

Alessandra Lorenti Ribeiro

**MIELOPEROXIDASE E SÍNDROME DOS
OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Tese 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.

Alessandra Lorenti Ribeiro

**MIELOPEROXIDASE E SÍNDROME DOS
OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Tese 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. Dr. José Mendes Aldrighi

São Paulo, 2010

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Ribeiro, Alessandra Lorenti

Mieloperoxidase e síndrome dos ovários policísticos./ Alessandra Lorenti Ribeiro. São Paulo, 2010.

Tese 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. Resistência à insulina 3. Doenças cardiovasculares 4. Marcadores biológicos 5. Inflamação 6. Peroxidase

BC-FCMSCSP/69-10

***Aos meus pais, Nicola e Angela,
pelas demonstrações da medicina exercida com humanismo e ética
e da família construída com amor e dedicação.***

***Ao Cristiano, amado esposo,
incentivador compreensivo, alicerce.***

À minha pequena Raffaella, o sol em nossas vidas.

À Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, na pessoa do DD. Provedor, Dr. Kalil Rocha Abdalla, que forneceu os meios indispensáveis à execução deste trabalho.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, na pessoa de seu DD. Diretor, Prof. Dr. Ernani Geraldo Rolim, local que me acolheu e possibilitou minha formação profissional.

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 acolhida para formação como ginecologista e obstetra, bem como para minha especialização.

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, e à Dra. Ingrid Kowascht, por sua participação ativa na realização dos exames cardiológicos, durante toda a pesquisa.

Ao Prof. Dr. José Mendes Aldrighi, orientador desta tese, pessoa que muito admiro pela competência profissional, mas principalmente pela dedicação incansável ao ensino. Sempre presente, dando incentivo, subsídio e estímulo à minha vida profissional.

Ao Dr. Ricardo de Oliveira, por ceder, gentilmente, seu laboratório e seu tempo para a realização dessa pesquisa.

Ao Dr. Alessandro Scapinelli, pelo grande incentivo, dedicação e colaboração na realização deste estudo, e acima disto, pela amizade.

Ao Setor de Ginecologia Endócrina, Climatério e Anticoncepção, especialmente à Prof. Dra. Sônia Tamanaha, Dra. Carolin Delage, Dra. Cristina Nishimura e Dra. Flávia Arima, pelo companheirismo, amizade e ajuda na realização deste trabalho.

À Liga de Ginecologia Endócrina, pela valiosa participação dos alunos Giovana Checkin, Carlos Minani e Paula Giroto, principalmente na busca pelo financiamento da pesquisa bem como no relacionamento com a FAPESP. Agradeço também pela disposição em manter contato com as pacientes.

À FAPESP, pelo apoio financeiro.

CA:	Cintura abdominal
DCV:	Doença cardiovascular
DHEA:	Dehidroepiandrosterona
dL:	Decilitro
FSH:	Hormônio folículo estimulante
HDL:	Lipoproteína de alta densidade
HOCl:	Ácido hipocloroso
HOMA-ir:	Modelo de homeostase para acessar resistência insulínica
IL:	Interleucina
IMC:	Índice de massa corpórea
IMT:	Espessura íntima-média da carótida
Kg:	Kilograma
L:	Litro
LDL:	Lipoproteína de baixa densidade
LH:	Hormônio luteinizante
Mg:	Miligrama
mL:	Mililitro
µg:	Micrograma
MPO:	Mieloperoxidase
Ng:	Nanograma
NO:	Óxido nítrico
PCR-us:	Proteína C reativa ultra-sensível
pmol:	Picomol
RI:	Resistência insulínica
S-DHEA:	Sulfato de dehidroepiandrosterona
SHBG:	Globulina carreadora dos hormônios sexuais
SOP:	Síndrome dos ovários policísticos
T4L:	Tiroxina livre
TSH:	Hormônio tireoestimulante
UI:	Unidade internacional

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Considerações gerais	2
1.2. Revisão da literatura	3
2. OBJETIVO	12
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	14
3.1. Casuística	15
3.1.1. Critérios de inclusão e exclusão	15
3.1.2. Dinâmica do estudo	16
3.2. Métodos	16
3.2.1. Medidas antropométricas: índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal	16
3.2.2. Aferição da pressão arterial	16
3.2.3. <i>Homa (Homeostasis Model Assesment)</i>	17
3.2.4. Dosagens bioquímicas	17
3.2.5. Ultrassonografia transvaginal	17
3.2.6. Determinação da mieloperoxidase	18
3.2.7. Método estatístico	19
4. RESULTADOS	20
5. DISCUSSÃO	25
6. CONCLUSÃO	30
7. ANEXOS	32
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
RESUMO	50
<i>ABSTRACT</i>	52

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações gerais

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) acomete 6 a 10% das mulheres no estágio reprodutivo e, apesar de etiologia incerta, pode determinar expressivas repercussões reprodutivas, estéticas, oncológicas e metabólicas (Eshermann, 2005).

Dentre as metabólicas, a resistência insulínica (RI) assume grande importância, uma vez que a hiperinsulinemia compensatória pode resultar em disfunção endotelial e aumentar o risco da doença cardiovascular (Chen et al, 2010).

A associação entre SOP e doença cardiovascular vem sendo demonstrada por diferentes metodologias, sejam bioquímicas ou de imagem e muitos estudos identificaram sinais de dano endotelial precoce. De fato, o risco cardiovascular nas acometidas por SOP é sete vezes maior do que o observado em mulheres saudáveis (Silva et al, 2006).

O mecanismo fisiopatológico envolvido na disfunção endotelial da SOP ainda não está totalmente esclarecido. Admite-se que a resistência insulínica (RI) possa representar importante fator, pois o incremento compensatório da insulina pode resultar em espessamento da parede vascular pela sua ação mitótica, bem como em uma inadequada resposta à vasodilatação, por perturbação na síntese e liberação de óxido nítrico (Pandolfi et al, 2005).

Por isso, inúmeros marcadores vêm sendo utilizados para a detecção precoce da disfunção endotelial, como a proteína C reativa e a homocisteína. Mais recentemente, outros estão em estudo, como as mieloperoxidases, consideradas não só um importante sinalizador precoce da doença cardiovascular, mas também um adequado indicador de prognóstico, motivo pelo qual seu estudo representa um dos temas mais promissores na investigação da saúde cardiológica (Ribeiro et al, 2009).

1.2. Revisão da literatura

Difundida como uma das mais prevalentes endocrinopatias na menacme, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi descrita em 1935, por dois ginecologistas, Irving F. Stein e Michael L. Leventhal que relataram em sete mulheres, sendo quatro obesas, a presença de amenorréia e hirsutismo. Notaram ainda, que quando submetidas à laparotomia, seus ovários mostravam-se aumentados, com múltiplos e pequenos cistos no seu interior (policísticos) e que após a ressecção em cunha dessas gônadas, as sete mulheres passaram a menstruar regularmente (Speroff, Fritz, 2005).

Entretanto, foi somente no final da década de 50 que as alterações hormonais da síndrome foram identificadas (Goldziehier, Axelrod, 1963). E, a partir de 1970, surgiram as primeiras publicações mostrando evidências da associação entre a síndrome e os distúrbios do metabolismo glicídico (Cotrozzi et al, 1982).

Desde então, a SOP vem sendo exaustivamente estudada, e apesar de ainda permearem muitas incertezas quanto ao seu diagnóstico, etiologia e fisiopatologia, as evidências sugerem aumento do risco cardiovascular nas mulheres acometidas.

No que se refere ao diagnóstico, aceitar que a SOP se caracteriza como uma entidade clínica em que amenorréia, hirsutismo e obesidade coexistem com os ovários aumentados, restringiria o diagnóstico apenas aos casos extremos. Por outro lado, considerar que todas as mulheres com ovários policísticos ou aumentados à ecografia seriam portadoras da síndrome aumentaria a freqüência do diagnóstico, muitas vezes indevido; de fato, se sabe que além de 8 a 25% das mulheres normais poderem apresentar ovários policísticos, 14% das usuárias de contraceptivos hormonais orais também exibem essa característica (Speroff, Fritz, 2005).

