



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: BIOANÁLISES E MEDICAMENTOS

SHEYLENA FERNANDES AQUINO

**PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E NÍVEIS DE IgE TOTAL E
ESPECÍFICAS PARA AEROALÉRGENOS EM MULHERES OBESAS
COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

NATAL
2014

SHEYLENA FERNANDES AQUINO

**PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E NÍVEIS DE IgE TOTAL E
ESPECÍFICAS PARA AEROALÉRGENOS EM MULHERES OBESAS
COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPgCF) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, área de Concentração: Bioanálises e Medicamentos.

Orientador(a): Prof. Dr. Geraldo Barroso Cavalcanti Júnior

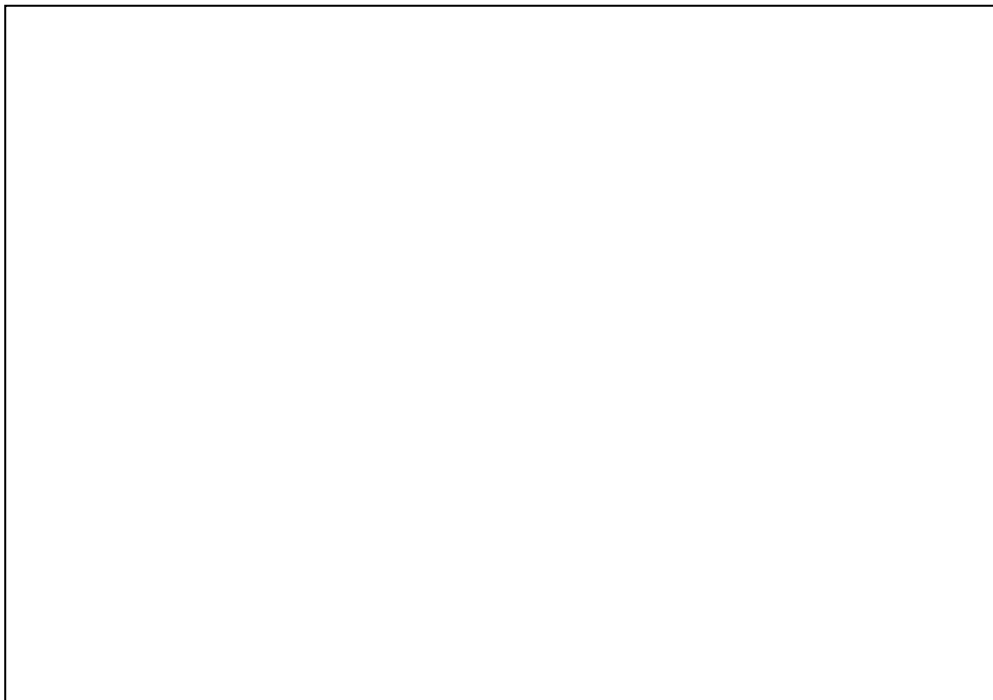
Co-Orientador: Profa. Dra. Janaina

Cristiane de Oliveira Crispim Freitas

NATAL

2014

Catálogo da publicação na fonte.



SHEYLENA FERNANDES AQUINO

**PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E NÍVEIS DE IgE TOTAL E
ESPECÍFICAS PARA AEROALÉRGENOS EM MULHERES OBESAS
COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Geraldo Barroso Cavalcanti Junior - UFRN - Presidente

Profa. Dra. Valéria Soraya de Farias Sales - 1º Membro (interno)

Profa. Dra. Amália Cinthia Meneses do Rêgo - 2º Membro (externo)

