



Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu
Campus de Botucatu



*Risco de Framingham e evento cardiovascular em mulheres
com Síndrome dos Ovários Policísticos.*

Ana Gabriela Pontes Santos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, área de concentração em Tocoginecologia, para obtenção do título de doutor.

Orientadora: Profa. Adjunta Anaglória Pontes

Co-orientadoras: Profa. Titular Beatriz Bojikian Matsubara
Profa. Assistente Doutora Regina Moura

*Botucatu – SP
2014*

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TEC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Santos, Ana Gabriela Pontes.

Risco de Framingham e evento cardiovascular em mulheres com Síndrome dos ovários policísticos / Ana Gabriela Pontes Santos. - Botucatu, 2014

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Anaglória Pontes

Coorientador: Beatriz Bojikian Matsubara

Coorientador: Regina Moura

Capes: 40101150

1. Stein-Leventhal, Síndrome de. 2. Sistema cardiovascular - Avaliação de riscos de saúde. 3. Coração - Doenças. 4. Ovários - Tumores.

Palavras-chave: Evento cardiovascular; Risco cardiovascular; Risco de Framingham; Síndrome dos ovários policísticos.

“A razão e a fé não se confundem nem se opõem. A autonomia da razão é a das causas naturais. A autonomia da fé é de que tudo resulta da idéia da criação divina.”

São Thomas de Aquino



Dedicatória

Dedico este trabalho,

*À minha querida avó **Maria Agripina Pontes Santos**,
Por seus valiosos ensinamentos,
Por lutar sempre e não desistir nunca...*

*Tu és, divina e graciosa, estátua majestosa do amor
Por Deus esculpurada e formada com ardor
Da alma da mais linda flor de mais ativo odor
Que na vida é preferida pelo beija-flor
Se Deus me fora tão clemente aqui nesse ambiente de luz
Formada numa tela deslumbrante e bela
O teu coração junto ao meu lanceado pregado e crucificado
Sobre a rósea cruz do arfante peito teu
Tu és a forma ideal, estátua magistral oh alma perenal
Do meu primeiro amor, sublime amor
Tu és de Deus a soberana flor
Tu és de Deus a criação que em todo coração sepultas o amor
O riso, a fé e a dor em sândalos olentes cheios de sabor
Em vozes tão dolentes como um sonho em flor
És láctea estrela, és mãe da realeza
És tudo enfim que tem de belo
Em todo resplendor da santa natureza
Perdão, se ousar confessar-te eu hei de sempre amar-te
Oh flor meu peito não resiste
Oh meu Deus quanto é triste a incerteza de um amor
Que mais me faz penar em esperar em conduzir-te um dia aos pés do altar
Jurar, aos pés do onipotente em preces comoventes de dor
E receber a unção da tua gratidão
Depois de remir meus desejos em nuvens de beijos
Hei de te envolver até meu padecer de todo fenecer*

Pixinguinha



Homenagem

*À Professora Adjunta Anaglória Pontes,
minha mãe científica, amiga em todos os
momentos, por todas as oportunidades a
mim proporcionadas ao longo destes anos,
muito obrigada por mais esta etapa, e por
fazer parte da minha vida.*

*Ao Professor Adjunto Paulo Traiman, Chefe da
Disciplina de Ginecologia, meu Mestre querido
e amigo, pelos preciosos ensinamentos, pela
sempre disponibilidade e carinho a mim
dedicado.*



Agradecimento Especial

*Aos meus queridos pais **Antonio Pontes Santos e Selma Pontes Santos**, pelo apoio e amor incondicionais, por me mostrarem sempre o rumo certo da vida, por estarem presentes e compreenderem a minha ausência durante a realização deste trabalho.*

*À minha irmã **Cecília Mara Pontes Santos Zanlorenzi**, exemplo de ser humano, pelo incentivo constante nas empreitadas da minha vida.*

*À minha **Madrinha Sueli Santos Silva**, conselheira e amiga, sempre presente em todos os momentos.*

*À Minha Tia **Zulmira Amélia Pontes Sabino**, pela dedicação preciosa à nossa família, pela preocupação para que eu não esmorecesse frente às dificuldades.*



Agradecimientos

A todos os professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, que contribuíram para minha formação médica e motivaram em mim a vontade de ensinar.

À Professora Titular Beatriz Bojikian Matsubara e à Professora Doutora Regina Moura, co-orientadoras deste trabalho, pelos precisos ensinamentos, pelo carinho, atenção e disponibilidade.

Ao Professor Adjunto Rogério Dias, meu primeiro professor em Ginecologia do Internato, pelos ensinamentos e apoio constante.

Ao Professor Doutor Emílio Carlos Curcelli, pelo carinho, incentivo e apoio.

À amiga Professora adjunta Marta Francis Benevides Rehme, pela fundamental ajuda na tabulação dos dados, e por todas as contribuições e ensinamentos durante o nosso convívio em Curitiba.

Às Professoras Doutora Eliana Aguiar Petri Nahás e Doutora Anice Maria Vieira de Camargo Martins, pela amizade, disponibilidade e apoio.

À Professora Doutora Liciane Vaz de Arruda Silveira, pela atenção e disponibilidade na realização das análises estatísticas.

À Professora Natália Barros, por me mostrar a importância da arte de dançar, e pelo incentivo durante a realização deste trabalho, e também às

amigas e companheiras de ballet, **Aline Regina Ruiz Lima**, **Caroline Caum Perim**, **Priscila Yara**, **Tatiane Keller** e **Tatiane Bortolletto**.

Aos colegas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia pelo apoio e cooperação durante a realização deste trabalho.

Às amigas **Fabiana Takahashi Correa**, médica do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, e **Rita de Cássia Lusoli**, Enfermeira do HC-FMB, por estarem sempre presentes.

À aluna de graduação em Medicina **Vitória Gandur Pigari**, pela ajuda na realização da coleta dos dados.

A todos os funcionários do arquivo médico, em especial ao **Nilson Rodrigues de Brito**, **Suzymary Vizotto Ribeiro** e a funcionária aposentada **Magali Mazzoni Zerbinato**, pela preciosa ajuda no levantamento dos prontuários médicos, sem a qual este trabalho jamais teria sido realizado.

Às secretárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, **Aparecida Benedita Vasques**, **Lígia Maria da Silva Rodrigues** e **Regina Célia Gamito** pela gentileza e atenção.

À secretaria da pós-graduação, em especial à **Regina Célia Spadin** pela presteza e prontidão.

À Cristiane Abe pela disponibilidade e competência na formatação das tabelas.

Ao Abílio e Adnice pela competência na formatação desta tese.

À Luciana Pizzani e à Rosemary Cristina da Silva pela revisão das referências bibliográficas

e....

Às minhas pacientes que permitiram a realização deste trabalho e que me fazem acreditar que ser médica vale a pena.

Esta tese foi elaborada de acordo com as normas estabelecidas pelo programa de pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

E contou com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo- FAPESP-Auxílio à pesquisa processo nº2011/19369.



Lista de Figuras e Tabelas

Figura 1	Fluxograma das mulheres incluídas no estudo.....	46
Figura 2.	Prevalência do Escore de Risco de Framingham baixo e alto nos grupos SOP e não SOP.....	59
Tabela 1.	Variáveis clínicas e ultrassonográficas das mulheres com e sem SOP.....	55
Tabela 2.	Variáveis bioquímicas e cálculo da resistência à insulina (RI) nas mulheres com e sem SOP.....	56
Tabela 3	Prevalência de fatores de risco cardiovascular identificados nas mulheres com e sem SOP.....	57
Tabela 4.	Análise de regressão logística multivariada para verificar a influência da SOP em cada um dos fatores de risco cardiovascular.....	58
Tabela 5.	Prevalência de eventos cardiovasculares no grupo de mulheres com e sem SOP.....	60
Tabela 6.	Análise de Regressão logística multivariada corrigida por idade e IMC, com exclusão de DM, com relação à influência da RI na ocorrência de evento cardiovascular.....	61



Lista de Abreviaturas

ANG=	angina pectoris
AES =	<i>Androgen Excess Society</i>
ADA =	<i>American Diabetes Association</i>
AVC =	Acidente Vascular Cerebral
ASRM =	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
CC =	circunferência da Cintura
CV M =	evento cardiovascular maior
CV m =	evento cardiovascular menor
CEP =	Comitê de Ética e Pesquisa
DAC =	doença arterial coronariana
DCV=	doença cardiovascular
DATASUS=	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DHEA-S=	dehidroepiandrosterona sulfato
DM =	<i>Diabetes mellitus</i>
DM 2=	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>
DRS VI=	Diretoria Regional de Saúde VI
ESHRE =	<i>European Society for Human Reproduction and Embriology</i>
ERF =	Escore de Risco de Framingham
EUA=	Estados Unidos da América
FSH =	hormônio folículo- estimulante
G ₀ =	glicemia no tempo 0
G ₁₂₀ =	glicemia no tempo 120 minutos
HDL-C =	<i>High Density Lipoprotein-Cholesterol</i>

HOMA-IR =	<i>Homeostasis Model Assessment for Insulin-Resistance</i>
HC-FMB =	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
I ₀ =	insulinemia em jejum
I ₁₂₀ =	insulinemia no tempo 120 minutos
ICC=	insuficiência cardíaca congestiva
IGFBP-1=	Fator de crescimento insulina similar
IDF =	<i>International Diabetes Federation</i>
IFG =	índice de Ferriman-Gallwey
IG =	intolerância à glicose
IAM=	infarto agudo do miocárdio
IL-18=	interleucina 18
IMC =	índice de massa corporal
ISI =	índice de sensibilidade à insulina
LDL-C =	<i>Low Density Lipoprotein-Cholesterol</i>
LH =	hormônio luteinizante
NCEP-ATP III =	<i>National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III</i>
NIH-NICHHD =	<i>National Institute of Health-National Institute of Child Health and Human Development</i>
NIDDM=	Diabetes mellitus não insulino dependente
OD=	ovário direito
OE=	ovário esquerdo
OMS =	Organização Mundial de Saúde

QUICKI =	<i>Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index</i>
PAS=	pressão arterial sistólica
PAD=	pressão arterial diastólica
PCR=	proteína C reativa
RI =	resistência à insulina
SAS=	software de inteligência analítica
SHBG =	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
SM=	síndrome metabólica
SIM=	Sistema de Informação de Mortalidade
SOP =	síndrome dos ovários policísticos
TABNET=	Informações de saúde do Departamento de Informática do Sistema único de saúde
TEP=	tromboembolismo pulmonar
TVP=	trombose venosa periférica
TG =	triglicerídeos
TTGO=	teste de tolerância à glicose oral
UNESP=	Universidade Estadual Paulista
WHO =	<i>World Health Organization</i>



Sumário

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO.....	29
OBJETIVO.....	42
PACIENTES E MÉTODO.....	44
RESULTADOS.....	53
DISCUSSÃO.....	62
CONCLUSÕES.....	71
REFERÊNCIAS.....	73
ANEXOS.....	93



Resumo

Pontes AG. Risco de Framingham e evento cardiovascular em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos. Botucatu 2014. Tese (doutorado)- Programa de Pós- Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”.