Ademais, também já está bem estabelecido que outras causas de anovulação podem cursar com ovários policísticos. Portanto, a presença de ovários policísticos ao ultrassom pode decorrer de qualquer desajuste funcional, e não

representa sinal patognomônico da SOP (Speroff, Fritz, 2005). Por esse motivo, diferentes entidades médicas têm emitido seus próprios conceitos de SOP, apresentados resumidamente no Quadro 1.

Quadro 1- Critérios diagnósticos para a SOP.

National Health Institute (NIH), 1990. (Azziz et al, 2008)

Presença das condições em ordem de importância:

1. Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia
2. Disfunção menstrual
3. Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo

European Society of Human Reproduction and Embryology / American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) - Rotterdam, 2004.

Presença de dois dos três critérios, após exclusão de outras causas de hiperandrogenismo:

1. Oligo e/ou anovulação
2. Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial
3. Ovários policísticos ao ultra-som, com pelo menos 12 folículos, todos menores que 9 mm, ou volume ovariano maior que 10 cm³. Na evidência de folículo dominante o USG deve ser repetido em outro ciclo.

Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, 2008. (AE-PCOS, 2008)

Presença dos três critérios:

1. Hiperandrogenismo: hirsutismo, acne e/ou hiperandrogenismo laboratorial
2. Disfunção ovariana: oligo-anovulação e/ou ovários policísticos a ultrassonografia
3. Exclusão de outras causas e hiperandrogenismo

Apesar dessa polêmica conceitual, a maioria dos estudos atuais utiliza os critérios de Rotterdam (*ESHRE/ASRM*) (Rotterdam, 2004) para o diagnóstico da SOP, sempre insistindo na necessidade de exclusão de outras causas de hiperandrogenismo, como disfunção tireoidiana, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing e tumores secretores de esteróides.

Alguns investigadores alegam ainda que os critérios de Rotterdam evocam o potencial de risco cardiometabólico da SOP, destacando a presença da resistência insulínica e o maior risco de diabetes *mellitus* tipo 2 ao longo tempo. Além disso, esses critérios possibilitam, com a combinação de seus sinais e sintomas, a identificação da maior variedade de fenótipos da síndrome (Quadro 2).

Quadro 2- Possíveis fenótipos da Síndrome dos Ovários Policísticos, baseados na presença ou ausência de hiperandrogenismo, hirsutismo, oligo-anovulação e ovários policísticos.

Quadro Clínico	Fenótipos possíveis															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Hiperandrogenismo	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutismo	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-anovulação	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Ovários Policísticos	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990	●	●	●	●	●	●										
Rotterdam 2004	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
AE-PCOS 2008	●	●	●	●	●	●	●	●	●							

Adaptado de Azziz. AE-PCOS Society report on PCOS phenotype. Fertil Steril 2008.

Entre os muitos fatores fisiopatológicos implicados na SOP, os endócrino-metabólicos, especialmente a resistência insulínica, adquirem papel de destaque, não só pela sua freqüência, pois atinge 50% das mulheres com SOP, independente do IMC, mas também pelo seu impacto sistêmico.

A resistência insulínica caracteriza-se por uma alteração na regulação fisiológica da insulina, vinculada ao declínio de sua ação biológica, ou seja, apresenta uma redução na resposta glicêmica frente a uma determinada quantidade de insulina, promovendo fundamentalmente um estado crônico de hiperinsulinemia (Romanholi et al, 2005).

Nas portadoras de SOP, as evidências apontam que a RI decorre de um defeito pós-receptor na ativação do receptor de insulina (do tipo tirosina quinase) que ao alterar o sinal de transmissão na cascata de fosforilação ativa a via serina e treonina. Essa fosforilação em serina na cadeia beta do receptor de insulina e da enzima P450c17, presente nos ovários e nas adrenais (de causa genética) seriam as responsáveis pela hiperinsulinemia e pelo hiperandrogenismo na SOP. Em outras palavras, a fosforilação em serina, ao invés de tirosina, reduz o transporte de glicose e aumenta a atividade enzimática para a síntese de androgênios (Speroff, Fritz, 2005).

Esse incremento de androgênios motivado pela RI instala-se em função do aumento da insulina sobre vários sítios; assim, na hipófise, a insulina propicia a liberação de LH, que por sua vez ativa a esteroidogênese ovariana, nos ovários age nas células tecais sobre os receptores de IGF-1 e, no fígado, reduz a síntese da globulina carregadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando a fração livre e biologicamente ativa dos androgênios (Dunaif, 2006; Silva et al, 2006).

A insulina exibe também importante papel na gênese da aterosclerose, pois ao lado de se associar ao desenvolvimento da disfunção endotelial relacionada a uma ação inadequada do óxido nítrico (NO), promove também, pelo seu efeito mitogênico, o espessamento das camadas íntima-média das artérias pelo crescimento de células da musculatura lisa vascular e da matriz extracelular (Yki-Jarvinen, 2003).

Alguns autores defendem que a vasculatura e as células endoteliais são mais sensíveis à insulina do que os tecidos periféricos, como músculo, fígado e o tecido adiposo, de modo que as repercussões da resistência insulínica começariam a afetar o endotélio antes mesmo das manifestações periféricas (Kim et al, 2005). De fato, Kim et al (2008) demonstraram em ratos com obesidade induzida que as respostas inflamatórias e de resistência insulínica ocorreram precocemente no endotélio, ou seja, quatro a oito semanas antes da manifestação hepática e muscular.

O desenvolvimento precoce da doença cardiovascular em mulheres com SOP poderia ainda advir da ação direta e específica de alguns androgênios, capazes de favorecer um perfil lipídico pró-aterogênico; entretanto, até o presente, nenhum estudo demonstrou que esse efeito dependa da testosterona. Essa questão ainda é controversa, uma vez que nem todas as acometidas por SOP cursam com hiperandrogenismo laboratorial. Androgênios como a dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (S-DHEA) têm sido responsabilizados por proteção endotelial, enquanto outros, como a androstenediona, têm se relacionado a um maior risco cardiovascular (Meyer et al, 2005; Vryonidou et al, 2005; Dagre et al, 2006).

De qualquer forma, fica claro que mulheres com SOP representam importante grupo populacional de risco para doença cardiovascular (DCV) e por isso os pesquisadores têm-se voltado para a detecção precoce desses fatores e têm também direcionado suas inquietudes no rastreamento precoce da disfunção endotelial e da aterosclerose sub-clínica por meio de metodologias como a pletismografia, reatividade da artéria braquial e ultrassonografia de carótidas (Meyer et al, 2005; Orio et al, 2005).

Nesse sentido, Talbot et al (2004) avaliaram a espessura da íntima-média da carótida (IMT) pelo *Doppler* nas acometidas por SOP de meia idade, constatando espessuras maiores das camadas íntima/média e incremento nas concentrações séricas de proteína C reativa ultra-sensível, quando comparadas ao grupo controle.

Do mesmo modo, Orio et al (2006), ao compararem jovens com SOP (média etária de 22 anos) sem sobrepeso ou sem qualquer outro fator de risco cardiovascular com controles pareados por idade, notaram nítido comprometimento da reatividade e do espessamento das camadas íntima-média da artéria braquial naquelas com a síndrome, comprovando o acometimento endotelial precoce na população com SOP.

Entretanto, como todos esses achados referem-se a placas já estabelecidas, questiona-se o que está ocorrendo nos estágios mais iniciais do processo aterosclerótico, como o de uma possível e incipiente disfunção endotelial, condição que se caracteriza inicialmente pela presença de um simples processo inflamatório.

Por isso, a avaliação dos marcadores inflamatórios vem adquirindo especial significado para caracterizar precocemente o processo de aterogênese nas portadoras de SOP e, dentre esses, o mais consagrado é a proteína C reativa ultra-sensível (Talbot et al, 2004). De fato, seu incremento precede o aparecimento da doença coronariana em vários anos, tornando sua detecção precoce de grande relevância preventiva para a doença cardiovascular (Meuwese et al, 2007).

