MARCELO AFONSO GONÇALVES

Ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria
no estudo do volume, da espessura do estroma
e da vascularização dos ovários
na síndrome dos ovários policísticos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Hans Wolfgang Halbe

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gonçalves, Marcelo Afonso

Ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria no estudo do volume, da espessura do estroma e da vascularização dos ovários na síndrome dos ovários policísticos / Marcelo Afonso Gonçalves. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Hans Wolfgang Halbe.

Descritores: 1.Síndrome do ovário policístico/diagnóstico 2.Ultra-sonografia Doppler 3.Tamanho do órgão 4.Ovário/anatomia & histologia 5.Fluxo sanguíneo regional

USP/FM/SBD-256/07

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

aos meus pais, **Nelson e Idília**, alicerces de nossa família, pelo exemplo de vida, simplicidade, esforço, amor e dedicação que foram fundamentais para minha formação pessoal e profissional;

à minha querida esposa, **Laura**, companheira de todas minhas vivências, por seu amor, auxílio, paciência, compreensão, dedicação e cumplicidade que me deram enorme alento;

às minhas filhas, **Adriana e Beatriz**, minhas vidas, cujo amor eterno e amizade incondicional me impulsionaram neste caminho;

aos meus irmãos **Celso, Renato e Nelson**, amigos e incentivadores vibrantes de toda hora;

aos meus sobrinhos **Renata, Victor, Isabela, Ciro, Bárbara, Gustavo, André, Marcela, Gabriela, Lucas e os que ainda estão por vir**, que me encham de alegria.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Hans Wolfgang Halbe**, pelo entusiasmo, compreensão, capacidade de síntese, criatividade científica, vivência, amizade, profissionalismo e exemplo de vida acadêmica, sempre à frente de nosso tempo.

Ao **Prof. Dr. Edmund Chada Baracat**, pelo apoio à pesquisa, brilhantismo, liderança e simplicidade exemplar.

À **Profa. Dra. Ângela Maggio da Fonseca**, pela reconhecida dedicação, acompanhamento e interesse pessoal, prática habitual com todos os pós-graduandos.

Ao **Prof. Dr. Ayrton Roberto Pastore**, incansável colaborador, incentivador e orientador, cujo apoio nunca me foi negado.

Ao **Prof. Dr. Raimundo Soares de Azevedo Neto**, cujo conhecimento estatístico transmitido muito me orientou e auxiliou.

Ao **Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes** e à **Dra. Sylvia Asaka Yamashita Hayashida**, sempre solícitos para a colaboração e elucidação de dúvidas.

À **Dra. Ceci Mendes Carvalho Lopes** e à **Dra. Clíce Aparecida Celestino**, pela convivência diária, suporte emocional, promoção do ensino e apoio à minha pesquisa.

Ao **Dr. Luis Carlos Sakamoto**, amigo pessoal e grande incentivador de minha iniciação científica.

Aos sócios e amigos, **Dr. Walter Oda** , **Dra. Renata Vieira de Carvalho Isaac**, **Dra. Lígia Yuri Sumida** e **Dra. Elaine Di Célio**, pela paciência e compreensão nos horários de trabalho que permitiram a realização desta tese.

Ao amigo **Dr. Rubens Brocco Dolce**, cujo companheirismo, alegria e dedicação amenizaram minha caminhada pela pós-graduação.

Aos inestimáveis amigos e parceiros, **Dr. Luiz Fernando Pereira Leite** e **Dra. Helena Aparecida de Almeida Junqueira**, pelo carinho, cumplicidade, paciência e compreensão durante esta jornada.

Aos meus sogros **Décio** e **Mary**, e aos meus cunhados **Oscar** e **Cristina**, **Roberto** e **Eliana**, companheiros e incentivadores de meu trabalho.

Às minhas cunhadas **Lígia**, **Andréa** e **Rose**, por fazerem meus irmãos felizes.

- Irmãos são amigos que Deus coloca em nossas vidas; amigos são irmãos que nós colocamos -

(desconhecido)

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	xii
Lista de símbolos.....	xiv
Lista de tabelas	xv
Lista de figuras	xvi
Lista de gráficos	xvii
Resumo	xviii
<i>Summary</i>	xx
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia	2
1.2 Conceito	5
1.3 Diagnóstico	9
1.3.1 Gonadotrofinas.....	10
1.3.2 Hiperandrogenismo.....	11
1.3.3 Resistência à insulina	13
1.3.4 Fenótipos.....	17
1.3.5 Ultra-sonografia	19
1.3.6 Dopplervelocimetria	22
2 OBJETIVOS.....	31
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
3.1 Casuística	34
3.1.1 Critérios de inclusão	34
3.2 Método	36
3.3 Adesão ao estudo	41
3.4 Método estatístico	41
4 RESULTADOS.....	44
4.1 Volume dos ovários	47
4.2 Espessura do estroma ovariano.....	49
4.3 Índice de resistência das artérias uterinas	51
4.4 Índice de pulsatilidade das artérias uterinas	53
4.5 Índice de resistência das artérias ovarianas	55
4.6 Índice de pulsatilidade das artérias ovarianas.....	57
4.7 Índice de resistência dos vasos do estroma ovariano.....	59
4.8 Índice de pulsatilidade dos vasos do estroma ovariano	61
5 DISCUSSÃO	63
6 CONCLUSÕES	72
7 ANEXOS	74
8 REFERÊNCIAS	93

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

a	artéria
Ao	androstenediona
Art.....	artéria
D	direita
E	esquerda
E2	estradiol – 17 beta
Esp.....	espessura
<i>et al.</i>	e outros
F	estatística de Fisher
FSH.....	hormônio folículo-estimulante
GN	Grupo Normal
GSOP.....	Grupo SOP
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corpórea
IP	índice de pulsatilidade
IR.....	índice de resistência
LH.....	hormônio luteinizante
MLG	Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas
Nº	número
17-OH.....	17-hidroxiprogesterona
p	probabilidade
PA.....	pressão arterial
RG	registro
S-DHEA	sulfato de dehidroepiandrosterona

SOP.....síndrome dos ovários policísticos
T4tetraiodotironina
Testotestosterona
TSHhormônio tireoestimulante
USTVultra-sonografia transvaginal
Vol.....volume

LISTA DE SÍMBOLOS

---		dado faltante
%		porcentagem
<		menor
=		igual
>		maior
°		grau
μ		micro
cm		centímetro
cm/s		centímetro por segundo
cm ³		centímetro cúbico
g		grama
Hz		Hertz
Kg		quilograma
m/s		metro por segundo
MHz		megahertz
ml		mililitro
mm		milímetro
mmHg		milímetro de mercúrio
mUI/l		miliunidade internacional por litro
pg/ml		picogramas por milímetro
x		versus

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação das médias das idades e dos IMCs de ambos os grupos.....	45
Tabela 2 - Volumes médios dos ovários de ambos os grupos	48
Tabela 3 - Espessuras médias dos estromas ovarianos de ambos os grupos	50
Tabela 4 - Índices médios de resistência (corrigidos para a idade e o IMC) das artérias uterinas nos dois lados e de ambos os grupos.....	52
Tabela 5 - Índices médios de pulsatilidade (corrigidos para a idade e o IMC) das artérias uterinas nos dois lados e de ambos os grupos.....	54
Tabela 6 - Índices médios de resistência (corrigidos para a idade e o IMC) das artérias ovarianas nos dois lados e de ambos os grupos.....	56
Tabela 7 - Índices médios de pulsatilidade (corrigidos para a idade e o IMC) das artérias ovarianas nos dois lados e de ambos os grupos.....	58
Tabela 8 - Índices médios de resistência (corrigidos para a idade e o IMC) dos vasos do estroma ovariano nos dois lados e de ambos os grupos	60
Tabela 9 - Índices médios de pulsatilidade (corrigidos para a idade e o IMC) dos vasos do estroma ovariano nos dois lados e de ambos os grupos.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ovário multifolicular	20
Figura 2 -	Ovário policístico.....	20
Figura 3 -	Doppler de vasos do estroma ovariano.....	26
Figura 4 -	Doppler de vasos com gráfico de onda do estroma ovariano	27
Figura 5 -	Gráfico típico de uma onda da artéria uterina	27
Figura 6 -	Espessura do estroma ovariano.....	40
Figura 7 -	Anatomia das artérias dos órgãos genitais internos.....	69

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Volumes médios dos ovários de ambos os grupos	48
Gráfico 2 - Espessuras médias dos estromas ovarianos de ambos os grupos	50
Gráfico 3 - Índices médios de resistência das artérias uterinas de ambos os grupos.....	52
Gráfico 4 - Índices médios de pulsatilidade das artérias uterinas de ambos os grupos.....	54
Gráfico 5 - Índices médios de resistência das artérias ovarianas de ambos os grupos.....	56
Gráfico 6 - Índices médios de pulsatilidade das artérias ovarianas de ambos os grupos.....	58
Gráfico 7 - Índices médios de resistência dos vasos do estroma ovariano de ambos os grupos.....	60
Gráfico 8 - Índices médios de pulsatilidade dos vasos do estroma ovariano de ambos os grupos.....	62

RESUMO

Gonçalves MA. *Ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria no estudo do volume, da espessura do estroma e da vascularização dos ovários na síndrome dos ovários policísticos*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 115p.

INTRODUÇÃO - A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das mais controversas entidades da endocrinologia ginecológica. Após o simpósio de Rotterdam, em 2003, ficou evidente a importância da morfologia ovariana para o diagnóstico e para a composição dos fenótipos. A ultra-sonografia transvaginal com dopplervelocimetria pode ajudar a analisar as variáveis implicadas na vascularização e a monitorar os ovários. **OBJETIVO** - Avaliar o volume, a espessura do estroma e a vascularização dos ovários de mulheres com SOP. **MÉTODO** - Estudo prospectivo com cinquenta mulheres que foram divididas em dois grupos (grupo SOP: n=30 e grupo Normal: n=20) e submetidas à ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria, entre o terceiro e sexto dias do ciclo menstrual, para a avaliação do volume e da espessura do estroma do ovário e dos índices de resistência (IR) e pulsatilidade (IP) nas artérias uterinas, artérias ovarianas e vasos do estroma. **RESULTADOS** - No grupo SOP, o volume ovariano e a espessura do estroma ovariano foram significativamente maiores. Também o IR e o IP das artérias uterinas e ovarianas foram significativamente maiores. Já o IR e o IP dos vasos do estroma foram significativamente menores no grupo SOP, em comparação com o grupo Normal. **CONCLUSÃO** - As mulheres com SOP, em relação às mulheres normais, têm aumento do volume e da espessura do estroma dos ovários. Também apresentam diminuição do fluxo ovariano; porém, com aumento da vascularização do estroma.

DESCRITORES: 1.Síndrome do ovário policístico/diagnóstico 2. Ultra-sonografia Doppler 3.Tamanho do órgão 4.Ovário/anatomia e histologia 5.Fluxo sanguíneo regional

SUMMARY

Gonçalves MA. *Transvaginal Ultrasound with Doppler Velocimetry to study stromal volume and thickness and vascularization of the ovaries in polycystic ovary syndrome* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 115p.

INTRODUCTION: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most controversial conditions in gynecological endocrinology. After the symposium in Rotterdam in 2003, the importance of ovary morphology has become evident for the diagnosis and the composition of phenotypes. Transvaginal ultrasound with Doppler velocimetry can help us analyze the variables implied in vascularization and monitor the ovaries of women with PCOS. **METHOD:** Prospective study with 50 women who were divided into 2 groups (PCOS group: n=30 and Normal group = 20), submitted to transvaginal ultrasound with doppler velocimetry between the third and sixth day of the monthly period to assess size and thickness of ovarian stroma and index of resistance (IR) and pulsatility (IP) of uterine arteries, ovarian arteries and stromal vessels. **RESULTS:** In the PCOS group, ovarian size and thickness of ovarian stroma were significantly greater. Uterine and ovarian arteries IR and IP were significantly higher. IR and IP of stromal vessels were significantly lower in the PCOS group relative to the Normal group. **CONCLUSION:** PCOS female patients compared to normal women have increase size and thickness of ovarian stroma. They also present reduced ovarian flow, but there is increased vascularization of the stroma.

DESCRIPTORS: 1) Polycystic ovary syndrome 2) Ultrasonography Doppler 3) Organ size 4) Ovary/anatomy & histology 5) Regional blood flow.

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Embora fosse descrita desde o final do século passado, a síndrome dos ovários policísticos passou a ser conhecida como entidade clínica definida somente a partir da publicação, em 1935, de Irving Stein e Michel Leventhal (Baracat, 1994). Eles descreveram a associação entre o aumento ovariano bilateral (com ovários de aspecto policístico), a amenorréia e o hirsutismo em sete mulheres adultas e obesas. Os ovários mostraram-se aumentados de volume, com cápsulas espessadas (esbranquiçadas) e múltiplos cistos de localização principalmente subcapsular, sendo o estroma denso e hipertrófico. Nessa ocasião, inferiu-se que deveria tratar-se de um defeito primário do ovário. A ressecção em cunha dos ovários promoveu a restauração dos ciclos menstruais em todas as pacientes, ocorrendo gestação em duas (Stein e

Leventhal, 1935). A partir de então, o epônimo de síndrome de Stein e Leventhal foi vinculado a essa entidade nosológica.

A grande variabilidade de achados clínicos, laboratoriais e histológicos associados à síndrome tornou difícil identificar uma característica específica da doença. Em 1962, Goldzieher e Green fizeram extensa revisão da literatura e ampliaram o espectro clínico da entidade, que passou então a ser denominada de síndrome dos ovários policísticos.

O estudo dessa síndrome justifica-se pela frequência com que ocorre, pelas repercussões no ciclo menstrual, na reprodução e na estética, bem como pela sua condição de fator de risco cardiovascular e outros estados mórbidos (Halbe, 2000; Goodarzi e Korenman, 2003).

Suas características clínicas e bioquímicas são variáveis. É a causa mais comum de anovulação e hirsutismo, podendo estar associada à resistência insulínica, motivo pelo qual constitui fator de risco cardiovascular (Halbe, 2000).

Poulson *et al.*, em 1988, descreveram alta prevalência (20-25%) de ovários policísticos ao exame ecográfico na população feminina, aumentando a descrença de que a ultra-sonografia poderia, isoladamente, permitir o diagnóstico dessa síndrome.

