

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

LUCIMARA FACIO NOBRE ZUEFF

**Efeito da síndrome dos ovários policísticos em múltiplos marcadores
ultrassonográficos e laboratoriais de risco metabólico e doença
cardiovascular em mulheres obesas sem outras condições de saúde que
interferem com critérios de elegibilidade de contraceptivo oral combinado:
um estudo caso controle**

RIBEIRÃO PRETO

2011

LUCIMARA FACIO NOBRE ZUEFF

Efeito da síndrome dos ovários policísticos em múltiplos marcadores ultrassonográficos e laboratoriais de risco metabólico e doença cardiovascular em mulheres obesas sem outras condições de saúde que interferem com critérios de elegibilidade de contraceptivo oral combinado: um estudo caso controle

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

Área de concentração: Biologia da Reprodução

Orientador: Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani

RIBEIRÃO PRETO

2011

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Zueff, Lucimara Facio Nobre.

Efeito da síndrome dos ovários policísticos em múltiplos marcadores ultrassonográficos e laboratoriais de risco metabólico e doença cardiovascular em mulheres obesas sem outras condições de saúde que interferem com critérios de elegibilidade de contraceptivo oral combinado: um estudo caso controle. Ribeirão Preto, 2011.

65p. : il. ; 30cm

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

Orientador: Ferriani, Rui Alberto

1. Síndrome dos Ovários Policísticos. 2. Obesidade.
3. Doença Cardiovascular. 4. Endotélio.
5. Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica.

DEDICO ESTE TRABALHO

A Deus,

Mestre dos mestres que está sempre ao meu lado guiando os meus passos e dando-me força para superar as adversidades do caminho. Agradeço pelo dom e milagre da vida.

Aos meus pais **Francisco de Souza Nobre Filho e Deolinda Facio Nobre**, pilares da minha vida pessoal e profissional, exemplos de caráter.

O que sou hoje devo a vocês!

À minha irmã, **Luciane Facio Nobre**, guerreira e determinada, que mesmo distante compartilha da minha vida. Obrigada pelo apoio!

À minha irmã **Lucinéia Facio Nobre Braga**, batalhadora, grande amiga, sempre disposta a ajudar-me nos momentos difíceis e brindar comigo os momentos alegres!

Ao meu marido **Edison Cardoso Zueff**, que há 7 anos participa da minha vida, incentivando-me diariamente. Obrigada pelo seu amor!

Ao meu cunhado, **Márcio A. Maximino Braga**, grande amigo em todas as situações. Obrigada por tudo que faz por mim!

Ao meu orientador, **Rui Alberto Ferriani**, por ter acreditado em mim desde o primeiro momento e pela dedicação constante, mesmo a distância, na orientação deste trabalho. Agradeço, de coração, o privilégio de tê-lo como orientador e por ter aceitado continuar comigo no doutorado, contribuindo para o meu crescimento. Obrigada
pela confiança!

AGRADECIMENTOS

A todas as mulheres que entraram em contato comigo para participarem como voluntárias deste estudo e, principalmente, as que foram elegíveis, que por motivos éticos não posso agradecer nominalmente. Sem a colaboração de vocês, este trabalho não existiria.

À minha avó Olívia (in memorian), maior exemplo de vida durante os seus 106 anos de existência, por todos os ensinamentos que plantou. Obrigada por eu ter sido a sua neta!

À minha prima Rogéria Bertatti, amiga e irmã em todos os momentos, sempre pronta a colaborar em todas as minhas dúvidas, principalmente na área da informática. Valeu!!

Ao amigo Anderson Sanchez de Melo que me ensinou a arte da inserção dos DIU de cobre e do Sistema Intrauterino liberador de levonorgestrel. Muito obrigada pela paciência e dedicação!

À Dra. Maria Célia Mendes que, um dia em Fortaleza, incentivou-me a fazer a pós-graduação no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Muito obrigada, pois fiz a opção certa!

Às amigas, Isa Rocha, Adriana Valério, Juliana Straehl, Luciana Dib, Milena Bastos Brito, Mariana Stival. Todas vocês tiveram uma importância fundamental neste estudo. Obrigada por auxiliarem-me sempre quando precisei.

Às amigas que tive a oportunidade de conhecer e que me deram muito apoio e carinho, Camila Japur, Tânia Borges, Lucia Alves. Obrigada pela amizade!

Às minhas amigas e colegas de trabalho, as psicólogas Ana Cristina e Carina, que me ajudaram muito este ano. Muito obrigada pelas palavras sábias e apoio constante!

Ao pesquisador envolvido neste estudo, Wellington de Paula Martins, responsável pela realização de todos os exames ultrassonográficos das pacientes, estatística e também revisão constante de todo o trabalho. Não tenho palavras para te agradecer.

A pesquisadora envolvida neste estudo, Carolina Sales Vieira, pela dedicação desde o primeiro momento, orientando-me sempre. Sou muito grata a você!

Aos amigos da pós-graduação, Daiane Bulgareli, Daiane Pedroso, Michele da Broi, Natália, Janaína França, Gabriela, Luís Gustavo, Juliana Meola, Jeniffer, Helena, Gislaine, Fabiene, Hériton, Lícia, Rubneide, Lucas, Luciana, Flávia, Carol e demais que não mencionei.

À amiga Océlia de Vasconcelos, auxiliar do Setor de Pesquisa Clínica, pessoa guerreira, humana, que muito contribuiu para a realização deste trabalho. Desde o primeiro dia você encoraja-me e me fez acreditar que a conclusão deste trabalho aconteceria. Agradeço pelos momentos alegres e pelo consolo durante as turbulências desta travessia. Muito obrigada!

Aos meus colegas de trabalho do SAMSP, Sonia, Cidinha Paiva, Olga, Dirce, Zezé, Cidinha Bianchi, Sandra, Flávio, Aguinaldo, Anésia, Graça, João, Josane, Elaine, Daniela, Marli, Carlos, Geraldo, Eliana. Cada um de vocês sabe a importância que tiveram neste estudo!

À Maria Albina Verceze Bortolieiro, uma pessoa carinhosa e prestativa, sempre disponível quando precisei, técnica do Laboratório de Saúde Reprodutiva do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, responsável por parte dos ensaios laboratoriais desta pesquisa. Muito obrigada pelo auxílio!

Aos funcionários do Laboratório Central do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial Marinês Ferrassino e Júlia Hotta, responsáveis por partes das dosagens laboratoriais deste estudo, pela pontualidade em atender-me.

Aos funcionários do Laboratório de Endocrinologia, em especial ao Dr. José Roberto, responsável por parte das dosagens laboratoriais deste trabalho. Obrigada pela atenção dispensada!

À Maria Cristina Brentigani, auxiliar do Setor de Pesquisa, pela ajuda nos processos burocráticos. Muito obrigada!

À Comissão de Pós-graduação em Biologia da Reprodução, que me aceitou como aluna e tornou possível a realização do mestrado, e aos funcionários da pós graduação, em especial Suelen Bezerra, pela prontidão e paciência no auxílio das minhas dúvidas, que não foram poucas.

Aos funcionários do Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia: Auxiliadora, Cristina, Sandra Roberta, Marilda, Camila, Débora, Marisa, Eduardo, entre outros, pelo companheirismo e disponibilidade em ajudar-me.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro imprescindível na realização desta pesquisa.

“O fator mais importante e decisivo na vida não é o que nos acontece, e sim a atitude que adotamos diante do ocorrido. A revelação mais certa do caráter da pessoa é a maneira como ela suporta o sofrimento. As circunstâncias e as situações podem colorir a vida, mas Deus nos concedeu a graça de poder escolher a cor.”

Charles R. Wood

RESUMO

ZUEFF, LFN. **Efeito da síndrome dos ovários policísticos em múltiplos marcadores ultrassonográficos e laboratoriais de risco metabólico e doença cardiovascular em mulheres obesas sem outras condições de saúde que interferem com critérios de elegibilidade de contraceptivo oral combinado: um estudo caso controle.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

OBJETIVO: Avaliamos se a presença da síndrome dos ovários policísticos (SOP) altera múltiplos marcadores ultrassonográficos e laboratoriais de risco metabólico e doença cardiovascular em mulheres obesas sem outras condições que interferem com o critério de elegibilidade do contraceptivo oral combinado (COC).

MÉTODOS: Estudo caso-controle avaliando 90 mulheres obesas ($\geq 30,0$ Kg/m² e < 40 Kg/m²), com idade entre 18 e 40 anos, sem outras condições de saúde que interferem com os critérios de elegibilidade de COC: 45 com SOP e 45 controles, pareadas por idade. Índice de massa corporal; circunferência da cintura e do quadril; pressão arterial sanguínea; insulina e glicemia de jejum; *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI); HDL, LDL e colesterol total; triglicérides; testosterona; globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG); índice de androgênio livre (FAI); índice de rigidez da carótida e espessura íntima-média (EIM); dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF) e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) foram avaliados.

RESULTADOS: Em mulheres obesas com SOP, observamos uma maior frequência de DHGNA quando comparada a obesas sem SOP (73,4% vs. 46,6%, $p < 0,01$). Embora não significativo, observamos uma tendência a aumento da insulina ($10,06 \pm 6,66$ μ UI/mL vs. $7,45 \pm 5,88$ μ UI/mL, $p = 0,05$), diminuição do QUICKI ($0,36 \pm 0,06$ vs. $0,39 \pm 0,07$, $p = 0,05$) e diminuição da DMF ($7,00 \pm 3,87\%$ vs. $8,41 \pm 3,79\%$, $p = 0,08$). Nenhuma outra diferença significativa foi observada.

CONCLUSÕES: DHGNA é freqüente em mulheres obesas sem outras condições que interferem com o critério de elegibilidade do COC, especialmente naquelas com SOP. Isto deveria ser considerado na escolha da melhor opção contraceptiva.

Palavras-chaves: Síndrome dos ovários policísticos; obesidade; doença cardiovascular; endotélio; doença hepática gordurosa não alcoólica.

ABSTRACT

ZUEFF, LFN. **Effect of polycystic ovary syndrome on multiple ultrasonographic and laboratorial markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women without any other health condition that interferes with combined oral contraceptive eligibility criteria: a case-control study.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

OBJECTIVE: To evaluate whether the presence of polycystic ovary syndrome (PCOS) alters multiple ultrasonographic and laboratorial markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women without any other health condition that interferes with combined oral contraceptive (COC) eligibility criteria.

METHOD: A case-control study evaluating 90 obese women ($\geq 30.0\text{kg/m}^2$ and $<40\text{kg/m}^2$) aged between 18 and 40 years without any other health condition that interferes with COC eligibility criteria: 45 with PCOS and 45 age-matched controls. Body mass index; waist and hip circumference; arterial blood pressure; fasting insulin and glucose; quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI); HDL, LDL and total cholesterol; triglycerides; testosterone; sex hormone-binding globulin (SHBG), free androgen index (FAI); carotid stiffness index and intima media thickness; flow-mediated dilatation of brachial artery; and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were assessed.

Results: In PCOS women, we observed a higher frequency of NAFLD (73.4% vs. 46.6%, $p<0.01$) and higher FAI (10.43% vs. 6.84%, $p<0.01$). We also observe a trend of increased insulin ($10.06\pm 6.66\mu\text{IU/mL}$ vs. $7.45\pm 5.88\mu\text{IU/mL}$, $p=0.05$), decreased QUICKI (0.36 ± 0.06 vs. 0.39 ± 0.07 , $p = 0.05$), and decreased FMD ($7.00\pm 3.87\%$ vs. $8.41\pm 3.79\%$, $p=0.08$). No other significant difference was observed.

Conclusions: NAFLD is frequent in obese women without any other health condition that interferes with COC eligibility criteria, especially in those with PCOS. This should be considered when choosing the best contraceptive option.