Aprovada em: 06/06/2014

DEDICATÓRIA

Ao Meu Pai, o maior torcedor que eu tive na vida. Vivemos muitos sonhos juntos e esta é mais uma de nossas realizações. Ele me deixou exemplos marcantes das virtudes da boa conduta, da dignidade, da responsabilidade e do trabalho. Ensinou-me que a dor faz parte da conquista, que os sonhos se renovam e são sempre possíveis quando somos guiados por Deus e que, apesar das dificuldades, o homem deve ter a cabeça erguida e os olhos postos no horizonte. Com ele aprendi que devo praticar o bem e viver cada momento com alegria, sinceridade e honestidade. Partiu como Héroi, e não se deixou vencer... e até em seu último pulso, tinha uma esperança que sempre resplandecia. Obrigada por tudo, Pai.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, pela Sua presença na minha vida, pelas incalculáveis bênçãos que tem derramado em mim, pela companhia nos dias ensolarados e nos nublados e tristes e pela Luz que sempre me guiou tornando possível a realização deste sonho.

Aos meus pais, Nilza de Lourdes de Sousa Aquino e Sebastião Fernandes Filho (*in memorian*) com muito amor e gratidão, por tudo que fazem por mim ao longo da minha vida. Pelo amor, carinho, por me fazerem sempre acreditar e me apoiarem na realização dos meus objetivos. Desejo poder ter sido merecedora do esforço dedicado por vocês em todos os aspectos, especialmente quanto à minha formação.

Aos meus irmãos Shylton Fernandes Sousa Aquino e Shyrley Fernandes Aquino (minha jóia preciosa, meu bem maior, um exemplo de vida e superação) pelo carinho e companheirismo.

À minha avó Ivonete de Sousa, pelas suas orações, pelo seu amor comigo, pelo seu exemplo de garra, perseverança, dignidade e otimismo. Aos meus avós Maria José Fernandes Cardoso (*in memorian*), Sebastião Fernandes da Silva (*in memorian*) e João Tomás de Aquino (*in memorian*), pelos ensinamentos de honestidade e bom caráter e por terem me incentivado a alcançar meus objetivos com a confiança de que seria possível.

À minha família, especialmente Tia Graça, Tia Rita e minha Tia/Madrinha Maria Antônia, pelo cuidado e carinho que têm por mim, por torcerem pelo meu sucesso e felicidade e por estarem sempre ao meu lado nos momentos mais importantes da minha vida.

Aos meus amigos, em especial os queridos Ana Paula, Cicília, Dani Dayse, Hamana, Hector, Luís, Øyvind, Thiaguinho e as queridas Cherry's, pelo afeto, incentivo, respeito, motivação, alegrias, pela torcida mútua que temos e, sobretudo pela amizade.

Às cuidadoras Cícera e Lindinha, por terem cuidado do meu pai com respeito, carinho, esmero e dedicação, principalmente nos momentos em que estive distante devido a este trabalho.

Ao meu orientador Prof. Geraldo Barroso Cavalcanti Júnior, pela oportunidade, apoio científico, confiança, motivação, ensinamentos tanto pessoais quanto profissionais e pela solidariedade diante nas dificuldades que vivi nesta etapa.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPcCF), sobretudo aos Profs. Arnóbio Antônio e Janaína Cristiana e às técnicas Aureliana e Fábica, pela gentileza e atenção que me foi dada, com atitudes não somente profissionais, mas humanas.

Aos docentes do PPgCF, pelo incentivo à ciência e, pelo conhecimento partilhado.

Aos Profs. Ciro Gonçalves, Eduardo Caldas, George Azevedo, Lúcia Galvão, Telma Lemos e Valéria Sales pela solicitude e importantes recomendações para o aprimoramento deste trabalho.

Aos alunos de Iniciação Científica do Laboratório de Bioquímica Clínica que participaram ativamente deste trabalho, especialmente Gracinha, Iuri, Ana Celly, Adriano, Gildeilton, Ingrid e

Giliane, dentre estes, muitos já Farmacêuticos. Que Deus ilumine ricamente o caminho de vocês e que tenham muito sucesso.

Ao Laboratório Integrado de Análises Clínicas (LIAC), especialmente às bioquímicas Erineide, Fátima, Gioconda e Samara, às técnicas Ana Julia e Lúcia e à Dona Ana, pela colaboração nos exames, por ceder o espaço físico de trabalho e, sobretudo pela amizade, pelo bom acolhimento e conversas agradáveis que tivemos.