Atualmente, novos marcadores de aterogênese estão em estudo, como as interleucinas 6 e 10 (IL-6 e IL-10) (Orio et al, 2006), a homocisteína, os óxidos de

colesterol (Macut et al, 2006), os metabólitos do óxido nítrico (NO) (Pereira et al, 2003), e as mieloperoxidases (Yang et al, 2006).

Alguns estudos já avaliaram esses marcadores em mulheres com SOP, como Kaya et al (2009), que além de constatarem maiores valores de proteína C reativa e de homocisteína nas portadoras de SOP do que em mulheres saudáveis, observaram que o aumento dessas substâncias atua como preditor independente de uma pior recuperação na frequência cardíaca.

Por outro lado, Nacul et al (2007) demonstraram que as concentrações de fibrinogênio e dos metabólitos de óxido nítrico não se alteraram na SOP, apesar de terem constatado nítida correlação entre esses marcadores e a presença de resistência insulínica.

Quanto às mieloperoxidases, deve ser mencionado que são enzimas encontradas em granulócitos maduros, principalmente em neutrófilos, monócitos e também em alguns macrófagos. Sua identificação como componente fundamental da resposta imune inata a invasores externos foi descrita pela primeira vez há quatro décadas (Klebanoff, 1970). Fisiologicamente, com a ativação e degranulação das células inflamatórias, as mieloperoxidases são liberadas, causando oxidação de diversas substâncias, sendo que a de maior destaque é o ácido hipocloroso (HOCl); a partir de então, se inicia a produção de radicais livres e superóxido, com importante ação antimicrobiana (Klebanoff et al, 2005).

No entanto, na última década, o interesse pelas mieloperoxidases ressurgiu, principalmente após o reconhecimento de que placas de atheroma apresentavam grandes quantidades dessa enzima. Desde então, as mieloperoxidases e suas reações oxidantes estão sendo implicadas como participantes em diversas condições inflamatórias, entre elas o processo de aterosclerose, desde o início da disfunção endotelial até a determinação de um evento clínico como a síndrome coronária aguda (Nicholls, Hazen, 2005).

As mieloperoxidases podem favorecer a disfunção endotelial precocemente, pois ao se ligarem à proteína CK-1 da superfície da célula endotelial são

internalizadas e reduzem a liberação de bradicinina, podendo, dessa forma, interferir no tônus vascular. Além disso, as mieloperoxidases exibem ação catalisadora na metabolização do óxido nítrico, o que limita a resposta vascular protetora de vasodilatação (Astern et al, 2007).

Essa enzima também atua na formação da placa de ateroma, uma vez que as substâncias por ela oxidadas promovem a oxidação do colesterol de baixa densidade (LDL - colesterol), tornando-o mais aterogênico. E, quando esse LDL oxidado é absorvido em grandes quantidades pelos macrófagos, tem início a formação das células espumosas, características da lesão precoce da aterosclerose (Nicholls, Hazen, 2009).

As mieloperoxidases podem ainda estimular fatores tissulares, induzir apoptose de células endoteliais e ativar as metaloproteinases, que ao desestabilizar e romper a placa determinam o evento isquêmico (Nicholls, Hazen, 2005) (Fig. 1).

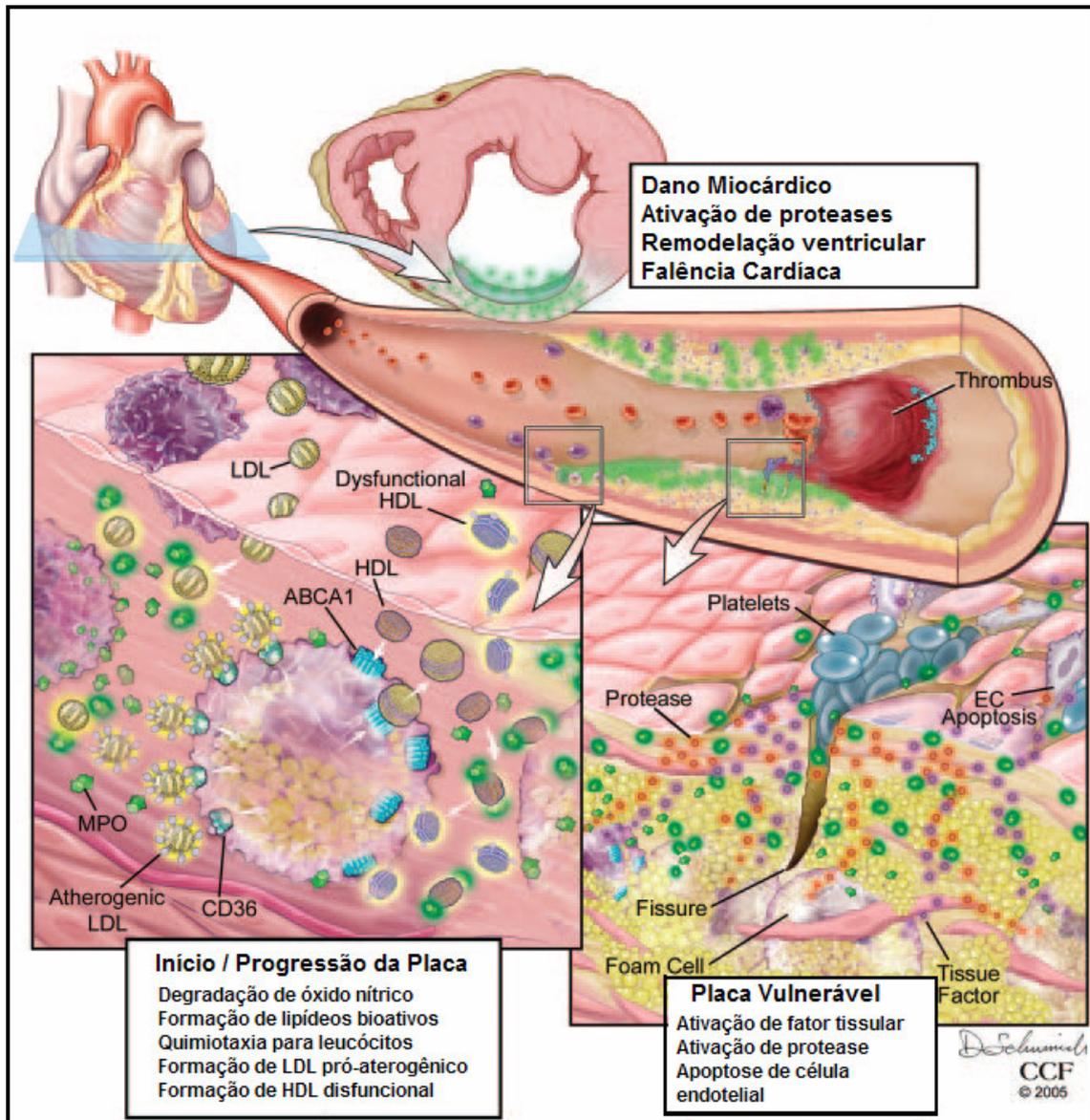


Figura 1– Ações da mieloperoxidases sobre o endotélio (Nicholls, Hazen, 2005).

Nesse sentido Brennan et al (2010) concluíram que as mieloperoxidases podem ser consideradas fiéis indicadores de prognóstico, pois em um estudo realizado em pacientes com precordialgia, os autores constataram que suas concentrações plasmáticas permitiram prever o risco de infarto do miocárdio e a indicação de revascularização mesmo nos pacientes com teste de troponina negativos (Brennan et al, 2003).

Exner et al (2006), por sua vez, ao acompanharem indivíduos assintomáticos por meio do *Doppler* seriado da carótida, observaram que as mieloperoxidases se

associam à evolução da placa ateromatosa, pois seus resultados demonstraram progressão da estenose da carótida, quando os valores das mieloperoxidases superaram 310 ng/mL (Exner et al, 2006). Ademais, em adultos saudáveis, Walker et al (2010) evidenciaram que a resposta vasodilatadora endotélio dependente se deteriorava na presença de aumento das mieloperoxidases.