Key Words: Polycystic ovary syndrome; obesity; cardiovascular disease; endothelium; nonalcoholic fatty liver disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ultrassonografia da carótida próxima ao bulbo	28
Figura 2. Medida da espessura íntima-média	29
Figura 3. Medida do lúmen da carótida durante a diástole e sístole para determinação da rigidez carotídea (β).....	30
Figura 4. Medida do lúmen da artéria braquial antes do estímulo: a média destas três medidas é utilizada na determinação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial	31
Figura 5. Demonstração da rápida elevação da velocidade do sangue, ao se reduzir a pressão no manguito, o que serve como estímulo	32
Figura 6. Medida do lúmen da artéria braquial 1 minuto após o estímulo: a média destas três medidas é utilizada na determinação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial	32
Figura 7. Ultrassonografia abdominal para diagnóstico e classificação de doença hepática gordurosa não alcoólica	33
Figura 8. Fluxograma de inclusão do estudo.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros antropométricos e pressão arterial em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos (SOP) e controles	40
Tabela 2. Parâmetros ultrassonográficos e laboratoriais em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos (SOP) e controles	40
Tabela 3. Proporção de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em mulheres obesas com SOP e controles	41

LISTA DE ABREVIATURAS

AVE –	Acidente Vascular Encefálico
β –	Rigidez da Artéria Carótida
COC –	Contraceptivo Oral Combinado
COCs –	Contraceptivos Oraís Combinados
DAC –	Doença Arterial Coronariana
DB _{pós} –	Diâmetro da Artéria Braquial pós isquemia
DB _{pré} –	Diâmetro Basal da Artéria Braquial pré isquemia
DCV –	Doença Cardiovascular
DDC –	Diâmetro Diastólico da Artéria Carótida
DGO-FMRP-USP–	Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
DHGNA –	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM –	Diabetes Mellitus
DMF –	Dilatação Mediada por Fluxo
DP –	Desvio Padrão
DSC –	Diâmetro Sistólico da Artéria Carótida
EE –	Etinilestradiol
EIM –	Espessura Íntima-Média da Artéria Carótida
FAI –	Índice de Androgênios Livre
FC –	Frequência Cardíaca
HAS –	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL –	Lipoproteína de Alta Densidade
IAM –	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC –	Índice de massa corporal

ln –	Logaritmo neperiano
LDL –	Lipoproteína de Baixa Densidade
LES –	Lupus Eritematoso Sistêmico
LH –	Hormônio Luteinizante
NO –	Óxido Nítrico
OMS –	Organização Mundial de Saúde
PAD –	Pressão Arterial Diastólica
PAI –	Inibidor do Ativador do Plasminogênio
PAS –	Pressão Arterial Sistólica
PWV –	Pulso da Carótida Femoral
QUICKI –	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RI –	Resistência à Insulina
SHBG –	Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais (<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>)
SM –	Síndrome Metabólica
SOP –	Síndrome dos Ovários Policísticos
TG –	Triglicérides
TVP –	Trombose Venosa Profunda
VLDL –	Lipoproteína de muito baixa densidade
VOM –	Volume Ovariano Médio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	24
3. MÉTODOS.....	26
3.1 Desenho do estudo.....	26
3.2 Casuística.....	26
3.3 Participantes.....	26
3.4 Avaliação antropométrica e ultrassonográfica	27
3.4.1 Espessura íntima média da artéria carótida comum (EIM)	28
3.4.2 Índice de rigidez da artéria carótida (β).....	29
3.4.3 Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF)	31
3.4.4 DHGNA (Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica).....	33
3.5 Avaliação laboratorial.....	33
3.6 Tamanho do estudo.....	34
3.7 Avaliação estatística	35
4. RESULTADOS	37
4.1 Participantes.....	37
5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE	59
ANEXOS	61

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada hoje um grave problema de saúde pública devido ao aumento da sua prevalência nas últimas décadas. Pesquisas mostram, atualmente, uma elevada prevalência da obesidade [índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg / m²], sendo freqüentemente mais elevada em mulheres, atingindo quase um quarto das mulheres com mais de 15 anos (ESCRIBANO et al., 2011). No Brasil, a prevalência é de 16,9% (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2010). Há um grupo que, particularmente, apresenta freqüência ainda mais elevada de obesidade do que a observada na população geral. Trata-se das portadoras de síndrome dos ovários policísticos (SOP).

A obesidade está associada com resistência a insulina (RI), alta freqüência de síndrome metabólica (SM) e função endotelial anormal, as quais estão associadas com aumento do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) (GINSBERG; MACCALLUM, 2009). A DCV inclui infarto agudo do miocárdio (IAM), angina, acidente vascular encefálico (AVE) e doença vascular periférica, em decorrência de acometimento trombótico arterial.

A aterosclerose ocorre em resposta à agressão endotelial e acomete principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre, sendo a causa primária de doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular encefálico. O endotélio é o maior órgão do corpo e produz substâncias vasodilatadoras, tais como óxido nítrico (NO), prostaciclina, fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio e o peptídeo natriurético tipo C. A disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas que se depositam na parede das artérias, estimulando o surgimento de moléculas de adesão leucocitária responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a parede arterial, evoluindo para aterosclerose (SADER et al., 2001), um processo inflamatório crônico (FERRARIO, 2006).

A disfunção endotelial parece estar associada com a maioria dos fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diabete melitus (DM), hiperhomocisteïnemia, aterosclerose, menopausa, tabagismo e envelhecimento (SADER et al., 2001). Dessa forma, torna-se interessante a avaliação da disfunção endotelial através de marcadores precoces.

A espessura da íntima-média da carótida (EIM) é um marcador de aterosclerose subclínica e a cada 0,1mm de elevação na EIM aumenta o risco de IAM e AVE aproximadamente de 15% e 20%, respectivamente (LORENZ et al., 2007).

As células endoteliais, sensíveis ao aumento do fluxo sanguíneo, promovem a vasodilatação com aumento do diâmetro arterial (DIMMELER et al., 1999), mecanismo conhecido como dilatação mediada por fluxo (DMF). Segundo Pedro et al., 2003, valores acima de 10% em mulheres indicam função endotelial íntegra. Outro estudo mostrou que a DMF menor que 4,5% apresenta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 71%, 81% e 95% respectivamente, para o diagnóstico de DAC (SCHROEDER, et al, 1999).

Com o aumento da idade, observa-se uma redução da distensibilidade e maior rigidez arterial (ZEBEKAKIS et al., 2005). Iannuzzi et al. (2006), também verificaram menor distensibilidade na presença da síndrome metabólica. Entretanto, ainda não se sabe qual valor de corte de rigidez arterial relaciona-se com risco cardiovascular.

Em relação à síndrome dos ovários policísticos, é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade reprodutiva, com prevalência de 5 a 10% (AZZIZ et al., 2004) na população geral e de quase 30% entre as mulheres obesas (ALVAREZ-BLASCO et al., 2006), podendo chegar a 75% neste grupo (EHRMANN, 2005).

A etiologia da SOP é desconhecida, embora a resistência a insulina parece ter um papel fundamental na sua fisiopatologia (TSILCHOROUZIDOU; OVERTON; CONWAY, 2004). Além da anovulação crônica, morfologia ovariana policística, excesso de androgênio (GROUP REA-SPCW, 2004), aumento do risco de hiperestimulação ovariana (NASTRI et al., 2010), a SOP cursa com distúrbios metabólicos, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemias, que por si só são fatores de risco para doença cardiovascular, que trazem repercussões clínicas importantes sobre a saúde da mulher (AZZIZ et al., 2004). Apesar de até o momento não existir grandes ensaios clínicos prospectivos que avaliem a morbi-mortalidade por doença cardiovascular (DCV) em pacientes portadoras de SOP, vários estudos reportaram alterações em marcadores de risco para doenças cardiovasculares nessas pacientes (CIBULA et al., 2000; ORIO; PALOMBA; CASCELLA, et al., 2004; ORIO; PALOMBA; SPINELLI et al., 2004; TALBOT et al., 2004; TARKUN et al., 2004).

Adicionalmente, a SOP está associada com aumento da adiposidade central (CARMINA et al., 2005), mudanças nos marcadores ultrassonográficos de doença cardiovascular subclínica e desordens metabólicas (MEYER et al., 2005) e aumento da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (ÂNGULO, 2007; VASSILATOU et al., 2010) . Wild et al.(2010), recomendaram a prevenção primária para doença cardiovascular para mulheres com SOP e obesas devido ao risco para essa doença.

O uso de contraceptivo oral combinado (COC) tem sido o tratamento mais empregado no controle da SOP, especialmente para sintomas como o hirsutismo, acne e irregularidade

menstrual (SOARES et al., 2009). Levando em consideração a alta prevalência de obesidade em mulheres com SOP, é muito comum que estas mulheres sejam submetidas ao COC, uma vez que a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a obesidade como categoria 2 (uma condição na qual as vantagens do uso do método superam os riscos teóricos ou provados) (WHO, 2010). Atualmente, alguns estudos já avaliaram o uso de COC em mulheres obesas com SOP (CIBULA et al., 2001; LUQUE-RAMIREZ; ALVAREZ-BLASCO; ESCOBAR-MORREALE, 2009; RAUTIO et al., 2005), incluindo adolescentes (HARRIS-GLOCKER et al., 2010). Todavia, a literatura médica é escassa sobre possíveis alterações pré-clínicas de fatores de risco metabólico e cardiovascular quando há associação da SOP e obesidade, sem outras condições clínicas de saúde que contra-indicariam o uso de COC.

Os COCs possuem um componente estrogênico (etinilestradiol) e um componente progestagênico, que varia quanto à composição e ligação com receptores de outros hormônios esteróides (mineralocorticóides, glicocorticóides, androgênios e estrogênio). Além destes, os COCs com progestagênios isolados também são utilizados como opção terapêutica.

Os primeiros estudos que avaliaram o efeito dos COCs sobre o metabolismo glicídico em mulheres híginas mostraram uma ação deletéria sobre a tolerância à glicose, todavia, os estudos foram realizados nos anos 60, época em que se utilizavam COCs de alta-dose, ou seja, com doses iguais ou superiores a 50 mcg de etinilestradiol (EE) (KALKHOFF, 1975; PHILLIPS, 1973). Já Gaspard et al. (2003), não evidenciaram prejuízo no metabolismo da glicose com emprego dos COCs de baixa-dose (30 mcg de EE) contendo como progestagênio a drospirenona, em 27 usuárias por um período de 13 meses.

Meta-análise recente sobre a participação dos contraceptivos hormonais no metabolismo dos carboidratos em mulheres sem diabetes mellitus tipo 2(DM) demonstrou que, independente da via de administração, os contraceptivos hormonais têm efeito limitado sobre o metabolismo dos carboidratos, conseqüentemente, sem repercussões clínicas significativas. Ressalta-se, no entanto, que os trabalhos avaliados compararam diversos tipos de contraceptivos, a casuística era reduzida, muitas perdas de seguimento e metodologia pouco detalhada, além de não avaliarem o impacto dos contraceptivos em mulheres com sobrepeso (LOPEZ; GRIMES; SCHULZ, 2007).

Ao analisar o efeito de duas formas de COCs, uma contendo 30mcg de EE mais 150mcg desogestrel e outra com 35mcg de EE mais 2mg de acetato de ciproterona, sobre o metabolismo dos carboidratos em adolescentes com SOP, Mastorakos et al. (2006), perceberam piora na sensibilidade à insulina após 12 meses de uso, em ambos os grupos.

Além disso, o grupo de usuárias do COC contendo o acetato de ciproterona apresentou aumento na secreção da insulina e conseqüentemente, na insulina de jejum.

Seguindo as orientações descritas nos critérios de elegibilidade da Organização Mundial de Saúde (OMS), nos casos em que há associação de SOP e diabetes, os COCs ainda poderão ser usados, porém na vigência de vasculopatia associada, deve-se usar apenas progestagênios isolados (WHO, 2004).

Mulheres com SOP também apresentam freqüentemente dislipidemia, independentemente do excesso de peso (MASTORAKOS; KOLIOPOULOS; CREATSAS, 2002). A alteração lipídica mais freqüente é caracterizada pela elevação dos triglicérides (TG) e redução do HDL (BERNEIS et al., 2007). Geralmente, o estrogênio quando administrado via oral apresenta efeitos antagônicos ao elevar o VLDL e TG, em contraposição à redução do LDL e elevação do HDL. Os progestagênios por sua vez, pouco interferem na redução do LDL induzida pelos estrogênios, porém exercem papel modulador significativo na elevação promovida pelos estrogênios sobre os níveis dos triglicérides e os de HDL (GODSLAND, 2004).

Luque-Ramírez et al. (2007), avaliaram o efeito do COC contendo 35mcg de EE e 2mg de acetato de ciproterona, sobre o perfil lipídico de 15 pacientes com SOP e após seis meses de uso, não encontraram prejuízo em nenhum parâmetro, ao contrário, evidenciaram elevação no HDL. Elevação de adipocitocinas, como a adiponectina e a interleucina-6 (IL-6), as quais estão relacionadas com obesidade central, resistência à insulina, aumento do risco cardiovascular, hipertrigliceridemia e aumento da gordura visceral foram encontradas em mulheres jovens com SOP usuárias de COC contendo o progestagênio drospirenona (IBANEZ; ZEGHER, 2004). Em portadoras de SOP com hipertrigliceridemia, especialmente naquelas com níveis superiores a 300 mg/dL, a via oral deve ser evitada, preferindo a não-oral ou contraceptivos somente com progestagênios.

Conforme descrição prévia, determinados COCs promovem uma redução dos níveis de androgênios e aumento da SHBG na SOP, promovendo diminuição da acne, da alopecia e do hirsutismo. Vários estudos demonstraram uma significativa redução na produção ovariana de androgênios durante o emprego de determinados COCs. O componente estrogênico dos COCs suprime a secreção do hormônio luteinizante (LH) e, portanto, reduz a produção androgênica ovariana. Além disso, o estrogênio incrementa a produção hepática de *sex hormone binding globulin* (SHBG), diminuindo, desta forma, a fração livre de testosterona capaz de ocupar o receptor androgênico (EHRMANN, 2005).

Em revisão sistemática recente de literatura, autores observaram que os COCs têm ação favorável na melhora do hirsutismo em pacientes com SOP, à semelhança de outras drogas anti-androgênicas, porém este efeito benéfico parece não ser duradouro (KOULOURI; CONWAY, 2007). A análise dos androgênios em 8 mulheres com SOP submetidas a 12 semanas de uso do COC com 30 mcg de EE e 3mg de drospirenona confirmaram a redução dos androgênios séricos e a elevação da SHBG, em relação às dosagens basais. No entanto, após oito semanas sem utilizar o referido COC, os valores laboratoriais retornaram aos níveis prévios ao uso (SANCHEZ et al., 2007), mostrando que o fator causador do hiperandrogenismo se mantém, sendo temporariamente controlado pelo COC.

Anormalidades nas vias de coagulação e fibrinólise também podem contribuir para desenvolvimento de DCV nas mulheres com SOP. As alterações hemostáticas encontradas em portadoras de SOP são conflitantes. Há relatos tanto de aumento (ATIOMO et al., 1998; CARMASSI et al. 2005) quanto de manutenção dos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) (DAHLGREN et al., 1994). Além disso, foram documentados níveis normais de fator de von Willebrand, fator II, fator VII, proteína C, proteína S, antitrombina, resistência à proteína C, plasminogênio e α 2-antiplasmina (ATIOMO; CONDON; et al., 2000; ATIOMO; FOX et al., 2000; DAHLGREN et al., 1994). Em 2005, outros pesquisadores também encontraram um estado de hipofibrinólise em pacientes com SOP (CARMASSI et al., 2005).