Dunaif *et al.*, em 1992, estimaram a prevalência da síndrome dos ovários policísticos completa, ou seja, hiperandrogenemia, anovulação crônica e ovários policísticos em cerca de 5 a 10%. No entanto, esses valores dependem da definição. Adotando-se uma definição estrita, baseada nas características endócrinas, obtém-se prevalência de 3% ao passo que, baseada nas características ultra-sonográficas, passa a ser 22% (Guzick *et al.*, 1994). Usando como critérios o hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e a anovulação, Diamanti-Kandarakis *et al.*, em 1999, encontraram prevalência de 5 a 10% das mulheres na menacme.

Alvarez-Blasco *et al.*, em 2006, relataram ser a prevalência de 6 a 8% em mulheres na menacme. Descreveram haver variações regionais ou relacionadas com o índice de massa corpórea na composição de tal resultado.

A síndrome dos ovários policísticos é um tópico que gera muita controvérsia quanto à sua definição. Com a introdução de novas técnicas de pesquisa, o que antes era um diagnóstico baseado em aspectos clínicos e anatômicos passou a incorporar critérios bioquímicos e ultra-sonográficos. Se, por um lado, esses avanços ampliaram as pesquisas, por outro lado dificultaram a obtenção de um consenso sobre o critério diagnóstico a ser utilizado.

1.2 CONCEITO

Existem ainda dúvidas a respeito dos critérios que devem ser utilizados para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. O diagnóstico é de natureza fisiopatológica e não etiológica. Essa ressalva se deve ao fato de haver pelo menos três fatores na sua etiopatogenia: hipotalâmico, deficiência enzimática e metabólica. O distúrbio ovariano é evidenciado por alterações da secreção gonadotrófica e pelo hiperandrogenismo, e se traduz por distúrbios menstruais, infertilidade e hirsutismo. O distúrbio metabólico é reconhecido pela resistência à insulina e hiperinsulinemia reativa, intolerância à glicose e dislipidemia, a última sendo marcada pelo aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) e triglicérides e diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) (Dunaif, 2006).

Em 1990, para uniformizar a literatura e as pesquisas sobre a síndrome, realizou-se um consenso em Bethesda pelos Institutos Nacionais de Saúde e o Instituto Nacional de Saúde da Criança e do Desenvolvimento Humano dos Estados Unidos da América do Norte. Baseado na definição de que a síndrome é consequência de um quadro de anovulação crônica hiperandrogênica, tal consenso estabeleceu dois

critérios diagnósticos definidos ou prováveis: anovulação crônica (disfunção menstrual) e excesso androgênico clínico (hiperandrogenismo) ou laboratorial (hiperandrogenemia), sem causa aparente, devendo-se descartar a presença de tumores virilizantes do ovário ou da supra-renal, hiperplasia adrenal congênita forma não clássica, síndrome de Cushing, disfunção tireoideana e hiperprolactinemia. O consenso também estabeleceu dois outros diagnósticos: ovários policísticos (presença de ovários policísticos no exame ecográfico, ausência de sintomas menstruais ou cosméticos, ausência de hiperandrogenismo laboratorial) e hirsutismo idiopático (excesso de crescimento de pêlos com distribuição androgênica e ausência de hiperandrogenismo laboratorial).

Em 2000, a Organização Mundial de Saúde, visando a adotar uma classificação para a infertilidade anovulatória, recomendou o uso da classificação adotada pela Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia desde 1995. De acordo com essa classificação, que se baseia nos níveis séricos de gonadotrofinas e de estrógenos, as pacientes podem ser distribuídas em três grupos principais. O grupo I é constituído de pacientes com baixos níveis de gonadotrofinas e ausência de atividade estrogênica, sugerindo uma origem central (hipotalâmico-hipofisário), como a anorexia nervosa. O grupo III é constituído por pacientes que

apresentam baixos níveis estrogênicos, mas altos níveis de gonadotrofinas, indicando que a anormalidade é provavelmente de origem ovariana, como na falência ovariana precoce. As mulheres dessas duas categorias apresentam a amenorréia com muito maior frequência do que a oligomenorréia. Entretanto, a grande maioria das pacientes que sofrem de anovulação crônica (cerca de 80% delas) apresentam gonadotrofinas e níveis estrogênicos dentro da normalidade, sendo classificadas como grupo II. A amenorréia é tão freqüente quanto a oligomenorréia nesse grupo, e representa cerca de 20 a 25% dos casais inférteis (Rowe *et al.*, 2000).

No Brasil, a oligomenorréia é conhecida por espaniomenorréia ou desvio menstrual para menos (Halbe, 2000). As menstruações são consideradas normais quando ovulatórias e aproximadamente mensais, com intervalos de 25 a 35 dias. A oligoovulação e a anovulação se traduzem por distúrbios menstruais que compreendem os desvios menstruais (oligomenorréia) e a amenorréia (The Rotterdam, 2004). A anovulação é a ausência habitual de ovulações por três meses consecutivos, enquanto a oligoovulação é a ocorrência de, no máximo, seis ciclos ovulatórios por ano (Halbe, 1982).

Em maio de 2003, os critérios de 1990 utilizados em Bethesda foram revistos em simpósio realizado em Rotterdam, dirigido pela Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia e pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. Novos critérios para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos foram adotados. Para confirmar o diagnóstico, dois dos três critérios seguintes devem estar presentes: evidências clínicas ou laboratoriais de hiperandrogenismo, anovulação crônica (oligo ou amenorréia) e presença de ovários policísticos mediante exame de ultra-sonografia (presença ao exame ecográfico de 12 ou mais folículos entre 2 e 9 mm de diâmetro médio ou volume ovariano de 10 cm ou mais; apenas um ovário é suficiente para o diagnóstico), permanecendo a necessidade de exclusão de outras etiologias (iatrogenia, forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita, tumores virilizantes, síndrome de Cushing, disfunção tireoideana e hiperprolactinemia).

Recomenda-se que todas as mulheres hiperandrogênicas sejam submetidas ao teste da cortrosina para excluir deficiências enzimáticas das supra-renais (Marcondes, 2006).

1.3 DIAGNÓSTICO

Quando se diagnostica a síndrome dos ovários policísticos, sabe-se apenas que há um distúrbio da fisiologia ovariana, muitas vezes associado à anovulação e à produção excessiva de andrógenos. Uma característica fisiopatológica básica da síndrome dos ovários policísticos é a atresia folicular. Os folículos ovarianos raramente se desenvolvem acima de 6 mm de diâmetro, impedindo o amadurecimento do folículo dominante (Hughesdon, 1982). O folículo atrésico torna-se um folículo androgênico, o qual apresenta baixa atividade de aromatase dificultando, assim, a conversão dos andrógenos em estrógenos (McNatty e Baird, 1978 e Polhemus, 1953).

A atresia folicular também se caracteriza por apoptose das células da granulosa e sua reposição por células da teca e fibroblastos, resultando em aumento do estroma ovariano que é responsivo ao LH, com conseqüente hipersecreção de andrógenos.

Folículos primários são encontrados em maior quantidade no estroma de mulheres com a síndrome dos ovários policísticos, provavelmente devido ao lento crescimento destes folículos em comparação com mulheres normais (Maciel *et al.*, 2004).

Um ciclo vicioso é então estabelecido e tem como resultado final disfunção ovulatória e hiperandrogenemia de origem ovariana.

1.3.1 Gonadotrofinas

Tipicamente, há aumento do hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) está normal ou baixo (Franks, 1995; Yen *et al.*, 1970). Para reforçar a importância do LH na etiologia dessa síndrome, demonstrou-se que o hiperandrogenismo é dependente de LH (Givens *et al.*, 1974). Entretanto, em 1976, Rebar *et al.* mostraram que apenas 10 de 14 pacientes com síndrome dos ovários policísticos apresentavam níveis séricos de LH maiores que as demais pacientes normais e, ao estudarem a resposta da secreção de LH e FSH após a administração de estrógenos e clomifeno, concluíram que a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal não é a causa, mas sim, representa um desarranjo funcional que é consequência da alteração do *feedback* do estrógeno.

O aumento do LH em relação ao FSH determinando índice LH:FSH elevado (maior que 2), é freqüentemente encontrado, mas, em virtude da natureza pulsátil da liberação das gonadotrofinas, uma amostra isolada de sangue pode não detectar um índice LH:FSH elevado.

A principal controvérsia relativa à secreção alterada de gonadotrofinas na patogênese da síndrome dos ovários policísticos relaciona-se com a questão de saber se a alteração é primária ou se reflete apenas uma modulação hipotalâmica-hipofisária pelos hormônios gonadais. Estudos têm demonstrado anormalidades na secreção de gonadotrofinas em pacientes adolescentes, portadoras da síndrome (Zumoff *et al.*, 1983) e com resultados indicando que uma anormalidade da secreção pulsátil de LH tem papel primário na sua etiopatogenia. Níveis elevados de LH são encontrados em aproximadamente 60% das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos e a relação LH:FSH elevada pode ser encontrada em até 95% das pacientes em amenorréia (Laven *et al.*, 2002). Embora não sejam consideradas essenciais para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos, as dosagens de LH e FSH são úteis também para afastar a insuficiência ovariana primária (The Rotterdam, 2004).

1.3.2 Hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo é considerado como elemento fundamental na síndrome dos ovários policísticos e é um dos seus critérios diagnósticos. Caracteriza-se clinicamente por hirsutismo, acne e alopecia androgenética e, bioquimicamente, pela concentração elevada de

andrógenos séricos como testosterona e/ou androstenediona. O hirsutismo é considerado uma expressão mais confiável de hiperandrogenismo do que a acne ou alopecia, embora tal hipótese ainda não esteja comprovada através de pesquisa específica (Azziz *et al.*, 2006).

O aumento da concentração intra-ovariana de andrógenos pode ser resultado de deficiências enzimáticas que comprometem a esteroidogênese ovariana (Rosenfield *et al.*, 1980). Os inibidores intra-ovarianos da ação do FSH podem ser responsáveis pela atividade deficiente da aromatase nas células da granulosa de pequenos folículos que permanecem em meio predominantemente androgênico, o que promove o prolongamento (ou falha) na maturação folicular e hiperandrogenismo ovariano. Não se demonstrou nenhuma evidência de mutação no gene da aromatase associada à síndrome dos ovários policísticos (Soderlund *et al.*, 2005).

Embora os níveis séricos de andrógenos (testosterona e/ou androstenediona) sejam geralmente elevados, o hiperandrogenismo também pode ocorrer devido à diminuição da SHBG, o que resulta no aumento da fração livre desses hormônios. Para o diagnóstico do hiperandrogenismo de origem ovariana, a concentração de testosterona

(principalmente a fração livre) parece ser a medida isolada mais sensível (Imani *et al.*, 2000).

1.3.3 Resistência à insulina

A síndrome dos ovários policísticos pode estar associada à resistência à insulina em mais de 50% das pacientes (Dunaif, 1999). O primeiro relato sobre uma possível associação entre a resistência à insulina e o hiperandrogenismo foi realizado por Achard e Thiers, em 1921, tendo recebido a denominação de diabete da mulher barbada (*diabète à femme de barbe*). Kahn *et al.*, em 1976, citaram a resistência insulínica associada à *acanthosis nígricans* como entidades relacionadas com a síndrome dos ovários policísticos. A síndrome ficou conhecida como síndrome *HAIR-AN* (hiperandrogenismo, resistência insulínica e *acanthosis nígricans*).

Contudo, foi somente na década de 80 do século passado que se demonstrou que pacientes obesas, portadoras da síndrome dos ovários policísticos, apresentavam redução da sensibilidade à insulina (Pasquali *et al.*, 1982), fato confirmado também em pacientes não obesas (Chang, 1983).

A resistência à insulina parece estar relacionada com a fosforilação excessiva do radical serina da subunidade beta do receptor de insulina (Li *et al.*, 2002). A hiperinsulinemia pode aumentar a concentração de andrógenos e, subsequente, a produção ovariana de modo indireto, através de ação hipofisária e aumentando a amplitude dos pulsos de LH (Unger *et al.*, 1991), ou de modo direto, atuando sinergicamente com o LH sobre a esteroidogênese ovariana, através da mesma fosforilação do radical serina que parece modular a atividade da enzima regulatória da biossíntese dos andrógenos: citocromo P450c17 (Zhang *et al.*, 1995 e Moghetti *et al.*, 1996). A hiperinsulinemia faz decrescer a síntese hepática de SHBG com elevação dos andrógenos livres. Porém, nem toda mulher portadora da síndrome dos ovários policísticos tem resistência à insulina (Azziz, 2002).

Diferentes índices de avaliação da sensibilidade à insulina na síndrome dos ovários policísticos podem ser utilizados. A relação glicemia / insulinemia de jejum menor que 4,5 e modelos matemáticos representados pelos índices HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) e QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) são os mais utilizados (Hayashida *et al.*, 2004).

Pelos critérios diagnósticos adotados em 2003, as pacientes com hiperinsulinemia não constituem um subgrupo distinto de pacientes com a síndrome dos ovários policísticos, mas há uma correlação entre a insulinemia com a síndrome metabólica ou, como vem sendo mais atualmente denominada, síndrome da resistência à insulina: hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo 2 e dislipidemia (Smith e Le Roith, 2004). Nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos, a prevalência da síndrome metabólica é de 33 a 43%, quase duas vezes maior que em mulheres da população em geral, ajustada para idade e índice de massa corpórea (Sam e Dunaif, 2003). A associação entre síndrome dos ovários policísticos e síndrome metabólica eleva em sete vezes o risco de doença cardiovascular, sendo que as alterações da função vascular prévia aos eventos são comprovadas através de métodos propedêuticos adequados (Apridonidze *et al.*, 2005; Vryonidou *et al.*, 2005).

O excesso de peso, a resistência à insulina ou a síndrome metabólica são condições associadas que impõem riscos à saúde a longo prazo para as mulheres com síndrome dos ovários policísticos, principalmente os riscos cardio e cerebrovascular, que se manifestam entre a sexta e a oitava década de vida. O padrão de obesidade na síndrome dos ovários policísticos é abdominal, podendo acumular-se no peritônio (gordura visceral) ou no subcutâneo (gordura troncular), e

apresenta maior correlação com a resistência à insulina do que a gordura da parte inferior: quadris e coxas (American Heart Association, 2005).