Ao Laboratório de Bioquímica Clínica, pelas pessoas Dona Amélia, Nilda e Iranir, pelo apoio e contribuição.

Às técnicas Fabiola Sephora e Luanda Canário, pela amizade, cumplicidade, apoio, incentivo e pelas palavras de consolo nos dias difíceis.

À Secretaria do Departamento de Análises Clínicas da UFRN, sobretudo à secretária Maria José, pelo seu profissionalismo, gentileza e simpatia.

À Maternidade Escola Januário Cicco (MJEC), especialmente à Dra. Elvira Mafaldo Soares, pela solicitude em ter compartilhado suas pacientes, aos enfermeiros do ambulatório de Ginecologia Endócrina e aos funcionários que me ajudaram na consulta aos prontuários.

Ao Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), sobretudo ao Dr. Josivan Gomes de Lima e aos funcionários do ambulatório de Endocrinologia, por ter me auxiliado no recrutamento de pacientes.

Às pacientes que aceitaram fazer parte deste estudo através da fundamental colaboração com enriquecidos conhecimentos que proporcionaram a mim e a ciência.

Ao Departamento de Biofísica e Farmacologia da UFRN, por ter me apoiado, compreendido os momentos que me ausentei do trabalho por este fim e por ter me concedido a oportunidade para realização deste trabalho.

*“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei;
não fosse por elas, eu não teria saído do lugar.
As facilidades nos impedem de caminhar.
Mesmo as críticas nos auxiliam muito”*

Chico Chavier

RESUMO

Introdução: A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) cujas características clássicas (irregularidade menstrual, anovulação crônica, infertilidade e hiperandrogenismo), está associada a aspectos da síndrome metabólica (SM), como obesidade e resistência à insulina. O grau de obesidade determina níveis diferentes de inflamação, aumentando citocinas participantes de funções metabólicas e endócrinas, além de modular a resposta imunológica. Alterações metabólicas, somada ao desequilíbrio dos hormônios sexuais subjacentes à menstruação irregular vistas na SOP podem desencadear processos alérgicos e a elevação de anticorpos IgE totais e específicos indicam que um processo de sensibilização foi iniciado. **Objetivo:** Avaliar a influência da SOP sobre parâmetros bioquímicos e níveis de IgEs total e específicas para aeroalérgenos em mulheres obesas. **Metodologia:** Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, foram recrutadas 80 voluntárias com IMC ≥ 30 kg/m² e idade entre 18 e 45 anos. Dentre estas, 40 portadoras SOP, segundo os critérios de *Rotterdam* e 40 não portadoras de SOP (grupo controle). Todas foram analisadas quanto aos parâmetros antropométricos, clínicos, ginecológicos, entrevistadas utilizando-se questionário e submetidas à coleta de sangue para realização de exames laboratoriais de bioquímica clínica: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e imunológicos: IgE total e específicas para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides microceras*. A análise estatística foi realizada através do *software* SPSS 15,0 por meio dos testes Qui-Quadrado, Fisher, teste T de Student e Regressão logística binária, com nível de significância ($p < 0,05$). **Resultados:** Observou-se no grupo das obesas com SOP que 29 (72,5%) apresentaram ciclo menstrual variável e 27 (67,5%) tiveram dificuldade de engravidar. Quanto à relação cintura-quadril, maior média também foi verificada nas obesas com SOP (0,87). A média das concentrações séricas de HDL (36,9 mg/dL) e de ALT (29,3 U/L) apresentaram-se acima do nível de normalidade nas obesas com SOP, com relação estatisticamente significativa. Na análise da IgEs total e específica para *D. pteronyssinus*, resultados elevados também foram predominantes nas obesas com SOP, com concentração sérica de (365,22 UI/mL) e (6,83 KU/L), respectivamente, também estatisticamente significantes. **Conclusões:** Observou-se predominância de casos com níveis elevados de IgE total no grupo das obesas com SOP, 28 (70%) das participantes, cuja média da concentração sérica do grupo foi de 365,22 UI/mL. Nas análises das IgEs Específicas entre os grupos, o alérgeno *Dermatophagoides pteronyssinus* apresentou maior dispersão e média dos resultados de sensibilização no grupo das obesas com SOP, cuja média da concentração sérica foi de 6,83 KU/L.