Outra condição que está inserida entre os efeitos indesejáveis dos COCs e tem sido reconhecida como contra-indicação ao uso dos mesmos é a hipertensão arterial sistêmica (CURTIS et al., 2006). Vários estudos registraram a associação entre hipertensão e uso de COC com alta-dose de primeira-geração. Em um estudo coorte, observou-se um risco relativo de 1,8 (CI=1,5-2,3) para desenvolver hipertensão em usuárias de COC quando comparadas às não-usuárias (CHASAN-TABER et al., 1996). Evidenciou-se, também, redução dos níveis pressóricos de mulheres hipertensas após aproximadamente seis meses de interrupção no uso de COC, sugerindo que tal medida é uma intervenção clínica eficaz (LUBIANCA et al., 2005). Não há registro de estudos que tenham como objetivo final avaliar a repercussão do uso de COC sobre a pressão arterial em pacientes com SOP normotensas. Em hipertensas, portadoras ou não de SOP, o emprego de contracepção com EE permanece contra-indicado, independente da via de administração, sendo categoria 3 e 4 de acordo com os critérios de elegibilidade da OMS (WHO, 2010).

Tendo em vista que o contraceptivo oral combinado tem sido o tratamento mais empregado no controle da SOP mesmo em mulheres obesas, e como a associação de

obesidade e SOP têm efeitos sinérgicos desfavoráveis sobre o metabolismo glicídico e lipídico e com base nas considerações acima, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar múltiplos marcadores ultrassonográficos e laboratoriais de risco metabólico e doença cardiovascular entre mulheres obesas SOP e controle, pareadas por idade, sem outras condições clínicas de saúde que contra-indicassem o uso COC, a fim de avaliar se essa população tem riscos adicionais que poderiam ser aumentados pelo uso de COC.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Avaliar, em população de mulheres obesas e sem contra-indicações clínicas ao uso de COC, se a presença de SOP poderia interferir em :

- a- Parâmetros antropométricos e pressão arterial
- b- Parâmetros metabólicos de risco cardiovascular, com avaliação de perfil lipídico, glicêmico e resistência insulínica
- c- Parâmetros ultra-sonográficos de risco cardiovascular, com avaliação de espessura íntima-média da artéria carótida, dilatação mediada por fluxo da artéria braquial, índice de rigidez da carótida
- d- Proporção de doença hepática gordurosa não alcoólica

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo caso-controle.

3.2 Casuística

Mulheres que estavam participando de um programa de contracepção em Ribeirão Preto, Brasil, entre abril de 2009 e julho de 2010, foram convidadas para participarem deste estudo. Estas mulheres foram avaliadas em um hospital universitário em Ribeirão Preto, Brasil (Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, DGO-FMRP-USP).

3.3 Participantes

Mulheres entre 18 e 40 anos, índice de massa corporal ≥ 30 kg/m² e < 40 kg/m² em busca de contracepção foram convidadas para participarem deste estudo. Foi confeccionado e divulgado um folder (Apêndice 1) com os critérios de inclusão através da imprensa falada e escrita na cidade de Ribeirão Preto (SP). Os folders também foram distribuídos para todas as unidades da rede básica de saúde de Ribeirão Preto e Bebedouro (SP) e nas dependências do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - USP (HCRP-USP). Nós incluímos todas as mulheres com diagnóstico de SOP de acordo com o Consenso de Rotterdam (GROUP REA-SPCW, 2004a), definido pela presença de 2 ou 3 dos seguintes critérios: 1. Oligo e/ou anovulação; 2. Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo; 3. Ovário policístico pela avaliação ultrassonográfica. Oligo e/ou anovulação foi definida pela presença de oligomenorréia (intervalo médio entre as menstruações ≥ 35 e < 182 dias) ou amenorréia (intervalo médio entre as menstruações ≥ 182 dias) (GOVERDE et al., 2009). Consideramos como hiperandrogenismo clínico quando ao menos uma das 3 características clínicas estivesse presente: hirsutismo, acne e alopecia androgênica. Hiperandrogenismo bioquímico foi definido como nível de testosterona sérica > 60 ng/dL ($> 2,08$ nmol/L)

(CARMINA et al., 2006). Ovário policístico foi definido pelo exame ultrassonográfico através da presença de 12 ou mais folículos em cada ovário medindo de 2-9 mm de diâmetro, e/ou aumento do volume ovariano (> 10 mL) (GROUP REA-SPCW, 2004b). Para cada caso foi incluído um controle pareado por idade (± 3 anos) da mesma população. Os seguintes critérios foram usados como exclusão porque eles são considerados como outras condições de saúde que interferem com os critérios de elegibilidade de COC: tabagismo; hipertensão arterial sistêmica; história de trombose venosa profunda (TVP) ou embolismo pulmonar; mutações trombogênicas conhecidas; história pregressa ou atual de doença cardíaca isquêmica; doença das valvas cardíacas; acidente vascular encefálico; lúpus eritematoso sistêmico (LES); migrânea; diabetes mellitus; doença da vesícula biliar; hepatite viral, cirrose, tumores hepáticos benignos ou malignos; condições que alteram a função hepática (uso de medicações hepatotóxicas, alcoolismo); anemia falciforme e uso de terapia anticonvulsivante. Os seguintes critérios também foram usados para exclusão, uma vez que podem afetar o desfecho dos resultados: consumo regular de álcool (≥ 3 vezes por semana); dependência de drogas; uso de contracepção hormonal (injetável no período de seis meses antes do início do estudo; oral, vaginal, transdérmico ou implante no período de dois meses antes do início do estudo); uso de estatinas, drogas anti-hipertensivas, metformina e drogas antiretrovirais. Todas as mulheres assinaram o termo de consentimento e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética local, número 808/2009.

3.4 Avaliação antropométrica e ultrassonográfica

Todas as avaliações foram realizadas pela manhã, entre sete e nove horas, após jejum noturno de pelo menos dez horas. Antes do exame as mulheres repousaram em posição supina por um período de 15 minutos em uma sala com temperatura controlada entre 20-23° C. Pediu-se para as mulheres não usarem qualquer droga dentro de 48 horas antes da avaliação. O exame foi realizado durante a fase folicular (terceiro ao sétimo dia do ciclo) ou após ultrassonografia pélvica não mostrando evidência de folículo ≥ 10 mm ou corpo lúteo nas mulheres com amenorréia.

Inicialmente avaliamos peso, altura e circunferência da cintura e do quadril. Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram aferidas no braço esquerdo usando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (valor médio de três medidas consecutivas). A ultrassonografia foi realizada cinco minutos após medidas de pressão arterial, utilizando uma sonda linear de 6-12 MHz (SP6-12) do aparelho Voluson 730 Expert (GE Medical Systems, Zipf, Áustria) com um eletrocardiograma acoplado para avaliação da artéria carótida e artéria braquial. Para avaliar a DHGNA e o volume ovariano utilizamos uma sonda convexa de 2-7 MHz (AB2-7)

do mesmo aparelho Voluson 730 Expert. Todos os exames ultrassonográficos foram realizados três vezes e o valor médio era usado. Todas as medições de pressão arterial e exames ultrassonográficos foram realizados pelo mesmo observador (WPM), que era cego para o diagnóstico de SOP.

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

3.4.1 Espessura íntima média da artéria carótida comum (EIM)

A imagem da carótida comum esquerda, incluindo a imagem do bulbo, foi obtida incluindo o sinal contínuo do eletrocardiograma (LIZARELLI et al., 2009; MARTINS et al., 2008; NASTRI et al., 2008) (Figura 1). Guiado pela onda do eletrocardiograma, o quadro correspondente ao final da diástole (coincidente com a onda R) com a melhor qualidade subjetiva era escolhido. Dessa imagem, eram realizadas três medidas da EIM da parede distal da carótida comum esquerda, aproximadamente 10 a 20 mm proximal ao bulbo carotídeo. A média dessas três medidas foi considerada como a EIM de cada paciente (Figura 2).

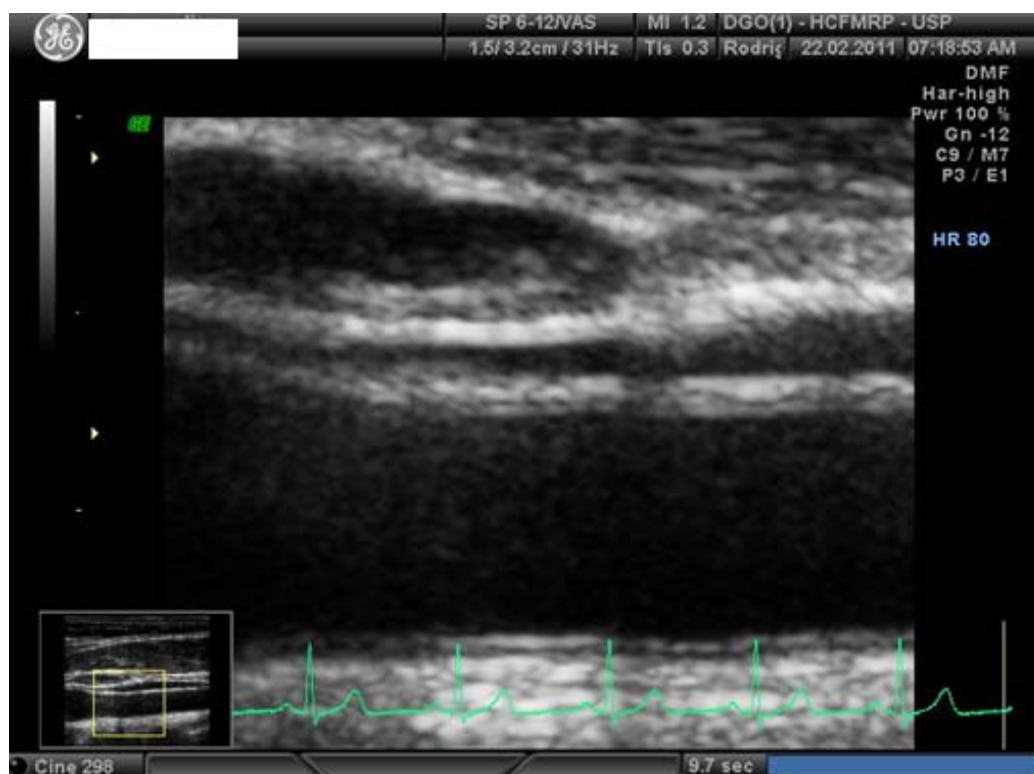


Figura 1. Ultrassonografia da carótida próxima ao bulbo.

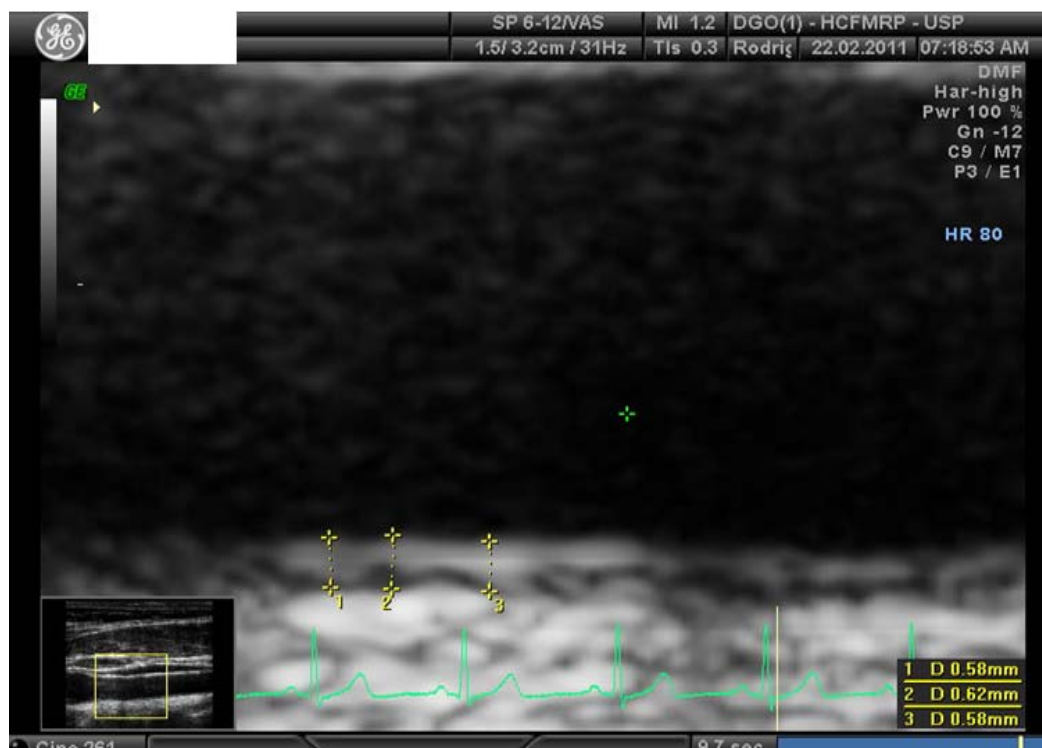


Figura 2. Medida da espessura íntima-média

3.4.2 Índice de rigidez da artéria carótida (β)

Os diâmetros sistólicos (DSC) e diastólicos (DDC) da carótida esquerda foram obtidos usando o modo B durante as ondas R e T do eletrocardiograma, respectivamente. Essas medidas foram realizadas três vezes, aproximadamente 10 a 20 mm proximal ao bulbo carotídeo, medindo-se a partir da íntima da parede distal até a íntima da parede proximal. A média dessas três medidas foi considerada como o DSC e DDC de cada paciente (Figura 3). A rigidez da carótida foi então calculada conforme a seguinte fórmula: Índice de Rigidez da artéria carótida (β) = $\ln(\text{PAS}/\text{PAD}) / ((\text{DSC} - \text{DDC}) / \text{DDC})$; \ln = logaritmo neperiano.