Em geral, as mulheres com síndrome dos ovários policísticos, independentemente do excesso de peso, apresentam aumento do perímetro da cintura e do tamanho dos adipócitos em comparação com mulheres normais, ajustadas para o IMC (Dunaif, 2006). O tecido adiposo visceral é responsável pela secreção de citocinas pró-inflamatórias que participam da gênese da resistência à insulina, como, por exemplo, a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), acarretando menor transdução do efeito da insulina e ativação seletiva da esteroidogênese, com aumento da produção de 17alfa-hidroxiprogesterona e androstenediona, representando o elo comum aos distúrbios ovariano e metabólico (Franks *et al.*, 2006; Wickenheisser *et al.*, 2005).

A observação da existência de casos familiares indica uma base genética para a síndrome dos ovários policísticos, sendo, possivelmente, a hiperandrogenemia a característica mais frequentemente herdada.

Inúmeros genes foram investigados na etiologia da síndrome dos ovários policísticos, em particular aqueles envolvidos na ação e secreção da insulina (INS VNTR), na obesidade (HSD11Beta1, H6PDH), na

regulação da energia (PPAR- γ), na inflamação crônica (TNF- α , IL-6) e aqueles codificadores das enzimas da biossíntese dos andrógenos: CYP11, CYP17, CYP21 (Unluturk *et al.*, 2007).

Franks *et al.* (2006) propõem que a síndrome dos ovários policísticos tem sua origem na vida fetal. Essa hipótese baseou-se em modelos de estudos com animais (macacos e ovelhas) que foram expostos a altas doses de andrógenos no período pré-natal e é confirmada por vários estudos clínicos. Sugere que a exposição em excesso de mulheres a andrógenos, em qualquer estágio do desenvolvimento fetal do ovário até o início da puberdade, proporciona o aparecimento de vários aspectos característicos da síndrome dos ovários policísticos, incluindo alterações da secreção de LH e resistência à insulina.

1.3.4 Fenótipos

Com base nos critérios de Rotterdam, é possível construir quatro fenótipos distintos, como abaixo indicado.

1. Anovulação/oligoovulação com menstruações irregulares (AO), hiperandrogenismo (HA) e ovários policísticos (OP), constituindo o fenótipo clássico da síndrome dos ovários

policísticos (fenótipo AO-HA-OP), evidenciado em 71,2% das mulheres.

2. Hiperandrogenismo e ovários policísticos (fenótipo HA-OP), em 18,4% das mulheres.
3. Anovulação/oligoovulação e ovários policísticos (fenótipo AO-OP), em 8,6% das mulheres.
4. Hiperandrogenismo e anovulação/oligoovulação (fenótipo HA-AO), em 1,6% das mulheres.

Nesta casuística, mais de 95% das mulheres com hiperandrogenismo têm ovários policísticos (Welt *et al.* a e b, 2006). No fenótipo HA-OP, que representa hirsutismo com menstruações regulares, é necessário confirmar que os ciclos são ovulatórios (Azziz *et al.*, 2006). Quando houver hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, associado a distúrbios menstruais e ovulatórios (fenótipo HA-AO), não é obrigatória a presença de ovários policísticos (The Rotterdam, 2004).

O Consenso de Rotterdam representa um progresso em relação ao Consenso de Bethesda, pois inclui ovários policísticos ovulatórios com hiperandrogenismo (fenótipo HA-OP) e ovários policísticos anovulatórios sem hiperandrogenismo (fenótipo AO-OP), procurando

abranger todos os fenótipos possíveis e facilitar os estudos da síndrome dos ovários policísticos familiar e permitindo melhor compreensão de sua etiologia e heterogeneidade. Essa heterogeneidade inclui as variações clínicas e bioquímicas que podem ocorrer com o tempo, como, por exemplo, presença de infertilidade e aparecimento ou intensificação do hirsutismo ou das irregularidades menstruais (Franks, 2006; Sam e Dunaif, 2003).

1.3.5 Ultra-sonografia

A utilização da ultra-sonografia pela via transvaginal (USTV) permitiu estudo mais minucioso e anatômico das vísceras pélvicas, quando comparada com a via suprapúbica. A proposta do acesso pela via transvaginal é de 1976, e a técnica foi desenvolvida principalmente para a avaliação de folículos ovarianos para a reprodução assistida (Pastore e Cerri, 1997).

A ultra-sonografia fornece detalhes importantes da ecotextura ovariana, e pode identificar o aumento da ecogenicidade do estroma que se encontra hipertrofiado. Esse é o sinal mais importante no diagnóstico diferencial entre ovários policísticos e multifolículos, refletindo a ação direta do LH e da insulina. Os ovários multifolículos são encontrados

de forma transitória na puberdade, na menacme e na fase de perimenopausa.

Figura 1 - ovário multifolicular

Figura 2 - ovário policístico

Freqüentemente, na síndrome dos ovários policísticos, encontram-se ovários com tamanho aumentado, mas aqueles com dimensões normais também podem estar presentes. Segundo Adams *et al.* (1985), o número de cistos deverá ser acima de 10, variando suas dimensões entre 2 e 8 mm. De modo geral, os cistos estão distribuídos predominantemente na periferia ou espalhados pelo estroma. Jonard *et al.*, em 2003, demonstraram a importância da contagem dos folículos para o diagnóstico da síndrome e concluíram que a presença de 12 ou mais folículos, entre 2 e 9 mm de diâmetro médio, representa a melhor sensibilidade (75%) e especificidade (99%) para o diagnóstico.

O estroma, que se mostra hipertrofiado, aparece associado ao padrão de distribuição periférica dos folículos com ecogenicidade e vascularização aumentadas, podendo ser facilmente identificado pelo Doppler com mapeamento em cores (Battaglia *et al*, 1997).

O ovário possui formato variável e, muitas vezes, pode ser mais elíptico do que arredondado, mas isso não é achado obrigatório. Em 1999, Burckett *et al*. notaram diferenças significativas no volume do ovário e do estroma das pacientes com síndrome dos ovários policísticos, não havendo diferença na ecogenicidade do estroma ovariano. Fulghesu *et al*, em 2001, utilizando a relação entre a área do estroma ovariano e a área total do ovário, demonstraram que esse método apresenta 100% de sensibilidade e de especificidade para o diagnóstico.

Ovários policísticos assintomáticos (sem distúrbio ovulatório ou hiperandrogenismo clínico ou laboratorial) estão presentes em 25% das adolescentes e adultas jovens (Murphy *et al.*, 2006). O seguimento revela que, em aproximadamente 50% dessas mulheres, os ovários policísticos desaparecem com o tempo. No entanto, os 50% restantes podem desenvolver algum tipo de disfunção ovariana que lembra a síndrome dos ovários policísticos, como, por exemplo, maior risco de hiperestimulação na fertilização assistida.

1.3.6 Dopplervelocimetria

A ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria colorida tem desempenhado importante papel na identificação das alterações funcionais dos ovários, contribuindo para o estudo das principais doenças.

A origem da tecnologia Doppler data de 1842, quando Christian Andreas Doppler, físico e matemático austríaco, descreveu pela primeira vez o efeito Doppler (Aaslid, 1986). Tal efeito relaciona a velocidade de objetos com as frequências de onda sonora recebida ou transmitida. A frequência de um som emitido por uma fonte sonora depende da posição do observador em relação a ela. Desse modo, se o observador se aproxima da fonte, a frequência será mais alta do que se ele estivesse parado. Ao contrário, o afastamento da fonte resultará na diminuição da frequência. O efeito Doppler também se aplica às ondas luminosas.

A primeira verificação experimental da teoria foi feita pelo físico alemão Buys Ballot, três anos depois. Esse princípio norteou uma série de aplicações distintas na astrofísica, na engenharia e também na medicina (Newell e Aaslid, 1992)

O referido método explica-se tecnicamente da seguinte forma: o estímulo sonoro é produzido pelo transdutor emissor e se propaga pelos

tecidos moles à velocidade praticamente constante de 1.560 m/s. O sistema receptor, no mesmo transdutor, funciona captando a mudança da frequência imposta a essa onda ultra-sônica emitida e que é refletida ou dispersada pelas hemácias em movimento, ou seja, a velocidade do fluxo é baseada na variação da frequência da onda, causada por sua retrodifusão pelos glóbulos vermelhos (Aarnoudse, 1991; Saliba e Laugier, 1992).

Portanto, o diferencial de frequência (onda emitida / onda captada) é diretamente proporcional à velocidade dos glóbulos vermelhos no interior dos vasos, mas depende também do ângulo entre a face ultra-sônica e a direção da corrente sangüínea.

A velocidade de fluxo é traduzida graficamente por ondas positivas ou negativas de acordo com a linha de base: se o fluxo se aproxima ou se afasta da sonda, respectivamente. Esse sinal pode ser detectado, também e simultaneamente, na forma de som.

Pelo fato de diversos aparelhos usarem diferentes frequências de ultra-sonografia, a leitura é expressa em unidades de velocidade (cm/s ou m/s) e não em unidades de frequência (hertz).

Um dos fatores mais importantes que contribuem para a exatidão do cálculo da velocidade é o ângulo entre a sonda emissora da onda e o

vaso sanguíneo. Os aparelhos de Doppler modernos corrigem automaticamente esse ângulo.

Esses equipamentos permitem, inclusive, a obtenção de várias medidas, como velocidade máxima, velocidade mínima e velocidade média. Tais medidas, através de fórmulas matemáticas, possibilitam a obtenção de dois índices:

- 1) índice de resistência (índice de Pourcelot), identificado pela sigla IR e cuja fórmula é: $IR = (S - D) / S$ (Pourcelot, 1974);
- 2) índice de pulsatilidade, identificado pela sigla IP e com fórmula: $IP = (S - D) / M$ (Rudigoz e Salle, 1998).

Nessas fórmulas, tem-se que:

S – velocidade do pico sistólico (máxima),

D – velocidade do pico diastólico (mínima),

M – velocidade média.

Os equipamentos de Doppler contínuo detectam o movimento de todas as partículas refletoras ao longo de um feixe de aquisição, causando ambigüidades pelo fato de existirem vários vasos em

profundidade e fluxo diferentes no seu campo. O desenvolvimento de equipamentos de Doppler pulsado permite o isolamento de volumes de amostragem específicos em que o sinal é detectado e possibilita o isolamento dos sinais percebidos de distintas profundidades, de forma independente.

O mapeamento Doppler é um recurso da ecografia bidimensional. Nele, a amostragem de diversos volumes ao longo de uma imagem permite a distribuição de velocidades diferentes ao longo de um plano, produzindo a imagem Doppler que pode ser colorida ou em preto e branco. Os sinais mais intensos indicam velocidades maiores. Quando são captados diferentes fluxos com velocidades distintas, no caso do mapeamento colorido, pode-se (por convenção) definir a direção do fluxo. Quando o fluxo se aproxima do transdutor, a sua cor é vermelha, quando se afasta, é azul e os fluxos dispersos e menos intensos são de cor amarela (Pastore e Cerri, 1997).

Com a Dopplervelocimetria pela ultra-sonografia, pode-se melhorar a avaliação dos órgãos genitais femininos internos dando ênfase à hemodinâmica uterina e ovariana. Deve-se lembrar que, quando os índices (IR e IP) diminuem, pressupõe-se que aumenta o fluxo no vaso em estudo, bem como no seu território irrigado.

Figura 3 - Doppler de vasos do estroma ovariano

Figura 4 - Doppler de vasos com gráfico de onda do estroma ovariano

Figura 5 - Gráfico típico de uma onda da artéria uterina

Kupesic-Urek *et al.*, em 1993, utilizaram a ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria colorida em 34 mulheres com oligomenorréia para descrever as mudanças da morfologia e do fluxo intra-ovariano. Os exames eram realizados com intervalo de cinco dias, em três sessões, não tendo havido diferença significativa entre a média do volume ovariano, o tamanho e o número dos folículos, ecogenicidade do estroma e fluxo sanguíneo intra-ovariano.

Essas características morfológicas relacionam-se diretamente com os marcadores bioquímicos da síndrome dos ovários policísticos (aumento do LH plasmático, relação LH-FSH > 2 , elevação da testosterona e/ou androstenediona plasmáticas).

Na síndrome dos ovários policísticos, os vasos intra-ovarianos estão localizados no estroma.

Battaglia *et al.*, em 1995, estudaram pacientes obesas e magras portadoras da síndrome dos ovários policísticos e verificaram que, nas obesas, havia aumento significativo do IP das artérias uterinas (3,68) quando comparado ao das magras (3,31), embora não houvesse alteração do IP do estroma ovariano (0,52 e 0,54). As obesas apresentavam, ainda, aumento dos níveis de insulina, perfil lipídico adverso, aumento do hematócrito e níveis menores do hormônio do crescimento. Além disso,

houve correlação inversamente proporcional entre o IP da artéria e a lipoproteína de alta densidade. Em ambos os grupos, houve correlação direta entre a androstenediona e o IP da artéria uterina. Tais achados podem explicar em parte, o risco maior de pacientes com síndrome dos ovários policísticos desenvolverem doenças cardiovasculares, sendo potencialmente maior nas obesas.

Esse campo permanece aberto para futuros estudos na tentativa de se correlacionar, na síndrome dos ovários policísticos, os achados clínicos e laboratoriais com a ultra-sonografia associada ao Doppler colorido.

A ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido e pulsado, por ser uma técnica não invasiva, tem-se tornado útil para a avaliação das alterações fisiológicas do fluxo sanguíneo nas artérias ovariana e uterina, durante o ciclo menstrual ovulatório normal (Scholtes *et al.*, 1989; Sladkevicius *et al.*, 1993), e para a avaliação das modificações do fluxo sanguíneo sobre o folículo pré-ovulatório, durante o período periovulatório (Collins *et al.*, 1991; Campbell *et al.*, 1993).

O aumento da velocidade do fluxo sanguíneo intra-ovariano com alteração mínima na impedância durante as fases periovulatória e luteal sugere que há neovascularização, atividade dos fatores vasoativos e

possível formação de conexões arteriovenosas dentro do ovário. A formação de corpo lúteo ativo depende, aparentemente, desses processos (Steer *et al.*, 1992; Favre *et al.*, 1993).

Há aumento significativo da velocidade do fluxo sanguíneo do estroma ovariano (velocidade sistólica máxima) nas mulheres com ovários policísticos. Tal aumento pode ser um novo parâmetro no auxílio do diagnóstico ultra-sonográfico dos ovários policísticos e pode ajudar a explicar a resposta aumentada, observada durante a administração de gonadotrofinas nas mulheres com ovários policísticos (Zaidi *et al.*, 1995).