Por essas razões, as mieloperoxidases estão sendo propugnadas como marcadores sensíveis e precoces do risco cardiovascular, uma vez que valores elevados, superiores a 728 pmol/L (109 ng/mL) têm sido associados a um maior risco de síndromes coronarianas, mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis, como aqueles com LDL < 130 mg/dL, HDL > 50 mg/dL e PCR < 2 mg/L (Meuwese et al, 2007).

No entanto, constata-se ausência de estudos que tivessem analisado as concentrações das mieloperoxidases nas portadoras de SOP, em qualquer faixa etária. Em relação às jovens acometidas por SOP, inexistem trabalhos nos quais se tenham avaliado se a insulina pode contribuir para o surgimento precoce da disfunção endotelial mensurada pelas concentrações plasmáticas das mieloperoxidases. Por isso, interessou-nos estudar tais aspectos.

Verificar as concentrações plasmáticas de mieloperoxidase em mulheres portadoras de SOP, com e sem resistência insulínica.

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 90 mulheres, entre 20 e 45 anos de idade, divididas igualmente 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 27,8 em mulheres com antecedente familiar 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. Nas mulheres que estavam em amenorréia, a coleta de sangue foi 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

Para a caracterização de obesidade determinou-se o IMC pelo quociente entre peso (em quilogramas) e altura ao quadrado (em metros) (Keyes et al, 1972). Foram conceituadas obesas as que apresentaram IMC superior ou igual a 30 (WHO, 2006).

A determinação do peso de todas as participantes 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 (Lean et al, 1995).

3.2.2. Aferição da pressão arterial

A aferição da pressão arterial (PA) foi realizada no braço direito, sempre pelo mesmo examinador e em duplicata, sempre após o repouso e com a paciente na

posição sentada.

3.2.3. HOMA (*Homeostasis Model Assessment*)

A presença de resistência insulínica foi considerada quando *HOMA-IR* mostrou-se superior ou igual a 3,0 (Oliveira et al, 2005). Utilizou-se a fórmula $\text{Glicemia (mg/dL)} \times \text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) / 405$ (Mathews et al, 1985).

A glicemia de jejum foi determinada por dosagens automatizadas enzimáticas ou nefelométricas utilizando COBAS Integra 400 Plus (*Roche Diagnostics – Basel, Switzerland*). A insulina foi medida por ensaio Eletroquimioluminimétrico automatizado utilizando *Elecsys 2010 (Roche Diagnostics – Basel, Switzerland)*.

3.2.4. Dosagens bioquímicas

Os exames bioquímicos realizados para o diagnóstico da SOP foram FSH, LH, TSH, T4L, prolactina, testosterona total e SHBG por ensaios Eletroquimioluminimétricos automatizados utilizando *Elecsys 2010 (Roche Diagnostics – Basel, Switzerland)*. A testosterona livre foi obtida por cálculo utilizando-se os valores de testosterona total e SHBG (Vermeulen et al, 1999).

A androstenediona, DHEA, SDHEA e 17 hidroxiprogesteroína foram mensuradas por ensaios imunoenzimáticos. *Diagnostics Systems Laboratories, Inc (Beckman Coulter Company) – Webster, Texas – USA*.

De acordo com nossos critérios de inclusão e exclusão, foram realizadas determinações séricas de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides, por meio de dosagens automatizadas enzimáticas ou nefelométricas utilizando COBAS Integra 400 Plus. *Roche Diagnostics – Basel, Switzerland*.

3.2.5. Ultrassonografia transvaginal

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

qualquer fase do ciclo menstrual e, caso fosse surpreendido folículo dominante, era repetido em outro mês.

A técnica do exame incluía a seguinte seqüência: esvaziamento vesical espontâneo, colocação da paciente em posição ginecológica e introdução do o transdutor na vagina, previamente envolto em um preservativo. Imagens nos planos coronais e sagitais dos ovários foram avaliadas, bem como quantificado o número de folículos em ambos os ovários, foram mensurados os diâmetros transversos (T), ântero-posterior (AP) e longitudinal (L) do maior folículo e dos ovários. Os volumes dessas estruturas foram estimados a partir da fórmula para obtenção de volumes esféricos [Volume (cm³) = T (cm) x AP (cm) x L (cm) x 0,52] (Pastore et al, 2003).

3.2.6. Determinação da mieloperoxidase

As concentrações séricas das mieloperoxidases foram determinadas por ensaio imunoenzimático, utilizando o kit da Stressgen, catálogo número 900-115. Esse método de diagnóstico, também chamado de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), permite a detecção de anticorpos específicos no plasma sanguíneo e baseia-se na interação anticorpo-antígeno.

Normalmente, em uma placa de superfície inerte são colocados os antígenos de interesse, sendo a seguir tratado com anticorpos que exibem uma enzima acoplada, que irá produzir uma substância corada quando adicionado o substrato de ligação para a enzima. Assim, a intensidade da cor da superfície é quantificada e a presença da substância de interesse é estimada (Abbas et al, 1994).

Por ser uma substância nova, valores de referência das mieloperoxidases 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 0,028 ng/mL. A linearidade variou de 101,3 a 103,7%, com precisão intra e inter-ensaio de 1,1 e 3,5%.

3.2.7. Método estatístico

Os dados foram coletados em tabela do Excel (*Microsoft Office 2003*) e convertidos para o *software* SSPS.15.0. As variáveis descritivas foram avaliadas com o uso de medidas resumo segundo os grupos. Estes foram comparados com uso de análises de variâncias (Neter et al, 1996), seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni (Neter et al, 1996) quando houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, para verificar quais grupos diferiam entre si.

Os índices de massa corpórea foram controlados para verificar se os marcadores se diferenciavam entre os grupos, apesar do IMC conhecidamente se relacionar ao grupo.

Foram calculadas as correlações de Pearson (Bussab, Morettin, 1987) entre os marcadores analisados para verificar se existia relação entre eles.

Os resultados foram ilustrados com uso de gráficos de barras representando as médias observadas e os respectivos erros padrões; considerou-se o nível de significância de 5%.

Foram estudadas 29 mulheres controles, 30 acometidas por SOP sem resistência insulínica (SR) e 27 acometidas por SOP com resistência insulínica. As perdas nos grupos controle (uma paciente) e SOP com resistência insulínica (três pacientes) ocorreram por falha na determinação laboratorial da mieloperoxidase. Os três grupos foram homogêneos para média de idade (27,9 x 29,3 x 27,8 p=0,55) e diferentes quanto à cintura abdominal e escore de Ferriman-Gallwey. O grupo RI apresentou IMC significativamente maior que os outros dois grupos (p<0,0001) (Tab. 1). O IMC entre o grupo controle e grupo SR não foi diferente (Tab. 2).

Tabela 1- Variáveis descritivas.

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Idade	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	
Cintura Abdominal	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	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	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	

Tabela 2- Comparação de IMC entre os grupos, dois a dois.

Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
IMC	Controle – SR	-1,26	0,82	0,394	-3,27	0,76
	Controle - CR	-6,63	0,85	<0,001	-8,70	-4,55
	SR – CR	-5,37	0,85	<0,001	-7,44	-3,30

Os grupos controle e sem RI também foram homogêneos no que diz respeito ao perfil lipídico e às concentrações plasmáticas de androgênios; entretanto, o grupo com RI apresentou valores maiores para androstenediona, testosterona livre, SHBG, triglicérides e insulina, e valores menores de HDL colesterol. A glicemia foi igual para

os três grupos (Tab. 3).

Tabela 3- Valores estatísticos para androgênios e lipídeos.