Palavras-chave: Obesidade, Alérgenos e Síndrome do Ovário Policístico.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) whose classic features (menstrual irregularity of oligo/ amenorrhea type, chronic anovulation, infertility and hyperandrogenism clinical and/ or biochemical), is associated with aspects of metabolic syndrome (MS), as obesity and insulin resistance. The level of obesity determines different levels of inflammation, increasing cytokines participants of metabolic and endocrine functions, beyond modulate the immune response. Metabolic changes, added to the imbalance of sex hormones underlying irregular menstruation observed in (PCOS) can trigger allergic processes and elevation of total and specific IgE antibodies indicate that a sensitization process was started. **Objective:** To evaluate the influence of PCOS on biochemical parameters and levels of total and specific IgE to aeroallergens in obese women. **Methods:** After approval by the Committee of Ethics in Research, were recruited 80 volunteers with BMI ≥ 30 kg/m² and age between 18 and 45 years. Among these, 40 with PCOS according to the Rotterdam criteria and 40 women without PCOS (control group). All participants were analysed with regard to anthropometric, clinical, gynecological parameters, interviewed using a questionnaire, and underwent blood sampling for realization of laboratory tests of clinical biochemistry: Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL- cholesterol, Triglycerides, Fasting glucose, Urea, Creatinine, Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) and immunological: total and specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides microceras*. Statistical analysis was performed using SPSS 15.0 software through the chi-square tests, Fisher, Student t test and binary logistic regression, with significance level ($p < 0.05$). **Results:** It was observed in the group of obese women with PCOS that 29 (72.5%) had menstrual cycle variable and 27 (67.5%) had difficulty getting pregnant. According to waist-hip ratio, higher average was also observed in obese PCOS (0.87). Blood level of HDL (36.9 mg/dL) and ALT (29.3 U/L) were above normal levels in obese women with PCOS, with statistically significant relationship. In the analysis of total and specific IgE to *D. pteronyssinus* high results were also prevalent in obese PCOS, with blood level (365,22 IU/mL) and (6.83 kU/L), respectively, also statistically significant. **Conclusions:** Observed predominance of cases with high levels of total IgE in the group of obese women with PCOS, 28 (70%) of the participants, whose mean blood concentration of the group was 365.22 IU/mL. In the analysis of Specific IgE between the groups, the allergen *Dermatophagoides pteronyssinus* showed greater dispersion and average the results of sensitization in the group of obese PCOS, whose mean blood concentration was 6.83 kU/L.

Keywords: Obesity, Allergens and Polycystic Ovary Syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Distribuição do tecido adiposo no abdômen e/ou área dos quadris e/ou nádegas.	28
Figura 2	Regiões de pregas cutâneas (A) bicipital, (B) tricipital, (C) subescapular, e (D) suprailíaca.	29
Figura 3	Relação entre HA, RI e obesidade.	32
Figura 4	Frequência em números absolutos da faixa etária das pacientes obesas com SOP e obesas controle.	53
Figura 5	Frequência absoluta das doenças e manifestações clínicas relatadas pelos grupos das obesas com SOP e obesas controle.	59
Figura 6	Frequência absoluta do histórico familiar das doenças relatadas pelas pacientes obesas com SOP e obesas controle.	67
Figura 7	Blox plot da concentração sérica do colesterol total (mg/dL) em obesas com SOP e obesas controle.	82
Figura 8	Blox plot da concentração sérica de HDL (mg/dL) em obesas com SOP e obesas controle.	84
Figura 9	Blox plot da concentração sérica triglicerídeos (mg/dL) em obesas com SOP e obesas controle.	85
Figura 10	Blox plot da concentração sérica de ALT (U/L) em obesas com SOP e obesas controle.	87

