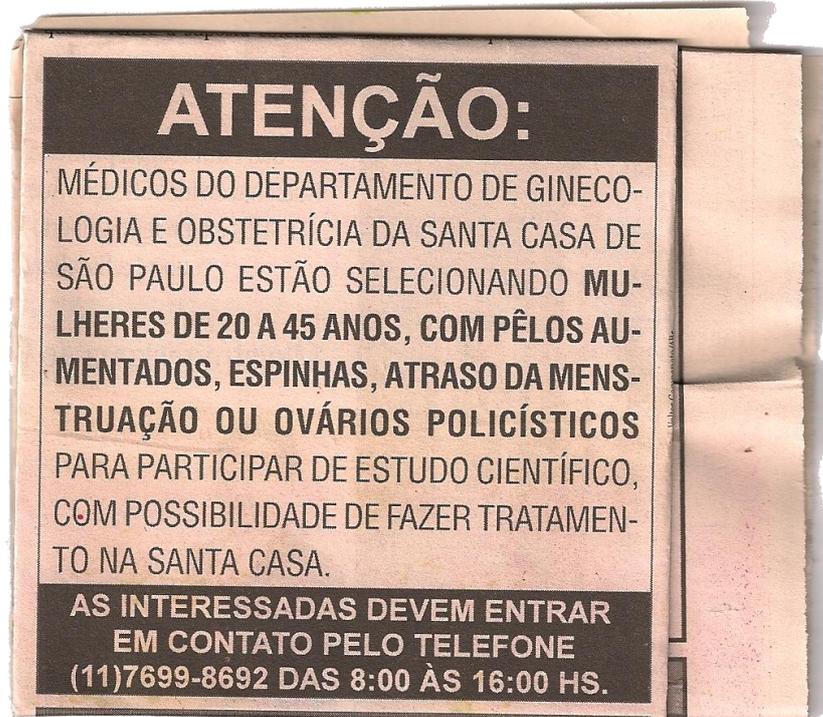
RG:

Assinatura da Testemunha

RG:

Assinatura do Pesquisador

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ANEXO 3****ANÚNCIO MetroNews**

**ATENÇÃO:**

MÉDICOS DO DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA SANTA CASA DE SÃO PAULO ESTÃO SELECIONANDO **MULHERES DE 20 A 45 ANOS, COM PÊLOS AUMENTADOS, ESPINHAS, ATRASO DA MENSTRUAÇÃO OU OVÁRIOS POLICÍSTICOS** PARA PARTICIPAR DE ESTUDO CIENTÍFICO, COM POSSIBILIDADE DE FAZER TRATAMENTO NA SANTA CASA.

**AS INTERESSADAS DEVEM ENTRAR EM CONTATO PELO TELEFONE (11)7699-8692 DAS 8:00 ÀS 16:00 HS.**

## ANEXO 4

### CRITÉRIOS DE ROTTERDAM

Presença de pelo menos duas das três condições que se seguem:

1- Oligo/anovulação

2- Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial

3- Imagem ultra-sonográfica de pelo menos um dos ovários com no mínimo 12 folículos de 3 a 9 mm ou volume ovariano maior que 10 cm<sup>3</sup>. Ao menos 1 ovário acometido e na presença de folículo dominante o exame deve ser repetido em outro ciclo.

Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo como hiperplasia adrenal congênita, tumores secretores de androgênios, doença tireoidiana, hiperprolactinemia e Síndrome de Cushing.

## ANEXO 5

### FICHA DE ATENDIMENTO AMBULATORIAL

#### Ficha de Atendimento – Tese Mestrado

Preenchida por: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

#### Identificação da Paciente:

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Atendimento: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