Variável	Grupo	Media	DP	Mediana	Mínimo	Maximo	N	p
S-DHEA	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	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	Controle	2,41	1,04	2,2	0,5	5,2	30	0,005
	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 Progést	Controle	0,58	0,27	0,5	0,1	1,3	30	0,045
	SRI	0,54	0,35	0,5	0,2	1,9	30	
	CRI	0,75	0,37	0,6	0,2	1,4	27	
Teste Total	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	
Teste Livres	Controle	11,87	8,75	10,0	0,0	37,0	30	0,002
	SRI	15,37	15,29	12,5	0,0	70,0	30	
	CRI	27,56	24,04	21,0	1,0	116,0	27	
SHBG	Controle	69,10	29,60	62,1	29,4	147,4	30	0,008
	SRI	51,91	32,53	46,2	13,8	157,2	30	
	CRI	40,35	40,11	30,6	8,0	200,0	27	
Insulina	Controle	8,31	7,33	5,8	2,3	33,8	30	<0,001
	SRI	7,13	2,60	7,0	1,5	12,2	30	
	CRI	27,82	23,20	20,2	13,7	108,3	27	
Glicemia	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	
hdl colesterol	Controle	57,13	13,91	55,5	30,0	87,0	30	0,018
	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	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 (mg/dlx0,0113)	Controle	0,81	0,41	0,6	0,4	1,9	30	0,016
	SRI	0,71	0,24	0,7	0,3	1,5	30	
	CRI	1,07	0,71	1,0	0,5	4,1	27	

Tabela 4- HDL colesterol e triglicérides, comparados nos grupos dois a dois.

	Diferença	Erro padrão	p	
Hdl colesterol	Controle - SRI	7,67	3,37	0,077
	Controle -CRI	9,32	3,46	0,026
	SRI -CRI	1,65	3,46	1,000
Triglicérides mmol/L (mg/dlx0,0113)	Controle -SRI	0,10	0,12	1,000
	Controle -CRI	-0,27	0,13	0,121
	SRI -CRI	-0,37	0,13	0,015

Na tabela 4 pode-se observar que os valores de HDL e triglicérides foram semelhantes entre os grupos controle e SOP sem RI.

Não houve diferença estatística nos valores das mieloperoxidasas entre os três grupos e o grupo sem RI foi aquele que apresentou os menores valores, média igual a 18,06 ($p=0,07$) (Tab. 5 e Gráfico 1).

Tabela 5- Valores das mieloperoxidasas nos três grupos.

Variável	Grupo	Media	DP	Mediana	Mínimo	Maximo	P / p*
MPO (ng/mL)	Controle	22,19	9,16	20,9	9,0	44,7	0,077/0,110
	SRI	18,06	5,92	17,5	8,1	27,8	
	CRI	22,47	9,28	21,6	9,8	50,6	
Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)		
MPO (ng/mL)	Controle-SRI	4,13	2,14	0,171	Inferior	Superior	
	Controle-CRI	-0,28	2,20	1,000	-5,65	5,09	
	SRI-CRI	-4,41	2,18	0,139	-9,74	0,92	
MPO (ng/mL) Ajustado por IMC	Controle-SRI	4,47	2,17	0,129	-0,84	9,78	
	Controle-CRI	1,43	2,89	1,000	-5,63	8,50	
	SRI-CRI	-3,03	2,65	0,769	-9,52	3,45	

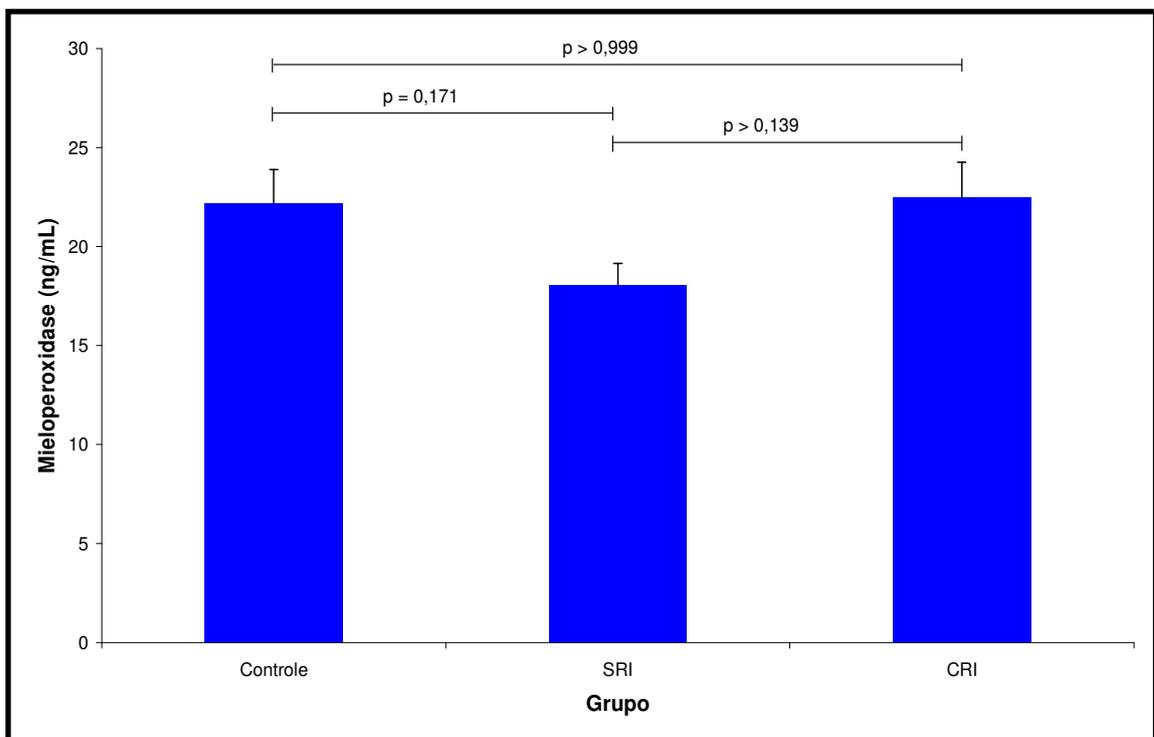


Gráfico 1- Valores de mieloperoxidase nos três grupos.

O estudo de correlação de Pearson demonstrou que as mieloperoxidasas apresentaram fraca correlação com a insulina (coeficiente de $\rho = 0,26$, $p = 0,017$). A cintura abdominal, por sua vez, foi correlacionada com alguns parâmetros metabólicos: HDL colesterol, triglicérides, insulina, glicemia, testosterona livre e o escore de Ferriman-Gallway. A SHBG correlacionou-se inversamente com androstenediona livre, testosterona livre, insulina, glicemia, cintura abdominal e IMC e apresentou correlação positiva com HDL colesterol (Tab. 6).

Tabela 6- Correlações de Pearson com as variáveis antropométricas e laboratoriais.