O Doppler transvaginal colorido na avaliação das artérias uterinas e intra-ovarianas pode ser adicionado aos parâmetros clínicos endocrinológicos e ultra-sonográficos tradicionais usados no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos, pois há um aumento significativo do índice de pulsatilidade da artéria uterina. A presença de vascularização do estroma ovariano com baixa resistência tem, geralmente, alto valor diagnóstico (Battaglia *et al.*, 1995).

As pesquisas que enfatizam a importância do uso da ultra-sonografia com Dopplervelocimetria na síndrome dos ovários policísticos motivaram-nos a desenvolver este estudo.

2 OBJETIVOS

Propusemo-nos a avaliar, por meio da ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria, nos ovários de mulheres com a síndrome dos ovários policísticos e comparando com mulheres normais, os aspectos abaixo indicados.

1. Volume.
2. Espessura do estroma.
3. Vascularização.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foram estudadas cinquenta mulheres, sendo trinta portadoras da síndrome dos ovários policísticos, atendidas no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério (grupo SOP) e outras vinte, sem a síndrome, atendidas no Setor de Planejamento Familiar (grupo Normal), da Clínica Ginecológica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram adotados os critérios de inclusão abaixo apresentados.

3.1.1.1. Grupo Normal:

- a) idade entre 16 e 35 anos;
- b) ciclos eumenorréicos;

- c) normotensas;
- d) índice de massa corpórea – IMC (peso em quilogramas / altura² em metros) - entre 20 e 29;
- e) atividade sexual presente (para permitir a realização de exame de ultra-sonografia transvaginal);
- f) ausência de queixas ou sinais de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne ou alopecia) ou infertilidade;
- g) ausência de sinais ultra-sonográficos de ovários policísticos;
- h) termo de consentimento livre e esclarecido informado e assinado.

3.1.1.2 Grupo SOP:

- a) idade entre 16 e 35 anos;
- b) ciclos espaniomenorreicos ou amenorréicos;
- c) índice de massa corpórea (IMC) entre 20 e 29;
- d) atividade sexual presente;

- e) teste da cortrosina normal;
- f) pressão arterial normal (PA sistólica < 140 mmHg e PA diastólica < 90 mmHg);
- g) ausência de diabetes melito, hiperplasia supra-renal congênita, hiperprolactinemia, neoplasia supra-renal secretora de andrógenos, acromegalia e síndrome de Cushing;
- h) ovários policísticos à ultra-sonografia;
- i) termo de consentimento livre e esclarecido informado e assinado.

3.2 MÉTODO

O período de realização do estudo foi de 2003 a 2005. A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16 de Dezembro de 2003, analisou e aprovou este projeto de pesquisa sob o número 602 / 03 (Anexo 1).

O estudo foi desenvolvido de modo prospectivo.

Para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos, as trinta mulheres selecionadas no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério foram, inicialmente, avaliadas laboratorialmente através das seguintes dosagens hormonais: androstenediona, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), 17-hidroxiprogesterona (17-OH), prolactina, LH, FSH, tetraiodotironina livre (T4 livre) e TSH.

Todas as pacientes do grupo SOP foram submetidas ao teste da cortrosina, realizado no ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, sob orientação do mesmo profissional médico, a fim de se afastarem outras causas de hiperandrogenemia.

Para compor o grupo Normal, foram selecionadas vinte mulheres no Setor de Planejamento Familiar, as quais seriam submetidas à inserção de DIU como método anticoncepcional.

Todas as pacientes foram submetidas a:

- ultra-sonografia transvaginal;
- Dopplervelocimetria transvaginal colorida das artérias uterinas, ovarianas e de vasos do estroma dos ovários.

As concentrações das dosagens hormonais (LH, FSH, androstenediona, testosterona, S-DHEA, 17-OH, prolactina, T4 livre e TSH) foram determinadas por radioimunoensaio e foram colhidas somente para o grupo SOP, entre o terceiro e o sexto dia do ciclo menstrual nas mulheres que menstruavam, e aleatoriamente naquelas em amenorréia.

Todas as cinquenta mulheres foram submetidas à ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria colorida, entre o terceiro e o sexto dia do ciclo. As mulheres em amenorréia foram submetidas ao teste do progestógeno (acetato de medroxiprogesterona; na dose de 10 mg/dia, por via oral, durante cinco dias) para indução da menstruação. As vinte mulheres do grupo Normal realizaram os exames ultra-sonográficos antes da inserção do DIU.

Os exames de ultra-sonografia pélvica transvaginal e de Dopplervelocimetria transvaginal colorida das artérias uterinas, ovarianas e dos vasos do estroma ovariano foram realizados sempre sob orientação do mesmo profissional médico a fim de se manter a homogeneidade nos laudos.

O exame foi realizado no período da manhã, para minimizar possíveis efeitos do ciclo circadiano na circulação da paciente. As

pacientes permaneceram em repouso (sentadas) durante 15 minutos antes dos exames também para minimizar possíveis efeitos no fluxo sanguíneo. O exame foi realizado com a paciente em posição ginecológica e em ambiente apropriado. O aparelho utilizado foi o modelo Voluson 730 Pro, da marca *General Eletric*, com transdutor vaginal multifrequencial de banda larga e frequência de 5,0-7,0 MHz. Sobre o transdutor vaginal aplicou-se condom após prévia limpeza com solução antisséptica de glutaraldeído.

O volume ovariano foi calculado em cm^3 usando-se a seguinte fórmula para estrutura elipsóide: $V = 0,52 \times D_1 \times D_2 \times D_3$, onde D_1 é o diâmetro longitudinal, D_2 é o diâmetro ântero-posterior e o D_3 é o diâmetro transverso do ovário (Vygdosky, 1971).

A espessura do estroma ovariano foi medida pelo diâmetro ântero-posterior do estroma logo após a realização da medida do diâmetro ântero-posterior (D_2) do ovário, expressa em milímetros (mm).

Figura 6 - Espessura do estroma ovariano

O índice de pulsatilidade (IP) e o índice de resistência (IR) foram calculados para os vasos em estudo.

3.3 ADESÃO AO ESTUDO

O controle de adesão ao estudo baseou-se na precisão das datas para a realização dos exames, os quais tinham que ser feitos entre o terceiro e o sexto dia do ciclo para a homogeneização dos grupos.

Apenas uma mulher do grupo SOP foi dispensada dos exames por estar grávida.

Após o término do estudo, todas as mulheres foram encaminhadas para seus respectivos ambulatórios, para seguimento de rotina.

3.4 MÉTODO ESTATÍSTICO

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, em que foram avaliadas trinta mulheres no grupo SOP e vinte pacientes no grupo Normal.

As comparações foram feitas através da técnica de Modelos Lineares Gerais (MLG) para Medidas Repetidas (medidas nos dois lados da mesma paciente), considerando a idade e o IMC como co-variadas (possível fator de confusão). Essa técnica é uma generalização da técnica

de análise de variância (ANOVA), sendo utilizada neste estudo para a avaliação da influência dos grupos SOP e Normal sobre as variáveis pesquisadas (Hair *et al.*, 1984). Controla, ainda, o fato de que duas medidas foram feitas na mesma paciente, uma do lado direito e outra do esquerdo, coisa que a análise convencional não faz (Zar, 1999).

A estatística utilizada nas comparações é uma generalização da estatística de Fisher (F). É a estatística de Wilk's, chamada de lambda (γ).

As comparações das médias das idades e dos IMCs, para os dois grupos, foram feitas através da técnica de ANOVA e considerando o fator “presença de SOP” como de interesse.

O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%; entretanto, calculamos e apresentamos todos os níveis descritivos (p) associados às estatísticas dos testes.

Foram ajustados MLG (na mesma mulher), com o objetivo de comparar os resultados observados nos exames ultra-sonográficos para as seguintes variáveis de interesse:

- a) volume dos ovários direito e esquerdo (cm³);
- b) espessura do estroma nos ovários direito e esquerdo (mm);
- c) índice de resistência;
- d) índice de pulsatilidade.

Os dois índices foram avaliados na artéria uterina direita e esquerda, na artéria ovariana direita e esquerda, nos vasos do estroma do ovário direito e esquerdo.

As co-variadas, idade da paciente e índice de massa corpórea (IMC), tiveram suas médias comparadas através do teste de ANOVA nos dois grupos (SOP e Normais).

4 RESULTADOS

Observa-se, na Tabela 1, que as médias das idades apresentaram diferença significativa, sendo a do grupo de mulheres com SOP inferior àquela registrada no de mulheres normais ($F=5,101$; $p=0,028$). Tal fato exige o controle da idade nas análises comparativas que se seguem.

Tabela 1 – Comparação das médias das idades e dos IMCs de ambos os grupos

Parâmetros	Grupos	N	Média	Desvio padrão	IC 95% (limites)	F	p
Idade (anos)	Normal	20	27,65	5,09	25,27 - 30,03	5,101	0,028
	SOP	30	24,63	4,30	23,03 - 26,24		
	Total	50	25,84	4,82	24,47 - 27,21		
IMC (kg/m ²)	Normal	20	25,23	2,14	24,22 - 26,23	1,062	0,308
	SOP	30	24,63	1,88	23,93 - 25,34		
	Total	50	24,87	1,99	24,30 - 25,44		

Observações: IC=intervalo de confiança, SOP=síndrome dos ovários policísticos, IMC=índice de massa corpórea.

Quanto ao IMC, não houve diferença significativa entre as médias dos grupos. Apesar disso, para aumentar a precisão estatística, ambas as variáveis foram controladas nos ajustes dos MLG nos quais se consideraram:

- a) presença da síndrome dos ovários policísticos como fator de interesse;
- b) idade e IMC como co-variadas.

Na população pesquisada, a idade variou de 16 a 35 anos e o IMC, de 21 a 29kg/m².

4.1 VOLUME DOS OVÁRIOS

No Anexo 13, descrevem-se os resultados do ajuste do MLG para a comparação entre os volumes dos ovários nos dois lados e em ambos os grupos.

Não foram observadas diferenças significativas entre os volumes médios dos ovários direito e esquerdo. O IMC e a idade das mulheres não exerceram influência significativa sobre esses volumes.

O grupo SOP apresentou volumes médios corrigidos para a idade das mulheres e IMC significativamente maiores que o grupo Normal ($F=41,050$; $p<0,001$).

A Tabela 2 e o Gráfico 1 mostram as médias corrigidas dos volumes ovarianos nos dois grupos e a respectiva representação gráfica.

Tabela 2 - Volumes médios dos ovários de ambos os grupos

Grupos	Ovários	Média (cm ³)*	Desvio padrão	IC 95% (limites)
Normal	Direito	7,32	1,31	4,67 - 9,96
	Esquerdo	6,65	1,18	4,26 - 9,05
SOP	Direito	16,49	1,05	14,37 - 18,61
	Esquerdo	15,24	0,95	13,32 - 17,16

* valores corrigidos para idade (anos) = 25,84 e IMC (kg/m²) = 24,87.

Observações: IC=intervalo de confiança, SOP=síndrome dos ovários policísticos, IMC=índice de massa corpórea.

Gráfico 1 - Volumes médios dos ovários de ambos os grupos

4.2 ESPESSURA DO ESTROMA OVARIANO

No Anexo 14, estão indicados os resultados do ajuste do MLG para a comparação das espessuras do estroma ovariano nos dois grupos.

As espessuras médias dos estromas dos ovários direito e esquerdo corrigidas para a idade e o IMC das mulheres foram significativamente maiores no grupo SOP que no grupo Normal ($F=21,331$; $p<0,001$). A Tabela 3 e o Gráfico 2 apresentam as médias corrigidas das espessuras do estroma nos dois grupos e a respectiva representação gráfica.

Tabela 3 - Espessuras médias dos estromas ovarianos de ambos os grupos

Grupos	ovários	Média (mm)*	Desvio padrão	IC 95% (limites)
Normal	Direito	8,84	0,82	7,18 – 10,50
	Esquerdo	8,23	0,74	6,73 – 9,73
SOP	Direito	12,53	0,66	11,19 – 13,86
	Esquerdo	12,42	0,59	11,21 - 13,62

* valores corrigidos para idade (anos) = 25,84 e IMC (kg/m²) = 24,87.

Observações: IC=intervalo de confiança, SOP=síndrome dos ovários policísticos, IMC=índice de massa corpórea.

Gráfico 2 – Espessuras médias dos estromas ovarianos de ambos os grupos

4.3 ÍNDICE DE RESISTÊNCIA DAS ARTÉRIAS UTERINAS

No Anexo 15, apresentam-se os resultados do ajuste do MLG para a comparação entre os índices de resistência das artérias uterinas dos dois lados (direito e esquerdo) nos dois grupos.

Não se observam diferenças significativas entre os índices de resistência nas artérias uterinas dos lados direito e esquerdo, o IMC e a idade das mulheres não tiveram influência sobre os índices de resistência. Os índices de resistência das artérias uterinas direita e esquerda, corrigidos para a idade e o IMC, foram significativamente maiores no grupo SOP ($F=63,435$; $p<0,001$). A Tabela 4 e o Gráfico 3 mostram as médias corrigidas dos índices de resistência das artérias uterinas nos dois grupos.

Tabela 4 - Índices médios de resistência (corrigidos para a idade e o IMC) das artérias uterinas nos dois lados e de ambos os grupos

Grupos	Artéria uterina	Média *	Desvio padrão	IC 95% (limites)
Normal	Direita	0,66	0,02	0,61 – 0,70
	Esquerda	0,68	0,02	0,62 – 0,73
SOP	Direita	0,89	0,01	0,86 – 0,92
	Esquerda	0,88	0,02	0,84 – 0,93

* valores corrigidos para idade (anos) = 25,84 e IMC (kg/m²) = 24,87.

Observações: IC=intervalo de confiança, SOP=síndrome dos ovários policísticos, IMC=índice de massa corpórea.

Gráfico 3 - Índices médios de resistência das artérias uterinas de ambos os grupos

4.4 ÍNDICE DE PULSATILIDADE DAS ARTÉRIAS UTERINAS

No Anexo 16, estão indicados os resultados do ajuste do MLG para a comparação entre os índices de pulsatilidade das artérias uterinas dos dois lados (direito e esquerdo), nos dois grupos.

Não foram observadas diferenças significativas entre os índices de pulsatilidade nas artérias uterinas de ambos os lados. O IMC e a idade das mulheres não influenciaram os índices de pulsatilidade. Os índices de pulsatilidade das artérias uterinas direita e esquerda, corrigidos para o IMC e a idade, foram significativamente maiores no grupo SOP ($F=5,679$; $p=0,022$). A Tabela 5 e o Gráfico 4 mostram as médias corrigidas da pulsatilidade das artérias uterinas nos dois grupos e a sua representação gráfica.