#### GRUPO DE PESQUISA:

1- SOP com RI	2- SOP sem RI	3- Controles

Número no estudo: \_\_\_\_\_

#### Dados Antropométricos:

PA: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_

ALTURA: \_\_\_\_\_

CINTURA abd: \_\_\_\_\_

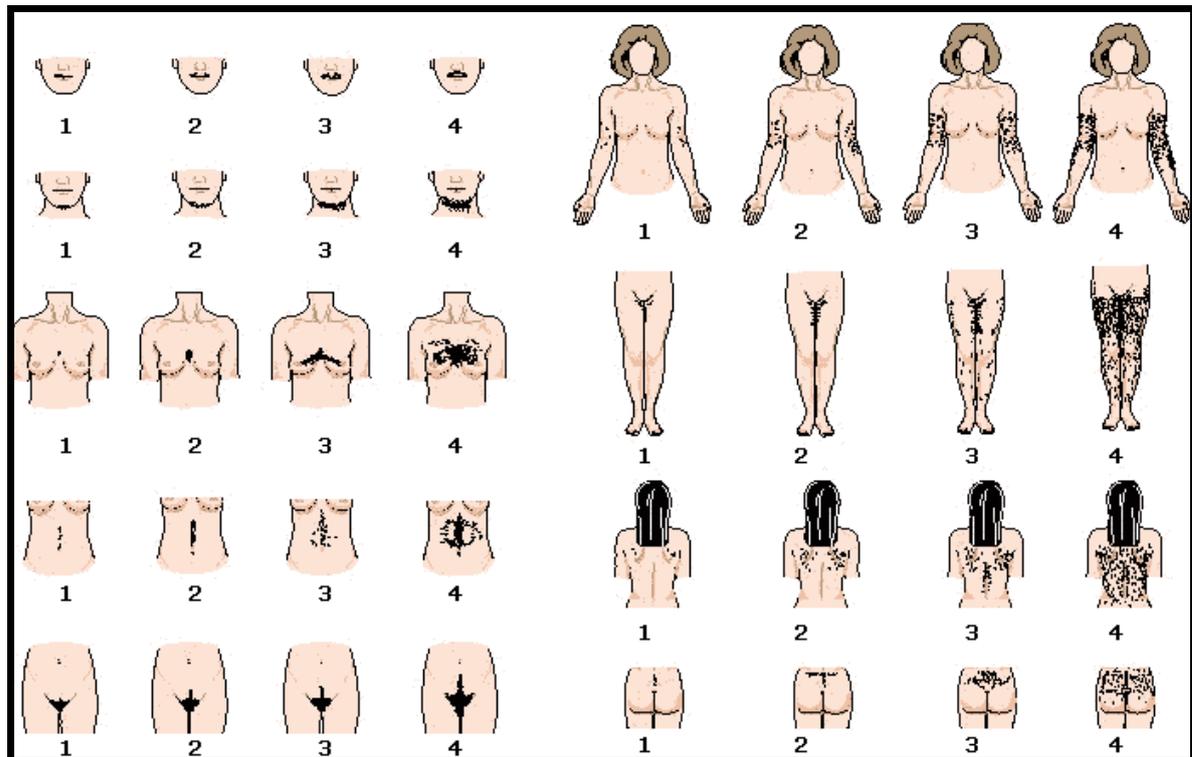
QUADRIL: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

RELAÇÃO C/Q: \_\_\_\_\_

**Quadro Clínico:**

Manifestação Clínica	Não (0)	Sim (1)	<5 <sup>a</sup>	5-10	>10a
Irregularidade Menstrual					
Irregularidade desde a menarca					
Amenorréia					
Sangramento Uterino Anormal					
Infertilidade					
Acne					
Hirsutismo					
<i>Acantose Nigricans</i>					
Sobrepeso					
Obesidade					
Síndrome Metabólica					
Palpitação					
Dor no peito					
Cansaço					

**Escore de Ferriman e Galwey: número de Pontos:**

**Antecedentes Pessoais:**

Comorbidades	Não (0)	Sim(1)	Tempo de diagnóstico			Tratamento	
			<5a	5-10	>10a	Não	Sim
HAS							
DM							
Dislipidemia							
Hipotireoidismo							
Tromboembolismo							
Discrasias							
Hepatopatias							

**Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos:**

Peso ao Nascer: \_\_\_\_\_ Prematuro  Termo

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

1ª relação sexual: \_\_\_\_\_

Número de parceiros: \_\_\_\_\_

Ciclos menstruais: \_\_\_\_\_

Adrenarca: \_\_\_\_\_

Antecedentes Obstétricos	Número
Parto Normal	
Cesárea	
Aborto	

**Métodos anticoncepcionais:**

MAC	Progresso					Atual				
	Não(0)	Sim(1)	Tempo			Não(0)	Sim(1)	Tempo		
			<5a	5-10	>10			<5a	5-10	>10
Pílula combinada										
Injetável mensal										
Injetável trimestral										
Barreira										
DIU										
SIU										