Introdução Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) apresentam prevalência aumentada de fatores de risco cardiovascular. Entretanto, os estudos que confirmam a associação entre SOP e a morbimortalidade por doença cardiovascular são limitados. **Objetivos** Avaliar o risco de Framingham a prevalência de evento cardiovascular em mulheres com SOP. **Pacientes e Método** Foram analisados os dados clínicos, bioquímicos e ultrassonográficos de mulheres com idade entre 18-40 anos com e sem diagnóstico de SOP, do HC-FMB no período de 1997 a 2010. Para verificar o risco de primeiro evento coronariano em dez anos, foi utilizado o escore de risco de Framingham (ERF), modificado pelo NCEP-ATPIII, 2002. A prevalência de evento cardiovascular maior e menor foi obtida pela análise dos prontuários médicos, cruzamento de dados e busca ativa. O teste do qui-quadrado, o teste exato de Fisher e análises de regressão logística multivariada corrigidas para idade e índice de massa corporal (IMC), foram empregados nas análises estatísticas e o nível de significância considerado foi de 5%. **Resultados** Foram identificadas 267 mulheres com SOP e 190 sem SOP seguidas no período de um a 13 anos. A mediana de idade foi de 25 anos (SOP) e de 29,5 (não SOP) ($p < 0,0001$). As pacientes com SOP apresentaram maior prevalência de obesidade ($p = 0,017$), circunferência da cintura ($p = 0,012$),

hipertensão arterial sistêmica ($p=0,047$), intolerância à glicose ($p=0,027$), *Diabetes mellitus* do tipo 2 ($p=0,007$), hipercolesterolemia ($p=0,005$) e hipertrigliceridemia ($0,002$) em relação às não SOP. As pacientes com SOP apresentaram uma prevalência de 7,5% de ERF alto contra 1,3% nas não SOP ($p=0,008$), e a análise de regressão logística multivariada mostrou uma chance cinco vezes maior de evento coronariano quando se comparou às não SOP (OR 5,16 IC_{95%}:1,16-22,96; $p=0,031$). Entretanto, não houve diferença estatística entre a prevalência de eventos cardiovasculares entre o grupo SOP e não SOP. **Conclusões** As mulheres com SOP em idade reprodutiva relacionadas neste estudo apresentaram uma maior prevalência de ERF alto e maior risco de evento coronariano, embora não tenha sido observado aumento de eventos cardiovasculares durante o período de seguimento. Estudos prospectivos em idade reprodutiva e na peri e pós - menopausa em mulheres com SOP são necessários para determinar a real morbimortalidade neste grupo de mulheres.

Palavras chave: Evento cardiovascular; Risco cardiovascular; Risco de Framingham; Síndrome dos ovários policísticos.



Abstract

Pontes AG. Framingham risk and cardiovascular event in women with polycystic ovary syndrome. Botucatu 2014. Thesis (Ph.D.) Graduate Program in Gynecology, Obstetrics and Mastology - São Paulo State University Estadual- UNESP.

Introduction: Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have an increased prevalence of cardiovascular risk factors. However, most studies available are limited to confirming the association of PCOS with cardiovascular morbidity and mortality. **Objectives:** To assess the Framingham risk score and the prevalence of cardiovascular events in women with PCOS. **Patients and Methods:** Clinical, biochemical and ultrasonographic data were collected from women (18-40 years) with and without PCOS attending the Botucatu Medical School Hospital from 1997 to 2010. The Framingham Risk Score (FRS), calculated according to NCEP-ATPIII-2002 criteria, was used to estimate the 10-year risk of first coronary event. The prevalence of major and minor cardiovascular events was obtained through the analysis of medical records, crossing of data, and active search. Statistical analyses were performed using the Chi-square test, Fischer's exact test and multiple logistic regression adjusted for age and BMI, with significance set at 5%. **Results:** A total of 267 women with PCOS and 190 without PCOS were followed up for 1-13 years. Median age was 25 years in women with PCOS, and 29.5 years in those without it ($p<0.0001$). Women with PCOS had higher prevalence of obesity ($p=0.017$), waist circumference ($p=0.012$), arterial hypertension ($p=0.047$), glucose intolerance ($p=0.027$), type 2 diabetes mellitus ($p=0.007$),

hypercholesterolemia ($p=0.005$), and hypertriglyceridemia (0.002) than those without PCOS. The prevalence of high FRS was 7.5% and 1.3% in women with and without PCOS, respectively ($p=0.008$). Multiple logistic regression analysis revealed that women with PCOS had a 5-fold greater chance of having a coronary event than those without PCOS (OR: 5.16 $_{95\%CI:1.16-22.96}$, $p=0.031$). However, the prevalence of cardiovascular events did not statistically differ between women with and without PCOS. **Conclusions:** In the women with PCOS at childbearing age who participated in this study, both the prevalence of a high Framingham risk score and the risk of having a coronary event were higher, although no increase in cardiovascular events were observed during the study period. Prospective studies including women with PCOS at childbearing age, peri- and post-menopause are necessary to clearly determine both morbidity and mortality in this group.

Key words: cardiovascular event, cardiovascular risk, Framingham risk, polycystic ovary syndrome



Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino comum que afeta 4-16% das mulheres em idade reprodutiva (Azziz *et al.*, 2004; Lauritsen *et al.*, 2014). No Brasil, em mulheres baianas a prevalência de SOP é de 8,5% (Gabrielli & Aquino, 2012). A SOP foi inicialmente descrita em 1844 por Chereau e Rokitansky (Chereau, 1844; Rokitansky, 1844). Em 1935, Irving Stein e Michael Leventhal descreveram esta síndrome como uma associação entre disfunção menstrual, hirsutismo, infertilidade e ovários aumentados de tamanho (Stein & Leventhal, 1935).

O conceito de SOP é amplo, sendo que em 1990, o *National Institutes of Health Consensus Conference / National Institute of Child Health and Human Development* (NIH/NICHHD,1990) estabeleceram o primeiro consenso para o diagnóstico de SOP, que se baseava na presença do hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial associado à anovulação crônica após exclusão de outras doenças como hipotireoidismo, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita de início tardio e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou adrenal (Zawadski & Dunaif, 1992).

Em 2003, a *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) juntamente com a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), em um consenso realizado em Rotterdam na Holanda, incluíram a morfologia ovariana ao ultra-som como sendo um dos critérios diagnósticos (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Ficou estabelecido que, para se realizar o diagnóstico de SOP, são necessários pelo menos dois dos três critérios a seguir: histórico de

oligoanovulação (amenorréia e/ou oligomenorréia), hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia temporal, oleosidade da pele e do couro cabeludo) e /ou laboratorial (hiperandrogenemia) e ovários policísticos ao ultra-som (Balen *et al.*, 2003; Bucket *et al.*, 2003), com exclusão de outras condições clínicas que cursam com anovulação crônica e/ou hiperandrogenismo. Utilizando-se estes critérios, a SOP pode ser identificada em pacientes com os seguintes fenótipos: A) oligoanovulação e hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial com ovários policísticos; B) oligoanovulação e hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, sem ovários policísticos; C) hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e ovários policísticos, com ciclos ovulatórios; D) oligoanovulação e ovários policísticos, sem hiperandrogenismo (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

Mais recentemente, a *Androgen Excess Society* (AES), manteve os critérios diagnósticos estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam, porém, considera que pelo menos um dos critérios para o diagnóstico de SOP seja a presença do hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, tendo em vista que estes autores afirmam que os fenótipos hiperandrogênicos apresentam repercussões metabólicas mais severas do que os outros fenótipos (Carmina & Azziz, 2006; Azziz *et al.*, 2009). Embora este seja o consenso mais recente, o Consenso de Rotterdam continua sendo o mais utilizado na literatura.

A etiologia da SOP permanece mal definida, com fisiopatologia complexa e de caráter multifatorial (Azziz, 2003; Escobar & Morreale *et al.*,

2005) em que fatores ambientais e genéticos contribuem para produzir a doença (Cirilo *et al.*, 2011).

A resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia exercem papel de fundamental importância na fisiopatogenia da SOP (Ehrmann, 1995; Dunaif, 1997; Buggs & Rosenfield, 2005). O padrão anormal de fosforilação da insulina própria da SOP, representado pelo aumento da fosforilação da serina e reduzida fosforilação da tirosina, parece ser o mecanismo responsável pela RI observada na SOP (Dunaif, 1995). Além disso, a RI e a hiperinsulinemia compensatória em sinergismo com a ação do hormônio luteinizante (LH), produzem um estado hiperandrogênico pelo aumento da produção de androgênios pelas células tecaais. A insulina diminui a síntese hepática do fator de crescimento insulina símile (IGFBP-1) e da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) (Dunaif, 1995).

A relação entre RI e SOP foi descrita pela primeira vez em 1980 (Burghen *et al.*, 1980), e estudos posteriores demonstraram que a RI é uma característica da SOP com uma prevalência estimada de 50 a 70% (Carmina & Lobo, 2004; DeUgarte *et al.*, 2005). Na década de 20, Achard e Thiers realizaram os primeiros relatos da associação do hirsutismo com a hiperinsulinemia descrevendo as “Diabéticas Barbadas” (Achard & Thiers, 1921). No Brasil, a prevalência de RI encontrada em mulheres com SOP variou de 33,0 a 70,6%, de acordo com o método de avaliação de sensibilidade à insulina utilizado (Hayashida *et al.*, 2004, De Paula Martins *et al.*, 2006, Pontes *et al.*, 2012a).

Tradicionalmente, a SOP foi considerada uma desordem reprodutiva, apresentando hiperandrogenismo, ovários policísticos e anovulação crônica. Atualmente, representa uma síndrome multifacetada com consequências metabólicas e cardiovasculares a longo prazo (Orio *et al.*, 2008; Wild *et al.*, 2010; Mani *et al.*; 2013). A SOP está associada a reconhecidos fatores metabólicos de risco cardiovascular como a obesidade, RI, intolerância à glicose (IG), *Diabetes mellitus* do tipo 2 (DM 2), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), síndrome metabólica (SM) (Dunaif *et al.*, 1997; Legro *et al.*, 2001; Carmina *et al.*, 2004; Apridonidze *et al.*, 2005; Barcelos *et al.*, 2007; Marcondes *et al.*, 2007; Soares *et al.*, 2008; Moran *et al.*; 2010; Pontes *et al.*, 2012a,b) e disfunção endotelial (Apridonidze *et al.*, 2005; Orio *et al.*, 2008).

A SM é definida como um conjunto de alterações presentes em um indivíduo, que implicam em aumento do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) (Grundy *et al.*, 2005), sendo mais prevalente em mulheres com SOP, quando comparadas à população geral sem a doença (Marcondes *et al.*, 2007; Soares *et al.*, 2008; Gambineri *et al.*, 2009). As alterações que compõem a SM incluem obesidade central, hipertrigliceridemia, baixos valores de HDL-colesterol, hipertensão arterial e elevação nas concentrações da glicemia em jejum ou alterações no teste de tolerância à glicose oral (TTGO). Os estudos demonstram que a RI e a hiperinsulinemia compensatória parecem ser o elo entre SOP e alterações metabólicas que estão associadas a maior risco de DCV, levando à maior susceptibilidade para doença arterial coronariana (DAC) (Dalgren *et al.*, 1992). A revisão sistemática e metanálise realizada por Mottillo *et al.* (2010) na população geral demonstrou

que a SM está associada a um risco duas vezes maior de evento cardiovascular e 1,5 x maior de risco de morte.