Tabela 5 - Índices médios de pulsatilidade (corrigidos para a idade e o IMC) das artérias uterinas nos dois lados e de ambos os grupos

Grupos	Artéria uterina	Média *	Desvio padrão	IC 95% (limites)
Normal	Direita	2,30	0,25	1,79 – 2,81
	Esquerda	2,03	0,21	1,59 – 2,45
SOP	Direita	2,72	0,20	2,32 – 3,13
	Esquerda	2,76	0,17	2,41 – 3,10

* valores corrigidos para idade (anos) = 25,84 e IMC (kg/m²) = 24,87.

Observações: IC=intervalo de confiança, SOP=síndrome dos ovários policísticos, IMC=índice de massa corpórea.

Gráfico 4 - Índices médios de pulsatilidade das artérias uterinas de ambos os grupos

4.5 ÍNDICE DE RESISTÊNCIA DAS ARTÉRIAS OVARIANAS

O Anexo 17 mostra os resultados do ajuste do MLG para a comparação entre os índices de resistência das artérias ovarianas dos dois lados (direito e esquerdo) nos dois grupos.

Não se observaram diferenças significativas entre os índices de resistência das artérias ovarianas de ambos os lados. O IMC e idade das pacientes não influenciaram os índices de resistência. Os índices de resistência das artérias ovarianas, corrigidos para o IMC e a idade, foram significativamente maiores no grupo SOP ($F=117,10$; $p<0,001$). A Tabela 6 e o Gráfico 5 apresentam as médias corrigidas da resistência das artérias ovarianas nos dois grupos e a sua representação gráfica.

Tabela 6 - Índices médios de resistência (corrigidos para a idade e o IMC) das artérias ovarianas nos dois lados e de ambos os grupos

Grupos	Artéria ovariana	Média *	Desvio padrão	IC 95% (limites)
Normal	Direita	0,63	0,02	0,59 – 0,67
	Esquerda	0,65	0,02	0,60 – 0,70
SOP	Direita	0,90	0,01	0,87 – 0,93
	Esquerda	0,88	0,02	0,84 – 0,92

* valores corrigidos para idade (anos) = 25,84 e IMC (kg/m²) = 24,87.

Observações: IC=intervalo de confiança, SOP=síndrome dos ovários policísticos, IMC=índice de massa corpórea.

Gráfico 5 - Índices médios de resistência das artérias ovarianas de ambos os grupos

4.6 ÍNDICE DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS OVARIANAS

No Anexo 18, indicam-se os resultados do ajuste do MLG para a comparação entre os índices de pulsatilidade nas artérias ovarianas dos dois lados (direito e esquerdo), nos dois grupos.

Não foram observadas diferenças significativas entre os índices de pulsatilidade nas artérias ovarianas de ambos os lados. O IMC e a idade das mulheres não tiveram influência sobre os índices de pulsatilidade. Os índices de pulsatilidade das artérias ovarianas direita e esquerda, corrigidos para o IMC e a idade, foram significativamente maiores no grupo SOP ($F=8,067$; $p=0,007$). A Tabela 7 e o Gráfico 6 mostram as médias corrigidas da pulsatilidade das artérias ovarianas nos dois grupos e a sua representação gráfica.

Tabela 7 - Índices médios de pulsatilidade (corrigidos para a idade e o IMC) das artérias ovarianas nos dois lados e de ambos os grupos

Grupos	Artéria ovariana	Média *	Desvio padrão	IC 95% (limites)
Normal	Direita	2,24	0,22	1,78 – 2,69
	Esquerda	1,99	0,25	1,47 – 2,51
SOP	Direita	2,89	0,18	2,52 – 3,25
	Esquerda	2,86	0,20	2,44 – 3,27

* valores corrigidos para idade (anos) = 25,84 e IMC (kg/m²) = 24,87.

Observações: IC=intervalo de confiança, SOP=síndrome dos ovários policísticos, IMC=índice de massa corpórea.

Gráfico 6 - Índices médios de pulsatilidade das artérias ovarianas de ambos os grupos

4.7 ÍNDICE DE RESISTÊNCIA DOS VASOS DO ESTROMA OVARIANO

No Anexo 19, apresentam-se os resultados do ajuste do MLG para a comparação entre os índices de resistência dos vasos do estroma dos dois lados (direito e esquerdo), nos dois grupos.

Não há diferença significativa entre os índices de resistência dos vasos do estroma dos lados direito e esquerdo, nem influência do IMC e da idade das mulheres. Os índices de resistência dos vasos do estroma ovariano, corrigidos para o IMC e a idade, foram significativamente menores no grupo SOP ($F=15,593$; $p<0,001$). A Tabela 8 e o Gráfico 7 mostram as médias corrigidas da resistência dos vasos do estroma ovariano nos dois grupos e a sua representação gráfica.

Tabela 8 - Índices médios de resistência (corrigidos para a idade e o IMC) dos vasos do estroma ovariano nos dois lados e de ambos os grupos

Grupos	Vasos do estroma	Média *	Desvio padrão	IC 95% (limites)
Normal	Direito	0,67	0,03	0,61 – 0,73
	Esquerdo	0,64	0,02	0,59 – 0,69
SOP	Direito	0,56	0,02	0,51 – 0,60
	Esquerdo	0,53	0,01	0,49 – 0,57

* valores corrigidos para idade (anos) = 25,84 e IMC (kg/m²) = 24,87.

Observações: IC=intervalo de confiança, SOP=síndrome dos ovários policísticos, IMC=índice de massa corpórea.

Gráfico 7 - Índices médios de resistência dos vasos do estroma ovariano de ambos os grupos

4.8 ÍNDICE DE PULSATILIDADE DOS VASOS DO ESTROMA OVARIANO

No Anexo 20, indicam-se os resultados do ajuste do MLG para a comparação entre os índices de pulsatilidade dos vasos do estroma ovariano, dos dois lados (direito e esquerdo) e nos dois grupos.

Não foram observadas diferenças significativas entre os índices de pulsatilidade dos vasos do estroma ovariano de ambos os lados. O IMC e a idade das mulheres não influenciaram os índices de pulsatilidade. Os índices de pulsatilidade dos vasos do estroma ovariano, corrigidos para o IMC e a idade, foram significativamente menores no grupo SOP ($F=12,041$; $p=0,001$). A Tabela 9 e o Gráfico 8 apresentam os índices médios da pulsatilidade dos vasos do estroma ovariano nos dois grupos e a sua representação gráfica.

Tabela 9 - Índices médios de pulsatilidade (corrigidos para a idade e o IMC) dos vasos do estroma ovariano nos dois lados e de ambos os grupos

Grupos	Vasos do estroma	Média *	Desvio padrão	IC 95% (limites)
Normal	Direito	1,05	0,07	0,90 – 1,19
	Esquerdo	1,01	0,04	0,92 – 1,10
SOP	Direito	0,88	0,05	0,76 – 1,00
	Esquerdo	0,78	0,03	0,70 – 0,85

* valores corrigidos para idade (anos) = 25,84 e IMC (kg/m²) = 24,87.

Observações: IC=intervalo de confiança, SOP=síndrome dos ovários policísticos, IMC=índice de massa corpórea.

Gráfico 8 - Índices médios de pulsatilidade dos vasos do estroma ovariano de ambos os grupos

5 DISCUSSÃO

A síndrome dos ovários policísticos é uma das mais controversas entidades da endocrinologia ginecológica. Desde o consenso de Rotterdam, em 2003, a ultra-sonografia desempenha papel importante no diagnóstico da síndrome.

Já se demonstrou a associação entre os exames ultra-sonográficos e as características endócrinas na síndrome dos ovários policísticos (Takahashi *et al.*, 1992; Balen *et al.*, 1995), mas a força dessa associação não está clara. Herter *et al.*, em 1996, apontaram valor preditivo positivo de 100% para ovários policísticos em adolescentes que apresentam volume ovariano maior que 10 cm³ nos dois ovários, porém, várias outras pesquisas não demonstraram tal correlação. Os achados ultra-sonográficos da morfologia ovariana são importantes no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos, entretanto não revelam o grau da alteração endócrina (Clayton *et al.*, 1992; van Santbrink *et al.*, 1997).

Em nosso estudo, foi significativo o aumento do volume ovariano direito (16,49 cm³) e do volume ovariano esquerdo (15,24 cm³) nas mulheres com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos

em comparação com as mulheres normais (7,32 cm³ e 6,65 cm³, respectivamente). Kyei-Mensah *et al.*, em 1998, estudaram as medidas dos volumes ovarianos com ultra-sonografia tridimensional em três grupos de mulheres (24 mulheres com menstruações regulares e ovários policísticos à ultra-sonografia, 26 mulheres com o fenótipo da síndrome dos ovários policísticos e cinquenta mulheres com menstruações regulares e ovários aparentemente normais à ultra-sonografia) e encontrou volumes ovarianos significativamente maiores (15,7 cm³) nas mulheres com ovários policísticos, independentemente da presença da síndrome. Farquhar *et al.* (1994) e Takahashi *et al.* (1995) mostraram que as mulheres com síndrome dos ovários policísticos têm ovários aumentados em relação às mulheres férteis voluntárias do grupo de controle. Não há estudos que avaliem o valor preditivo da mensuração do volume ovariano nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos e sua resposta na superovulação da fertilização laboratorialmente assistida, em particular para o risco maior de desenvolvimento da síndrome de hiper-estimulação ovariana (Lass e Brinsden, 1999).

Dois tipos de alterações, encontradas nos ovários durante a ultra-sonografia, são consideradas padrões: o padrão cístico periférico com pequenos cistos (pelo menos em número de dez com diâmetro que varia entre 2 e 9 mm.) na periferia do ovário e com estroma apresentando

ecogenicidade aumentada (Adams *et al.*, 1985; Matsunaga *et al.*, 1985); o padrão cístico geral, com cistos dispersos ocupando a região subcapsular e o estroma ovariano (Matsunaga *et al.*, 1985).

Este estudo não pretendeu avaliar o número dos folículos ovarianos e sua localização, mas, sim, o estroma ovariano.

Dolz *et al.*, em 1999, estudando 65 mulheres com síndrome dos ovários policísticos e 25 mulheres eumenorréicas sem uso de contraceptivos hormonais e IMC menor que 25kg/m², encontraram ovários aumentados e estroma ovariano espessado nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Avaliaram a ecogenicidade do estroma, comparando-a com o miométrio uterino, e a espessura através da medida da região com maior ecogenicidade intra-ovariana.

Em nosso estudo, a espessura do estroma ovariano foi avaliada pela medida do diâmetro ântero-posterior da região de maior ecogenicidade intra-ovariana. Encontramos diferença significativa no grupo SOP (12,4-12,5 mm) em relação ao grupo Normal (8,2-8,8mm). Essa técnica parece ser mais precisa e objetiva do que a simples comparação da ecogenicidade do estroma em relação ao miométrio uterino, realizada pelo examinador durante o exame de ultra-sonográfico.

Segundo Battaglia *et al.*, em 1995, o índice de pulsatilidade das artérias uterinas de pacientes com a síndrome dos ovários policísticos é

maior que em pacientes com ciclos ovulatórios, sendo positivamente correlacionado com os níveis de androstenediona.

Em nossa pesquisa, o índice de pulsatilidade foi significativamente maior e o índice de resistência também foi maior nas artérias uterinas das mulheres do grupo SOP do que nas do grupo Normal, estando de acordo com Aleem e Predanic (1996), Zaidi *et al.* (1998) e Campbell *et al.* (1995), mas em desacordo com Pinkas *et al.* (1998). Receptores de estrógenos foram identificados nas paredes das artérias uterinas, indicando que há ação direta do estrógeno no fluxo vascular dessas artérias e que os progestógenos não interferem significativamente sobre o efeito vasodilatador do estrógeno (Perrot-Applanat *et al.*, 1988). Nas pacientes com a síndrome dos ovários policísticos não há aumento da concentração de estrógeno no período periovulatório, como acontece nas pacientes com ciclos ovulatórios (Franks, 1995). Além disso, o estrógeno predominante é a estrona, que é proveniente da conversão periférica dos andrógenos e possui ação biológica muito inferior ao estradiol. Nas pacientes com síndrome dos ovários policísticos os andrógenos, que são vasoconstritores, estão elevados e, eventualmente, envolvidos no aumento do índice de pulsatilidade das artérias uterinas, provavelmente através da mediação de receptores androgênicos presentes na parede das artérias uterinas

(Horwitz e Horwitz, 1982). Níveis de androstenediona estão correlacionados positivamente com as medidas das artérias uterinas (Battaglia *et al.*, 1998; Vrtacnik-Bokal e Meden-Vrtovec, 1998).

Em nosso estudo, os índices de pulsatilidade e de resistência foram significativamente maiores nas artérias ovarianas das mulheres do grupo SOP em relação às do grupo Normal, acompanhando a avaliação das artérias uterinas. Os ovários recebem irrigação sangüínea através das artérias ovarianas e uterinas. A artéria ovariana é ramo da aorta ou da renal, alcança a porção lateral do ovário por meio do ligamento infundíbulo-pélvico e chega ao hilo. A artéria uterina é ramo da artéria ilíaca interna, penetrando lateralmente no colo uterino. O ramo ascendente é o principal e se anastomosa com a artéria ovariana (Kamina, 1993). No hilo ovariano, os vasos são espiralados, tortuosos e, através de anastomoses, chegam até o estroma. Como o fluxo da artéria ovariana é semelhante ao da artéria uterina, somente a avaliação de uma delas seria o suficiente. No entanto, neste estudo julgou-se necessário comprovar tal semelhança.

Figura 7 – Anatomia das artérias dos órgãos genitais internos

Através da Dopplervelocimetria, têm-se demonstrado aumento da vascularização do estroma nos ovários policísticos (Zaidi *et al.*, 1995; Battaglia *et al.*, 1995).

Neste estudo, os índices de resistência e pulsatilidade foram significativamente menores nos vasos do estroma dos ovários das pacientes do grupo SOP do que nas do grupo Normal, em acordo com outros estudos (Zaidi *et al.*, 1995; Battaglia *et al.*, 1995; Resende *et al.*,

2001). O aumento dos níveis de LH na síndrome dos ovários policísticos pode ser responsável pelo aumento da vascularização do estroma ovariano através da neo-angiogênese (Kurjak, 1991), da estimulação de catecolaminas (Kawakami *et al.*, 1981) e da ativação de citocinas e leucócitos (Brannstrom e Norman, 1993), associada à elevação do fator de crescimento endotelial vascular (Agrawal *et al.*, 1998).