Correlação	MPO (ng/ml)	lcade	CA IDF	S-DHEA	DHEA	$\Delta 4$	TEST. TOTAL	TEST. LIVRE	SHBG	Insulina	IMC	FERRIM AN	ldl	hdl	TG	
	r	0,065														
	p	0,550														
	N	86														
	r	0,096	0,201													
	p	0,378	0,061													
	N	86	87													
	r	-0,046	-0,172	-0,008												
	p	0,672	0,111	0,943												
	N	86	87	87												
	r	0,105	-0,101	0,018	0,626											
	p	0,334	0,353	0,867	<0,001											
	N	86	87	87	87											
	r	0,063	-0,224	0,150	0,439	0,508										
	p	0,449	0,037	0,164	<0,001	<0,001										
	N	86	87	87	87	87										
	r	-0,115	-0,052	0,077	0,625	0,382	0,447									
	p	0,290	0,634	0,477	<0,001	<0,001	<0,001									
	N	86	87	87	87	87	87									
	r	-0,109	-0,121	0,242	0,515	0,315	0,497	0,892								
	p	0,317	0,266	0,024	<0,001	0,003	<0,001	<0,001								
	N	86	87	87	87	87	87	87								
	r	0,014	0,134	-0,355	-0,188	-0,168	-0,229	-0,138	-0,406							
	p	0,898	0,214	0,001	0,062	0,121	0,033	0,203	<0,001							
	N	86	87	87	87	87	87	87	87							
	r	0,256	-0,033	0,353	-0,094	0,048	0,082	0,043	0,155	-0,211						
	p	0,017	0,761	0,001	0,386	0,659	0,451	0,692	0,153	0,050						
	N	86	87	87	87	87	87	87	87	87						
	r	0,133	0,090	0,853	0,087	0,072	0,244	0,132	0,289	-0,403	0,290					
	p	0,221	0,406	<0,001	0,423	0,510	0,023	0,223	0,007	<0,001	0,007					
	N	86	87	87	87	87	87	87	87	87	87					
	r	-0,036	-0,067	0,430	0,022	0,033	0,246	0,195	0,395	-0,330	0,094	0,457				
	p	0,753	0,537	<0,001	0,842	0,762	0,023	0,073	0,001	0,002	0,387	<0,001				
	N	85	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86				
	r	-0,025	-0,093	-0,341	0,007	0,012	0,054	-0,093	-0,192	0,397	-0,224	-0,367	-0,175			
	p	0,818	0,391	0,001	0,950	0,909	0,618	0,391	0,075	<0,001	0,037	<0,001	0,108			
	N	86	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86			
	r	0,072	0,173	0,165	0,162	0,090	0,118	0,179	0,147	-0,138	0,176	0,281	-0,103	-0,211		
	p	0,511	0,109	0,127	0,134	0,405	0,275	0,098	0,175	0,201	0,104	0,008	0,345	0,050		
	N	86	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86	87		
	r	0,159	0,170	0,401	0,006	-0,003	0,014	0,058	0,036	0,044	0,094	0,464	0,176	-0,266	0,286	
	p	0,144	0,114	<0,001	0,958	0,975	0,900	0,593	0,741	0,686	0,386	<0,001	0,105	0,013	0,007	
	N	86	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86	87	87	
	r	-0,048	0,084	0,270	0,142	0,042	0,127	0,170	0,189	-0,410	0,067	0,386	0,214	-0,297	0,225	0,240
	p	0,658	0,441	0,012	0,190	0,699	0,241	0,115	0,079	<0,001	0,539	<0,001	0,048	0,005	0,036	0,025
	N	86	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86	87	87	87	87

Embora muitos marcadores de disfunção endotelial já estivessem consagrados na prática clínica da cardiologia, outros como as mieloperoxidases, apesar de estarem em fase inicial de investigação, têm-se mostrado promissores e sensíveis, pois permitem caracterizar o dano endotelial em suas etapas mais incipientes (Vita et al, 2004).

A disfunção endotelial na SOP pode decorrer da RI e também de outras condições que se associam a um maior risco cardiovascular, como tabagismo, obesidade, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica; por isso, decidimos eliminar essas possíveis variáveis de confusão, o que nos permitiu admitir que só a RI pudesse se responsabilizar por um eventual fator de dano endotelial.

Para avaliar essa possível e incipiente disfunção endotelial na SOP, analisamos as concentrações séricas das mieloperoxidases; entretanto, como a literatura não revela valores de referência dessa enzima, nos valem de um grupo controle constituído por mulheres saudáveis para caracterizar os valores de normalidade.

Assim, os resultados por nós obtidos mostraram uma correlação positiva entre os valores das mieloperoxidases com os da insulina, o que tornou nosso estudo o primeiro a relatar tal achado nas acometidas por SOP.

Uma possível explicação para este achado fundamenta-se na lipólise do adipócito que, além de justificar a RI pela ligação dos ácidos graxos livres resultantes aos receptores de insulina no hepatócito, pode também esclarecer a liberação das mieloperoxidases pela ativação de monócitos e macrófagos, decorrentes da produção de substâncias inflamatórias. Esse achado concorda com um estudo recente que observou que o diabetes *mellitus* tipo 2 guarda uma inversa correlação entre as mieloperoxidases e a adiponectina, pois essa última se associa à proteção endotelial (Dolezalova et al, 2007).

O critério diagnóstico de ausência de RI nas acometidas por SOP em nosso estudo foi muito rígido; de fato, além de nos apoiarmos no cálculo do *HOMA-IR*, excluímos outras condições que pudessem sugerir RI com sensibilidade e

especificidade em torno de 80%, como o índice de massa corpórea superior a 28,9 kg/m², triglicérides maior que 200 ng/mL e IMC maior que 27,8 kg/m² quando associado ao antecedente familiar de diabetes (Stern et al 2005). Essa estratégia permitiu-nos formar um grupo de SOP sem RI e isento de qualquer outro fator de risco cardiovascular, evitando dessa forma vieses como os observados em outros estudos, como o de Lakhani et al (2005) e o de Vural et al (2005).

Assim, Lakhani et al (2005) ao avaliarem a microcirculação por meio de fluxo de eritrócitos em obesas com SOP notaram pior resposta vasodilatadora à acetilcolina. Vural et al (2005), por sua vez, constataram maior aumento da espessura das camadas íntima-média da carótida nas obesas com SOP, mas quando seus resultados foram submetidos a uma análise de regressão linear, observaram que o IMC emergiu como fator de risco independente para o aumento da espessura da carótida.

Por isso, o grupo com SOP e sem resistência insulínica passou a ser por nós considerado como de muita importância, uma vez que seus resultados estavam isentos de qualquer outro fator de risco cardiovascular, a não ser a SOP, o que nos permitiu verificar se essa condição estaria relacionada ao dano endotelial.

A análise dos valores das mieloperoxidases nos três grupos (com RI, sem RI e controle) não evidenciou qualquer diferença entre eles, possivelmente pelo fato de todas as mulheres envolvidas no estudo serem jovens e, por isso, ainda não teria decorrido um tempo suficiente para o estabelecimento da lesão endotelial, mesmo que incipiente. Entretanto, esse resultado já tinha sido observado por Talbot et al (2000) por meio do ecodoppler de carótida que desvelou maior espessamento da íntima média, exclusivamente nas acometidas por SOP acima de 45 anos e nenhuma alteração endotelial nas jovens com a síndrome.

Nossos resultados revelaram ainda maior índice de massa corpórea apenas no grupo SOP com RI, permitindo-nos considerar que o IMC não representou um fator de confusão quando se comparou os grupos controle com aquele com SOP sem resistência insulínica; o mesmo ocorreu com outras variáveis já consagradas como fatores de risco cardiovascular: glicemia, triglicérides, LDL colesterol e HDL

colesterol.

Os resultados obtidos no presente estudo concordam com os de Topcu et al (2006), que ao excluírem condições de maior risco cardiovascular em mulheres com SOP, como dislipidemia, hipertensão, diabetes *mellitus* e antecedente familiar de coronariopatia, concluíram que a síndrome *per se* não pode ser considerada um fator determinante de dano endotelial. Como no grupo com SOP sem resistência insulínica observamos que foi o que apresentou menor média de mieloperoxidases, é possível supor que, além da SOP não propiciar dano endotelial, pode até atuar com um fator de proteção.

Corroborando com essa hipótese, Meyer et al (2005) descreveram um possível efeito cardioprotetor do sulfato de dehidroepiandrosterona ao estudarem a correlação entre as concentrações séricas do S-DHEA e a espessura da íntima-média da carótida nas mulheres com SOP e com sobrepeso. Ao encontro desses resultados vão os achados de Dagne et al (2006) que verificaram o mesmo efeito protetor do S-DHEA por meio da pletismografia.

Nossos resultados não constataram qualquer efeito protetor do S-DHEA, pois o grupo SOP com RI foi o que apresentou maiores médias para todos os androgênios. Esse resultado já era esperado, uma vez que a capacidade da insulina estimular a síntese de androgênios já está bem estabelecida, tanto por meio da estimulação de receptores e IGF-1 das células tecais, quanto pelo aumento na pulsatilidade do LH. Ademais, não encontramos correlação entre as concentrações séricas das mieloperoxidases com qualquer androgênio.

Em relação a uma possível associação entre as mieloperoxidases e mensuração da cintura abdominal não constatamos diferenças, distintamente do observado com outros marcadores de dano endotelial, como os triglicérides, glicemia (correlação positiva) e HDL colesterol (correlação inversa).

Este achado enaltece a medida da cintura abdominal como importante fator de risco cardiovascular, e reforça sua utilidade e praticidade para aplicação em estudos populacionais.