Estudos recentes demonstram que mulheres jovens com SOP apresentam aumento dos marcadores séricos relacionados à aterosclerose prematura, tais como a proteína C reativa (PCR), IL-18 e homocisteinemia, assim como disfunção endotelial e vascular. São descritos na literatura aumento da espessura da camada íntima-média e aparecimento precoce de calcificações coronarianas (Christian *et al.*, 2003; Orio *et al.*, 2004; Talbott *et al.*, 2004; Meyer *et al.*, 2005; Vryonidou *et al.*, 2005; Vural *et al.*, 2005; Cussons *et al.*, 2008; Toulis *et al.*, 2011).

A disfunção endotelial é definida como a perda parcial ou completa do equilíbrio entre agentes vasoconstritores e vasodilatadores, fatores promotores e inibidores do crescimento, fatores pró-aterogênicos e anti-aterogênicos, pró-coagulantes e anticoagulantes. Desta forma, a disfunção endotelial é considerada o evento chave e inicial da aterogênese, e tem sido correlacionada à RI e a hiperinsulinemia (Sabuncu *et al.*, 2001; Paradisi *et al.*, 2001; Caballero *et al.*, 2003; Moran *et al.*, 2010), HAS, dislipidemia e deposição de moléculas oxidadas de LDL (Stoll *et al.*, 2006). A RI parece determinar um estado de ativação endotelial, caracterizado por inflamação subclínica que justificaria uma maior predisposição a evento cardiovascular (Meyer *et al.*, 2005). Além disso, a RI associada ao aumento da adiposidade visceral, acentua o processo de disfunção endotelial e dano vascular, estresse oxidativo em nível endotelial com posterior formação da placa ateromatosa (Kougias *et al.*, 2005).

O desenvolvimento da DAC apresenta como fator determinante a presença da aterosclerose, que é definida como processo crônico, progressivo e sistêmico, consequente à resposta inflamatória e fibroproliferativa, causada por agressão à superfície endotelial das artérias (Stoll *et al.*, 2006). Estas alterações ocorrem lentamente levando à disfunção endotelial, inflamação, proliferação celular e alteração da matriz celular (Dzau *et al.*, 2002). A aterosclerose é, portanto, uma doença generalizada da parede arterial, caracterizada por remodelamento, que pode permanecer silenciosa por muitos anos, ou manifestar-se como evento cardiovascular agudo, tornando-se clinicamente aparente. A grande maioria dos infartos agudos do miocárdio (IAM) decorrem de trombose sobre a placa de aterosclerose em coronárias (WHO, 2008), sendo que a aterosclerose subclínica se desenvolve e progride insidiosamente ao longo de muitas décadas, antes de causar manifestações clínicas (Libby & Theroux, 2005).

Na DAC estão envolvidos fatores de risco como o tabagismo, HAS, dislipidemia, *Diabetes mellitus* (DM), obesidade, sedentarismo e estresse (Kannel *et al.*, 2004).

O *InterHeart Study*, estudo que procurou identificar os fatores de risco para infarto agudo do miocárdio (IAM) em populações de 52 países, demonstrou que os fatores de risco modificáveis representam 90% do risco de IAM. Os fatores de risco cardiovascular podem ser divididos em duas categorias: fatores de risco modificáveis (ambientais e comportamentais), como o tabagismo, colesterol total elevado, HAS, sedentarismo, obesidade e

estresse, e fatores de risco não modificáveis (genéticos e biológicos): hereditariedade, sexo e aumento da idade (Yusuf *et al.*, 2004). O tabagismo é considerado um importante fator de risco para o IAM (Teo *et al.*, 2006), pois desestabiliza a placa ateromatosa dos vasos coronarianos evoluindo com ruptura e trombose (Grundy *et al.*, 1998). A dislipidemia, em especial os valores de triglicerídeos superiores a 150 mg/dL e HDL inferiores a 50 mg/dL, apresentam maior impacto na incidência de DAC em mulheres do que em homens (*National Cholesterol Education Education Program (NCEP) Expert Panel (ATP III)*- NCEP-ATPIII, 2002). O DM leva a um risco três a sete vezes maior de DAC (Cho *et al.*, 2002). A HAS contribui em aproximadamente 35% de todos os eventos cardiovasculares em mulheres, elevando em quatro vezes o risco de DAC, sendo considerada um dos mais importantes fatores de risco para DCV (Yusuf *et al.*, 2004). A prevalência de obesidade tem aumentado nas últimas décadas em mulheres com e sem SOP. O excesso de peso e o aumento de gordura abdominal estão associados a um risco maior de DAC em mulheres sul-americanas (Yusuf *et al.*, 2004). O risco de DAC relacionado ao sedentarismo é de 1,5-2,4 vezes maior quando comparado a dislipidemia e ao tabagismo, e associado a RI leva a um perfil metabólico de maior risco para DCV (Haskell *et al.*, 2007).

De acordo com a Organização Mundial de saúde (OMS), atualmente, as DCV representam a principal causa de morbimortalidade na faixa etária após os 40 anos, tanto para homens quanto para mulheres, sendo a principal causa de morte no mundo, responsáveis por aproximadamente 15 milhões de óbitos a cada ano, representando um importante problema de saúde pública, com alto

custo em assistência médica (Gus *et al.*,1999). Dados do Ministério da Saúde demonstram que as DCV continuam sendo a primeira causa de morte no Brasil (DATASUS, 2010).

O IAM e o acidente vascular cerebral (AVC) são as principais causas de morte entre as mulheres no mundo ocidental, apesar do câncer de mama ainda ser a principal preocupação entre as mulheres. O IAM e o AVC apresentam maior prevalência de mortalidade, com índice de 53% quando comparado aos 4% do câncer de mama. No Brasil, considerando os registros do ano de 2010, ocorreram 155.082 óbitos por DCV correspondendo a 43,8% das mortes no sexo feminino (DATASUS, 2010). Ainda assim, as medidas para prevenção da doença cardíaca em mulheres, principalmente em mulheres com SOP permanecem subestimadas. Na faixa etária dos 15 aos 39 anos, no período de 2005-2011, foram computados pelo sistema DATASUS/ TABNET, 1.668 óbitos na região deste estudo, caracterizada pelos municípios da Diretoria Regional de Saúde VI (DRS-VI).

Segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007), um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos, metade dos indivíduos que apresentam esta complicação. Para estimar o risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica, o somatório do risco causado por todos os fatores de risco cardiovascular, é realizado levando-se em consideração os fatores individuais ou o sinergismo entre esses fatores. Diante destas interações, a atribuição intuitiva do risco pode resultar em

subestimação ou superestimação dos casos de maior ou menor risco, respectivamente.

Por esta razão, vários algoritmos foram criados baseados em análises de regressão de estudos populacionais. O instrumento ainda mais utilizado, é o escore de risco de Framingham (ERF), proposto por Wilson *et al.*, em 1998. Para estabelecer este escore, os autores utilizaram as informações colhidas na população de Framingham, cidade norte americana localizada no Estado de Massachussets, em um estudo observacional prospectivo, e que constituíram os resultados do *Framingham Heart Study* (Anderson *et al.*, 1991). Este estudo avaliou 5.300 indivíduos de diferentes etnias durante 50 anos com idades entre 30-74 anos da data da observação inicial, bem como as causas de morte e doença.

O ERF estima a probabilidade de ocorrer IAM ou morte por doença coronariana em um período de dez anos, em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica, sendo recomendado para avaliação global do risco cardiovascular na prevenção primária. Cinco parâmetros são utilizados para pontuação deste escore: idade, tabagismo, pressão arterial, concentrações de colesterol total e HDL-C. O escore classifica os pacientes em baixo, intermediário e alto risco de DAC. O baixo risco de evento coronariano em dez anos corresponde a valores menores que 10%. O risco que se situa entre 10% e 20%, é considerado intermediário, e o alto risco é aquele maior que 20%.

Em 2002, O NCEP-ATPIII, incluiu como de alto risco não apenas os indivíduos com doença coronariana prévia, mas também aqueles portadores de

Diabetes mellitus tipo 1 ou 2, pois os estudos demonstravam que pacientes diabéticos sem diagnóstico de DAC apresentavam risco de IAM semelhante ao risco de recorrência de pacientes coronariopatas, além de evidências de uma maior fatalidade ao primeiro evento e pior prognóstico de sobrevida quando comparado aos não diabéticos. Além disto, este consenso incluiu os pacientes com idade entre 20-34 anos.

A SOP está associada a fatores de risco cardiovasculares bem estabelecidos (Talbot *et al.*, 1998; Legro *et al.*, 2001; Apridonidze *et al.*, 2005; Soares *et al.*, 2008; Moran *et al.*, 2010; Hudecova *et al.*, 2011., Wild *et al.*, 2011). Entretanto, os dados são escassos em observar a morbimortalidade por DCV neste grupo de mulheres em idade reprodutiva, pois a maioria destes trabalhos foram realizados em mulheres na peri- e pós menopausa. Estudos prospectivos e retrospectivos em mulheres com SOP em diferentes populações, não demonstraram evidências definitivas de aumento direto da incidência de eventos coronarianos e de outros eventos cardiovasculares (Pierpoint *et al.*, 1998; Wild *et al.*, 2000; Solomon *et al.*, 2002; Azevedo *et al.*, 2006, Shaw *et al.*, 2008; Schmidt *et al.*, 2011). O estudo de Dalgren *et al.* (1992) em mulheres na peri e pós menopausa encontrou um risco sete vezes maior de IAM baseando-se na frequência de hipertensão e *Diabetes mellitus*. Porém, nos estudos retrospectivos de Pierpoint *et al.* (1998) e Wild *et al.* (2000), não foram encontrados diferenças na ocorrência de IAM, angina e mortalidade, mas aumento na prevalência de AVC (Pierpoint *et al.*, 1998). Já no estudo prospectivo de Schmidt *et al.* (2011), em mulheres na pós-menopausa não houve aumento na ocorrência de IAM, AVC ou morte, apesar

da presença elevada de hipertensão e dislipidemia nas pacientes deste estudo. Dois estudos prospectivos associaram o aumento de DAC em mulheres na pós-menopausa com histórico de irregularidade menstrual no menacme, decorrente da SOP (Solomon *et al.*, 2002; Azevedo *et al.*, 2006; Shaw *et al.*, 2008). No clássico estudo de Framingham (Dawber *et al.*, 1951), foi observado aumento de eventos cerebrovasculares em pacientes que durante os anos férteis apresentaram distúrbios menstruais como a oligomenorréia. Porém, nesse estudo, não foi observado associação com aumento de eventos cardíacos.

Uma metanálise recente, em mulheres acima dos 47 anos, mostrou um risco relativo duas vezes maior para DCV quando comparou mulheres com e sem SOP (De Groot *et al.*, 2011). No entanto, esse estudo apresentou várias limitações, como heterogeneidade na definição da SOP e também a inclusão de estudos com vieses de delineamento.