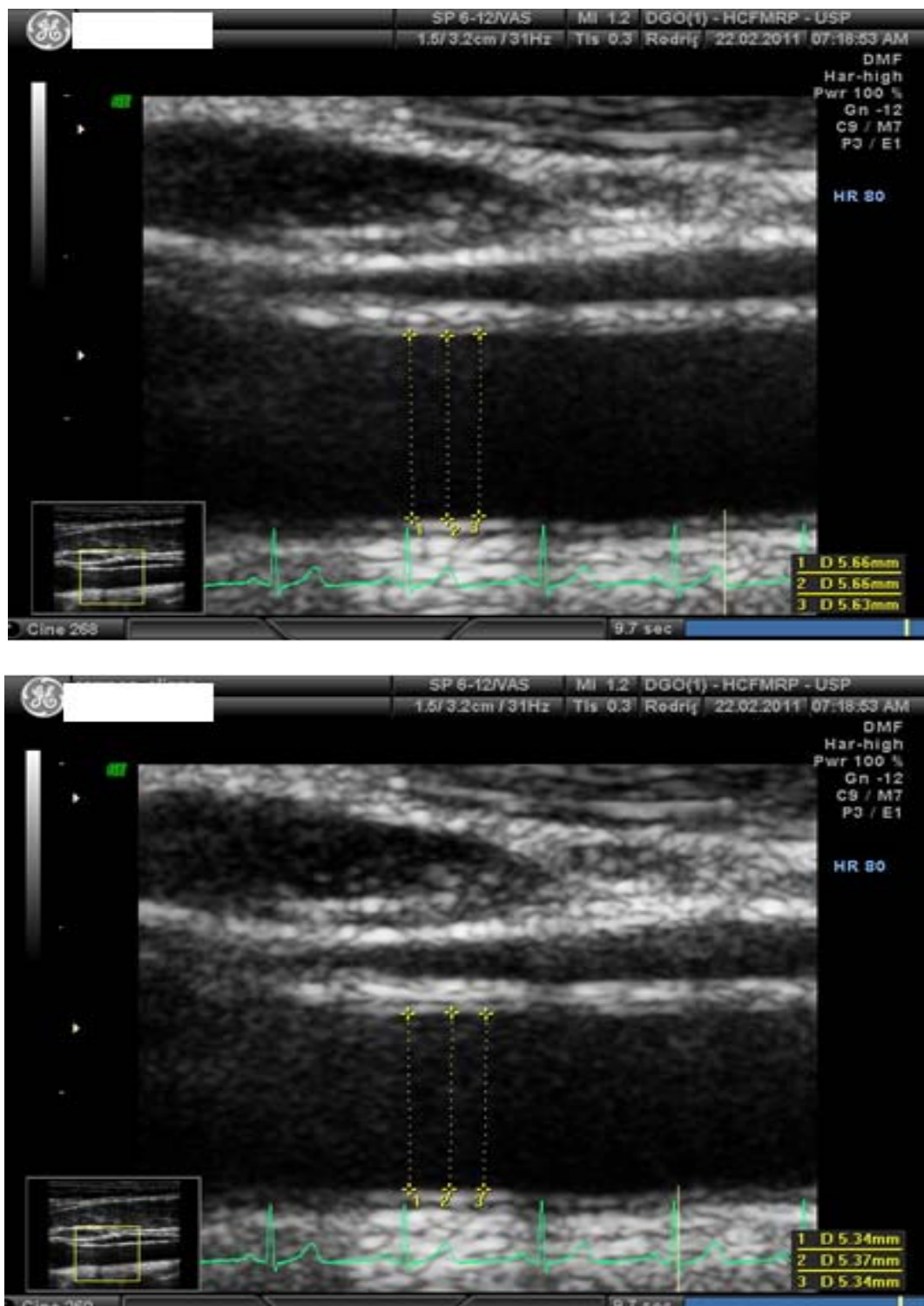


Figura 3. Medida do lúmen da carótida durante a diástole e sístole para determinação da rigidez carotídea (β).

3.4.3 Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF)

A artéria braquial direita era visualizada aproximadamente 5 a 10 cm proximal à fossa antecubital no plano longitudinal. Um segmento que apresentasse clara interface entre o lúmen e a parede vascular era então selecionado, incluindo o sinal contínuo do eletrocardiograma. De forma subjetiva, era escolhido o melhor quadro correspondendo ao final da diástole (coincidente com a onda R do eletrocardiograma) e três medidas do diâmetro arterial eram realizadas, da íntima da parede distal até a íntima da parede proximal. A média dessas três medidas era considerada como o diâmetro basal da artéria braquial ($DB_{pré}$) (Figura 4). Com a finalidade de induzir a vasodilatação, um manguito pneumático de um esfigmomanômetro convencional era posicionado no antebraço imediatamente abaixo do epicôndilo medial e inflado até 50 mmHg acima da PAS ou 200 mmHg, qual fosse maior, e assim permanecia por cinco minutos. Decorridos cinco minutos o manguito era esvaziado rapidamente e, 60 segundos após, novos valores do diâmetro da artéria braquial ($DB_{pós}$) eram obtidos como já descrito anteriormente, e a dilatação mediada por fluxo (DMF) calculada através da fórmula: $DMF = [(DB_{pós} - DB_{pré}) / DB_{pré}]$ (Figura 5, Figura 6). O intervalo de 60 segundos entre a liberação do manguito e a realização das medidas foi escolhido porque diversos estudos mostram que o máximo aumento do diâmetro ocorre neste período (CRAIEM et al., 2008; NICOLAU et al., 2010).

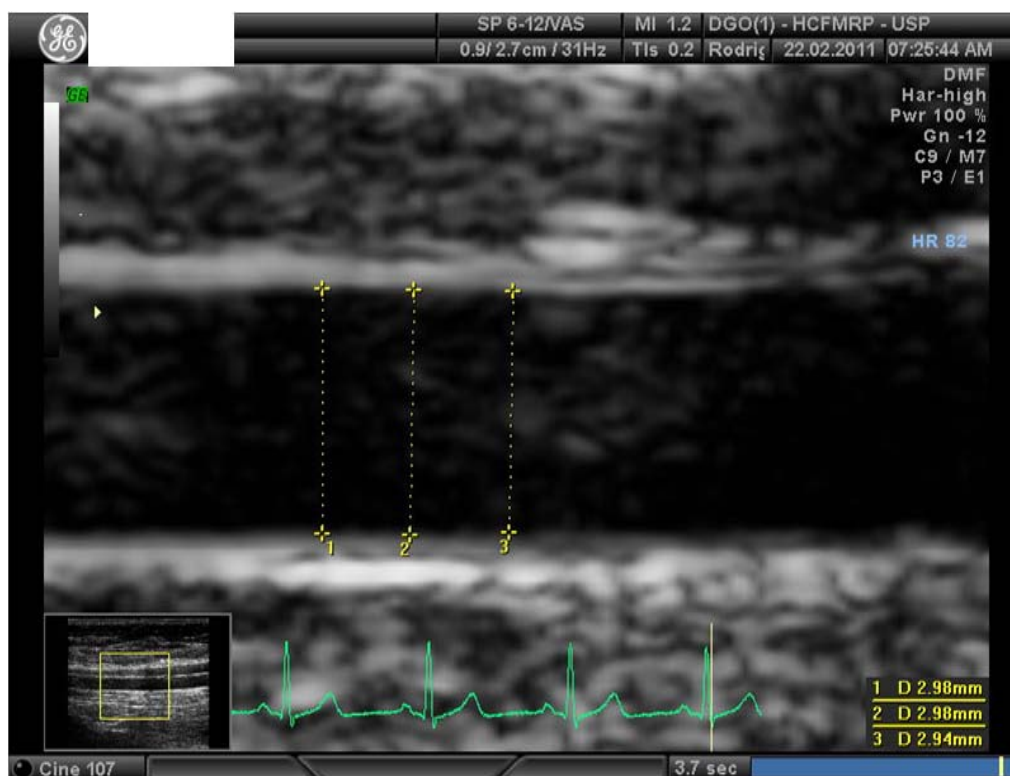


Figura 4. Medida do lúmen da artéria braquial antes do estímulo: a média destas três medidas é utilizada na determinação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

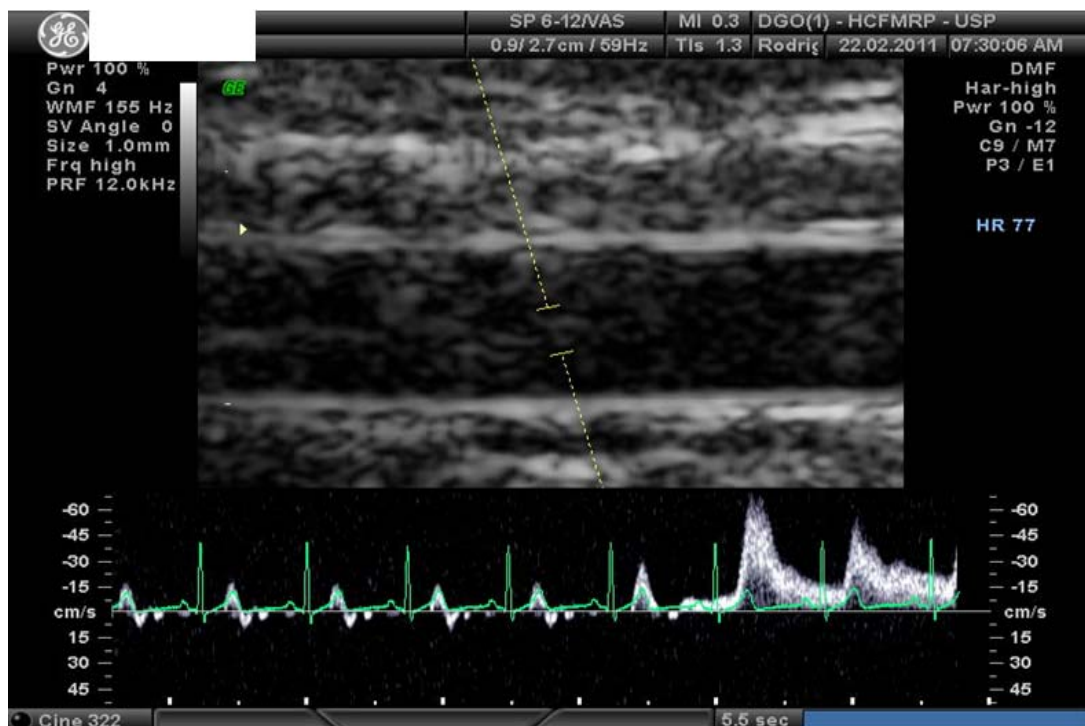


Figura 5. Demonstração da rápida elevação da velocidade do sangue, ao se reduzir a pressão no manguito, o que serve como estímulo.

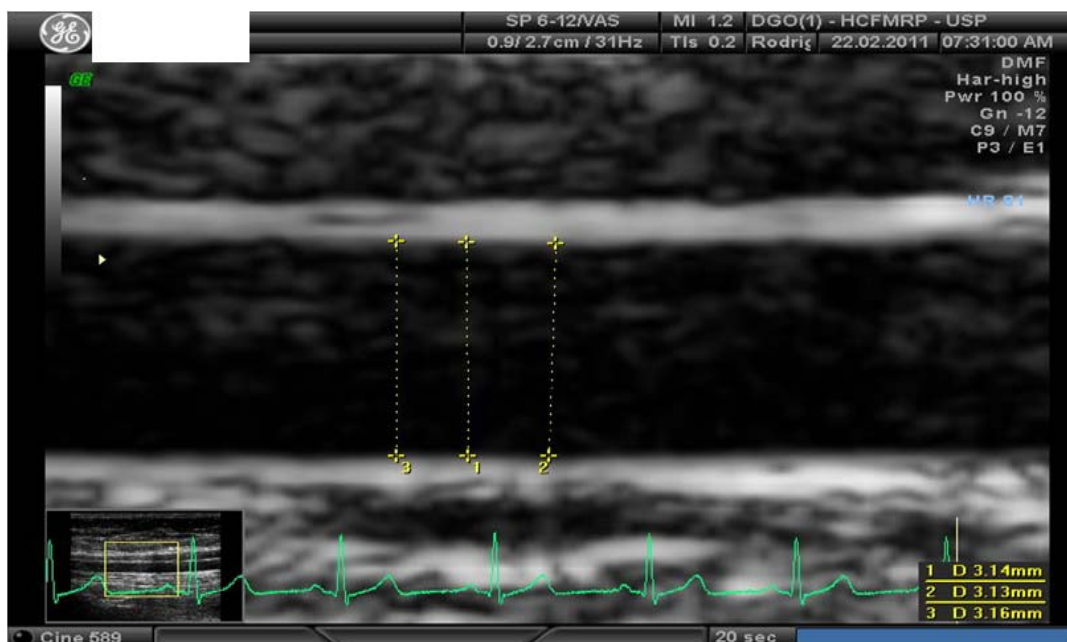


Figura 6. Medida do lúmen da artéria braquial 1 minuto após o estímulo: a média destas três medidas é utilizada na determinação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

3.4.4 DHGNA (Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica)

O diagnóstico e a classificação foram realizados como se segue (MA et al., 2009): grau I (leve) = aumento da ecogenicidade do fígado comparada com o córtex renal ou baço; grau II (moderada) = parede dos vasos hepáticos e portal borradas; grau III (severa) = visibilidade do diafragma prejudicada (Figura 7).