Segundo El Aal *et al.*, em 2005, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), também conhecido como fator de permeabilidade vascular, pode estar envolvido na regulação fisiológica da angiogênese ovariana. O aumento da vascularização, que se verifica através do aumento do fluxo sanguíneo demonstrado pela Dopplervelocimetria no estroma ovariano, pode estar relacionado com o aumento dos níveis séricos de VEGF. Esse, por sua vez, pode estar envolvido no aumento da expressão ovariana de VEGF, levando ao aumento da permeabilidade vascular local que pode contribuir para o aumento do estroma das mulheres com síndrome dos ovários policísticos.

O aumento da vascularização do estroma de mulheres com ovários policísticos, mas não portadoras da síndrome (andrógenos plasmáticos normais), indica que um aumento local da concentração de andrógenos nos ovários pode ser fator importante no aumento da vascularização (Agrawal *et al.*, 1998). Em outros termos, a circulação

terminal aumentada no estroma ovariano denota maior atividade celular local.

6 CONCLUSÕES

1- As mulheres com a síndrome dos ovários policísticos, em relação às mulheres normais, apresentam à ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria as características abaixo indicadas:

- a) aumento do volume do ovário e da espessura do estroma ovariano;
- b) diminuição do fluxo sangüíneo nos ovários; porém com aumento da vascularização do estroma ovariano.

2- Essas características ultra-sonográficas indicam a sua importância no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos.

7 ANEXOS

Anexo 1 **DIRETORIA CLÍNICA****Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa*****APROVAÇÃO***

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU**, *ad referendum*, o Protocolo de Pesquisa nº 602/03 intitulado "Contribuição para o estudo da vascularização dos ovários e do volume do estroma ovariano na síndrome dos ovários policísticos", apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador Responsável: **Prof. Dr. Hans Wolfgang Halbe**

Pesquisador Executante: **Dr. Marcelo Afonso Gonçalves**

CAPPesq, 16 de Dezembro de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c")

Anexo 2

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO – BRASIL

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Contribuição para o estudo da vascularização dos ovários e do volume do estroma ovariano na síndrome dos ovários policísticos**
2. PESQUISADOR: **Dr. Marcelo Afonso Gonçalves**
CARGO/FUNÇÃO: **Pós graduando** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **66819**
UNIDADE DO HCFMUSP: **Divisão de Ginecologia do HCFMUSP**
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCOX
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : aproximadamente 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

- 1. justificativa e os objetivos da pesquisa** – As mulheres que possuem a síndrome dos ovários policísticos apresentam alterações das menstruações, além de exames de sangue alterados com aumento dos hormônios masculinos. Por isso as pessoas com a síndrome dos ovários policísticos podem ter pelos aumentados, espinhas e a pele oleosa. Além disso, uma boa quantidade de mulheres que possuem a síndrome dos ovários policísticos têm ao exame de ultra-sonografia alterações nos ovários que variam da presença de vários pequenos cistos nos ovários até um espessamento na parede dos ovários. O objetivo deste estudo é avaliar através da ultra-sonografia como são e como funcionam os ovários das mulheres com a síndrome dos ovários policísticos. Para o estudo serão selecionados dois grupos de mulheres: 30 mulheres com a síndrome dos ovários policísticos (casos) e 30 mulheres sem a síndrome dos ovários policísticos (controle), todas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Você, se aceitar participar deste estudo, se encaixará em um destes dois grupos.

- 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais** – Se você tem ou não a síndrome dos ovários policísticos, você já terá realizado exames de sangue para dosagens hormonais no ambulatório de ginecologia endócrina do Hospital das Clínicas. Então você será encaminhada para mim (Dr. Marcelo Afonso Gonçalves) para o agendamento da realização do exame de ultra-sonografia transvaginal para se avaliar como são os seus ovários e ajudar a definir o diagnóstico da sua doença. O resultado será encaminhado para o ambulatório de ginecologia endócrina, do qual você pertence. Não existem procedimentos experimentais neste estudo. Todos os exames deste estudo já são consagrados na medicina. As conclusões finais é que poderão ser novas. Serão comparados os resultados dos exames das pacientes com síndrome dos ovários policísticos com as pacientes sem a síndrome dos ovários policísticos.

- 3. desconfortos e riscos esperados** – Você poderá sentir um leve desconforto na realização da ultra-sonografia transvaginal devido a introdução do aparelho na vagina, com lubrificante. O exame é indolor e não apresenta riscos esperados. Quem for virgem não realizará o exame.

- 4. benefícios que poderão ser obtidos** – Realizando o exame de ultra-sonografia transvaginal você terá uma avaliação importante da formação e funcionamento dos seus ovários, ajudando inclusive no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos.

- 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo** – Juntamente com a ultra-sonografia transvaginal será realizado a dopplerfluxometria colorida, exame que do mesmo modo e no mesmo momento da ultra-sonografia avalia o fluxo de sangue que passa nos vasos dos seus ovários, complementando de forma mais completa a avaliação dos seus ovários.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
 2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
 3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
 4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
 5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof. Dr. Hans Wolfgang Halbe

Dr. Marcelo Afonso Gonçalves

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério (5 andar do PAMB)

Consultório – TEL: 5573.9987

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200

assinatura do sujeito da pesquisa
(ou responsável legal)

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo 3

DIAGNÓSTICO GRUPO SOP

Nº	Nome	RG	Idade	IMC	Testo	Ao	S-DHEA	17-OH
1	EAN	3268952I	21	26	94	2,8	1318	1,2
2	EF	3277863H	21	27	158	2,1	2730	0,2
3	EFS	3140311F	21	24	126	1,9	2890	0,7
4	GOSC	3189357G	28	25	149	1,3	1204	0,8
5	ESA	3032288G	21	28	111	2	977	0,8
6	EBS	2065492J	21	23	173	1,9	3074	3,7
7	CDO	2520709J	28	26	160	4,4	2222	1,9
8	ECA	2798421E	26	24	117	2,4	2081	0,9
9	MDCL	2890888H	30	22	127	3,2	2331	2,3
10	GXL	3337044G	26	28	121	1,3	2446	1,7
11	QES	3057696H	35	23	141	1,7	519	0,7
12	LCS	2277572D	28	24	89	2,6	2012	1,4
13	SMAS	3015096K	20	26	92	2,5	1720	1,7
14	EFS	3092151B	22	27	147	2,1	2634	3,7
15	WN	2998288G	24	23	154	1,8	1320	2,4
16	MFBA	3031939I	22	24	89	2,8	1021	0,8
17	GQN	3251047G	25	26	229	3	1179	2,8
18	ALGS	3289368G	28	21	97	2,6	2311	0,7
19	ERP	3280754J	33	23	111	2,2	1829	0,5
20	CANS	2716352B	32	24	81	4	923	0,9
21	DCF	2753287E	24	28	128	1,2	1860	0,5
22	ADL	3227865C	18	23	155	1,4	2113	2,7
23	SO	2396719D	20	24	133	1,6	1820	0,2
24	FMC	2920125D	22	26	126	3,4	2762	0,4
25	ACS	3215350C	26	22	148	3,4	2483	1,2
26	CRS	3194661F	22	23	132	6,1	2078	1,7
27	CBS	3207821I	23	25	79	2,9	2420	0,9
28	ACS	3215350C	26	24	148	3,4	2480	1,2
29	CMS	3365394E	27	24	108	1,4	1211	0,9
30	KMC	2357365F	19	26	112	5,6	2216	2,3

Testo: ng/dl; Ao: ng/ml; S-DHEA: ng/ml; 17-OH: ng/ml

DIAGNÓSTICO GRUPO SOP

Nº	Nome	RG	Idade	T4 livre	TSH	Prolactina	LH	FSH	Glicemia	Insulina
1	EAN	3268952I	21	0,9	1,5	4,4	7,1	5,9	101	44
2	EF	3277863H	21	0,9	1,2	8,3	10,3	5,2	87	5,1
3	EFS	3140311F	21	1,2	2,1	11,2	3,4	2,9	92	7,2
4	GOSC	3189357G	28	1,4	1,8	8,9	3,7	3,1	85	23
5	ESA	3032288G	21	1,3	2,8	15,5	3,9	3,8	100	35
6	EBS	2065492J	21	1	2,4	42,8	4,4	3,4	83	6,2
7	CDO	2520709J	28	0,9	3,83	7,9	13	4,7	86	54
8	ECA	2798421E	26	0,8	1,3	28	14	5,9	76	9,5
9	MDCL	2890888H	30	1,1	1,48	13	7,6	3,2	82	12
10	GXL	3337044G	26	1	0,98	5,8	2,3	1,8	91	18
11	QES	3057696H	35	1	0,6	6,1	5,2	6,7	103	30
12	LCS	2277572D	28	1,1	4,08	13	15	7,3	86	14
13	SMAS	3015096K	20	1,2	2,7	2	8,8	3,1	86	11,7
14	EFS	3092151B	22	1	0,34	7,2	3,1	2,8	92	13,1
15	WN	2998288G	24	0,7	3,42	6,5	3,3	1,9	86	14,6
16	MFBA	3031939I	22	0,8	3,88	4,5	13,8	5,7	92	19,1
17	GQN	3251047G	25	0,9	1,98	4,7	5,1	3,1	91	17
18	ALGS	3289368G	28	1,2	2,8	3,9	9,1	3,8	97	13,9
19	ERP	3280754J	33	1,1	2,1	10,2	4,1	5,5	74	15,6
20	CANS	2716352B	32	1	1,81	8,3	8,7	6,3	72	8,1
21	DCF	2753287E	24	1	1,35	6,5	3,3	2,2	108	26
22	ADL	3227865C	18	1,3	1,7	8,3	5,1	2,4	90	17,6
23	SO	2396719D	20	0,9	0,91	4,9	5,6	4,6	83	11,5
24	FMC	2920125D	22	1,4	0,6	11	3,6	4,6	76	5
25	ACS	3215350C	26	1	2,6	3,7	12	7,2	89	9,7
26	CRS	3194661F	22	0,9	1,71	5,1	9,4	5,1	79	11,8
27	CBS	3207821I	23	0,6	3,1	3,4	4	2,5	93	16,8
28	ACS	3215350C	26	1,2	1,8	3,5	12	7,4	87	14,6
29	CMS	3365394E	27	0,7	1,1	6,6	21,5	7,4	91	6,4
30	KMC	2357365F	19	1,1	2,7	11,7	11	4,6	87	12,3

T4 livre: µg/ml; TSH: µU/ml; Prolactina: ng/ml; LH: UI/L; FSH: UI/L; Glicemia: mg/dl; Insulina: µUI/ml

Anexo 4
DIAGNÓSTICO GRUPO NORMAL

Nº	Nome	RG	Idade	IMC
1	MVS	2520649B	35	26
2	ACR	3127654A	34	27
3	NPA	3163821K	24	24
4	SRO	3350595E	27	28
5	AMMC	3301393G	32	23
6	ICA	3227399J	18	29
7	RMN	6026592D	21	25
8	EML	3349766J	27	24
9	LPC	3263186I	29	26
10	JO	3320137K	16	27
11	GCS	3329016J	29	22
12	EAS	2293356K	32	24
13	RCF	3200966A	29	28
14	MZSG	3302304F	28	25
15	RCS	3166754J	29	27
16	GGM	3362005C	31	23
17	MLSB	3193247E	31	24
18	GSR	3351555A	23	22
19	TMP	3150100A	32	27
20	MVB	3310111G	26	23

Anexo 5

GRUPO SOP - ULTRASSONOGRRAFIA

Nº	Nome	RG	Idade	Ovário D		Ovário E	
				Vol (cm3)	Esp. Estroma (mm)	Vol (cm3)	Esp. Estroma (mm)
1	EAN	3268952I	21	22,00	15,60	18,00	14,00
2	EF	3277863H	21	14,00	12,00	23,00	15,00
3	EFS	3140311F	21	29,00	18,00	15,00	10,50
4	GOSC	3189357G	28	35,00	23,00	31,00	14,70
5	ESA	3032288G	21	14,70	16,50	10,40	16,60
6	EBS	2065492J	21	17,00	12,00	11,00	9,00
7	CDO	2520709J	28	13,20	10,70	14,00	9,10
8	ECA	2798421E	26	16,00	9,70	3,00	11,20
9	MDCL	2890888H	30	10,90	12,50	14,60	12,20
10	GXL	3337044G	26	13,91	10,30	12,24	8,10
11	QES	3057696H	35	9,40	9,10	13,70	18,90
12	LCS	2277572D	28	13,00	8,70	15,00	10,20
13	SMAS	3015096K	20	27,00	19,30	25,00	18,00
14	EFS	3092151B	22	9,55	10,60	16,20	9,20
15	WN	2998288G	24	15,00	9,60	8,00	7,80
16	MFBA	3031939I	22	9,00	12,40	14,00	14,90
17	GQN	3251047G	25	32,00	20,70	24,00	18,30
18	ALGS	3289368G	28	17,00	19,00	18,00	14,70
19	ERP	3280754J	33	15,00	9,10	10,00	6,15
20	CANS	2716352B	32	15,70	8,60	7,40	5,20
21	DCF	2753287E	24	19,30	13,15	15,70	12,70
22	ADL	3227865C	18	14,90	12,60	10,90	8,90
23	SO	2396719D	20	16,00	14,50	17,00	12,30
24	FMC	2920125D	22	10,00	9,90	19,00	16,80
25	ACS	3215350C	26	18,00	11,60	6,00	13,80
26	CRS	3194661F	22	17,70	16,70	24,00	17,10
27	CBS	3207821I	23	12,60	8,60	16,90	14,90
28	ACS	3215350C	26	13,70	9,15	13,20	8,70
29	CMS	3365394E	27	17,90	13,10	18,60	15,00
30	KMC	2357365F	19	9,00	7,80	13,00	12,10