Em mulheres com SOP em idade reprodutiva, encontramos poucos trabalhos que aplicaram o ERF e avaliaram a ocorrência de evento cardiovascular (Christian *et al.*, 2003; Iftikhar *et al.*, 2012 e Mani *et al.*, 2013), os quais não observaram diferença no Risco de Framingham e evento cardiovascular em mulheres com e sem SOP.

Como a expectativa de vida das mulheres atualmente é superior a dos homens (DATASUS, 2010), no futuro teremos maior prevalência de doenças cardiovasculares em mulheres, ressaltando a importância de conhecermos a realidade das DCV em mulheres com SOP.

A alta prevalência de fatores de risco cardiovascular em mulheres jovens com SOP salienta a relevância desta condição, e a necessidade de estudos para confirmar o aumento da morbimortalidade por doença cardiovascular. A dissociação entre fatores de risco cardiovascular aumentado e a confirmação de evento cardiovascular com mulheres com SOP permanece a ser elucidada.



Objetivo

Avaliar o risco de Framingham e a prevalência de evento cardiovascular em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).



Pacientes e Método

Pacientes

O estudo foi realizado respeitando as normas éticas estabelecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sendo aprovado em 07/12/2009 sob o número de protocolo 3417-2009.

Foram avaliados os dados clínicos, bioquímicos e ultrassonográficos por meio dos prontuários médicos das pacientes com e sem SOP acompanhadas nos ambulatórios de Ginecologia Endócrina, Esterilidade e Ginecologia Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HC-FMB) no período de 1997-2010.

Foram incluídas as pacientes com idade compreendida entre 18 - 40 anos e que apresentavam menarca há pelo menos dois anos.

O grupo SOP foi constituído por mulheres, que após a revisão dos prontuários médicos, preenchiam pelo menos dois dos seguintes critérios estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam (*Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004*) para o diagnóstico de SOP: oligoanovulação (amenorreia e/ou oligomenorréia); hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e morfologia ovariana policística à ultrassonografia, excluindo-se as outras etiologias que cursam com anovulação crônica e/ou hiperandrogenismo. Não foram incluídas as pacientes portadoras de outras doenças que cursavam com oligoanovulação e/ou hiperandrogenismo (hiperprolactinemia, distúrbios da tireóide, hiperplasia adrenal congênita de início tardio, Síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios de origem adrenal ou ovariana), e as que apresentavam manifestações clínicas de

doença cardiovascular. Também não foram incluídas aquelas que estavam em uso de medicações com ação no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano nos últimos três meses da realização da primeira consulta. O uso prévio de medicações como anti-hipertensivos, drogas hipoglicemiantes e o uso de contraceptivos hormonais não foi levado em consideração para a análise dos resultados.

O grupo não SOP foi constituído por mulheres que apresentavam ciclos menstruais regulares, sem hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, e com ovários morfologicamente normais ao ultra-som, excluindo-se a presença de qualquer endocrinopatia associada.

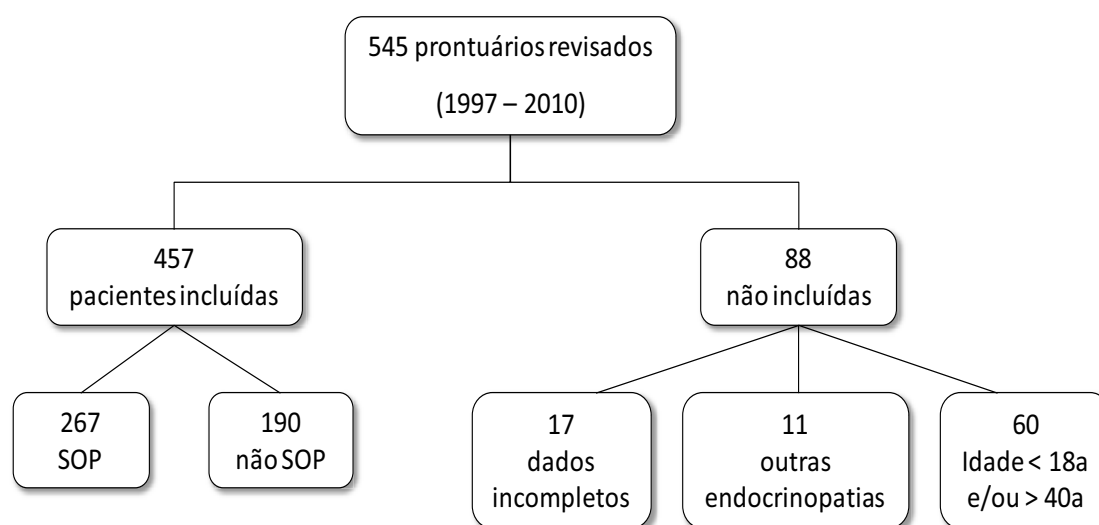


Figura 1: Fluxograma das mulheres incluídas no estudo

Método

Foi desenvolvido um protocolo de estudo retrospectivo, observacional, comparativo, incluindo a casuística de um único centro.

Para a análise dos resultados, os dados clínicos, bioquímicos e ultrassonográficos dos prontuários médicos da primeira consulta foram considerados.

O hirsutismo foi avaliado pelo Índice de Ferriman-Gallwey modificado (IFG) (Hatch *et al.*, 1981). A paciente foi considerada hirsuta quando o somatório das nove áreas do corpo foi maior ou igual a oito.

Foi considerado hiperandrogenemia quando os valores de testosterona total em pelo menos duas ocasiões foram superiores a 80 ng/dL. O método utilizado para determinar a testosterona total no período do estudo foi a quimioluminescência no equipamento *Immulite 2000*.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela razão peso e estatura ao quadrado. Para o diagnóstico da obesidade, foi utilizado o critério do *World Health Organization* (WHO, 1997), que considera como peso adequado quando IMC entre 18-24,9, pré-obeso IMC entre 25-29,9, e obeso IMC maior ou igual a 30 kg/m².

A circunferência da cintura (CC) foi considerada no ponto médio entre o rebordo costal e crista ilíaca (Lean *et al.*, 1995, World Health Organization, 2000-WHO, 2000), e foi considerada alterada quando maior ou igual a 88 cm (NCEP-ATP III, 2002).

Considerou-se hipertensão arterial sistêmica quando a pressão arterial sistólica (PAS) foi maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, ou então, em pacientes previamente hipertensas em uso de anti-hipertensivos, segundo a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010).

A glicemia foi determinada neste período pelo método colorimétrico da glicose-oxidase no equipamento *Vitrus* pelo método de química seca, recomendando o jejum de 12 horas.

O TTGO foi realizado com 75 gramas de glicose anidra, sem restrição calórica, por via oral, dissolvida em 300 mL de água, entre oito e nove horas da manhã, após jejum noturno de 12 horas. O líquido foi ingerido em um tempo máximo de cinco minutos. Amostras de sangue para dosagem de glicemia e insulinemia foram obtidas imediatamente, antes e após 30, 60, 90 e 120 minutos de ingestão de glicose por via oral.

Para o diagnóstico de glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose e *Diabetes mellitus*, foram utilizados os critérios recomendados pela *American Diabetes Association* (*American Diabetes Association* - ADA, 2008) e pelo *World Health Organization* (*World Health Organization* - WHO, 1985). Segundo a ADA, o diagnóstico de DM foi realizado quando os valores de glicemia de jejum foram maiores ou iguais a 126mg/dl em duas amostras. Considerou-se como glicemia de jejum alterada, quando os valores de glicemia de jejum se situaram entre 100 e 125mg/dL. De acordo com a WHO, a IG foi diagnosticada quando os valores de glicemia após 120 minutos da ingestão de glicose, foram

maiores ou iguais a 140mg/dL e menores que 200mg/dL, e o *Diabetes mellitus* quando estes valores foram superiores ou iguais a 200mg/dL.

Para a avaliação da insulinemia foi utilizado o método de quimioluminescência no aparelho *Immulite* 2000 com valores expressos em $\mu\text{IU/mL}$. Considerou-se RI quando a insulinemia basal foi superior a 12 $\mu\text{IU/mL}$ (Carmina & Lobo, 2004). Para avaliação da RI, também foi utilizado o HOMA-IR (*Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance*) calculado por meio do modelo matemático descrito por Matthews *et al.*, 1985, utilizando as medidas de glicemia e insulina de jejum, considerando-se RI quando HOMA-IR maior do que 2,71 de acordo com a distribuição de valores para a população brasileira normal (Gelonezi *et al.*, 2006), e pelo ISI (*Insulin Sensitivity Index*) obtido pela fórmula expressa por 10000/ raiz quadrada do produto da glicemia e insulina de jejum multiplicado pelo produto das médias da glicemia e insulina nos tempos 0, 30, 60, 90, e 120 minutos adotando-se como RI ISI < 4,75 (Matsuda & De Fronzo, 1999).

A avaliação do perfil lipídico consistiu nas dosagens de HDL-C, LDL-C, colesterol total e triglicerídeos obtidas dos prontuários para o estudo, que foram realizadas por meio do método de química seca, no equipamento *Vitrus*, modelo 950, da marca *Jonhson & Jonhson*® com valores de referência em mg/dL, adotando-se os parâmetros da IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007): colesterol total desejável menor que 200 mg/dL; HDL-colesterol maior que 50 mg/dL; LDL-colesterol menor que 130 mg/dL e triglicerídeos menor que 150

mg/dL. A dislipidemia foi considerada quando ocorreu a presença de uma ou mais alterações do perfil lipídico.

O critério ultrassonográfico considerou as definições estabelecidas pelo Consenso de Rotterdam: presença de 12 ou mais folículos na periferia do ovário com diâmetro médio entre 2-9 mm, e/ou aumento do volume ovariano ($\geq 10\text{cm}^3$) em pelo menos um dos ovários (*Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004*).

Avaliação do Escore de Risco de Framingham:

Para avaliar o risco de primeiro evento coronariano em dez anos, foi aplicado o ERF (Wilson *et al.*, 1998) de acordo com as recomendações do NCEP-ATPIII, 2002 que considera os seguintes parâmetros: idade (20-79 anos), tabagismo, pressão arterial, colesterol total, HDL-C, glicemia e/ou teste de tolerância à glicose oral (TTGO).

De acordo com o risco de evento coronariano, as pacientes foram classificadas em alto risco, risco intermediário e baixo risco. As pacientes diabéticas foram consideradas de alto risco para doença coronariana. O escore foi obtido pelo somatório da pontuação de cada fator de risco, sendo que o escore ≤ 19 correspondeu a um risco menor que 10% de ocorrência de evento coronariano em dez anos (baixo risco), escore entre 20 a 22 correspondeu ao risco entre 10-20% (risco intermediário), e escore ≥ 23 , risco $\geq 20\%$ (alto risco) (ANEXO III).