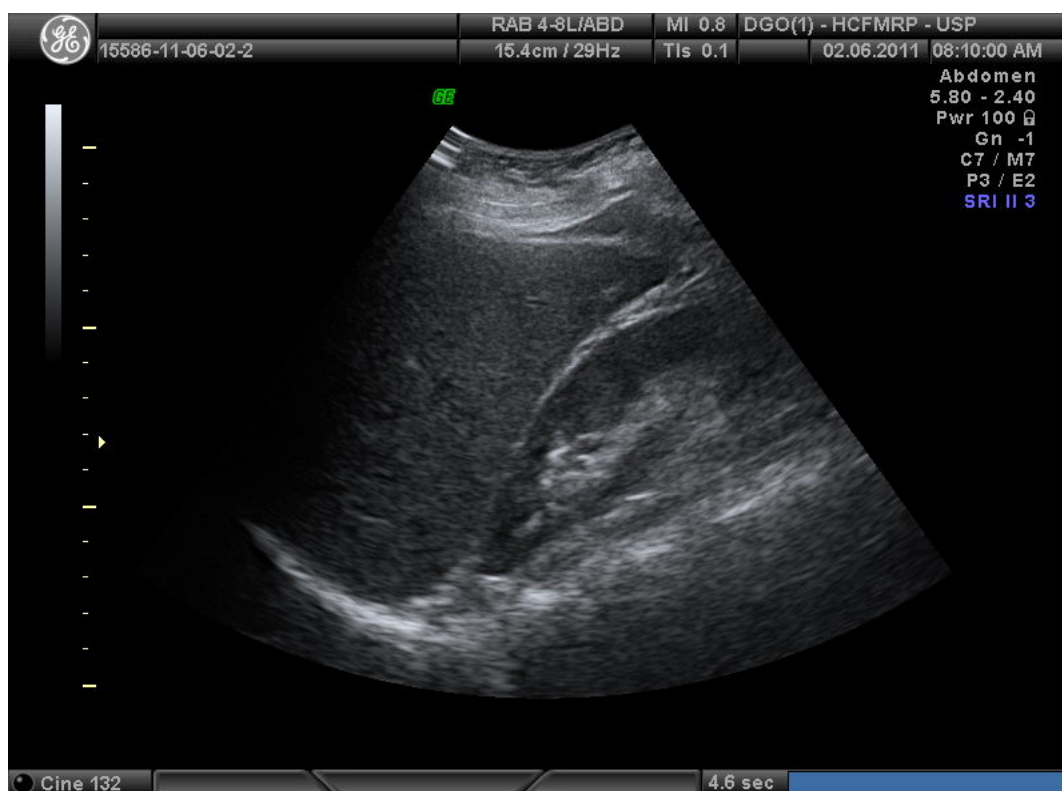


Figura 7. Ultrassonografia abdominal para diagnóstico e classificação de doença hepática gordurosa não alcoólica.

3.5 Avaliação laboratorial

Todas as avaliações foram realizadas pela manhã, entre sete e nove horas, após jejum noturno de pelo menos dez horas, logo após a avaliação ultrassonográfica. O exame foi realizado durante a fase folicular (terceiro ao sétimo dia do ciclo) ou após ultrassonografia pélvica não mostrando evidência de folículo ≥ 10 mm ou corpo lúteo nas mulheres com amenorréia.

Em cada avaliação, foram colhidos 20 mL de sangue total, armazenados em tubos cônicos de material plástico (Becton Dickinson, Plymouth, United Kingdom).

O processamento das amostras sanguíneas foi iniciado dentro de, no máximo, duas horas após a coleta. O sangue total foi centrifugado a 2500 rpm em centrífuga Cientec CT 5000 (Cientec Equipamentos para Laboratório, São Paulo, Brasil), em temperatura ambiente (média de 22°C, com variação entre 18 e 24°C) por 10 minutos e transferido para tubo plástico fechado, para manter o pH. O soro foi armazenado a -80°C para dosagem simultânea das seguintes variáveis: glicemia de jejum determinada pelo método de oxidase, utilizando-se o aparelho Konelab 60i (Wiener Lab[®], Rosario, Argentina); colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL colesterol) e triglicerídes (TG) determinados pelo método enzimático utilizando o analisador BT 3000 plus (Wiener Lab[®], Rosario, Argentina). A lipoproteína de baixa densidade (LDL colesterol) foi calculada a partir da fórmula de Friedewald: $LDL = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$; SHBG e insulina foram dosadas pelo método de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho DPC Immulite[®] 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA[®]); e a testosterona total foi determinada por radioimunoensaio, utilizando-se o cintilador Tri Carb 2100 TR (Packard Instrument Company, IL). O índice de androgênio livre (FAI) foi calculado usando a fórmula: $FAI = \text{testosterona total (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)} \times 100$. A resistência a insulina (RI) foi avaliada pelo quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI); $QUICKI = 1 / (\log [\text{glicemia de jejum (mg / dL)}] + \log [\text{insulina de jejum (}\mu\text{IU / mL)}])$.

3.6 Tamanho do estudo

Escolhemos avaliar aproximadamente 45 mulheres por grupo porque isto foi sugerido em revisões prévias sobre DMF (MOENS et al., 2005): “melhora significativa na DMF pode ser vista com 20 a 30 pacientes em um desenho de estudo cruzado, e em 40 a 60 pacientes em um desenho de estudo de grupo paralelo” e “Para alcançar uma diferença na DMF de 40%, por exemplo, 5% vs. 7%, respectivamente, com poder de 90%, 46 sujeitos tem que ser incluídos”. Adicionalmente, 45 sujeitos por grupo foi maior do que o tamanho da amostra estimado para outros parâmetros a fim de ter poder suficiente para detectar uma diferença relativa de 20% entre os grupos. Levando em conta dados de estudos prévios que avaliaram parâmetros similares em mulheres com SOP (FERNANDES et al., 2009; MARTINS et al.,

2009), foram esperados os seguintes poderes estatísticos: índice de rigidez (β), > 90%; EIM, > 95%; cintura, > 95%; PAS, >95%; PAD, > 95%; colesterol total, > 95%; HDL-colesterol, > 95%; LDL-colesterol, > 90%; glicemia de jejum, > 95%. Uma limitação seria quando comparar a DMF, na qual o poder estimado seria somente de 65% para detectar uma diferença relativa de 20%.

3.7 Avaliação estatística

Distribuição de normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Média e desvio padrão (DP) foram determinados para os dados com distribuição paramétrica, enquanto mediana e percentis 25 e 75 foram determinados para os outros dados. A presença de DHGNA foi avaliada como proporção. Análise estatística foi realizada usando o SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Comparações dos parâmetros quantitativos entre os grupos SOP e controle foram realizadas pelo teste t não pareado (quando a distribuição normal foi assumida) ou pelo teste de Mann-Whitney. Em relação à presença e grau da DHGNA, as proporções foram comparadas entre os grupos pelo Chi-quadrado. Nós estimamos o poder estatístico para DMF, considerando uma diferença relativa de 20% como clinicamente relevante. A correlação de Spearman da presença e grau de DHGNA com outras variáveis foi realizada. O nível de significância estatística foi adotado como $p < 0,05$.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Participantes

Avaliamos 407 mulheres das quais 329 preencheram os critérios de inclusão. O diagnóstico de SOP foi feito em 81 mulheres, mas 36 delas apresentaram um ou mais critérios de exclusão. Dessa forma, 45 mulheres com SOP completaram a avaliação em nosso estudo: 38 tinham oligomenorréia ou amenorréia (oligomenorréia = 31 e amenorréia = 7); 42 tinham hiperandrogenismo (somente clínico = 6, somente laboratorial = 8, ambos = 28); e 32 tinham ovário policístico à avaliação do ultrassom. Quando combinamos os critérios, 13 apresentaram somente oligomenorréia e/ou amenorréia + hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial); 3 apresentaram somente oligomenorréia e/ou amenorréia + ovário policístico; 7 apresentaram somente hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial) + ovário policístico; e 22 apresentaram todos os 3 critérios. Das outras 248 mulheres, selecionamos as 25 primeiras que não apresentavam nenhum critério de exclusão, pareando pela idade.

Nenhuma diferença significativa foi observada entre mulheres obesas com SOP e controles em relação às medidas antropométricas (idade, peso, IMC, circunferência da cintura e do quadril, relação cintura/quadril, pressão arterial sistólica e diastólica, Tabela 1). Quando comparamos as dosagens laboratoriais (Tabela 2), a diferença significativa observada foi somente um aumento do FAI no grupo SOP: 10,43 (6,97-16,93) vs. 6,84 (4,92-9,75); mediana (percentil 25-75); $p < 0,01$ pelo teste de Mann-Whitney. Adicionalmente, uma tendência de aumento na insulina ($10,06 \pm 6,66 \mu\text{UI/mL}$ vs. $7,45 \pm 5,88 \mu\text{UI/mL}$, média \pm desvio padrão, $p = 0,05$ pelo teste t não pareado) e redução no QUICKI (0,35 (0,32-0,38) vs. 0,38 (0,34-0,43), $p = 0,05$ pelo teste de Mann-Whitney) foi observada no grupo SOP. EIM da carótida e índice de rigidez não foram diferentes entre os grupos, mas a DMF foi relativamente 20% maior no grupo controle ($7,00 \pm 3,87 \%$ vs. $8,41 \pm 3,79 \%$, $p = 0,08$). Usando os presentes resultados, o poder estatístico para detectar uma diferença relativa de 20% na DMF, entre os grupos, foi somente 40%.

A proporção de DHGNA foi significativamente mais alta no grupo SOP (Tabela 3, 73,4% vs. 46,6%, $p < 0,01$). A proporção foi alta, independentemente dos critérios usados para o diagnóstico de SOP: DHGNA foi observada em 9 das 13 (69,2%) mulheres somente com oligomenorréia ou amenorréia + hiperandrogenismo; em 3 das 3 (100,0%) mulheres somente com

oligomenorréia ou amenorréia + SOP; em 6 das 7 (85,7%) mulheres somente com hiperandrogenismo + SOP (85,7%); e em 14 das 22 (63,6%) mulheres com todos os três critérios. Avaliando a correlação entre a presença e grau de DHGNA com os outros parâmetros avaliados, observamos uma correlação positiva e significativa com a idade ($r=0,22$; $p=0,03$ usando a correlação de Spearman), peso ($r=0,27$, $p=0,01$), IMC ($r=0,32$, $p < 0,01$), circunferência da cintura ($r=0,48$, $p < 0,01$), relação cintura/quadril ($r=0,47$, $p < 0,01$), PAS ($r=0,22$, $p=0,03$), PAD ($r=0,29$, $p=0,01$), insulina ($r=0,44$, $p < 0,01$), triglicérides ($r=0,29$, $p=0,01$) e FAI ($r=0,32$, $p=0,01$); uma correlação negativa e significativa foi observada com QUICKI ($r=-0,44$, $p < 0,01$) e SHBG ($r=-0,36$, $p < 0,01$).

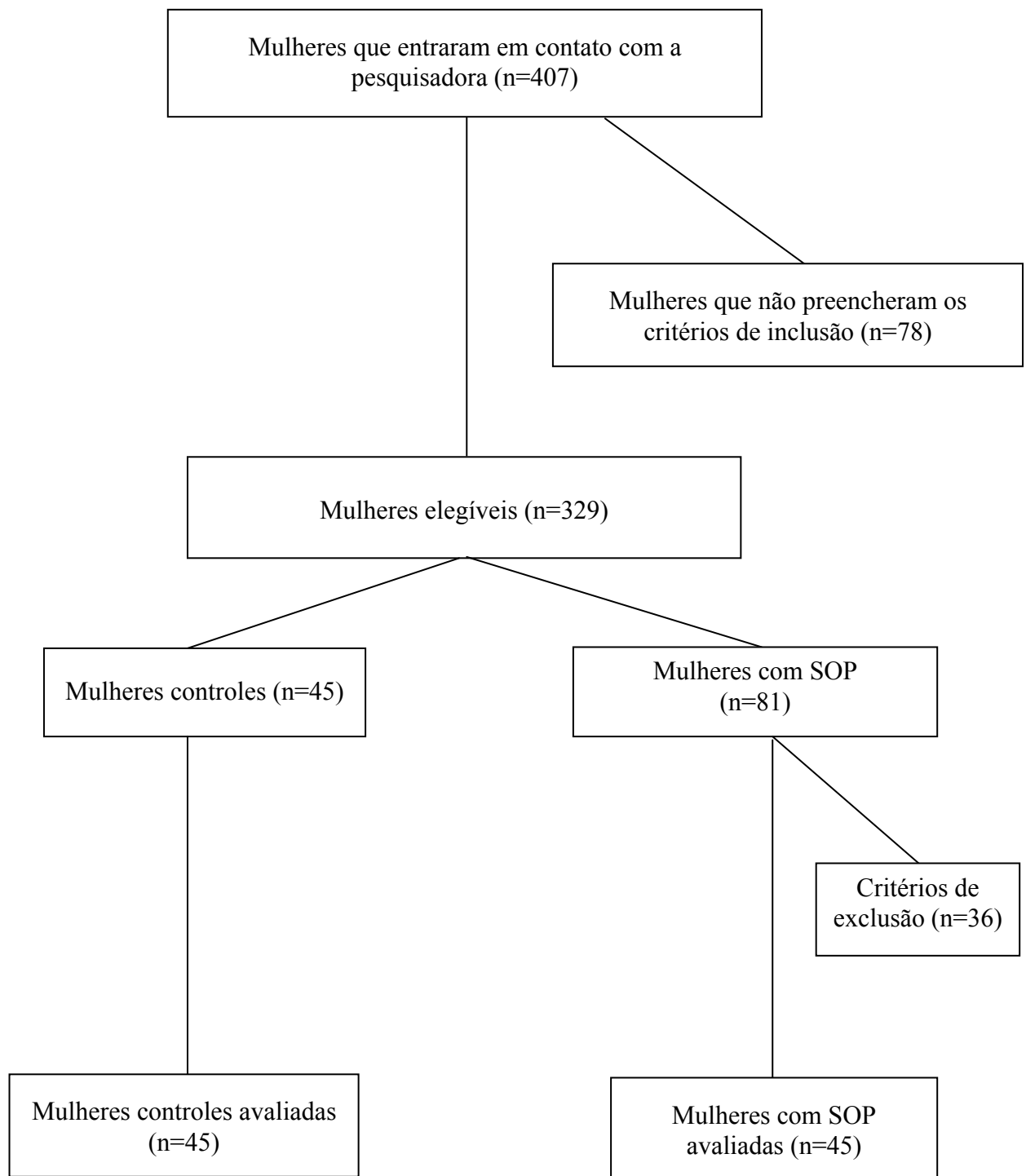


Figura 8. Fluxograma de inclusão do estudo

Tabela 1. Parâmetros antropométricos e pressão arterial sanguínea em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos (SOP) e controles