DUM:  Amenorréia  1ª fase do ciclo



2ª fase do ciclo



**Colher Exames Laboratoriais**

**Teste da Progesterona e retorno em 3 semanas**

Exame	Resultado	Normal	Aumentado	Diminuído
Beta-HCG				
FSH				
LH				
TSH				
PRL				
17-OHP				
TESTO t				
TESTO I				
DHEA				
S-DHEA				
$\Delta$ -4				
COL T				
HDL				
LDL				
TG				
GLI				
I				
HOMA				
MIELOPEROX				

USG: Útero: L \_\_\_\_\_ x AP \_\_\_\_\_ x T \_\_\_\_\_ vol: \_\_\_\_\_

Eco-endometrial: \_\_\_\_\_

Ovário D: L \_\_\_\_\_ x AP \_\_\_\_\_ x T \_\_\_\_\_ vol: \_\_\_\_\_

Ovário E: L \_\_\_\_\_ x AP \_\_\_\_\_ x T \_\_\_\_\_ vol: \_\_\_\_\_

USG TV	Não	Sim
Vários se enquadram no Rotterdam?		

Agravo	Não	Sim
SOP		
S.M.		
R.I. (HOMA)		

**Crêterios de Inclusão:**

<b>Característica</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>
Portadora de SOP		
Idade de 20 a 45 a		

Se a mulher apresentar alguma resposta *NÃO*, deverá sair da pesquisa.

**Crêterios de Exclusão:**

<b>Característica</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>
IMC > 35		
Tratamento para HAS		
Tratamento para DM		
Tratamento para dislipidemia		
Tabagista		
Reumatopatias (uso de AINH)		
Tromboembolismo		
Discrasias		

Se a mulher apresentar alguma resposta *SIM*, deverá sair da pesquisa.

**Identifica o do Grupo:**

<b>Características</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>
IMC > 28,9		
IMC > 27,5 e homa > 3,6		
TG > 200		
HOMA > 3,0		
Ant Fam DM + IMC>27		

Se resposta *SIM* em alguma dessas perguntas, a paciente não poderá fazer parte do grupo 2 SOP sem RI.

Checar HOMA-IR:

{ < 3,0 excluir da pesquisa  
3,0: incluir no grupo 1: SOP com RI

## ANEXO 6

## CORRELAÇÕES DE PEARSON ENTRE VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E LABORATORIAIS

Correlação	met.ON (mmol/L)	Idade	CA IDF	S-DHEA	DHEA	Δ4	17 OH Progesteron	TEST. TOTAL	TEST. LIVRE	SHBG	Insulina	IMC	FERRIMAN	hdl colesterol	ldl colesterol	Triglicéides mmol/L (mg/dlx0,0113)	Cortisol µg/dl
r	0,188																
p	0,082																
N	87																
r	0,212	0,201															
p	<b>0,049</b>	0,061															
N	87	87															
r	-0,136	-0,172	-0,008														
p	0,211	0,111	0,943														
N	87	87	87														
r	0,038	-0,101	0,018	0,626													
p	0,728	0,353	0,867	<b>&lt;0,001</b>													
N	87	87	87	87													
r	0,037	-0,224	0,150	0,439	0,508												
p	0,732	<b>0,037</b>	0,164	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>												
N	87	87	87	87	87												
r	0,011	-0,108	0,119	0,503	0,730	0,506											
p	0,920	0,320	0,274	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>											
N	87	87	87	87	87	87											
r	-0,148	-0,052	0,077	0,625	0,362	0,447	0,369										
p	0,170	0,634	0,477	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>										
N	87	87	87	87	87	87	87										
r	-0,138	-0,121	0,242	0,515	0,315	0,497	0,357	0,892									
p	0,202	0,266	0,024	<b>&lt;0,001</b>	0,003	<b>&lt;0,001</b>	0,001	<b>&lt;0,001</b>									
N	87	87	87	87	87	87	87	87									
r	-0,092	0,134	-0,355	-0,188	-0,168	-0,229	-0,197	-0,138	-0,406								
p	0,396	0,214	0,001	0,082	0,121	0,033	0,067	0,203	<b>&lt;0,001</b>								
N	87	87	87	87	87	87	87	87	87								
r	0,169	-0,033	0,353	-0,094	0,048	0,082	0,138	0,043	0,155	-0,211							
p	0,119	0,761	0,001	0,386	0,659	0,451	0,201	0,692	0,153	0,050							
N	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87							
r	0,202	0,090	0,853	0,087	0,072	0,244	0,095	0,132	0,289	-0,403	0,290						
p	0,060	0,406	<b>&lt;0,001</b>	0,423	0,510	0,023	0,380	0,223	0,007	<b>&lt;0,001</b>	0,007						
N	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87						
r	-0,057	-0,067	0,430	0,022	0,033	0,246	0,095	0,195	0,356	-0,330	0,094	0,457					
p	0,603	0,537	<b>&lt;0,001</b>	0,842	0,762	0,023	0,386	0,073	0,001	0,002	0,387	<b>&lt;0,001</b>					
N	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86					
r	-0,174	-0,093	-0,341	0,007	0,012	0,054	0,057	-0,093	-0,192	0,397	-0,224	-0,367	-0,175				
p	0,108	0,391	0,001	0,950	0,909	0,618	0,603	0,391	0,075	<b>&lt;0,001</b>	0,037	<b>&lt;0,001</b>	0,108				
N	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86				
r	0,326	0,173	0,165	0,162	0,090	0,118	0,113	0,179	0,147	-0,138	0,176	0,281	-0,103	-0,211			
p	0,002	0,109	0,127	0,134	0,405	0,275	0,296	0,098	0,175	0,201	0,104	0,008	0,345	0,050			
N	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86	87			
r	0,168	0,170	0,401	0,006	-0,003	0,014	-0,045	0,058	0,036	0,044	0,094	0,464	0,176	-0,266	0,286		
p	0,120	0,114	<b>&lt;0,001</b>	0,958	0,975	0,900	0,677	0,593	0,741	0,686	0,386	<b>&lt;0,001</b>	0,105	0,013	0,007		
N	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86	87	87		
r	0,091	-0,205	-0,123	0,167	0,491	0,216	0,502	0,101	0,002	0,039	0,041	-0,078	-0,229	0,151	0,105	0,163	
p	0,400	0,057	0,258	0,123	<b>&lt;0,001</b>	0,044	<b>&lt;0,001</b>	0,352	0,986	0,722	0,704	0,474	0,034	0,183	0,333	0,131	
N	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86	87	87	87	
r	0,236	0,084	0,270	0,142	0,042	0,127	0,050	0,170	0,189	-0,410	0,067	0,386	0,214	-0,297	0,225	0,240	0,111
p	0,028	0,441	0,012	0,190	0,669	0,241	0,646	0,115	0,079	<b>&lt;0,001</b>	0,539	<b>&lt;0,001</b>	0,048	0,005	0,036	0,025	0,308
N	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86	87	87	87	87

## ***8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

1. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27:994-1005.
2. Van der Schouw Y.T. Incidence and mortality of cardiovascular disease in postmenopausal women world-wide and relevance for preventive strategies. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 1-5.
3. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28:2028-40.
4. Mosca L, Mochari H, Christian A, et al. National study of women`s awareness, preventive action and barriers to cardiovascular health. *Circulation* 2006; 113:525-34.
5. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4):1929-35.
6. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Odén A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992; 71:599-604.
7. Macut D, Damjanovic S, Panidis D, Spanos N, Glisic B, Petakov M, et al. Oxidised low-density lipoprotein concentration – early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS *European Journal of Endocrinology*. 2006, 155 (1):131–6.
8. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*.1935; 29:181.
9. Norman R, Dewailly D, Legro RS, Hickey TH. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 2007; 370:685-97.
10. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Blackwell Scientific Publications. 1992: 377-84.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
12. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterwait W, et al. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*. 2008; 91(2) 456-88.

13. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol.* 1989; 30: 459-70.
14. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril.* 2005; 83:1717-23.
15. Deugarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women; toward a populational definition of hirsutismo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1345-50.
16. Setji TL, Brown AJ. Polycystic Ovary Syndrome: Diagnosis and treatment. *Am J Medicine.* 2007; 120(2):128-32.
17. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84;1470-4.
18. Costa LOBF; Viana AOR; Oliveira M. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; 29(1):10-17.
19. Walch K, Grimm C, Zeillinger R, Huber JC, Nagele F, Hefler L. A common interleukin 6 promoter polymorphism influences the clinical characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81:1638-41.
20. Wang K, You L, Shi Y, Wang L, Zhang M, Chen ZJ. Association of genetic variants of insulin degrading enzymes with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 90(2):378-84.
21. Banting FG, Best CH. Pancreatic extrats. *J Lab Clin Med.* 1992; 115:254-72.
22. Zecchin HG, Carnevali JBC, Saad MJA. Mecanismos moleculares de resistência à insulina na síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2004; 4:574-89.
23. Czech MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem.* 1999; 273:1865-8.
24. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest.* 1994; 94:2511-5.

- 
25. Vincent MA, Clerk LH, Lindner JR, Klibanov AL, Clark MG, Rattigan S, Barret EJ. Microvascular recruitment in an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Diabetes*. 2004; 53:1418-23.
  26. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113: 1888-904.
  27. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106:165-9.
  28. Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, Ye J. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem*. 2002; 272:48115-21.
  29. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med*. 2006; 12:324-32.
  30. Neto BG, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico de resistência insulínica. *Atheros*. 2000; 13(2):42-49.
  31. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J. Physiol*. 1979; 237:E214-E223.
  32. Leon Speroff and Marc A. Fritz. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Seventh edition .Lippincott Williams & Williams 2005; 491.
  33. Kahn HS. The “lipid accumulation product performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BCM Cardiovasc Disord*. 2005; 5:26.
  34. D Wiltgen, IG Benedetto, LS Mastella, PM Spritzer. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2009; 1(1):1-6.
  35. Steven E. Stern, Ken Williams, Eleuterio Ferrannini, Ralph A. DeFronzo, Clifton Bogardus, and Michael P. Stern. Identification of Individuals With Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. *Diabetes* 2005; vol64: 333-39.
  36. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113: 1888-904.
  37. Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. 2007; 262;173-183.

38. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288:373-6.
39. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327:524-6.
40. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico. Revisão. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2002; 17(6):417-23.
41. Meilhac O, Ramachandran S, Chiang K, Santanam N, Parthasarathy S. Role of arterial wall antioxidant defense in beneficial effects of exercise on atherosclerosis in mice. *Arterioscler*. 2001; 21:1681-88.
42. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. XIV. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacological Reviews*. 1997; 49(2):137-42.
43. Ghasemi A, Hedayati M, Biabani H. Protein precipitation methods evaluated for determination of serum oxide end products by the Griess assay. *JMSR*. 2007; 2:43-6.
44. Colasanti M, Suzuki H. The dual personality of NO. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2000; 21:249-51.
45. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Ver*. 1991; 43:109-42.
46. Walch K, Kolbus A, Hefler-Frischmuth. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in premenopausal women with polycystic ovary syndrome. *Maturitas*. 2008; 61: 256-9.
47. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risks for myocardial infarction-evaluated from a risk factor model based on a prospective study of women. *Acta Obstet Scand*. 1994; 71:599-604.
48. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*. 1997; 126:32-5.
49. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JF, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5): 2013-7.
50. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:2414-21.

51. Chang AY, Wild RA. Characterizing cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome: more than the Sun of its parts? *Seminars in Reproductive Medicine*. 2009; 27(4):299-305.
52. Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil and Steril*. 2006; 86(1):S20-1.
53. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995; 92:2157-62.
54. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Stizer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115:249-67.
55. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:1769-75.
56. Asl SZ, Ghasemi A, Azizi F. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry*. 2008; 41:1342-47.
57. Van Der Loo B, Labugger R, Skepper JN, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J. Exp Med*. 2000; 192:1731-44.
58. Keyes A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura M, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25: 239-43.
59. World Health Organization. Obesity and Overweight. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en> (23/09/2006).
60. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995; 311: 158-61
61. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-7.
62. Oliveira EO, Alves de Souza ML, Acioli de Lima MD, índice HOMA na prática clínica: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab*, 2005; 41: 237-43.
63. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetology*. 1985; 28:412-9.