Avaliação da ocorrência de evento cardiovascular:

Para as definições diagnósticas de cada entidade clínica, foram obedecidas as recomendações das I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Processos e Competências para a Formação em Cardiologia no Brasil (De Sousa *et al.*, 2011). Os eventos cardiovasculares foram classificados em evento cardiovascular maior: infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), tromboembolismo pulmonar (TEP) e óbito, e evento cardiovascular menor: angina e trombose venosa profunda (TVP). Para verificar a ocorrência de evento cardiovascular nas pacientes com e sem SOP, além das informações dos prontuários médicos durante o seguimento destas pacientes (1997-2010), utilizou-se o sistema de informática do registro hospitalar do HC-FMB associando os dados das pacientes atendidas nos ambulatórios de Ginecologia Endócrina, Esterilidade, Ginecologia Geral, Cardiologia, Neurologia Clínica e Cirúrgica, e Cirurgia Vascular, com os das enfermarias de Ginecologia, Clínica Médica, Neurologia Clínica e Cirúrgica, Cirurgia Vascular e Pronto-Socorro. Quando os dados dos prontuários das pacientes não estavam completos, foi realizada busca ativa pelo sistema telefônico hospitalar móvel ou fixo em diferentes ocasiões na residência ou Unidade Básica de Saúde.

Para verificar a ocorrência de óbitos na região (DRS-VI), foi utilizado também o sistema DATASUS/TABNET (DATASUS, 2010), sistema disponível de registro sistemático de dados de mortalidade e sobrevivência em mulheres de 15-39 anos no período de 2005-2010.

Cálculo do tamanho amostral:

O cálculo do tamanho amostral foi estimado levando-se em consideração o estudo de Iftikhar *et al*; 2013 na população de Minnessota (EUA), que observou 9,7% de evento cardiovascular em mulheres com SOP com idade entre 18-40 anos. Considerou-se a diferença de evento cardiovascular entre os grupos (SOP e não SOP) de 5% e poder estatístico de 80%. O número mínimo necessário de mulheres a serem incluídas em cada grupo foi de 267.

Análise estatística:

Os resultados com distribuição anormal foram apresentados em medianas e percentis (25 e 75), com exceção do colesterol total e do hormônio folículo estimulante (FSH), que foram apresentados em médias e desvio-padrão, pois estas variáveis apresentaram distribuição normal. As diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis ou teste *t* de Student. As variáveis categóricas foram apresentadas em proporções. O teste do qui-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para verificar a diferença entre proporções entre os grupos. As associações entre variáveis clínicas e risco de evento cardiovascular foram analisadas por meio do modelo de regressão logística multivariada. $P < 0,05$ foi considerado como de limite de significância estatístico. Foi utilizado o “software” SAS for Windows versão 9.3.



Resultados

Foram identificadas 267 mulheres com SOP e 190 sem SOP. Dentre as pacientes com SOP, 102 apresentaram o fenótipo A e 142 o B, resultando em 91,4% (244/267) das pacientes com o fenótipo clássico da SOP. O fenótipo C, também denominado de fenótipo ovulatório, foi observado em sete pacientes, e o fenótipo D em 16 mulheres.

A tabela 1 mostra as características clínicas e ultrassonográficas das mulheres com SOP e sem SOP seguidas de um a 13 anos no período de 1997-2010. A mediana da idade das mulheres quando do diagnóstico de SOP foi de 25 anos e de 29,5 anos para as não SOP ($p < 0,0001$). As pacientes com SOP apresentaram significativamente, maiores valores de IMC ($p = 0,0078$), CC ($p = 0,0049$), pressão arterial sistólica ($p = 0,0002$), pressão arterial diastólica ($p = 0,0371$), IFG ($p < 0,0001$) e volume ovariano ($p < 0,0001$) do que o grupo não SOP.

Tabela 1 – Variáveis clínicas e ultrassonográficas das mulheres com e sem SOP.

	SOP (n=267)		Não SOP (n=190)		valor de p*
	M	(P25-75)	M	(P25-75)	
idade (anos)	25,0	(21,0-29,0)	29,0	(25,0-34,0)	<0,0001
peso (kg)	81,7	(66,7-94,1)	72,9	(61,6-88,9)	0,0013
estatura (m)	1,59	(1,56-1,63)	1,58	(1,54-1,62)	0,1701
IMC (kg/m ²)	32,3	(26,7-36,5)	29,9	(24,5-34,7)	0,0078
CC (cm)	95,0	(82,0-104,0)	89,0	(77,5-101,0)	0,0049
IFG	11,0	(7,0-15,0)	3,0	(1,0-5,0)	<0,0001
OD (cm)	11,0	(7,9-16,0)	6,1	(3,6-8,6)	<0,0001
OE (cm)	10,7	(6,3-14,7)	5,6	(4,0-7,5)	<0,0001
PAS (mmHg)	120,0	(110,0-130,0)	110,0	(100,0-120,0)	0,0002
PAD (mmHg)	76,0	(70,0-80,0)	70,0	(70,0-80,0)	0,0371
nº gestações	0,0	(0,0-1,0)	2,0	(0,0-3,0)	<0,0001

Valores apresentados como mediana e intervalo interquartil

Legenda; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CC: circunferência da cintura; IFG: Índice de Ferriman e Galwey; OD: ovário direito; OE: ovário esquerdo,

* $p < 0,05$ - Teste de Kruskal-Wallis.

A tabela 2 apresenta as variáveis bioquímicas. As pacientes com SOP apresentaram significativamente maiores valores de testosterona total, glicemia de jejum ($p=0,0216$), níveis de triglicerídeos ($p=0,0021$), colesterol total ($p=0,0251$), HDL-C ($p=0,0015$) e insulinemia em jejum ($p=0,0016$) do que as não SOP.

Tabela 2 – Variáveis bioquímicas e cálculo da resistência à insulina (RI) nas mulheres com e sem SOP.

	SOP (n=267)		Não SOP (n=190)		valor de p*
	M (P25-75)		M (P25-75)		
testo T(ng/dL)	98,4	(69,6-127,0)	52,2	(34,6-63,7)	<0,0001
DHEA-S(μg/dL)	188,0	(130,0-250,0)	141,7	(87,5-194,0)	0,0002
LH (mUI/mL)	6,2	(3,9-9,7)	4,8	(2,5-7,8)	0,0018
FSH (mUI/mL)	5,1	± 1,81	5,4	± 2,70	0,4031
G ₀ (mg/dL)	90,0	(82,0-96,0)	87,0	(82,0-94,0)	0,0216
G ₁₂₀ (mg/dL)	106,0	(86,0-126,0)	106,0	(91,0-121,0)	0,7615
I ₀ (mUI/mL)	14,6	(7,6-25,8)	11,0	(7,0-17,8)	0,0016
I ₁₂₀ (mUI/mL)	91,3	(48,0-176,0)	52,3	(32,0-98,1)	<0,0001
HOMA-IR	3,22	(1,65-6,02)	2,51	(1,37-4,16)	0,0012
ISI	2,67	(1,38-6,00)	4,47	(2,45-6,71)	<0,0001
CT (mg/dL)	186,5	± 37,6	178,25	± 33,4	0,0251
Triglicerídeos (mg/dL)	110,0	(77,0-172,0)	97,0	(70,0-139,0)	0,0021
HDL-C (mg/dL)	45,0	(37,0-52,0)	40,5	(32,5-50,0)	0,0015
LDL-C (mg/dL)	112,3	(91,2-135,8)	122,7	(102,8-145,0)	0,0064

Valores apresentados como mediana e intervalo interquartil ou média e desvio-padrão.

Legenda: Testo T: testosterona total; DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante; G₀: glicemia em jejum; G₁₂₀: glicemia após sobrecarga com dextrosol; I₀: insulinemia de jejum; I₁₂₀: insulinemia no tempo 120; HOMA-IR: *Homa Homeostasis Insulin Resistance*; ISI: *Insulin Sensitivity Index*; CT: colesterol total; LDL-C: *low-density cholesterol*; HDL-C: *high-density cholesterol*; TG: triglicerídeos; * $p<0,05$ Teste de Kruskal-Wallis ou Teste *t* de Student

Os resultados apresentados na tabela 3 mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa quanto à prevalência de tabagismo entre os grupos. Nas mulheres com SOP, 60,7% (162/267) eram obesas, enquanto 49,5% das não SOP apresentaram IMC ≥ 30 Kg/m². As mulheres com SOP apresentaram significativamente maior prevalência de obesidade (p=0,017), CC (p=0,012), hipertensão arterial (p=0,047), RI pela insulinemia em jejum (p=0,002), HOMA-IR (p=0,007) e ISI (p=0,020), IG (p=0,027), DM 2 (p=0,007), CT (p=0,005) e TG (p=0,002) do que às não SOP.

Tabela 3 – Prevalência de fatores de risco cardiovascular identificados nas mulheres com e sem SOP.

	SOP (n=267)		Não SOP (n=190)		valor de p*
	n	%	n	%	
Tabagismo	54	21,6	35	21,7	0,990
Obesidade	162	60,7	94	49,5	0,017
CC > 88cm	169	64,5	98	51,5	0,012
Hipertensão arterial	58	22,0	27	14,3	0,047
I ₀ ≥ 12 mUI/ml	154	61,6	82	47,7	0,002
HOMA > 2,71	145	58,0	79	45,9	0,007
ISI < 4,75	174	69,6	91	52,9	0,020
IG	28	11,5	17	10,1	0,027
DM	19	7,2	3	1,62	0,007
CT ≥ 200 mg/dl	97	37,0	46	25,0	0,005
Trig ≥ 150 mg/dl	84	32,0	36	19,7	0,002
HDL-C < 50 mg/dl	175	67,0	130	72,2	0,247
LDL-C ≥ 130 mg/dl	83	32,1	70	39,3	0,123

Legenda: CC: circunferência da cintura; I₀: insulinemia de jejum; HOMA-IR: *Homa Homeostasis Insulin Resistance*; ISI: *Insulin Sensitivity Index*; IG: intolerância a glicose; DM: *diabetes mellitus*; CT: colesterol total; LDL-C: *low-density cholesterol*; HDL-C: *high-density cholesterol*; TG: triglicerídeos; * p<0,05 - teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher

Na tabela 4 é apresentado o resultado da análise de regressão logística multivariada utilizada para avaliar se a SOP influenciou na frequência dos fatores de risco cardiovascular. As variáveis: hipertensão arterial, DM 2, dislipidemia e RI foram ajustadas para idade e IMC, com exceção da obesidade e CC que foram controladas somente para a idade. Para avaliação da RI, as pacientes diabéticas foram excluídas.

A SOP não influenciou estatisticamente na ocorrência da obesidade, apesar do valor de p se encontrar muito próximo do nível de significância. Entretanto, a SOP foi associada ao aumento da CC ($p=0,014$), maior risco de hipertensão arterial ($p=0,004$), DM 2 ($p=0,001$), e RI pela insulinemia de jejum ($p=0,020$), HOMA-IR ($P=0,040$) e ISI ($p=0,087$). Não foi observado associação com dislipidemia ($p=0,456$).