	SOP (N=45)	Controle (N=45)	P
Idade (anos)	31,61±4,14	31,78±4,18	0,85
Peso (Kg)	90,62±12,12	90,80±10,04	0,94
IMC (Kg/m ²)	34,78±2,92	34,55±3,12	0,72
Circunferência da cintura (cm)	103,71±8,83	103,09±8,51	0,73
Circunferência do quadril (cm)	118,82±7,92	120,73±7,88	0,25
Relação cintura/quadril	0,88±0,08	0,85±0,08	0,11
Pressão arterial sistólica (mmHg)	125,82±11,51	124,89±11,61	0,70
Pressão arterial diastólica (mmHg)	84,49±7,93 97	82,27±8,66	0,21
Média da pressão arterial (mmHg)	97,57± 8,34	96,80± 9,02	0,67

IMC = índice de massa corporal

Tabela 2. Parâmetros ultrassonográficos e laboratoriais em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos (SOP) e controles.

	SOP (N=45)	Controle (N=45)	P
Insulina de jejum (µUI/mL)	10,06±6,66	7,45±5,88	0,05*
Glicemia (mg/dL)	82,24±5,93	84,13±9,66	0,27*
QUICKI	0,35 (0,32-0,38)	0,38 (0,34-0,43)	0,05**
Colesterol total (mg/dL)	201,74±36,12	195,23±31,74	0,38
Triglicérides (mg/dL)	102,5 (80,5-163,0)	119,0 (81,5-158,0)	0,65**
HDL-colesterol (mg/dL)	54,12±9,64	51,66±7,76	0,19*
LDL-colesterol (mg/dL)	122,19±28,87	118,44±25,52	0,53*
FAI (%)	10,43 (6,97-16,93)	6,84 (4,92-9,75)	<0,01**
Testosterona (ng/dL)	85,80 (61,48-203,70)	66,00 (52,04-92,45)	0,11**
SHBG (nmol/L)	32,64±18,41	37,56±20,59	0,24*
EIM (mm)	0,50 (0,46-0,54)	0,50 (0,46-0,53)	0,85**
Rigidez da carótida (β)	4,23±1,22	4,20±1,19	0,91*
DMF (%)	7,00±3,87	8,41±3,79	0,08*

Dados apresentados como média±DP ou mediana (percentil 25-75); QUICKI = *quantitative insulin sensitivity check index*; FAI = Índice de androgenio livre; SHBG: globulina carreadora de hormônios sexuais; EIM = Espessura íntima média; DMF = dilatação mediada por fluxo da artéria braquial; * = p-valor obtido pelo teste t não pareado; ** = p-valor obtido pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 3. Proporção de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em mulheres obesas com SOP e controles.

		SOP (N=45)	Controle (N=45)	
		N (%)	N (%)	p
DHGNA	Ausente	12 (26,7)	24 (53,3)	0,01
	Grau I	25 (55,6)	19 (42,2)	
	Grau II	8 (17,8)	2 (4,4)	
	Grau I +II	33 (73,4)	21 (46,6)	
	Grau III	0 (0,0)	0 (0,0)	

P-valor obtido pelo teste Chi-quadrado.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

No presente estudo observamos que a proporção de DHGNA entre mulheres obesas, sem outras condições de saúde que restringem o uso de COC, foi elevada e significativamente maior no grupo SOP (73,4%) quando comparado com o grupo controle (46,6%). A SOP também foi associada com FAI mais elevado e com tendência a aumento da insulina de jejum, diminuição do QUICKI e diminuição da DMF. Observamos também que a DHGNA correlacionou-se com marcadores de risco metabólicos e cardiovasculares severos.

A principal limitação do presente estudo foi o tamanho da amostra, o qual não prove poder suficiente para detectar uma diferença relativa de 20% na DMF. De qualquer modo, o tamanho da nossa amostra esteve de acordo com as sugestões de revisões prévias (MOENS et al., 2005), e foi consideravelmente maior do que a média de tamanho de amostras de estudos avaliando DMF em grupos paralelos, a qual é aproximadamente 20-25 sujeitos por grupo (BOTS et al., 2005). Embora todas as medidas ultrassonográficas fossem realizadas por um único observador usando imagens de alta qualidade, a reprodutibilidade dessas medidas (ambas ultrassonográficas e laboratoriais) não foram avaliadas no presente estudo. Outra limitação foi a avaliação da rigidez arterial somente pela estimativa da US do índice de rigidez carotídeo: a velocidade da onda de pulso da carótida-femoral (PWV) é geralmente aceito como o mais simples, não invasivo, robusto e reprodutível método para determinar a rigidez arterial e é considerado a medida ‘padrão ouro’ da rigidez arterial (LAURENT et al., 2006). Deve-se ainda considerar que, excluindo condições de saúde severas, algumas delas associadas à SOP (por exemplo, diabetes), podemos reduzir diferenças entre mulheres com SOP e controles em alguns dos parâmetros avaliados; por outro lado, fomos capazes de avaliar corretamente mudanças em grupos específicos de mulheres obesas, os quais são mais propensos de serem submetidos à contracepção hormonal. Pela definição de uma faixa específica de IMC e pareando por idade, parâmetros relacionados com o desfecho dos resultados, nós evitamos fatores de confusão entre os dois grupos. Adicionalmente, este é o primeiro estudo que avaliou múltiplos marcadores ultrassonográficos de risco metabólico e de doença cardiovascular (DHGNA, DMF, EIM) em mulheres com SOP, e avaliou neste grupo particular de mulheres (obesas sem outras condições de saúde que interferem com os critérios de elegibilidade de COC). Finalmente, todos os exames de US foram realizados por um único observador que era cego para o diagnóstico de SOP.

Comparando nossos resultados com estudos prévios, outros autores também observaram uma alta proporção de DHGNA entre mulheres com SOP (VASSILATOU et al., 2010; GUTIERREZ-GROBE et al., 2008; ZHENG; DING, 2008): em todos estes estudos a proporção de mulheres com DHGNA em mulheres com SOP foi quase o dobro da observada em mulheres sem SOP, similar aos nossos achados (73,4% vs. 46,6%). Observamos também uma alta proporção de DHGNA (de 63,6% para 100%) independentemente do critério usado para o diagnóstico de SOP. Em nosso estudo, a proporção de DHGNA em mulheres com SOP foi mais alta do que em estudos prévios [36,8% (VASSILATOU et al., 2010); 42% (ZHENG; DING, 2008) e 62% (GUTIERREZ-GROBE et al., 2008)]. Uma explicação para tal diferença é que nós avaliamos somente mulheres obesas, e a obesidade está claramente associada com DHGNA.

A prevalência de DHGNA, caracterizada pela infiltração de gordura no fígado, varia de 14 a 40% na população geral e de 50 a 90% em mulheres obesas (ÂNGULO, 2007). Estudos prévios observaram mudanças no metabolismo da glicose de sujeitos com DHGNA, reforçando a hipótese de que a hiperinsulinemia seria o mediador do aumento da gordura hepática pela diminuição da oxidação de ácidos graxos no fígado e do aumento da circulação de ácidos graxos associados com a redução da sensibilidade a insulina (CORTEZ-PINTO et al., 1999). A observação da elevada prevalência de DHGNA em mulheres obesas, sem outras condições de saúde que restringem o uso de, é importante, visto que tanto a DHGNA quanto o COC são fatores de risco para tumores hepáticos (EVERT; DOMBROWSKI, 2008; CIBULA et al., 2010). Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com gordura hepática evoluem para esteatohepatite com alto risco para o desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular (MARCHESINI et al., 2003). Um estudo observou que a prevalência de esteatohepatite não alcoólica em mulheres obesas com SOP também foi aproximadamente o dobro das mulheres sem SOP (44,0% vs. 20,8%) quando feita a biópsia hepática (HOSSAIN et al., 2011).

Quando examinamos os nossos resultados dos marcadores ultrassonográficos de função e estrutura arterial, não encontramos nenhuma diferença entre o grupo SOP e controle em relação à EIM e índice de rigidez da carótida. Considerando a EIM, outros estudos não demonstraram diferenças significativas na EIM comparando mulheres com SOP e controles sendo ambas obesas (PAMUK et al., 2010) e não obesas (ARIKAN et al., 2009; SOARES et al., 2009). De qualquer modo, há evidência de que a SOP pode estar relacionada à piora da EIM na vida mais tardia: mulheres com SOP com 45 anos ou mais tiveram EIM maior do que as controles (0,78mm vs. 0,70mm, $p < 0,01$) (TALBOTT et al., 2000).

No que diz respeito ao índice de rigidez da carótida e DMF, encontramos grande heterogeneidade nos resultados de publicações prévias. Alguns estudos observaram vasos mais rígidos em mulheres com SOP quando avaliaram mulheres não obesas (KAYA et al., 2010; SOARES et al., 2009) e mulheres com hipertensão leve (SASAKI et al., 2011), enquanto outros estudos observaram rigidez vascular similar comparando mulheres com e sem SOP (CUSSONS; WATTS; STUCKEY, 2009; TOPCU et al., 2006). Quando comparamos DMF entre mulheres com SOP e controles, observamos uma tendência para resultados piores em mulheres com SOP (DMF foi aproximadamente 20% mais alta no grupo sem SOP, $p = 0,08$). O efeito da SOP na DMF é um assunto controverso (MARTINS et al., 2009): vários estudos observaram valores baixos em mulheres com SOP (CUSSONS; WATTS; STUCKEY, 2009; KRAVARITI et al., 2005; SORENSEN et al., 2006) enquanto outros observaram resultados similares. Há um estudo com resultado muito similar ao observado no presente estudo: a SOP estava associada com uma tendência à diminuição da DMF (aproximadamente a mesma diferença relativa de 20%): $11,8 \pm 5,0\%$ vs. $13,5 \pm 4,0\%$, $p=0,08$, mulheres com SOP vs. controle, respectivamente) (MORAN et al., 2009). A diferença observada entre os estudos pode ser explicada pela heterogeneidade e reprodutibilidade das técnicas para avaliação da DMF e rigidez vascular (LIMA et al., 2010), heterogeneidade da SOP, e diferença nos critérios de inclusão e exclusão usados pelos autores nos diferentes estudos.

Embora nossos resultados não levem a implicações clínicas diretas, uma vez que a obesidade já é uma contra-indicação relativa para o uso de COC, a alta proporção de DHGNA observada em mulheres obesas, especialmente naquelas com SOP, já excluídas condições severas de saúde que restringem o uso de COC, deveria ser considerada na escolha da melhor opção contraceptiva para estas mulheres. Adicionalmente a SOP foi associada com tendência a piora da resistência a insulina e função endotelial. Por outro lado, a SOP não foi associada com piora da rigidez carotídea e EIM, pressão arterial e perfil lipídico. Mais estudos ainda são necessários para investigar o impacto metabólico e cardiovascular em mulheres com SOP: estes estudos deveriam ter alto poder para detectar todas as diferenças relevantes; a rigidez arterial deveria ser avaliada por um método robusto (por exemplo, carótida-femoral PWV). Preferencialmente, estes estudos deveriam seguir as mulheres durante toda a idade reprodutiva para observar a história do desenvolvimento de doença cardiovascular, ajustando para alguns fatores de confusão.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Concluimos que a SOP em mulheres obesas, sem outras condições clínicas que contraindiquem o uso de COC, esteve associada com aumento do risco de DHGNA (quase duas vezes) e que a DHGNA está associada com marcadores de risco metabólicos e cardiovasculares severos. Esses dados poderiam servir de critérios futuros para o uso de COC nessa população.

REFERÊNCIAS*

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

REFERÊNCIAS

ALVAREZ-BLASCO, F.; BOTELLA-CARRETERO, J.I.; SAN MILLÁN, J.L.; ESCOBAR-MORREALE, H.F. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 166, n. 19, p. 2081-2086, Oct. 2006.

ANGULO, P. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. **Nutr Rev**, Baltimore, v. 65, n. 6 Pt 2, p. S57-63, Jun. 2007.

ARIKAN, S.; AKAY, H.; BAHCECI, M.; TUZCU, A.; GOKALP, D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. **Fertil Steril**, New York, 91, n. 2, p. 450-455, Feb 2009.

ATIOMO, W. U.; BATES, S.A.; CONDON, J.E.; SHAW, S.; WEST, J.H.; PRENTICE A.G; et al. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, New York, v. 69, n. 2, p. 236-41, Feb 1998.

ATIOMO, W.U.; CONDON, J.; ADEKANMI, O.; FRIEND, J. WILKIN, T.J.; PRENTICE, A.G. Are women with polycystic ovary syndrome resistant to activated protein C? **Fertil Steril**, New York, v. 74, n. 6, p. 1229-32, Dec 2000.