Anexo 6

GRUPO NORMAL - ULTRASSONOGRRAFIA

Nº	Nome	RG	Idade	Ovário D		Ovário E	
				Vol. (cm ³)	Esp. Estroma (mm)	Vol. (cm ³)	Esp. Estroma (mm)
1	MVS	2520649B	35	7,80	8,40	6,40	9,10
2	ACR	3127654A	34	8,20	10,10	7,30	9,20
3	NPA	3163821K	24	6,21	7,80	3,70	7,20
4	SRO	3350595E	27	8,10	13,10	4,60	6,00
5	AMMC	3301393G	32	6,30	8,90	7,70	9,00
6	ICA	3227399J	18	7,80	8,00	9,60	10,00
7	RMN	6026592D	21	5,03	8,10	4,40	7,30
8	EML	3349766J	27	7,60	8,70	3,20	6,90
9	LPC	3263186I	29	11,00	12,20	7,90	8,10
10	JO	3320137K	16	10,10	11,10	7,20	8,70
11	GCS	3329016J	29	5,90	7,00	6,30	7,30
12	EAS	2293356K	32	7,07	9,20	7,29	8,60
13	RCF	3200966A	29	7,80	8,00	12,06	9,50
14	MZSG	3302304F	28	5,80	7,10	6,70	7,80
15	RCS	3166754J	29	7,60	8,30	8,10	9,20
16	GGM	3362005C	31	4,30	5,80	6,20	7,60
17	MLSB	3193247E	31	8,10	9,40	7,30	9,10
18	GSR	3351555A	23	7,70	8,90	7,20	8,40
19	TMP	3150100A	32	6,40	8,10	8,30	9,20
20	MVB	3310111G	26	8,30	9,80	6,90	8,90

Anexo 7
GRUPO SOP - DOPPLERVELOCIMETRIA ARTÉRIAS UTERINAS

Nº	Nome	RG	Idade	Art. Uterina D		Art. Uterina E	
				IP	IR	IP	IR
1	EAN	3268952I	21	2,73	0,99	3,11	1,00
2	EF	3277863H	21	1,88	0,89	2,30	0,86
3	EFS	3140311F	21	2,15	0,81	3,08	0,88
4	GOSC	3189357G	28	2,30	0,84	2,75	0,93
5	ESA	3032288G	21	1,90	0,90	2,12	0,92
6	EBS	2065492J	21	2,41	0,85	1,93	0,81
7	CDO	2520709J	28	2,48	0,90	3,98	0,98
8	ECA	2798421E	26	3,10	1,00	2,40	0,91
9	MDCL	2890888H	30	6,22	0,99	1,68	0,74
10	GXL	3337044G	26	3,14	1,00	3,30	0,91
11	QES	3057696H	35	3,85	0,92	5,92	0,99
12	LCS	2277572D	28	1,78	0,84	2,58	0,91
13	SMAS	3015096K	20	1,35	0,65	1,26	0,69
14	EFS	3092151B	22	2,03	0,92	2,92	0,97
15	WN	2998288G	24	2,33	0,87	2,44	0,93
16	MFBA	3031939I	22	3,21	1,00	5,50	1,00
17	GQN	3251047G	25	2,58	0,95	2,76	0,94
18	ALGS	3289368G	28	2,34	0,97	1,90	0,83
19	ERP	3280754J	33	2,33	0,81	1,22	0,72
20	CANS	2716352B	32	2,05	0,80	2,46	0,83
21	DCF	2753287E	24	4,97	0,99	2,79	0,98
22	ADL	3227865C	18	3,39	0,98	2,26	0,80
23	SO	2396719D	20	2,38	0,94	2,51	0,87
24	FMC	2920125D	22	3,22	0,90	2,51	0,84
25	ACS	3215350C	26	2,02	0,86	2,18	0,87
26	CRS	3194661F	22	0,99	0,57	1,00	0,60
27	CBS	3207821I	23	2,02	0,88	2,40	0,95
28	ACS	3215350C	26	1,90	0,91	2,20	0,87
29	CMS	3365394E	27	4,06	0,97	3,77	0,99
30	KMC	2357365F	19	1,80	0,76	1,74	0,82

Anexo 8
GRUPO NORMAL - DOPPLERVELOCIMETRIA ARTÉRIAS UTERINAS

Nº	Nome	RG	Idade	Art. Uterina D		Art. Uterina E	
				IP	IR	IP	IR
1	MVS	2520649B	35	2,73	0,62	2,72	0,62
2	ACR	3127654A	34	2,30	0,68	2,10	0,64
3	NPA	3163821K	24	3,01	0,67	2,60	0,67
4	SRO	3350595E	27	2,90	0,69	2,70	0,69
5	AMMC	3301393G	32	0,72	0,73	0,78	1,25
6	ICA	3227399J	18	1,73	0,52	2,02	0,57
7	RMN	6026592D	21	1,85	0,62	1,15	0,74
8	EML	3349766J	27	1,92	0,67	1,80	0,62
9	LPC	3263186I	29	2,10	0,74	1,75	0,69
10	JO	3320137K	16	1,74	0,61	2,38	0,60
11	GCS	3329016J	29	2,58	0,66	2,04	0,59
12	EAS	2293356K	32	5,91	0,78	2,29	0,67
13	RCF	3200966A	29	2,10	0,69	2,15	0,77
14	MZSG	3302304F	28	1,98	0,64	1,88	0,67
15	RCS	3166754J	29	2,20	0,69	1,92	0,66
16	GGM	3362005C	31	1,84	0,62	2,10	0,69
17	MLSB	3193247E	31	2,30	0,77	1,96	0,69
18	GSR	3351555A	23	2,42	0,64	2,15	0,74
19	TMP	3150100A	32	2,68	0,66	2,74	0,64
20	MVB	3310111G	26	2,58	0,69	2,10	0,62

Anexo 9
GRUPO SOP - DOPPLERVELOCIMETRIA ARTÉRIAS OVARIANAS

Nº	Nome	RG	Idade	Art. Ovariana D		Art. Ovariana E	
				IP	IR	IP	IR
1	EAN	3268952I	21	2,16	0,87	2,71	0,96
2	EF	3277863H	21	1,99	0,77	3,98	0,93
3	EFS	3140311F	21	3,00	0,84	3,92	0,92
4	GOSC	3189357G	28	2,90	0,92	3,80	0,48
5	ESA	3032288G	21	2,41	0,89	3,12	0,97
6	EBS	2065492J	21	2,15	0,82	1,73	0,82
7	CDO	2520709J	28	2,67	0,88	3,68	0,95
8	ECA	2798421E	26	1,98	0,87	2,06	0,91
9	MDCL	2890888H	30	2,06	0,95	1,30	0,65
10	GXL	3337044G	26	5,34	1,00	4,44	1,00
11	QES	3057696H	35	4,32	0,99	1,86	0,78
12	LCS	2277572D	28	2,25	0,93	2,05	0,87
13	SMAS	3015096K	20	2,11	0,90	1,94	0,84
14	EFS	3092151B	22	2,33	0,94	4,34	0,96
15	WN	2998288G	24	1,75	0,77	1,58	0,89
16	MFBA	3031939I	22	3,74	0,93	1,45	0,71
17	GQN	3251047G	25	3,10	0,93	2,24	0,97
18	ALGS	3289368G	28	4,38	1,00	5,21	1,00
19	ERP	3280754J	33	1,99	0,87	2,04	0,92
20	CANS	2716352B	32	2,01	0,84	1,95	0,81
21	DCF	2753287E	24	3,99	0,99	2,79	0,98
22	ADL	3227865C	18	3,11	0,92	4,34	0,99
23	SO	2396719D	20	2,29	0,89	2,01	0,91
24	FMC	2920125D	22	1,58	0,71	1,74	0,75
25	ACS	3215350C	26	1,58	0,77	2,84	0,90
26	CRS	3194661F	22	2,99	0,95	2,94	0,96
27	CBS	3207821I	23	4,39	1,00	4,90	0,98
28	ACS	3215350C	26	2,76	0,89	4,42	1,00
29	CMS	3365394E	27	4,58	1,00	2,81	0,97
30	KMC	2357365F	19	2,26	0,92	1,76	0,81

Anexo 10
GRUPO NORMAL - DOPPLERVELOCIMETRIA ARTÉRIAS OVARIANAS

Nº	Nome	RG	Idade	Art. Ovariana D		Art. Ovariana E	
				IP	IR	IP	IR
1	MVS	2520649B	35	1,98	0,61	2,45	0,68
2	ACR	3127654A	34	2,60	0,70	2,10	0,64
3	NPA	3163821K	24	1,00	0,37	1,05	0,66
4	SRO	3350595E	27	3,04	0,70	1,48	0,69
5	AMMC	3301393G	32	2,05	0,62	0,84	0,70
6	ICA	3227399J	18	2,60	0,69	1,86	0,70
7	RMN	6026592D	21	2,12	0,70	1,98	0,62
8	EML	3349766J	27	2,10	0,70	2,10	0,69
9	LPC	3263186I	29	2,24	0,66	0,78	0,44
10	JO	3320137K	16	0,94	0,41	1,94	0,57
11	GCS	3329016J	29	4,20	0,70	2,48	0,62
12	EAS	2293356K	32	3,40	0,70	4,81	0,70
13	RCF	3200966A	29	2,39	0,64	2,19	0,57
14	MZSG	3302304F	28	2,30	0,69	2,10	0,67
15	RCS	3166754J	29	2,20	0,68	1,98	0,66
16	GGM	3362005C	31	2,40	0,70	2,10	0,69
17	MLSB	3193247E	31	1,86	0,69	2,20	0,70
18	GSR	3351555A	23	2,42	0,70	2,30	0,67
19	TMP	3150100A	32	0,92	0,53	1,46	0,57
20	MVB	3310111G	26	2,60	0,70	2,10	0,70

Anexo 11
GRUPO SOP - DOPPLERVELOCIMETRIA VASOS DOS ESTROMAS

Nº	Nome	RG	Idade	Vasos do Estroma D		Vasos do Estroma E	
				IP	IR	IP	IR
1	EAN	3268952I	21	0,66	0,48	0,51	0,39
2	EF	3277863H	21	0,61	0,47	1,35	0,82
3	EFS	3140311F	21	0,71	0,49	0,60	0,47
4	GOSC	3189357G	28	0,70	0,49	0,81	0,58
5	ESA	3032288G	21	0,85	0,55	0,58	0,47
6	EBS	2065492J	21	2,15	0,82	0,78	0,54
7	CDO	2520709J	28	0,77	0,52	1,10	0,71
8	ECA	2798421E	26	1,25	0,60	0,71	0,50
9	MDCL	2890888H	30	0,79	0,55	0,82	0,51
10	GXL	3337044G	26	0,84	0,60	0,94	0,65
11	QES	3057696H	35	0,91	0,60	---	---
12	LCS	2277572D	28	1,43	0,75	0,59	0,38
13	SMAS	3015096K	20	0,64	0,46	1,23	0,67
14	EFS	3092151B	22	1,04	0,58	0,72	0,56
15	WN	2998288G	24	0,84	0,59	0,67	0,45
16	MFBA	3031939I	22	0,78	0,53	0,62	0,41
17	GQN	3251047G	25	1,12	0,65	0,92	0,58
18	ALGS	3289368G	28	1,05	0,72	0,83	0,54
19	ERP	3280754J	33	0,57	0,42	0,57	0,40
20	CANS	2716352B	32	1,46	0,70	1,00	0,59
21	DCF	2753287E	24	0,67	0,49	0,53	0,40
22	ADL	3227865C	18	0,98	0,62	0,67	0,48
23	SO	2396719D	20	0,78	0,47	0,70	0,50
24	FMC	2920125D	22	0,96	0,65	0,60	0,46
25	ACS	3215350C	26	0,79	0,52	0,80	0,56
26	CRS	3194661F	22	0,83	0,61	0,92	0,57
27	CBS	3207821I	23	0,41	0,33	0,60	0,50
28	ACS	3215350C	26	0,68	0,49	0,81	0,56
29	CMS	3365394E	27	0,71	0,51	0,63	0,42
30	KMC	2357365F	19	0,81	0,63	0,72	0,53

Anexo 12
GRUPO NORMAL - DOPPLERVELOCIMETRIA VASOS DOS ESTROMAS

Nº	Nome	RG	Idade	Vasos do Estroma D		Vasos do Estroma E	
				IP	IR	IP	IR
1	MVS	2520649B	35	1,05	0,68	1,10	0,72
2	ACR	3127654A	34	0,97	0,78	1,02	0,82
3	NPA	3163821K	24	1,10	0,84	1,20	0,78
4	SRO	3350595E	27	1,41	0,87	0,98	0,62
5	AMMC	3301393G	32	1,20	0,78	1,10	0,68
6	ICA	3227399J	18	0,98	0,80	0,94	0,80
7	RMN	6026592D	21	1,10	0,90	1,00	0,72
8	EML	3349766J	27	1,00	0,72	1,40	0,60
9	LPC	3263186I	29	0,53	0,43	0,72	0,55
10	JO	3320137K	16	1,20	0,46	0,86	0,48
11	GCS	3329016J	29	0,73	0,48	0,90	0,52
12	EAS	2293356K	32	1,48	0,52	1,05	0,56
13	RCF	3200966A	29	0,94	0,62	0,92	0,58
14	MZSG	3302304F	28	0,82	0,56	0,98	0,72
15	RCS	3166754J	29	0,96	0,66	1,10	0,68
16	GGM	3362005C	31	1,20	0,74	0,96	0,64
17	MLSB	3193247E	31	0,98	0,82	1,30	0,70
18	GSR	3351555A	23	1,30	0,62	0,94	0,68
19	TMP	3150100A	32	0,92	0,72	1,10	0,60
20	MVB	3310111G	26	0,88	0,54	0,92	0,56

Anexo 13 – MLG ajustado para os volumes dos ovários nos dois lados e em ambos os grupos.

Variável	λ -Wilk's	p
Ovário (D/E)	0,998	0,768
IMC	0,984	0,409
Idade	0,999	0,880

Observações: MLG=Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas, D=direito, E=esquerdo, IMC=índice de massa corpórea, p=probabilidade.

Anexo 14 – MLG ajustado para as espessuras do estroma dos ovários e em ambos os grupos.

Variável	λ -Wilk's	P
Ovário (D/E)	0,992	0,561
IMC	0,998	0,794
Idade	0,990	0,498

Observações: MLG=Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas, D=direito, E=esquerdo, IMC=índice de massa corpórea, p=probabilidade.

Anexo 15 – MLG ajustado para os índices de resistência das artérias uterinas dos lados direito e esquerdo e de ambos os grupos.

Variável	λ -Wilk's	P
Lado (D/E)	0,980	0,334
IMC	0,997	0,716
Idade	1,000	0,966

Observações: MLG=Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas, D=direito, E=esquerdo, IMC=índice de massa corpórea, p=probabilidade.

Anexo 16 – MLG ajustado para os índices de pulsatilidade das artérias uterinas dos lados direito e esquerdo e de ambos os grupos.