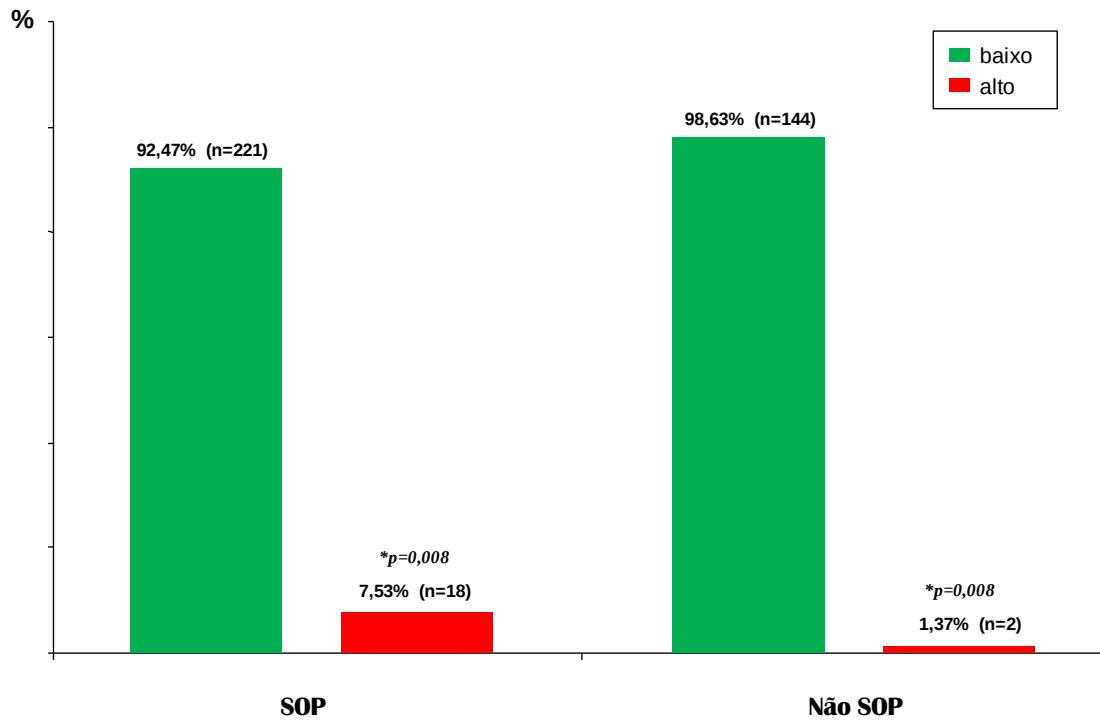
Tabela 4 – Análise de regressão logística multivariada para verificar a influência da SOP em cada um dos fatores de risco cardiovascular

	OR	IC	Valor p*
HAS	2,21	1,29 - 3,80	0,004
DM-2	8,57	2,36 - 31,1	0,001
Obesidade	1,47	0,99 - 2,28	0,054
CC > 88cm	1,65	1,10 - 2,47	0,014
Dislipidemia	1,25	0,70 - 2,23	0,456
$I_0 > 12 \text{mUI/ml}$	1,62	1,07 - 2,44	0,020
HOMA-IR > 2,71	1,54	1,02 - 2,32	0,040
ISI < 4,75	1,45	0,95 - 2,22	0,087

Legenda OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *Diabetes mellitus*; HA, DM e dislipidemia foram controlados pela idade e IMC; Obesidade e CC foram controladas pela idade; I_0 : insulinemia de jejum; HOMA-IR: *Homa Homeostasis Insulin Resistance*; ISI: *insulin Sensitivity Index*;

* $p < 0,05$.

O cálculo do Escore de Risco de Framingham é apresentado na figura 2. Foi verificado que o ERF alto foi mais prevalente no grupo SOP, quando comparado ao não SOP ($p=0,008$). O ERF baixo não mostrou diferença estatística entre os dois grupos, e nenhuma paciente com ou sem SOP apresentou ERF moderado.



Escore de Risco de Framingham em 10 anos

Figura 2 – Prevalência do Escore de Risco de Framingham baixo e alto nos grupos SOP e não SOP.

Teste *t* de Student ou * $p<0,05$ -Teste de exato de Fisher

Para avaliar o efeito independente da SOP na chance de se obter um ERF alto, foi aplicada a análise de regressão logística multivariada, introduzindo-se a variável SOP corrigida para o IMC no modelo. Foi observado um risco cinco vezes maior das pacientes com SOP apresentarem ERF alto (OR: 5,16 IC_{95%}: 1,16-22,96; $p=0,031$), em relação ao grupo não SOP.

Na tabela 5 observou-se a prevalência de eventos cardiovasculares em mulheres com e sem SOP. Não se verificou diferença estatística quanto à prevalência de eventos cardiovasculares, apesar de que no grupo de mulheres com SOP houve um caso de óbito por TEP. Nesta tabela podemos verificar que com a busca ativa foi possível localizar os dados sobre DCV de 94,7% das mulheres com SOP (253/267) e 85,3% das não SOP (162/190)

Tabela 5 – Prevalência de eventos cardiovasculares no grupo de mulheres com e sem SOP.

	SOP (253)		Não SOP (162)		valor p**
	n	%	n	%	
IAM	2	0,8	0	0,0	0,52
AVC	1	0,4	0	0,0	0,42
ICC	0	0,0	1	0,6	0,21
ANG	4	1,6	3	1,8	0,83
TEP	1	0,4	1	0,6	0,75
TVP	3	1,2	3	1,8	0,68
CV M	4 (1*)	2,0	2 (0*)	1,2	0,77
CV m	7	2,8	6	3,7	0,59

Legenda: IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ANG: angina pectoris; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: tromboembolismo venoso periférico; CV M: evento cardiovascular maior; CV m: evento cardiovascular menor.

* óbito

** p<0,05- teste exato de Fisher

Quando foi aplicada a análise de regressão logística multivariada para verificar a influência da SOP no risco de ocorrência de evento cardiovascular, no modelo corrigido por idade e IMC, não foi observado risco aumentado de qualquer evento cardiovascular para a faixa etária de 18 a 40 anos (OR:1,45; IC₉₅:0,48-4,48 p=0,508).

No intuito de verificar a importância de RI no desenvolvimento de evento cardiovascular, utilizou-se a análise de regressão logística multivariada ajustada para idade e IMC, excluindo-se as pacientes diabéticas (tabela 6), Verificou-se que a RI influenciou no desenvolvimento de evento cardiovascular em mulheres com SOP, resultado este não observado nas mulheres não SOP.

Tabela 6 – Análise de Regressão logística multivariada corrigida por idade e IMC, com exclusão de DM, com relação à influência da RI na ocorrência de evento cardiovascular.

	SOP			não SOP		
	OR	IC	valor p*	OR	IC	valor p*
I ₀ ≥ 12mui/ml	4,66	1,05 - 20,77	0,0433	3,93	0,39 - 40,00	0,2477
HOMA-IR >2,71	4,73	1,04 - 21,58	0,0448	1,27	0,18 - 8,92	0,8128
ISI <4,75	6,66	1,45 - 30,58	0,0148	0,53	0,082 - 3,44	0,5067

Legenda: I₀: insulinemia de jejum; HOMA-IR: *Homa Homeostasis Insulin Resistance*; ISI: *Insulin Sensitivity Index*; *p<0,05



Discussão

O presente estudo com mulheres com e sem SOP na faixa etária de 18 a 40 anos seguidas por um período de um a 13 anos, mostrou uma maior prevalência de obesidade, hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, intolerância à glicose e *Diabetes mellitus* do tipo 2 e uma chance cinco vezes maior de ERF alto na SOP do que às sem SOP, apesar de não observarmos uma diferença significativa na ocorrência de eventos cardiovasculares entre os dois grupos.

Este é o primeiro estudo brasileiro a avaliar o risco coronariano utilizando-se o ERF e a prevalência de evento cardiovascular em mulheres com SOP.

Nossos resultados mostram que apesar das pacientes com SOP serem mais jovens do que as sem SOP, elas apresentaram significativamente maior prevalência de fatores de risco cardiovascular confirmando os estudos prévios realizados em diferentes populações com SOP que avaliaram a obesidade geral e central (Casella *et al.*, 2008; Costa *et al.*, 2010), RI (Carmina & Lobo 2004; DeUgarte *et al.*, 2005; De Paula Martins *et al.*, 2006; Pontes *et al.*, 2012a), intolerância à glicose, *Diabetes mellitus* tipo 2 (Ehrmann *et al.*, 1999; Legro *et al.*, 1999; Moran *et al.*, 2010, Hudecova *et al.*, 2011; Pontes *et al.*, 2012 b), hipertensão arterial (Vrbikova *et al.*, 2003; Lo *et al.*, 2006 Azevedo *et al.*, 2011) e dislipidemia (Legro *et al.*, 2001; Wild *et al.*, 2011; Rocha *et al.*, 2011).

As pacientes com SOP apresentaram prevalência aumentada de dislipidemia. Esse resultado está em acordo com estudos prévios (Hahn *et al.*, 2005; Carmina *et al.*, 2006; Rocha *et al.*, 2011) e metanálise recente (Wild *et*

al., 2011). Interessantemente, porém, as pacientes sem SOP apresentaram maiores valores de LDL-C e menores de HDL-C. Nossos dados não permitem conclusão sobre as causas envolvidas nessas diferenças. No entanto, independentemente dessa conclusão, seria razoável destacar que os valores medianos de HDL-C estiveram abaixo de 50 mg/dL e os de LDL-C acima de 100 mg /dL mas abaixo de 130 mg/dL nas mulheres com e sem SOP. Além disso, a prevalência de HDL reduzido e de elevação do LDL-C, não apresentou diferença significativa entre os dois grupos, apesar das pacientes com SOP apresentarem maior obesidade e RI.

A maior parte das pacientes do nosso estudo apresentou o fenótipo clássico da SOP que cursa com hiperandrogenismo. É conhecido que nos fenótipos hiperandrogênicos, a RI e os marcadores de risco cardiovascular estão claramente alterados (Carmina *et al.*, 2005, Jovanovic *et al.*,2010).

Embora as pacientes com SOP apresentaram menor idade e maior IMC, ao verificarmos a influência da SOP nos fatores de risco cardiovascular, controlando-se estas variáveis por idade e IMC, observamos que a SOP influenciou na ocorrência de HAS, DM 2 e obesidade central.

A relação entre SOP e HAS ainda não está completamente esclarecida (Meyer *et al.*, 2005), porém aventase que a associação entre SOP e aumento dos níveis pressóricos, pode ocorrer devido a RI e à hiperinsulinemia compensatória (Kandaraki *et al.*,2009; Martins *et al.*,2009), que acarretam modificações da musculatura lisa vascular, alterando o transporte iônico, com aumento de íons cálcio no citoplasma celular e aumento da reatividade

vascular às substâncias vasoconstritoras (Martins *et al.*, 2009). Além disto, pode ocorrer aumento dos níveis de endotelinas e concentrações de aldosterona (Cascella *et al.*, 2006).