Do exposto, fica claro que nas jovens acometidas por SOP, com ou sem resistência insulínica e sem outras comorbidades, não se evidenciou dano endotelial. Esse resultado merece ser confirmado com outros estudos envolvendo a mesma metodologia, além do que seria interessante correlacionar as mieloperoxidases com outros marcadores de dano endotelial, sejam inflamatórios ou de imagem como o *doppler* de carótidas e a reatividade da artéria braquial. E, certamente, o seguimento das participantes do presente estudo, por longo tempo, poderá proporcionar informações valiosas e contribuir no avanço do conhecimento sobre a possibilidade de progressão da aterosclerose nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos.

6. CONCLUSÃO

Em mulheres jovens acometidas por síndrome dos ovários policísticos com resistência insulínica não foram evidenciadas alterações nas concentrações séricas das mieloperoxidases, o que nos permite supor que essa enzima não pode ser considerada como marcador de disfunção endotelial nessas mulheres.

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 andar Santa Cecília CEP 01221-010 São Paulo –SP
Tele fax: 3337-0188 - E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 18 de Dezembro de 2007.

Projeto nº 460/07 número para identificar seu projeto no CEP

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

Dra. Alessandra Lorenti Ribeiro
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, em reunião ordinária, dia **28/11/2007** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: **"Repercussões da resistência insulínica sobre a função endotelial de mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos."** 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 atendidas em 60 dias, (enviar as alterações em duas cópias);
- Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);
- Não aprova:** e
- Aprovado** (inclusive os TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão), 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 MENS- TRUAÇÃO OU OVÁRIOS POLICÍSTICOS** PARA PARTICIPAR DE ESTUDO CIENTÍFICO, COM POSSIBILIDADE DE FAZER TRATAMEN- TO 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 cm³. Ao menos 1 ovário acometido e na presença de folículo dominante o exame deve ser repetido em outro ciclo.

Exclusão de outras causas de hiperndrogenismo 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: _____

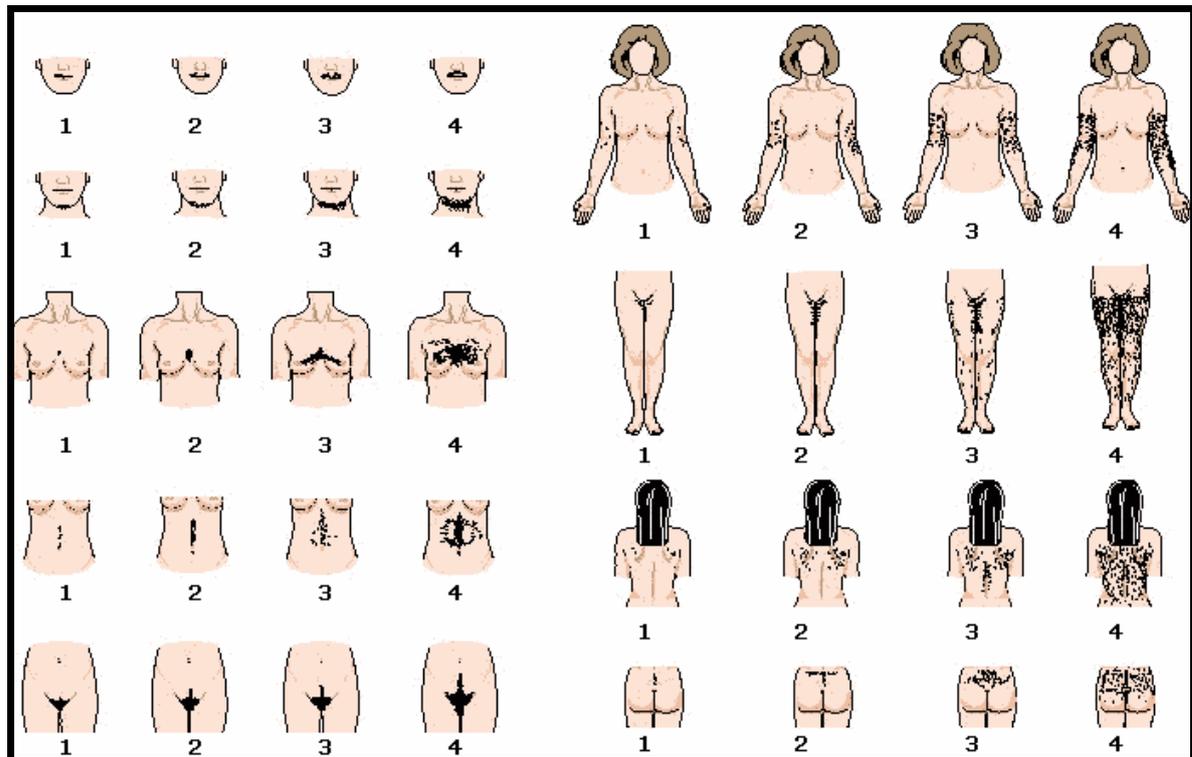
QUADRIL: _____

IMC: _____

RELAÇÃO C/Q: _____

Quadro Clínico:

Manifestação Clínica	Não (0)	Sim (1)	<5 ^a	5-10	>10 ^a
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				
Δ -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:

Característica	Não	Sim
Portadora de SOP		
Idade de 20 a 45 a		

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

Crêterios de Exclusão:

Característica	Não	Sim
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:

Características	Não	Sim
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

VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES BIOQUÍMICOS

Exame	Valor de referência
Glicemia	70 a 99 mg/dL
Insulina	Até 27 mUI/L
Colesterol total	Até 200 mg/dL
HDL colesterol	Superior a 50 mg/dL
LDL colesterol	Até 130 mg/dL
Triglicérides	Até 150mg/dL
Testosterona total	0,06 a 0,82 ng/mL
Testosterona livre	50 pmol/L
Androstenediona	0,3 a 3,3 ng/mL
S-DHEA	148 a 407 µg/dL
DHEA	1,3 a 9,8 ng/mL
17-hidroxiprogesterona (fase folicular)	0,4 a 1,02ng/mL
SHBG	26,1 a 110 nmol/ L
FSH (fase folicular)	3,5 a 12,5 mUI/mL
LH (fase folicular)	5,9 a 12,6 mUI/mL
TSH (hormônio tireoestimulante)	0,27 a 4,2 µUI/mL
Prolactina	1,9 a 25 ng/mL

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas AK, Lichtman AAH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 2a. Ed, Saint Louis: WB Saunders; 1994. pág. 58

Astern JM, Pendergraft WF, Falk RJ, Jannette JC, Schmaier AH, Mahid F, et al. Myeloperoxidase interacts with endothelial cell surface cytokeratin 1 and modulates bradykinin production by the plasma kallikrein-kinin system. *The American Journal of Pathology* 2007; 171(1):349-60.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar Morreale HF, Futterweit W, et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91(2):456-88.

Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehdor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of Myeloperoxidase in patients with chest pain. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349(17):1595-604.

Brennan ML, Reddy A, Tang WH, Wu Y, Brennan DM, Hsu A, Mann SA, Hammer PL, Hazen SL. Comprehensive peroxidase-based hematologic profiling for the prediction of 1-year myocardial infarction and death. *Circulation* 2010; 122(1):70-9.

Bussab WO, Morettin PA. Estatística básica. 4a. ed. São Paulo: Atual; 1987. pág. 321.

Chen Y, Osika W, Dangardt F, Gan LM, Strandvik B, Friberg P. High levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, insulin resistance and saturated fatty acids are associated with endothelial dysfunction in healthy adolescents. *Atherosclerosis* 2010; Mar 16. Numero??? Pagina??

Cotrozzi G, Matteini M, Relli P, Lazzari T, Bufalini GN. Oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome. *Bollettino della Societa Italiana di Biologia Sperimentale* 1982; 58(22):1446-50.

Dagre A, Lekakis J, Mihas C, Protogerou A, Thalassinou L, Tryfonopoulos D, et al. Association of dehydroepiandrosterone-sulfate with endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154(6):883-90.