ATIOMO, W. U.; FOX, R.; CONDON, J.E.; SHAW, S.; FRIEND, J.; PRENTICE, A.G.; et al. Raised plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is not an independent risk factor in the polycystic ovary syndrome (PCOS). **Clin Endocrinol (Oxf)**, Oxford, v. 52, n. 4, p. 487-92, Apr 2000.

AZZIZ, R.; WOODS, K.S.; REYNA, R.; KEY, T.J.; KNOCHENHAUER, E.S.; YILDIZ, B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v. 89, n. 6, p. 2745-2749, Jun 2004.

BOTS, M. L.; WESTERINK, J.; RABELINK, T. J.; DE DONING, E.J. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. **Eur Heart J**, London, v. 26, n. 4, p. 363-368, Feb 2005.

CARMASSI, F.; DE NEGRI, F.; FIORITI, R.; DE GIORGI, A.; GIANNARELLI, C.; FRUZZETTI, C.; et al. Insulin resistance causes impaired vasodilation and hypofibrinolysis in young women with polycystic ovary syndrome. **Thromb Res**, Elmsford, v. 116, n. 3, p. 207-14, 2005.

CARMINA, E.; CHU, M.C.; LONGO, R.A.; RINI, G.B.; LOBO, R.A. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v. 90, n. 5, p. 2545-2549, May 2005.

CARMINA, E.; ROSATO, F.; JANNÌ, A. RIZZO, M.; LONGO, R.A. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v. 91, n. 1, p. 2-6, Jan 2006.

CHASAN-TABER, L.; WILLET, W.C.; MANSON, J.E.; SPIEGELMAN, D.; HUNTER, D.J.; CURHAN, G.; et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. **Circulation**, Dallas, v. 94, n. 3, p. 483-9, Aug 1996.

CIBULA, D.; CÍFKOVÁ, R.; FANTA, M.; POLEDNE, R.; ZIVNY, J.; SKIBOVÁ, J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**, Oxford, v. 15, n. 4, p. 785-9, Apr 2000

CIBULA, D.; GOMPEL, A.; MUECK, A.O.; LA VECCHIA, C.; HANNAFORD, P. C.; SKOUBY, S.O.; et al. Hormonal contraception and risk of cancer. **Hum Reprod Update**, Oxford, v. 16, n. 6, p. 631-650, 2010 Nov-Dec 2010.

CIBULA, D.; HILL, M.; FANTA, M.; SINDELKA, G.; ZIVNY, J. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome? **Hum Reprod**, Oxford, v. 16, n. 5, p. 940-4, May 2001.

CORTEZ-PINTO, H.; CAMILO, M.E.; BAPTISTA, A.; DE OLIVEIRA, A. G.; DE MOURA, M.C. et al. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? **Clin Nutr**, Edinburgh, v. 18, n. 6, p. 353-358, Dec 1999.

CRAIEM, D.; CHIRONI, G.; SIMON, A.; LEVENSON, J. et al. New assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction. **Am J Ther**, New York, v. 15, n. 4, p. 340-344, 2008 Jul-Aug 2008.

CURTIS, K. M.; MOHLLAJEE, A.P.; MARTINS, S.L.; PETERSON, H.B. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. **Contraception**, Los Altos, v. 73, n. 2, p. 179-88, Feb 2006.

CUSSENS, A. J.; WATTS, G. F.; STUCKEY, B. G. Dissociation of endothelial function and arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Clin Endocrinol (Oxf)**, Oxford, v. 71, n. 6, p. 808-814, Dec 2009.

DAHLGREN, E. et al. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, New York, v. 61, n. 3, p. 455-60, Mar 1994.

DIMMELER, S.; ZEIHNER, A.M. Nitric oxide-an endothelial cell survival factor. **Cell Death Differ**, London, v. 6, n. 10, p. 964-8, Oct 1999.

EHRMANN, D. A. Polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, Boston, v. 352, n. 12, p. 1223-36, Mar 2005.

ESCRIBANO, G.S.; VEGA, A.A.T; LOZANO, A.J.; ALAMO, S.R.; LLERAS, M.S.; CASTRODEZA, S.J.; et al. Obesity in Castile and Leon, Spain: epidemiology and association with other cardiovascular risk factors. **Rev Esp Cardiol**, Madrid, v. 64, n. 1, p. 63-66, Jan 2011.

EVERT, M.; DOMBROWSKI, F. [Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver]. **Pathologe**, Berlin, v. 29, n. 1, p. 47-52, Feb 2008.

FERNANDES, J.B.F.; SOARES, G.M.; MARTINS, W.P.; SÁ, M.F.S.; FERRIANI, R.A.; REIS, R.M.; et al. Obesidade e alteração da estrutura arterial em mulheres jovens com síndrome dos ovários micropolicísticos. **Rev Bras Ginecol Obstet**, São Paulo, v. 31, n. 7, p. 342-348, Jul 2009.

FERRARIO, C. M.; STRAWN, W. B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. **Am J Cardiol**, New York, v. 98, n. 1, p. 121-8, Jul 2006.

GASPARD, U.; SCHEEN, A.; ENDRIKAT, J.; BUICU, C.; LEFEBVRE, P.; GERLINGER, C.; et al. A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. **Contraception**, Los Altos, v. 67, n. 6, p. 423-9, Jun 2003.

GINSBERG, H. N.; MACCALLUM, P. R. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. **J Cardiometab Syndr**, Darien, v. 4, n. 2, p. 113-119, 2009.

GODSLAND, I. F. Biology: risk factor modification by OCs and HRT lipids and lipoproteins. **Maturitas**, Amsterdam, v. 47, n. 4, p. 299-303, Apr 2004.

GOVERDE, A. J.; VAN KOERT, A.J.B.; EIJKEMANS, M.J.; KNAUFF, E.A.H.; WESTERVELD, H.E.; FAUSER, B.C.J.M.; et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. **Hum Reprod**, Oxford, v. 24, n. 3, p. 710-7, Mar 2009.

GROUP, R. E. A.-S. P. C. W. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). **Hum Reprod**, Oxford, v. 19, n. 1, p. 41-47, Jan 2004a.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, New York, v. 81, n. 1, p. 19-25, Jan 2004b.

GUTIERREZ-GROBE, Y.; PONCIANO-RODRÍGUEZ, G.; RAMOS, M.H.; URIBE, M.; MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. **Ann Hepatol**, México, v. 9, n. 4, p. 402-409, 2010 Oct-Dec 2010.

HARRIS-GLOCKER, M.; DAVIDSON, K.; KOCHMAN, L.; GUZICK, D.; HOEGER, K. Improvement in quality-of-life questionnaire measures in obese adolescent females with polycystic ovary syndrome treated with lifestyle changes and oral contraceptives, with or without metformin. **Fertil Steril**, New York, v. 93, n. 3, p. 1016-9, Feb 2010a.

HOSSAIN, N.; STEPANOVA, M.; AFENDY, A.; NADER, F.; YOUNOSSI, Y.; RAFIQ, N.; et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 46, n. 4, p. 479-484, Apr 2011.

IANNUZZI, A.; LICENZIATI, M.; ACAMPORA, C.; RENIS, M.; AGRUSTA, M.; ROMANO, L.; et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. **Am J Cardiol**, New York, v. 97, n. 4, p. 528-31, Feb 2006.

IBÁÑEZ, L.; DE ZEGHER, F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. **J Clin Endocrinol Metab**, Oxford, v. 89, n. 4, p. 1592-7, Apr 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **POF 2008-2009: desnutrição cai e peso das crianças brasileiras ultrapassa padrão internacional**. 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1>. Acesso em: 30 ago. 2011.

KALKHOFF, R.K. Effects of oral contraceptive agents on carbohydrate metabolism. **J Steroid Biochem**, Oxford, v. 6, n. 6, p. 949-56, Jun 1975.

KAYA, M.G.; GUNEBAKMAZ, O.; ZENCIR, C.; YILMAZSOY, A.; KARADAG, M.; TOPSAKAL, R.; et al. An assessment of the elastic properties of the aorta in nonobese women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, New York, v. 94, n. 6, p. 2402-2405, Nov 2010.

KOULOURI, O.; CONWAY, G.S. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Oxford, v. 68, n. 5, p. 800-5, May 2008.

KRAVARITI, M.; NAKA, K.K.; KALANTARIDOU, S.N.; KAZAKOS, N.; KATSOURAS, C.S.; MAKRIGIANNAKIS, A.; et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v. 90, n. 9, p. 5088-5095, Sep 2005.

LAURENT, S.; COCKCROFT, J.; VAN BORTEL, L.; BOUTOUYRIE, P.; GIANNATTASIO, C.; HAYOZ, D.; et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **Eur Heart J**, London, v. 27, n. 21, p. 2588-605, Nov 2006.

LIMA, J.C; MARTINS, W.P.; NASTRI, C.O.; NICOLAU, L.G.; FILHO, F.M. Pulsatility index change of brachial artery shows better reproducibility than flow-mediated vasodilation. **Ultrasound Med Biol**, Oxford, v. 36, n. 12, p. 2036-2041, Dec 2010.

LIZARELLI, P.M.; MARTINS, W.P.; VIEIRA, C.S.; SOARES, G.M.; FRANCESCHINI, S.A.; FERRIANI, R.A; et al. Both a combined oral contraceptive and depot medroxyprogesterone acetate impair endothelial function in young women. **Contraception**, Los Altos, v. 79, n. 1, p. 35-40, Jan 2009.

LOPEZ, L.M.; GRIMES, D.A.; SCHULZ, K.F. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. **Cochrane Database Syst Rev**, Oxford, n. 2, p. CD006133, 2007.

LORENZ, M.W.; MARKUS, H.S; BOTS, M.L.; ROSVALL, M.; SITZER, M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, Dallas, v. 115, n. 4, p. 459-67, Jan 2007.

LUBIANCA, J.N.; MOREIRA, L.B.; GUS, M.; FUCHS, F.D. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. **J Hum Hypertens**, Houndmills, v. 19, n. 6, p. 451-5, Jun 2005.

LUQUE-RAMÍREZ, M.; ALVAREZ-BLASCO, F.; BOTELLA-CARRETERO, J.I.; MARTÍNEZ-BERMEJO, E.; ESCOBAR-MORREALE, H.F. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v. 92, n. 7, p. 2453-61, Jul 2007.

LUQUE-RAMÍREZ, M.; ALVAREZ-BLASCO, F.; ESCOBAR-MORREALE, H.F. Antiandrogenic contraceptives increase serum adiponectin in obese polycystic ovary syndrome patients. **Obesity (Silver Spring)**, Silver Spring, v. 17, n. 1, p. 3-9, Jan 2009.

MA, X.; HOLALKERE, N.; R, A.K.; MINO-KENUDSON, M.; HAHN, P.F.; SAHANI, D.V. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. **Radiographics**, Easton, Pa, v. 29, n. 5, p. 1253-1277, 2009 Sep-Oct 2009.

MARCHESINI, G.; BUGIANESI, E.; FORLANI, G.; CERRELLI, F.; LENZI, M.; MANINI, R.; et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. **Hepatology**, Baltimore, v. 37, n. 4, p. 917-923, Apr 2003.

MARTINS, W.P.; SOARES, G.M.; VIEIRA, C.S.; REIS, R.M.; SÁ, M.F.S.; FERRIANI, R.A. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. **Rev Bras Ginecol Obstet**, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 111-116, Mar 2009.

MARTINS, W.P.; NASTRI, C.O.; FERRIANI, R.A.; FILHO, F.M. et al. Brachial artery pulsatility index change 1 minute after 5-minute forearm compression: comparison with flow-mediated dilatation. **J Ultrasound Med**, Philadelphia, v. 27, n. 5, p. 693-699, May 2008.

_____. Flow-mediated dilatation in polycystic ovary syndrome women. **Fertil Steril**, New York, v. 91, n. 5, p. e23; author reply e24, May 2009.

MASTORAKOS, G.; KOLIOPOULOS, C.; CREATSAS, G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. **Fertil Steril**, New York, v. 77, n. 5, p. 919-27, May 2002.

MASTORAKOS, G.; KOLIOPOULOS, C.; DELIGEOROGLOU, E.; DIAMANTIKANDARAKIS, E.; CREATSAS, G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, New York, v. 85, n. 2, p. 420-7, Feb 2006.

MEYER, C.; MCGRATH, B.P.; TEEDE, H.J. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v. 90, n. 10, p. 5711-5716, Oct 2005.

MOENS, A.L.; GOOVAERTS, I.; CLAEYS, I.; VRINTS C.J. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? **Chest**, Chicago, v. 127, n. 6, p. 2254-2263, Jun 2005.

MORAN, L.J.; HUTCHISON, S.K.; MEYER, C.; ZOUNGAS, S.; TEEDE, H.J. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. **Clin Sci (Lond)**, London, v. 116, n. 10, p. 761-770, May 2009.

NASTRI, C.O.; FERRIANI, R.A.; ROCHA, I.A.; MARTINS, W.P. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. **J Assist Reprod Genet**, New York, v. 27, n. 2-3, p. 121-128, Feb 2010.

NASTRI, C.O.; MARTINS, W.P.; FERRIANI, R.A.; FILHO, F.M.; REIS, F.J.C. Sonographic evaluation of endothelial function in letrozole and tamoxifen users. **Maturitas**, Amsterdam, v. 61, n. 4, p. 340-344, Dec 2008.

NICOLAU, L.G.; MARTINS, W.P.; GALLARRETA, F.M.; LIMA, J.C.; FILHO, F.M. Influence of pregnancy and smoking on brachial artery flow-mediated dilation values and time until maximum response. **Arch Gynecol Obstet**, München, Sep 2010.