A associação de SOP com *Diabetes mellitus* está fortemente estabelecida na literatura (Ehrmann *et al.*, 1999; Legro *et al.*, 1999). Na SOP, a RI parece ser essencial no desenvolvimento da intolerância à glicose (Modan *et al.*, 1985; De Fronzo *et al.*, 1992) e é considerada como um importante defeito na patogênese do *Diabetes mellitus* não insulino dependente (NIDDM) (Kahn, 1994). Pacientes com SOP, resistentes à insulina mantêm os níveis de glicemia normais compensados pela hipersecreção da insulina (hiperinsulinemia), até que ocorra uma exaustão funcional das células beta do pâncreas (Saad *et al.*, 1991).

Nossos resultados sugerem que a SOP parece estar associada à ocorrência de obesidade, pois encontramos pela análise de regressão logística multivariada um valor estatístico muito próximo da significância ($p=0,054$), e influência na circunferência da cintura alterada ($p=0,014$). Estes resultados podem indicar o papel da SOP na obesidade central e geral. A obesidade é uma característica clínica comum em mulheres com SOP, ocorrendo em pelo menos 50% dos casos (Pasquali & Gambineri, 2006; Pontes *et al.*, 2012a) sendo que o aumento da circunferência da cintura é considerado um dos maiores fatores de risco para doença cardiovascular (Grundy *et al.*, 2005; Yusuf *et al.*, 2004).

O risco estimado cinco vezes maior de evento coronariano em dez anos observado em nosso estudo nas mulheres com SOP reflete mais uma vez o aumento de prevalência de fatores de risco cardiovascular. O instrumento utilizado para o cálculo do ERF em nosso estudo é aplicável à pacientes com idades de 20 a 34 anos. Apesar de termos incluído pacientes a partir dos 18 anos de idade, assumimos que esta diferença não influenciou nos resultados obtidos para essa variável. Tipicamente, o ERF resulta em valores baixos quando aplicado a pessoas jovens. No entanto, assume-se que o resultado do escore, apenas indica o risco do primeiro evento cardiovascular em cinco ou 10 anos. Isto é, em jovens, o ERF baixo não exclui o risco de evento cardiovascular futuro. Apesar dessas considerações, observamos no presente estudo, que as pacientes com SOP em idade reprodutiva apresentaram ERF maior do que as não SOP. É interessante ressaltar, que não observamos nenhum caso de ERF moderado, o que se deve ao fato da elevada prevalência de DM 2 nas pacientes com SOP (7,2% contra 1,62% nas sem SOP). Isto é, o diagnóstico de DM 2 já é suficiente para categorizar a paciente como ERF elevado.

A obesidade é considerada outro fator que predispõe a hipertensão e ao DM-2 (Grundy *et al.*, 2005). Portanto era de se esperar, que o ERF poderia ser influenciado pela obesidade e não pela doença SOP propriamente dita. Entretanto, esta análise foi corrigida para o IMC, e mostra que a SOP está associada à maior risco de doença coronariana independente da obesidade.

Como já foi dito anteriormente, o *diabetes mellitus* por si só, classifica as pacientes como de alto risco para evento coronariano, ou seja, com ERF alto. Este achado em relação ao ERF difere dos encontrados por Christian *et al.* (2003), e Iftikhar *et al.* (2012), que não evidenciaram diferenças no ERF quando compararam as mulheres com e sem SOP. No estudo de Christian *et al.* (2003), apesar das pacientes apresentarem idade entre 30-45 anos foi utilizado o algoritmo de Framingham clássico proposto por Wilson *et al.* (1998), que não considerava o *Diabetes mellitus* como fator agravante do ERF. No trabalho de Iftikhar *et al.* (2012) ao estudar mulheres americanas na faixa etária entre 18-40 anos, empregando-se os critérios do NCEP-ATP III, a ausência de diferença entre o ERF entre as mulheres com SOP e sem SOP pode ser devido ao fato destes autores não observarem diferença na prevalência de DM 2 no grupo SOP em comparação com as sem SOP.

O ERF utilizado no presente estudo apresenta limitações conhecidas (Conroy *et al.*, 2003): não é possível combinar mais de cinco variáveis o que pode subestimar o risco, estima melhor o risco absoluto a curto prazo (até dez anos), podendo desprezar o efeito a longo prazo dos fatores de risco, não leva em consideração a presença de fatores de risco modificáveis como a obesidade, sedentarismo e estresse. Apesar disto, o ERF foi revalidado e tem sido aplicado em populações do mundo todo, ao longo das últimas décadas (D'Agostino *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004).

Na análise dos nossos resultados não observamos diferença estatística quanto à presença de evento cardiovascular entre as pacientes com e sem

SOP. É possível que este fato se deva a faixa etária muito jovem das mulheres estudadas, e que provavelmente estes eventos irão ocorrer em décadas de vida mais tarde, como demonstrado no trabalho de Mani *et al.* (2013). O risco cinco vezes maior de ERF elevado encontrado nas pacientes do presente estudo, nos faz acreditar que essas mulheres nos próximos anos possam apresentar maior ocorrência de eventos cardiovasculares. É conhecido que o evento cardiovascular em mulheres ocorre raramente antes dos 50 anos, e que o avançar da idade apresenta efeito significativo na prevalência de evento cardiovascular (Scarborough *et al.*, 2010).

É interessante destacar que apesar de não ter ocorrido diferença estatística entre os eventos, ocorreram quatro casos de evento cardiovascular maior nas pacientes com SOP (dois casos de IAM, um de AVC e um de TEP com óbito), contra dois casos sem nenhum óbito nas mulheres sem SOP (um de ICC e outro de TEP). A ausência de diferença estatística na prevalência de eventos cardiovasculares entre mulheres com e sem SOP são compatíveis aos observados no estudo de coorte também retrospectivo de Ifthikar *et al.* (2012) em população americana na mesma faixa etária, em pacientes com sobrepeso (IMC=29,4). O estudo de coorte realizado por Mani *et al.* (2013) em população inglesa estratificada por idade, mostraram uma maior prevalência de infarto agudo do miocárdio e angina com diferença estatística em mulheres com SOP, sendo a maioria destes eventos observados a partir dos 65 anos de idade.

Apesar de não ter ocorrido diferença significativa na prevalência de eventos cardiovasculares nas pacientes com e sem SOP, nas mulheres com

SOP estes eventos (maiores e menores) foram influenciados pela presença de RI, o que não ocorreu nas mulheres sem SOP, reforçando o papel da RI no desenvolvimento das repercussões metabólicas da doença (Apridonidze *et al.*, 2005, Orio *et al.*, 2008).

Nosso estudo traz contribuições e é pioneiro em mostrar que a RI e a hiperinsulinemia nas mulheres com SOP influenciam na ocorrência de evento cardiovascular, uma vez que a RI e a hiperinsulinemia estão envolvidas no mecanismo fisiopatológico da SOP (Dunaif, 1997). Apesar do presente estudo ser retrospectivo, os resultados foram consistentes aos observados em metanálises recentes, que mostraram que a hiperinsulinemia e a RI avaliada pelo método de HOMA-IR, em indivíduos sem *diabetes mellitus*, foram associadas ao aumento de risco cardiovascular (Sarwar *et al.*; 2010; Gast *et al.*; 2012).

O presente trabalho trata-se de estudo retrospectivo e, portanto, com potencial falha de coleta de dados e menor peso de evidência. No entanto, os critérios de inclusão para o diagnóstico de SOP foram rigorosos. A abordagem das situações clínicas estudadas dificultam estudos prospectivos. Uma alternativa seria o envolvimento de múltiplos centros de estudo. Outro aspecto foi a definição do tamanho amostral. A maioria dos estudos sobre SOP incluem pacientes na peri ou pós menopausa, o que não é o nosso caso. Ainda assim, consideramos que o número de casos incluídos foi satisfatório, com resultados consistentes e relevantes. Idealmente, as pacientes dos grupos SOP e controle deveriam ser semelhantes quanto à idade e IMC. No entanto, tal pareamento

não foi possível, para que não se perdessem pacientes com SOP com os maiores IMC. Esse potencial viés foi contornado nas análises estatísticas, corrigindo-se as variáveis estudadas para a idade e IMC. Finalmente, o tempo de seguimento das pacientes foi variável, entre um e 13 anos. Um ano é um tempo curto nessa faixa etária, quando a incidência de eventos cardiovasculares é muito baixa. Ainda assim, nossos resultados permitiram conclusões importantes quanto ao risco cardiovascular nessas mulheres.

Embora o nosso estudo não tenha confirmado o aumento da morbimortalidade nas pacientes com SOP, acreditamos que a alta prevalência de fatores de risco cardiovascular (obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina, intolerância à glicose e *Diabetes mellitus* tipo 2) e ERF alto, justificaria a necessidade de que medidas preventivas como rastreamento dos fatores de risco, intervenções no estilo de vida com reeducação alimentar e atividade física regular, devam ser realizadas neste grupo de mulheres jovens com SOP. Estes achados concordam com as recomendações propostas pela *Androgen Excess Society* (AES) (Wild *et al.* 2010) em que mudanças do estilo de vida são necessárias para prevenção de DCV.

O presente estudo apresenta relevância ao se considerar estratégias de prevenção e tratamento a longo prazo em mulheres com SOP, enfatizando a necessidade do reconhecimento precoce dos fatores de risco cardiovascular. Estudos prospectivos em mulheres na peri e pós menopausa são necessários para confirmar a morbimortalidade neste grupo de mulheres com SOP.



Conclusões

O presente estudo mostrou que a Síndrome dos Ovários Policísticos está associada a maior risco de Framingham alto, em mulheres em idade reprodutiva.

No entanto, essa associação não correspondeu à maior ocorrência de eventos cardiovasculares, o que foi atribuído à baixa faixa etária desta população.

Estudos prospectivos no menacme, peri e pós menopausa em mulheres com SOP são necessários para estimar a real morbi-mortalidade neste grupo de mulheres.



Referências

Achard C, Thiers J. Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). Bull Acad Nati Med.1921;86:51-64.

American Diabetes Association. Standarts of medical care in diabetes-2008. Diabetes care. 2008;31 Supl 1: S12-54.

Anderson KM, Odell PM, Wison PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J. 1991;121:293-8.

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;90:1929-35.

Azevedo GD, Duarte JMBP, Souza MO, Costa e Silva TDN, Soares EMM, Maranhão TMO. Irregularidade do ciclo menstrual no menacme como marcador para fatores de risco cardiovasculares na pós-menopausa. Arq Brás Endocrinol Metab. 2006;50:876-83.

Azevedo MF, Costa EC, Oliveira AINO, Silva IBO, Marinho JCDB, Rodrigues JAM, et al. Níveis pressóricos elevados em mulheres com síndrome dos ovários policísticos:prevalência e fatores de risco associados. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011;33:31-6.

Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2003;80:252-4.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;80:2745-9.

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;91:456:88.

Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9:505-14.

Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Nery M, Marcondes JAM. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51:601-5.

Bucket WM, Bouzayen R, Watkin KL, Tuland T, Tan SL. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Human Reprod.* 2003;18:598-603.

Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:677-705.

Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50:113-6.

Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res.* 2003;11:1278-89.

Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;82: 661-5.

Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2545-9.

Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;88:57-8.

Cascella T, Palomba S, Tauchmanova L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4395-400.

Cascella T, Polomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23:153-9.