Dolezalova R, Haluzic MM, Bosanska L, Lacinova Z, Kasalova Z, Stulc T, et al. Effect of PPAR-gama agonist treatment on markers of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Physiological Research* 2007; 56(6):741-8.

Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil and Steril* 2006; 86(Suppl.1):S13-S14.

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

Exner M, Minar E, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Lalouschek W, et al. Myeloperoxidase predicts progression of carotid stenosis in states of low high-density lipoprotein cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(11): 2212-8.

Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14:631-53.

Kaya C, Akgül E, Pabuccu R. C-reactive protein and homocysteine levels are associated with abnormal heart rate recovery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 94(1):230-5.

Keyes A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura M, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25:239-43.

Kim F, Tysseling KA, Rice J, Pham M, Haji L, Gallis BM, et al. Free fatty acid impairment of nitric oxide production in endothelial cells is mediated by IKKbeta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:989–94.

Kim F, Pham M, Maloney E, Rizzo NO, Morton GJ, Wisse BE, et al. Vascular inflammation, insulin resistance and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1982-8.

Klebanoff SJ. A peroxidase-mediated antimicrobial system in leukocytes. *J Clin Invest* 1967; 46:1078-85.

Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: contribution to the microbicidal activity of intact leukocytes. *Science* 1970; 169:1095-7.

Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *Journal of Leukocyte Biology* 2005; 77(5):598-625.

Lakhani K, Leonard A, Seifalian AM, Hardiman P. Microvascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2005; 20(11):3219-24.

Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311:158-61.

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; 155:131–6.

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

Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG, Wareham NJ, Luben R, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(2):159-65.

Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(8):4630–5.

Morrow DA. Appraisal of Myeloperoxidase for evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(20): 2001-2.

Nácul AP, Andrade CD, Schwarz P, de Bittencourt PI Jr, Spritzer PM. Nitric oxide and fibrinogen in polycystic ovary syndrome: associations with insulin resistance and obesity. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 133(2):191-6.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models*. 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1996. 1408p.

Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2005; 25(6):1102-11.

Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase, modified lipoproteins, and atherogenesis. *J Lipid Res* 2009; 50(Suppl):S346-51.

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.

Orio F, Palomba S, Cascella T, Simone BD, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(9):4588–93.

Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil and Steril* 2006; 86(Suppl.1):20-1.

Pandolfi A, Solini A, Pellegrini G, Mincione G, Di Silvestre S, Chiozzi P, et al. Selective insulin resistance affecting nitric oxide release but not plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in fibroblasts from insulin-resistant individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(11):2392-7.

Pastore AR, Pastore D, Cerri GG. Sistematização do exame pélvico e dos laudos ultra-sonográficos ginecológicos. In: Pastore AR, Cerri GG. *Ultra-sonografia em Ginecologia e Obstetrícia*. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda; 2003. p. 612-9.

Pereira IRS, Bertolami MC, Arpad Faludi AA, Campos MF, Ferderbar S, Lima ES, et al. Lipid peroxidation and nitric oxide inactivation in postmenopausal women. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80(4):415-23.

Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Ribeiro V, Duarte JA, Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. *Rev Port Cardiol* 2009; 28(10):1121-51.

Romanholi DJPC, Salles JEN, Aldrighi JM, Scalissi NM, Monte O. Resistência insulínica. In: Aldrighi JM. *Endocrinologia ginecológica – aspectos contemporâneos*. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. p. 289-300.

Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2):281-90.

Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Seventh Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2005. p. 471; 476.

Stern ES, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54:333-9.

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

Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, Mchugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The Relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(12):6061-7.

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

Topcu S, Caliskan M, Gullu H, Ozcimen EE, Erdogan D, Uckuyu A, et al. Do women with polycystic ovary syndrome really have predisposition to atherosclerosis? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 46:164-7.

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.

Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004; 110(9):1134-9.

Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(5):2740–6.

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

Walker AE, Seibert SM, Donato AJ, Pierce GL, Seals DR. Vascular endothelial function is related to white blood cell count and myeloperoxidase among healthy middle-aged and older adults. *Hypertension* 2010; 55(2):363-9.

WHO. World Health Organization. Obesity and overweight. 2006. [citado em 23/09/2006]. Available at: <<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en>>

Yang J, Cheng Y, Ji R, Zhang C. Novel model of inflammatory neointima formation reveals a potential role of myeloperoxidase in neointimal hyperplasia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:H3087–H3093.

Yki-Jarvinen H. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Practice and Research Clin Endocrinol Metab* 2003; 7:411-30.

Ribeiro AL. Mieloperoxidase e síndrome dos ovários policísticos. Tese (Mestrado); 2010.

O objetivo do estudo foi verificar as concentrações plasmáticas de mieloperoxidase em mulheres jovens acometidas pela síndrome dos ovários policísticos com e sem resistência insulínica e sem outras comorbidades de risco cardiovascular. Em estudo transversal foram avaliados três grupos: controle, composto por 29 mulheres saudáveis; com SOP e sem resistência insulínica (RI) constituído por 30 participantes e, com SOP e com RI formado por 27 mulheres. A SOP foi diagnosticada pelo consenso de Rotterdam e a RI pelo *HOMA-IR* superior ou igual a três. Para o diagnóstico da ausência de RI, o *HOMA-IR* < 3, deveria se associar à IMC inferior a 28,7, triglicérides inferior a 200mg/dL e IMC inferior a 27,8 nas mulheres com antecedente familiar de diabetes. Excluíram-se nos três grupos, as tabagistas, usuárias de medicações hormonais (hipolipemiantes, hipoglicemiantes e anti-hipertensivos) e aquelas com diagnóstico prévio de tromboembolismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia. As mieloperoxidases foram determinadas por ensaio imunoenzimático. Os resultados constataram valores das mieloperoxidases iguais para os três grupos, que também foram homogêneos para idade. O grupo SOP com RI apresentou maiores médias de IMC, cintura abdominal, androgênios, triglicérides e LDL-colesterol. A correlação de Pearson mostrou-se positiva entre as concentrações séricas das mieloperoxidases e a insulina. Em conclusão, as mieloperoxidases não podem ser consideradas como marcador de disfunção endotelial em jovens acometidas por SOP.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico; 2. Resistência à insulina; 3. Doenças cardiovasculares; 4. Marcadores biológicos; 5. Inflamação; 6. Peroxidase.

Ribeiro AL. *Myeloperoxidase and polycystic ovary syndrome. Thesis; 2010.*

In this study, we aimed to evaluate plasmatic levels of myeloperoxidase in young women with polycystic ovary syndrome (PCOS), with and without insulin resistance, and without others cardiovascular risk factors. We realized a transversal study comprising 3 groups, one control group with 29 healthy women, a group with 30 PCOS women without insulin resistance (IR) and the third group with 27 PCOS women presenting insulin resistance. PCOS diagnose was based on the Rotterdam consensus. Insulin resistance was considered with a HOMA-IR 3,0 or higher. The absence of insulin resistance depended on a HOMA-IR less than 3,0 associated with triglycerides less than 200ng/mL, body mass index (BMI) under 28,7Kg/m², or BMI under 27,8 in patients with familial history of type 2 diabetes. Exclusion criteria applied in all groups were: smoking, hormonal, hypoglicemiant, anti-hypertensive drugs and hypolipemiant use, history of thrombosis, hypertension, diabetes and dislipidemia. Myeloperoxidase was assessed by immunoenzimatic assay. The results demonstrated the same plasmatic levels of myeloperoxidase among the three groups that were also homogenous for age. The IR-PCOS group had higher BMI, abdominal circumference, androgens, triglycerides, and LDL-cholesterol means. The Pearson correlation analysis showed positive correlation between myeloperoxidase and insulin concentrations. In conclusion, myeloperoxidase shouldn't be considered a marker of endothelial dysfunction in young PCOS women.

Key words: 1. Polycystic ovary syndrome; 2. Insulin resistance; 3. Cardiovascular disease; 4. Biological markers; 5. Inflammation; 6. Peroxidases.

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](#)