ORIO, F.J.; PALOMBA, S.; CASCELLA, T.; DE SIMONE, B.; DI BIASE, S.; RUSSO T.; et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, Oxford, v. 89, n. 9, p. 4588-93, Sep 2004.

ORIO, F.J.; PALOMBA, S.; SPINELLI, L.; CASCELLA, T.; TAUCHMANOVÁ, L.; ZULO, F.; et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. **J Clin Endocrinol Metab**, Oxford, v. 89, n. 8, p. 3696-701, Aug 2004.

PAMUK, B.O.; TORUN, A.N.; KULAKSIZOGLU, M.; ERTUGRUL, D.; CIFTCI, O.; KULAKSIZOGLU, S.; et al. Asymmetric dimethylarginine levels and carotid intima-media thickness in obese patients with polycystic ovary syndrome and their relationship to metabolic parameters. **Fertil Steril**, New York, v. 93, n. 4, p. 1227-1233, Mar 2010.

PHILLIPS, N.; DUFFY, T. One-hour glucose tolerance in relation to the use of contraceptive drugs. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 116, n. 1, p. 91-100, May 1973.

RAUTIO, K.; TAPANAINEN, J.S.; RUOKONEN, A.; MORIN-PAPUNEN, L.C. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. **Eur J Endocrinol**, Oslo, v. 152, n. 2, p. 269-75, Feb 2005

SADER, M.A.; MCCREDIE, R.J.; GRIFFITHS, K.A.; WISHART, S.M.; HANDELSMAN, D.J.; CELERMAJER, D.S. Oestradiol improves arterial endothelial function in healthy men receiving testosterone. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Oxford, v. 54, n. 2, p. 175-81, Feb 2001

SÁNCHEZ, L.A.; PÉREZ, M.; CENTENO, I.; DAVID, M.; KAHL, D.; GUTIERREZ, E. Determining the time androgens and sex hormone-binding globulin take to return to baseline after discontinuation of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. **Fertil Steril**, New York, v. 87, n. 3, p. 712-4, Mar 2007.

SASAKI, A.; EMI, Y.; MATSUDA, M.; SHARULA; KAMADA, Y.; CHEKIR, C.; et al. Increased arterial stiffness in mildly-hypertensive women with polycystic ovary syndrome. **J Obstet Gynaecol Res**, Tokyo, v. 37, n. 5, p. 402-411, May 2011.

SCHROEDER, S.; ENDERLE, M.D; OSSEN, R.; MEISNER, C.; BAUMBACH, A; PFOHL, M.; et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. **Am Heart J**, St. Louis, v. 138, n. 4 Pt 1, p. 731-9, Oct 1999

SOARES, G.M.; VIEIRA, C.S.; MARTINS, W.P.; REIS, R.M.; SÁ, M.F.S.; FERRIANI, R.A., et al. Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. **Int J Clin Pract**, Esher, v. 63, n. 1, p. 160-169, Jan 2009.

SOARES, G.M.; VIEIRA, C.S.; MARTINS, W.P.; FRANCENCHINI, S.A.; REIS, R.M.; SÁ, M.F.S.; et al. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? **Clin Endocrinol (Oxf)**, Oxford, v. 71, n. 3, p. 406-411, Sep 2009.

SORENSEN, M.B.; FRANKS, S.; ROBERTSON, C.; PENNELL, D.J.; COLLINS, P. Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Oxford, v. 65, n. 5, p. 655-659, Nov 2006.

TALBOTT, E.O.; GUZICK, D.S.; SUTTON-TYRRELL, K.; MAHUGH-PEMU, K.P.; ZBOROWSKI, J.V.; REMSBERG, K.E.; et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, Dallas, v. 20, n. 11, p. 2414-2421, Nov 2000.

TALBOTT, E.; ZBOROWSKI, J.; BOUDREAUX, M.; MCHUGH-PEMU, K.; SUTTON-TYRRELL, K.; GUZICK, D. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 12, p. 6061-7, Dec 2004.

TARKUN, I.; ARSLAN, B.C.; CANTURK, Z.; TUREMEN, E.; SAHIN, T.; DUMAN, C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 11, p. 5592-6, Nov 2004.

TOPCU, S.; TOPCU, S.; CALISKAN, M.; GULLU, H.; OZCIMEN, E.E.; ERDOGAN, D.; et al. Do women with polycystic ovary syndrome really have predisposition to atherosclerosis? **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, Melbourne, v. 46, n. 2, p. 164-167, Apr 2006.

TSILCHOROZIDOU, T.; OVERTON, C.; CONWAY, G.S. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Oxford, v. 60, n. 1, p. 1-17, Jan 2004.

VASSILATOU, E.; LAFOYIANNI, S.; VRYONIDOU, A.; IOANNIDIS, D.; KOSMA, L.; KATSOULIS, K. et al. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**, Oxford, v. 25, n. 1, p. 212-220, Jan 2010.

Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. **Lancet**, v. 346, n. 8990, p. 1575-82, Dec 1995.

WILD, R.A.; CARMINA, E.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; DOKRAS, A.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; FUTTERWEIT, W.; et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. **J Clin Endocrinol Metab**, Oxford, v. 95, n. 5, p. 2038-49, May 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Medical eligibility criteria for contraceptive use**. 4th. ed. Geneva, 2010.

ZEBEKAKIS, P.; NAWROT, T.; THIJS, L.; BALKESTEIN, E.; VAN DER HEIJDEN-SPEK, J.; VAN BORTEL, L.; et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. **J Hypertens**, London, v. 23, n. 10, p. 1839-46, 2005.

ZHENG, R.H.; DING, C.F. [Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome: a case-control study]. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, Beijing, v. 43, n. 2, p. 98-101, Feb. 2008.

APÊNDICE

APÊNDICE

Mulheres interessadas em participar de um projeto de pesquisa que fará um “check-up” para doença cardiovascular e fornecerá DIU de cobre de DIU Mirena, favor entrar em contato com Hospital das Clínicas, tel.: 3602-2330 ou 3602-2701.

Critérios para participar: mulheres entre 18 e 40 anos; acima do peso (obesas); não fumantes; não usuarias de anticoncepcional oral ou injetável; não ter hipertensão, diabetes, doenças da tireóide.

ANEXOS

ANEXOS**ANEXO A – MODELO DE FICHA DE AVALIAÇÃO DOS SUJEITOS DO ESTUDO****Formulário de Avaliação Clínico – Laboratorial**

Data do recrutamento: _____ Caso n: _____

Iniciais: _____

Idade: _____ anos

Data de nascimento: _____

Registro no HC: _____

HÁBITOS E ANTECEDENTES PESSOAIS

Tabagista Etilista

Atividade física regular sim não

Especifique: _____

Antecedente familiar

€SOP €Trombose €DCV €Diabetes HAS

€Outra doença qual: _____ parente: _____

Antecedentes pessoais

€Trombose €Hipertensão

Outra doença sim não Descrição: _____

Medicação? sim não

Qual (is) _____

HISTÓRIA GINECOLÓGICA

Menarca: _____ anos

Ciclos regulares: amenorréia oligomenorréia HUD

Tempo de irregularidade: _____ anos

Hiperandrogenismo clínico:

Hiperandrogenismo laboratorial:

Ultrassonografia com padrão de ovário policístico

G ___ P ___ A

Uso de método anticoncepcional hormonal:

oral injetável mensal injetável trimestral implante

Há quanto tempo _____ meses Por quanto tempo: _____ anos

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizada de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo ou pelo telefone (16) 3602-2228.

Título do Projeto:

Efeito do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel sobre o sistema hemostático e função arterial de mulheres obesas.

Pesquisadores Responsáveis:

Dr. Rui Alberto Ferriani – CRM /SP 37642

Telefone de contato: 3602-2815 / 3602-2816 /

Pesquisadores participantes:

Dra. Lucimara Facio Nobre Zueff - CRM/SP 105835

Dr. Wellington de Paula Martins - CRM/SP 104946

Dra. Carolina Sales Vieira - CRM/SP 99967

Telefone de contato: 3963-2791

1) Objetivos do projeto:

A trombose venosa é uma doença em que um coágulo de sangue se forma na veia e obstrui a passagem de sangue para alguma parte do corpo. Quatro em cada 100 mil mulheres que não tomam pílula têm risco de ter trombose. As pílulas anticoncepcionais que contêm 2

hormônios (estrogênio e progesterona), aumentam esse risco em torno de 3 a 18 vezes, e a gravidez e o período pós-parto em cerca de 60 vezes. Os anticoncepcionais só de progesterona têm a vantagem de não alterar a coagulação do sangue, não aumentando o risco dessa doença. Existe uma opção de evitar a gestação que é o DIU (sigla para dispositivo intra-uterino), que é um material estéril, em forma de T, que fica dentro do útero impedindo a gravidez. Existem vários modelos de DIU, dentre eles o de cobre e um que solta diariamente hormônio (DIU liberador de levonorgestrel). Eles tornam mais difícil a passagem do espermatozóide, impedindo a fertilização do óvulo. O DIU com hormônio age através do hormônio que ele libera, deixando o revestimento do útero mais fino, impedindo a chegada do espermatozóide no óvulo e em algumas vezes, impedindo a ovulação. O objetivo desse projeto é estudar o efeito do DIU que libera hormônio na coagulação do sangue, nas substâncias encontradas no sangue associadas com doença do coração e em exames como ultrassonografia do coração e dos vasos sanguíneos por doze meses de uso deste DIU. Algumas mulheres usarão esse DIU liberador de levonorgestrel e outras usarão o DIU de cobre (sem hormônio), para compararmos os efeitos exclusivos do DIU com medicação, após um sorteio. A confirmação de que esse DIU com hormônio não afeta o sistema de coagulação e não altera os vasos sanguíneos é importante para que ele se torne uma opção segura de anticoncepção para mulheres com obesidade ou com risco elevado de trombose .

2) Participação:

Sua participação no projeto consiste em ser submetida à retirada de 40 ml (cerca de três colheres de sopa) de sangue para exames no dia da inserção do DIU, seis e doze meses após a inserção do mesmo. Ocorrerá uma leve dor da agulha para coleta sanguínea que é habitualmente bem tolerada. Além disso, faremos exames das artérias (vasos que levam o sangue do coração ao corpo) do braço e do pescoço com o aparelho de ultrassonografia para avaliar se há interferência ou não na saúde dos vasos sanguíneos. Além disso, você terá um exame ginecológico completo e seguimento durante todo o tempo da pesquisa e se optar por continuar usando o DIU, permanecerá sob atendimento clínico em nosso serviço.

3) Informações sobre a medicação:

O DIU que libera hormônio é um método anticoncepcional como o DIU de cobre. Trata-se de um dispositivo de 32 mm de comprimento, em forma de T, com um reservatório que contém 52 mg de um hormônio chamado levonorgestrel, que é um progestagênio, que em teoria não aumenta risco de trombose. Ele atua liberando uma pequena quantidade de hormônio

diretamente na parede interna do útero, continuamente, por cinco anos. O DIU de cobre não tem o remédio e tem a mesma forma.

Este método não aumenta o risco de câncer de mama ou útero, assim como não altera a fertilidade, você poderá engravidar assim que retirar o DIU.

Benefícios:

- Não precisará lembrar-se de ingeri-lo diariamente
- Longa duração: tem duração de cinco anos
- Método seguro (0 a 0,2 a cada 100 mulheres poderão engravidar em 5 anos com o DIU liberador de hormônio. A pílula tem um índice de 6 a 8 gestações em 100 mulheres em um ano, e o preservativo de 14 em 100 mulheres em um ano.)
- Risco de gravidez ectópica (nas trompas) reduzido (cerca de 2 a cada 10.000 mulheres ao ano)
- O DIU com hormônio reduz dores menstruais e fluxo de sangramento. Algumas mulheres param de menstruar.
- O DIU de cobre não para a menstruação
- Não interfere nas relações sexuais
- Rapidamente reversível: basta retirá-lo caso deseje gravidez

Riscos:

- Perfuração da parede do útero (muito raro quando a inserção é feita corretamente (cerca de 1 caso/3000 inserções)
- Sangramentos irregulares
- Pode causar sensibilidade mamária, acne, dor abdominal, dor nas costas, cefaléia, depressão, náuseas, edema que são transitórios e costumam melhorar espontaneamente. Esses sintomas não são relacionados ao DIU de cobre

4) Custo da medicação:

Você não terá gastos, a medicação será fornecida pela pesquisadora e você terá uma ajuda de transporte para se locomover ao hospital em 3 retornos (início, 6 e 12 meses).

5) Formas de ressarcimento e indenização:

Não haverá recompensa financeira para as pacientes que participarem do estudo. Na eventualidade de que qualquer paciente venha a necessitar de qualquer tratamento e ou medicação

relacionados à pesquisa, estes serão fornecidos gratuitamente, sob nossa responsabilidade. Quanto à indenização, esclarecemos que se trata de um projeto sem financiamento externo e que será desenvolvido com recursos próprios da instituição. Assim sendo, não há uma previsão de seguro para cobertura de indenização. Entretanto, em nenhum momento desconsidera-se o direito da paciente obter indenização por eventuais danos que julgar pertinente.

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Efeito do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel sobre o sistema hemostático de mulheres obesas”, como sujeito. Fui devidamente informada em detalhes pelo(s) pesquisador(es) responsável(is) no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à indenização se houver danos decorrentes da pesquisa. Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram asseguradas, aqui listados: posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento; a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetida; a segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada a minha privacidade; o compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando; o compromisso de que serei devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa. Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade de participar desse estudo.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Se você concordar com a pesquisa assine abaixo:

Assinatura do voluntário

Assinatura do investigador/ testemunha