Cavalini LT, Leon ACMP. Sistemas de Informação em Saúde do Brasil: informações incompletas e estratégias de correção [Internet]. 2008 [19/01/2014]. Disponível em: www.sbis.org.br.

Chereau A. Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaries.Paris: Fortin Masson et Cie;1844.

Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary disease among diabetic women. *Diabetes Care* 2002;25(7):1142-8.

Christian RC, Dumestic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2562-8.

Cirilo PDR, Rosa FE, Ferraz MFM, Rainho CA, Pontes A, Rogatto SR. Genetic polymorphisms associated with steroids metabolism and insulin action in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2011;1:1-5.

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sana S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.

Costa EC, Soares EMF, Lemos TMAM, Maranhão TMO, Azevedo GD. Índices de obesidade Central e fatores de Risco Cardiovascular na Síndrome dos vários Policísticos. *Arq Bras Cardiol*.2010;94:633-8.

Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BG. Cardiometabolic risk in polycystic in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23:2352-8.

D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001;286:180-7.

Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Linstedt G, Crona N, Knutsson F, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long tean follow-up fousing on natural history and evenlating hormones. *Fertil Steril.* 1992;57:505-13.

DATASUS. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Brasília: DATASUS; 2010 [acessado em 01/08/2013]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/obtmmap.htm>.

Dawber TR, Meadors GF, Moore Jr FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1951;41:279-81.

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferriannini E. Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care.* 1992;15:318-68.

De Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SWM, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17:495-500.

De Paula Martins W, Santana LF, Nastri CO, Ferriani RA, Sá MFS, Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur Obst Gynecol Reprod Biol*. 2006;133:203-7.

De Sousa MR, Feitosa GS, de Paola AAV, Schneider JC, Feitosa-Filho GS, Nicolau JC, Ferreira JFM, et al./ SBC e CJTEC, Gláucia Cristina da Silva. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Processos e Competências para a Formação em Cardiologia no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96: 1-24.

DeUgarte CM, Bartollucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83:1454-60.

Dunaif A, Xia J, Book C, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96:801-10.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.

Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2002;8:221-30.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995; 16:322-53.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999; 22:141-6.

Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005;26:251-282.

Gabrielli L, Aquino EML. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012;10:96.

Gambineri A, Repaci A, Patton L, Grassi I, Pocognoli P, Cognigni GE, et al. Prominent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009. doi:10.1016/j.numecd.2009.01.007

Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *Plos One*. 2012;7:e 52036.

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72:219-20.

Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham: A Statement for Healthcare Professionals From the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1998;97(18);1876-87.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel KH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.

Gus I, Zielinsky P. As Cardiopatias no Brasil. In: Ferreira C, Póvoa R. *Cardiologia para o Clínico Geral*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1999. p.131-43.

Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadabeck B, Hermann BL, Mann K, Janssen OE. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res*. 2005;37:438-44.

Hayashida SAY, Halbe HW, Marcondes JAM, Nomando APC, Lopes CMC, Gonçalves MA, Dolce RB, Fonseca AM. Comparação entre diferentes índices de avaliação da sensibilidade à insulina na SOP. *Rev Ginecol Obstet.* 2004;15:69-77.

Haskell WL, Lee M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1423-34.

Hatch R. Hirsutism implications etiology and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.

Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Poromaa IS. Diabetes and impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome-a long term follow-up. *Hum Reprod.* 2011;26:1462-8.

Iftikhar S, Colazzo-Clavell ML, Roger VL, Sauver J, Brown Jr RD, Cha S, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med.* 2012;70:74-80.

Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA. Not All women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertil Steril.* 2010;94:826-32.

Kahn CR. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes.* 1994;43:1066-84.

Kandaraki, Christakou C, Diamanti-kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome...and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metab.*2009;53:227-37.

Kannel WB, D'Agostino Rb, Sullivan L, Wilson PWF. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J.* 2004;148:16-26.

Kougias P, Chai H, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries. *J Vasc Surg.*2005;41:691-8.

Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria revised including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2014 Jan 16. Epub ahead of print.

Lean ME, Hans TS, Van Leer EM, Seidell JC. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ.* 1995;311:1401-5.

Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:165-9.

Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111:607-13.

Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111:3481-8.

Liu J, HongYL, D'agostino RB, Wu ZS, Wang W, Sun JY, et al. Predictive value for Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese multi-provincial cohort study. *JAMA.* 2004;291:2591-9.

Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1357-63.

Mani H, Miles LJ, Davies MJ, Morris DH, Gray LJ, Bankart J, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:926-34.

Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:972-9.

Martins WP ,Soares GM,Vieira CS, Reis RM, Sá MFS, Ferriani RA. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. Ver Bras Ginecol Obstet.2009;31:111-6.

Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Diabetes Care.1999;22:1462-70.

Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Trecher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia. 1985;28:412-9.

Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4630-5.

Modan M, Halkin H, Shlomo A, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest. 1985;75:809-17.

Moran LJ, Cameron JD, Strauss BJ, Teede HJ. Vascular function in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2010;26:2192-9.

Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1113-32.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (ATP III): Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:143–421.

Orio JR, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F. The cardiovascular risk of Young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3696-701.

Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2008;60:39-51.

Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;103:1410-5.

Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1092:158-74.

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

Pontes AG, Rehme MFB, Martins AM, Micussi MT, Maranhão TM, Pimenta WPP et al. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with anthropometric and biochemical variables. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012 a;34:74-9.

Pontes AG, Rehme MFB, Micussi, MTABC, Maranhao TMO, Pimenta WPP, Carvalho LR, et al. A importância do teste de tolerância à glicose oral no diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes mellitus do tipo 2 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012 b;34:128-32

Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, Hayashida SA, Curi DD, da Fonseca ÂM, et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol.* 2011;10:814-9.

Rokitansky C. A manual of pathological anatomy. 2 ed. Philadelphia: Blanchard, Lea 1855. 246 (tr. by Edward Sieveking from original German edition of 1844).

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.

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.

Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two step model for development of non insulin dependent diabetes. *Am J Med.* 1991; 90:229:35.

Sabuncu T, Vural H, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem.* 2001;34:407-13.

Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of cardiovascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22.

Scarborough P, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Smolina K, Mitchell C, Rayner M. Coronary heart disease statistics 2010 edition. London: British Heart Foundation; 2010.

Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dhalgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of post-menopausal age: a 21-year controlled follow-up study. 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3794-803.

Shaw LJ, Merz NB, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event –free survival: results from the National Institutes of Health- National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsered Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Metab.* 2008;93:1276-84.

Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, Lemos TM, Maranhão TM. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89:649-55.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Supl 1:1-19.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão: conceituação, epidemiologia e prevenção primária. *Rev Bras Hipertens.* 2010;17:7-10.

Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stamper MJ, Willett WC. Menstrual cycle irregularity and risk for the future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2013-7.

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29:181-91.

Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke*. 2006;37:1023-32.

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

Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreux MY, Edmundowicz DA, Guzinsk DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5454-61.

Teo KK, Ôunpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: case-control study. *Lancet*. 2006;368:647-58.

Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2011;17:1-20.

Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2740:46.

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

Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038-49.

Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95:1073-9.

Wild SH, Pierpoint T, Mckeigue PM, Jacobs HS. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol.* 2000;52:595-600.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.

World Health Organization. Diabetes mellitus: Report of WHO study group Geneva: WHO; 1985. Technical Report Series, No.727.

World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 1997.

World Health organization- WHO. Obesity:preventing and managing the global epidemic:Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization , 2000. Technical Report Series,894.

World Health Organization. Cardiovascular disease: prevention and control [Internet]. Geneva: WHO; 2008 [acesso em 24/04/2013] disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en>.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factor associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case control study. Lancet. 2004;363: 937-52.

Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, editors. Polycystic ovary syndrome. Cambridge: Blackwell Scientific; 1992.p.377-84.



Anexos

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

	Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br		 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 07 de dezembro de 2.009

OF. 480/2009-CEP

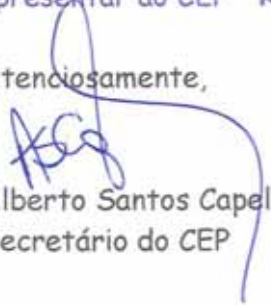
Ilustríssima Senhora
Prof^ª. Dr^ª. Anaglória Pontes
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr^ª Anaglória,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3417-2009) "**Avaliação do Escore de Risco de Framingham (ERF) e ocorrência de desfechos cardiovasculares em pacientes com Síndrome dos Ovários Policístico (SOP)**", a ser conduzido por Ana Gabriela Pontes Santos, orientada pela Prof^ª. Dr^ª. Anaglória Pontes, Co-orientada pela Prof^ª. Tit. Beatriz Bojikian Matsubara, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 07 de dezembro de 2.009.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo II- Protocolo clínico de avaliação de prontuários

Identificação SOP/ não SOP								RGHC-FMB:					
Nome:										Idade:			
Peso:	Estatura:	PA:	Cintura:	Quadril	Gesta	Para	Aborto						
Menarca: _____ Ciclos menstruais: Regulares ☐ Oligo ☐ Amenorréia ☐													
IFG										Clitóris	Long	Trans	

Antec Pessoal: Acantosis	Acne	DM:	HAS			
Antec Familiar: DM familiar	HAS	IAM	Trombose	AVC	Ca	mama

Ultrassonografia: Útero _____ OD _____ OE _____ Endométrio _____

EXAME COMPLEMENTARES:

Exame	Data	Resultado	Exame	Data	Resultado
Testo total			FA		
SDHEA			GamaGT		
SHBG			BT		
Proteína C reativa			BI		
17OHP basal			BD		
17OHP pós ACTH			TGO		
Cortisol basal			TGP		
Cortisol pós dexta			Colest total		
LH			LDL		
FSH			HDL		
PRL			Triglicerídeos		
TSH			Uréia		
T4 livre			creatinina		
Anti-TPO			ácido úrico		
Anti-TIG			Microalbuminúria		
			Hb glicosilada		

Data:

	0	30	60	90	120
Glicemia					
Insulina					

Anexo III- Escore de Risco de Framingham (ERF) para mulheres

Idade	pontos	Colesterol	Total	Pontos				
20-34	-7	mg/dL	Idades	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
35-39	-3	<160		0	0	0	0	0
30-44	0	160-199		4	3	2	1	1
45-49	3	200-239		8	6	4	2	1
50-54	6	240-279		11	8	5	3	2
55-59	8	>=280		13	10	7	4	2
60-64	10	Tabagismo						
65-69	12		Idades	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
70-74	14	Não		0	0	0	0	0
75-79	16	Fumante		9	7	4	2	1
HDL	pontos	PA	sistólica	Pontos				
mg/dL			mmHg	Não	Tratada	Tratada		
			<120	0				0
>=60	-1		120-199	1				3
50-59	0		130-139	2				4
40-49	1		140-159	3				5
<40	2		>=160	4				6

Escore total:.....

Total de pontos mulheres	Risco absoluto DAC em 10 anos
<9	<1%
9	1%
10	1%
11	1%
12	1%
13	2%
14	2%
15	3%
16	4%
17	5%
18	6%
19	8%
20	11%
21	14%
22	17%
23	22%
24	24%
>=25	>=30%