- 
64. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3666-72.
65. Pastore AR, Pastore D, Cerri GG. Sistematização do exame pélvico e dos laudos ultra-sonográficos ginecológicos. In Pastore AR, Cerri GG. *Ultrasonografia em Ginecologia e Obstetrícia.* Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda; 2003. P.612-619.
66. Bussad WO, Morettin PA. *Estatística Básica.* 4ª edição. São Paulo: Atual, 1987. CARLEY M. *Indicadores sociais: teoria e prática.*
67. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ and Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models.* 4ª edition. 1996. Illinois: Richard P Irwing.
68. De flines J, Scheen AJ. Management of metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73(2): 261-6.
69. Behr-Roussel D, Rupin A, Simonet S, Bonhomme E, Coumailleau S, Cordi A, et al. Effect of chronic treatment with the inducible nitric oxide synthase inhibitor N-iminoethyl-L-lysine or with L-arginine on progression of coronary and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation.* 2000; 102(9):1033-8.
70. White RE, Gerrity R, Barman SA, Han G. Estrogen and oxidative stress: A novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women. *Steroids* 2010; 75(11):788-93
71. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur cytokine Netw* 2006; 17(1):4-12.
72. Heitzer T, Schliinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.
73. Reid MB. Redox modulation of skeletal muscle contraction: What we know and what we don't. *J Appl Physiol* 2001; 90:274-31.
74. Balon TW. Integrative biology of nitric oxide and exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 1999; 27:219-53.
75. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: The good, the bad and the ugly. *Am J Physiol* 1999; 271:1424-37.

76. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tamabe Y, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in health young humans. *Life Sciences* 2001; 69:105-16.
77. Suárez A, Guillamó E, Roig T, et al. Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: A case-control study. *Journal of Women`s Health* 2010; 19(6):1073-77.

***RESUMO***

---

Scapinelli A. Avaliação dos metabólitos de óxido nítrico em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. Dissertação; 2010.

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) tem sido caracterizada por uma inflamação crônica de baixo grau. Tanto a obesidade central, quanto a resistência à insulina (RI) podem estar envolvidas, contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nessas mulheres. O objetivo deste estudo foi determinar a concentração plasmática dos metabólitos do óxido nítrico (NOx) em pacientes com SOP, com ou sem RI. Também analisou-se a relação dos NOx com o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência abdominal (CA). Em um estudo transversal, os NOx foram medidos em 57 mulheres com SOP (27 com RI e 30 sem RI) e comparados com um grupo controle (30 mulheres saudáveis). Nas mulheres com SOP, os resultados mostraram que as concentrações de NOx foram significativamente maiores nas com RI. Depois de realizado ajuste para IMC e CA, os NOx permaneceram maiores nas mulheres com RI, mas com perda da significância. Conclusão: as mulheres com SOP com RI têm maior concentração plasmática de NOx quando comparadas com SOP sem RI. Assim, as mulheres com SOP e RI são mais suscetíveis à disfunção endotelial e posterior progressão para a aterosclerose. Intervenções que melhorem a função endotelial, incluindo as alterações do estilo de vida e agentes farmacológicos específicos, devem ser instituídas precocemente neste grupo de mulheres.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico; 2. Doenças cardiovasculares; 3. Resistência à insulina; 4. Óxido nítrico/metabolismo; 5. Endotélio.



Scapinelli A. Evaluation of nitric oxide metabolites in women with polycystic ovary syndrome. *Dissertation*; 2010.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) women have been reported to have chronic low-level inflammation. Central Obesity and insulin resistance (IR) may be in the causal pathway for developing cardiovascular disease in these women. The aim of this study was to determine serum nitric metabolites (NOx) in subjects with PCOS with or without IR. We also examined the relationship of NOx with body mass index (BMI) and waist circumference (WC). In a cross-sectional study, NOx were measured in 57 women with PCOS (27 PCOS with IR and 30 PCOS without IR) and compared with a control group (30 healthy women). In PCOS women, the results showed that NOx concentrations were significantly higher in PCOS with IR. After BMI and WC adjustment, serum NOx values remained higher in PCOS with IR, but not significantly. In conclusion; women with PCOS with IR have higher NOx plasma concentration when compared with PCOS without IR. Therefore, PCOS women with IR are more susceptible to endothelial dysfunction and subsequent progression to atherosclerosis. Interventions that improve endothelial functional, including life style modifications and specific pharmacologic agents should be instituted early in this group of women.

*Key words: 1. Polycystic ovary syndrome; 2. Cardiovascular disease; 3. Insulin resistance; 4. Nitric Oxide/Metabolism; 5. Endothelium.*

# 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](#)