Variável	λ -Wilk's	P
Lado (D/E)	0,999	0,838
IMC	0,968	0,237
Idade	0,996	0,688

Observações: MLG=Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas, D=direito, E=esquerdo, IMC=índice de massa corpórea, p=probabilidade.

Anexo 17 – MLG ajustado para os índices de resistência das artérias ovarianas dos lados direito e esquerdo e de ambos os grupos.

Variável	λ -Wilk's	P
Lado (D/E)	0,999	0,853
IMC	1,000	0,990
Idade	0,926	0,061

Observações: MLG=Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas, D=direito, E=esquerdo, IMC=índice de massa corpórea, p=probabilidade.

Anexo 18 – MLG ajustado para os índices de pulsatilidade das artérias ovarianas dos lados direito e esquerdo e de ambos os grupos.

Variável	λ -Wilk's	P
Lado (D/E)	0,994	0,596
IMC	1,000	0,978
Idade	0,969	0,243

Observações: MLG=Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas, D=direito, E=esquerdo, IMC=índice de massa corpórea, p=probabilidade.

Anexo 19 – MLG ajustado para os índices de resistência dos vasos do estroma ovariano dos lados direito e esquerdo e de ambos os grupos.

Variável	λ -Wilk's	P
Lado (D/E)	0,959	0,178
IMC	0,969	0,244
Idade	0,998	0,743

Observações: MLG=Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas, D=direito, E=esquerdo, IMC=índice de massa corpórea, p=probabilidade.

Anexo 20 – MLG ajustado para os índices de pulsatilidade dos vasos do estroma ovariano dos lados direito e esquerdo e de ambos os grupos.

Variável	λ -Wilk's	P
Lado (D/E)	0,983	0,384
IMC	0,972	0,264
Idade	0,981	0,356

Observações: MLG=Modelos Lineares Gerais para Medidas Repetidas, D=direito, E=esquerdo, IMC=índice de massa corpórea, p=probabilidade.

8 REFERÊNCIAS

Aanoudse JG. Use of laser Doppler flowmetry for perinatal assessment. Fetal and Neonatal Physiological Measurements. Eindhoven: Lafeber. 1991.

Aaslid R. The beginnings of Doppler. In: Aaslid: Transcranial Doppler Sonography. New york: Springer verlog. 1986.

Achard C, Thiers J. Le virilisme pilaise et son association a l'insuffisance glycolitique (diabete a femmes de barbe). Bull Acad atl Med (Paris) 1921. In: Barbieri RL *et al.* Fertil Steril. 1988; 50:197-01.

Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Turcker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS: Multifollicular ovaries – clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. Lancet. 1985; ii: 1375-78.

Agrawal R, Sladkevicius P, Engmann L, Conway GS, Payne NN, Bekis J, Tan SL, Campbell S, Jacobs HS. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovaries. *Hum Reprod*. 1998; 13:651-5.

Allem F, Predanic M: Transvaginal color Doppler determination of the ovarian and uterine blood flow characteristics in polycystic ovary disease. *Fertil Steril*. 1996; 65:510-16.

Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary síndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*. 2006; 166:2081-6.

American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/Nation Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005; 13:322-7.

Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1929-35.

Azziz, R. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance and molecular defects of insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4085-87.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamant-Kandarahis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4237-45.

Balen AH, Conway GS, Kaltsas G. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995; 10:2107-11.

Baracat EC: Síndrome dos ovários policísticos. In *Tratado de Ginecologia*, ed H W Halbe, São Paulo, Roca, 2ª ed. 1994; pp 1313-22.

Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G, Genazzani AD, Genazzani AR: The role of color Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:108-13.

Battaglia C, Artini PG, Genazzani AD. Color Doppler analysis in oligo and amenorrheic women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 1997; 11:105-10.

Battaglia C, Artini PG, Salvatori M, Giulini S, Petraglia F, Maxia N, Volpe A: Ultrasonographic patterns of polycystic ovaries: Color Doppler and hormonal correlations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 11:332-6.

Brannstrom M, Norman RJ. Involvement of leukocytes and cytokines in the ovulatory process and corpus luteum function. *Hum Reprod.* 1993; 8:1762-75.

Burckett WM, Bouzayen R, Watkin KL *et al.* Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Human Reprod.* 1999; 14:618-21.

Campbell S, Bourne TH, Waterstone J, Reynolds KM, Crayford TJB, Jurkovic D, *et al.* Transvaginal color blood flow imaging of the periovulatory follicle. *Fertil Steril.* 1993; 60:433-8.

Campbell S, Zaidi J: Doppler ultrasound in fertility. A current overview. *Proc 15th World Congr on Fertility and Sterility.* *Fertil Steril.* Montpellier, Parthenon. 1995, pp 93-5.

Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan AS. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57:356-9.

Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 1992; 37:127-34.

Collins W, Jurkovic D, Bourne T, Kurjak A, Campbell S. Ovarian morphology, endocrine function and intra-follicular blood flow during the peri-ovulatory period. *Hum Reprod.* 1991; 6:319-24.

Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis ML. A Survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4006-11.

Dolz M, Osborne NG, Blanes J, Raga F, Abad-Velasco L, Villalobos A, Pellicer A, Bonilla-Musoles F. Polycystic ovarian síndrome: assessment with color Doppler angiography and three-dimensional ultrasonography. *J Ultrason Med.* 1999; 18:303-13.

Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam GR. Polycystic Ovary Syndrome. Blackwell Scientific, Boston, Mass, USA. 1992; 377-84.

Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28:341-59.

Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006; 86 Suppl 1:S13-4.

El Aal DEMA, Mohamed SA, Amine AF, Meki ARMA. Vascular endothelial growth and insulin-like growth factor-1 in polycystic ovary

síndrome and their relatio to ovarian blood flow. *European J Obstet Gynecol and Reprod Biol.* 2005; 118:219-24.

Farquhar CM, Birdsall M, Manning P. The prevelenceof polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 1994; 34:67-72.

Favre R, Bettahar K, Grange G, Ohl J, Arbogast E, Moreau L and Dellenbach P. Predictive value of transvaginal uterine Doppler assessment in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1993; 3:350-3.

Franks S: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Méd.* 1995; 333:853-61.

Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl.* 2006; 29:278-85.

Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:786-9.

Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Pavone V, Lanzone A. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil Steril*. 2001; 76:326-31.

Givens JR, Keber IJ, Wiser WL, Andersen RN, Coleman SA, Fish SA. Remission of acanthosis nigricans associated with polycystic ovarian disease and a stromal luteoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974; 38:347-55.

Goldzieher JW, Green TA: The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1962; 22:235-51.

Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 10:713-20.

Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril*. 1994; 61:598-04.

Hair JF, Rolph EA, Ronald LT, Bernie JG. 1984. Multivariate Data Analysis with Readings. New York: Macmillan Publishing Co.

Halbe HW. Anovulação: indução da ovulação. In: Halbe HW, editor. Ginecologia Endócrina. 2ª ed. São Paulo: Roca; 1982. p. 611-60.

Halbe HW. Perturbações menstruais e conceitos. In: Halbe HW, editor. Tratado de Ginecologia. 3ª ed. São Paulo: Roca; 2000. p. 1444-47.

Hayashida SAY, Halbe HW, Marcondes JAM, Normando APC, Lopes CMC, Gonçalves MA, Dolce RB, Fonseca AM. Comparação entre diferentes índices de avaliação da sensibilidade à insulina na síndrome dos ovários policísticos [Comparison among different insulin sensitivity indices in polycystic ovary syndrome]. Rev Ginecol Obstet. 2004; 15:69-77.

Herter LD, Magalhães JA, Spritzer PM. Relevance of determination of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. J Clin Ultrasound. 1996; 24:243-8.

Horwitz KB, Horwitz LD: Canine vascular tissues are targets for androgens, estrogens, progestins and glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1982; 69:740-8.

Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of Stein-Leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis”. *Obstet Gynecol Surv.* 1982; 37:59-77.

Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH. Free androgen index and leptin are most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:676-82.

Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod.* 2003; 18:598-03.

Kamina P. Anatomie clinique de l'appareil genital feminine. *Encycl. Méd. Chir-Gynécologie.* Paris: Elsevier. 1993.

Kawakami M, Kubo K, Uemura T, Nagase M, Hayashi R. Involvement of ovarian innervation in steroid secretion. *Endocrinology*. 1981; 109:136-45.

Khan CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med*. 1976; 294:739-45.

Kurjak A, Kupesic-Urek S, Schulman H, Zalud I. Transvaginal color flow Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril*. 1991; 56:870-3.

Kupesic-Urek S, Shalan H, Kurjak A. Early detection of endometrial cancer by transvaginal color Doppler. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993; 49:46-9.

Kyei-Mensah AA, Lin Tan S, Zaidi J, Jacobs HS. Relationship of ovarian stromal volume to serum androgen concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1998; 13:1437-41.

Lass M, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. *Hum Reprod Update*. 1999; 5:256-66.

Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv*. 2002; 57:755-67.

Li M, Youngren Jf, Dunaif A. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4088-93.

Maciel GAR, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, Erickson GF. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:5321-27.

Marcondes JAM. Hirsutismo: Diagnóstico diferencial. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50:1108-16.

Matsunaga I, Hata T, Kitao M: Ultrasonographic identification of polycystic ovarian syndrome. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol.* 1985; 11:227-32.

McNatty KP, Baird DT. Relationship between follicle-stimulating hormone, androstenedione and oestradiol in human follicular fluid. *J Endocrinol.* 1978; 76:527-31.

Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:881-6.

Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:3878-84.

Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1992; 4:122-43.

Pasquali R, Venturoli S, Paradis R, Capelli M, Parenti M, Melchionda N. Insulin and C-peptide levels in obese patients with polycystic ovaries. *Horm Metab Res.* 1982; 14:284-7.

Pastore AR, Cerri GG. Ultra-sonografia Ginecológica e Obstétrica. In: *Anatomia Ultra-sonográfica da Pelve Feminina*. Cerri GG, Carvalho IE – Princípios físicos. Kodaira SK. São Paulo: Servier. 1997.

Perrot-Applanat M, Groyer-Picart MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E: Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology.* 1998; 12:1511-19.

Pinkas H, Mashiach R, Rabinerson D, Avrech OM, Royburt M, Rufas O, Meizner I: Doppler parameters of uterine and ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovary syndrome and normally ovulating women undergoing controlled ovarian stimulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 1:197-200.

Polhemus DW. Ovarian maturation and cystic formation in children. *Pediatrics.* 1953; 11:588-93.

Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Frank S. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet*. 1988; 1:870-72.

Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In Peronneau P (ed), *Velocimetrie ultrasonore Doppler*. Semin Inserm, Paris. 1974; 213-240.

Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1976; 57:1320-29.

Resende AV, Mendes MC, Moura MD, Mendonça HC, Premoli ACG, Reis RM, Berezowski AT: Doppler study of the uterine arteries and ovarian stroma in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2001; 52:153-7.

Rosenfield RL, Rich BH, Wolfsdorf JJ, Cassorla F, Parks JS, Bongiovanni AM, Wu CH, Shackleton CH. Pubertal presentation of congenital Δ^5-3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 51:345-53.

Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB. Female partner. In: WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge University Press. 2000; pp. 40-67.

Rudigoz RC, Salle B. Doppler en gynécologie. Encycl Méd Chir-Gynécologie. Paris: Elsevier. 1998.

Saliba ME, Laugier J. Avaliação Doppler da circulação cerebral no tratamento intensivo pediátrico. Clínicas de terapia Intensiva da América do Norte. 1992; 1:91-106.

Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? Trends Endocrinol Metab. 2003; 14:365-70.

Scholtes MC, Wladimiroff JW, van Rijen HJ, Hop WC. Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycle: a transvaginal Doppler study. Fertil Steril. 1989; 52:981-5.

Sladkevicius P, Valentin L, Larsal K. Blood Flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993; 3:199-08.

Smith DO, Le Roith D. Insulin resistene syndrome, pre-diabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Clin Cornerstone.* 2004; 6:7-16.

Soderlund D, Canto P, Carranza-Lira S, Mendez JP. No evidence of mutations in P450 aromatase gene in pacients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005; 20:965-69.

Steer CV, Campbell S, Tan SL, Crayford T, Mills C, Mason B. The use of transvaginal color flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum uterine conditions before embryo transfer. *Fertil Steril.* 1992; 372-76.

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

Takahashi K, Yoshino K, Nishigaki A. On the relationship between endocrine and ovulatory abnormalities, and polycystic ovaries as diagnosed by ultrasonography. *Int J Fertil*. 1992; 37:222-6.

Takahashi K, Okada M, Ozaki T. Transvaginal ultrasonographic morphology in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 1995; 39:201-6.

The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril*. 2004; 81: 19-25.

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

Unluturk U, Harmanci A, Kocarfe C, Yildiz BO. The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPAR-gamma. *PPAR Res*. 2007 feb 21; 2007:49109.

Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signaling mechanisms and functional aspects. *Progr Neurobiol.* 1991; 36:343-62.

van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fert Steril.* 1997; 67:452-58.

Vrtacnik-Bokal E, Meden-Vrtovec H. Uterus-ovarian arterial blood flow and hormonal profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1998; 13:815-21.

Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2740-6.

Vygdosky M. Mathematical handbook, higher mathematics. Ed Mir Publishers Moskow. 1971; 454-6.

Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, Ingadottir G, Crowley WF. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006a; 91:4361-8.

Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, Ingadottir G, Crowley WF. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006b; 91:4842-8.

Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome p450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolate from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1720-7.

Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970; 30:432-42.

Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Pitrof R, McGregor A and Tan SL. Description of circadian rhythms in uterine artery blood flow during the pre-ovulatory period. Hum. Reprod. 1995; 10: 1642-1646.

Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Kyei-Mensah A, Shaker A, Jacobs HS, Tan SL: Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries – A possible new marker for diagnosis? Hum Reprod. 1995; 10:1992-6.

Zaidi J, Jacobs H, Campbell S, Tan SL: Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries in women with polycystic ovary syndrome who respond to clomiphene citrate: Correlation with serum hormone concentrations. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998; 12:188-96.

Zar JH. Biostatistical Analysis, Prentice-Hall, 1st Ed., New Jersey. 1999;p.718.

Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. Proceed Nat Acad Sci USA. 1995; 92:10619-23.

Zumoff B, Freeman R, Coupey S, Saenger P, Markowitz M, Kream J.
A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in
teenage girls with the polycystic-ovary syndrome. N Engl J Med. 1983;
309:1206-12.