Figura 11	Blox plot da concentração sérica de creatinina (mg/dL) em obesas com SOP e obesas controle.	88
Figura 12	Blox plot da concentração IgE Total (UI/mL) em obesas com SOP e obesas controle.	96
Figura 13	Box plot da concentração sérica de IgE Específica para <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (KU/L) em obesas com SOP e obesas controle	99
Figura 14	Box plot da concentração sérica de IgE Específica para <i>Blomia tropicalis</i> (KU/L) em obesas com SOP e obesas controle	101
Figura 15	Box plot da concentração sérica de IgE Específica para <i>Dermatophagoides farinae</i> (KU/L) em obesas com SOP e obesas controle.	102
Figura 16	Box plot da concentração sérica de IgE Específica para <i>Dermatophagoides microceras</i> (KU/L) em obesas com SOP e obesas controle	103

LISTA DE TABELAS

		Pág
TABELA 1	Diferentes conjuntos de critérios de diagnósticos para SOP.	23
TABELA 2	Prevalência de <i>déficit</i> de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade, por gênero e situação de domicílio, segundo as grandes regiões – período 2002-2003.	26
TABELA 3	Classificação das concentrações de IgE Específica segundo CapSystem® Pharmacia.	39
TABELA 4	Classificação das concentrações de IgE Específica adaptada.	50
TABELA 5	Distribuição de frequências em números absolutos e relativos, das características socioeconômicas das pacientes obesas com SOP e obesas controle.	55
TABELA 6	Distribuição de frequências em números absolutos e relativos, dos hábitos de vida das pacientes obesas com SOP e obesas controle.	57
TABELA 7	Distribuição de frequências em números absolutos e relativos, das variáveis ginecológicas das pacientes obesas com SOP e obesas controle.	68
TABELA 8	Atividade física e perfil ginecológico: Variáveis categóricas.	69
TABELA 9	Modelo final explicativo da análise de regressão logística binária para a presença de SOP na associação das variáveis categóricas.	75

TABELA 10	Distribuição de frequências em números absolutos e relativos do número de locais com excesso de pêlos relatados pelas participantes obesas com SOP e obesas controle.	76
TABELA 11	Distribuição das variáveis categóricas dos parâmetros bioquímicos nas pacientes obesas com SOP e obesas controle.	77
TABELA 12	Modelo final explicativo da análise de regressão logística Binária para a presença de SOP na associação das variáveis contínuas.	78
TABELA 13	Distribuição de frequências em números absolutos e relativos do perfil lipídico das pacientes obesas com SOP e obesas controle.	79
TABELA 14	Análise do perfil antropométrico em variáveis contínuas.	91
TABELA 15	Percentuais dos testes alérgicos segundo as variáveis categóricas.	93
TABELA 16	Modelo final explicativo da análise de regressão logística para a presença de SOP.	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AES - *Androgen Excess Society*

AMPC - Monofosfato cíclico de adenosina

ALT - Alanina aminotransferase

ASRM - *American Society for Reproductive Medicine*

AST - Aspartato aminotransferase

AVC - Acidente vascular cerebral

$\beta 1$ defensina - haplótipo específico da região promotora de gene candidato da asma

Blo t 5 - Alérgeno isolado de *Blomia tropicalis*

Ca⁺⁺ - Íons cálcio

CC - Circunferência da cintura

CD - Receptor de superfície

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

cm - Centímetros

cm³ - Centímetros cúbicos

CPT - Capacidade pulmonar total

CRF - Capacidade residual funcional

CT - Colesterol total

CYP - Citocromo P

DCV - Doença cardiovascular

DM - Diabetes *mellitus*

DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2

Der p 1 - Alérgeno isolado de *Dermatophagoides pteronyssinus*

DXA - Absorciometria de raios-X de dupla energia

ESHRE - *European Society of Human Reproduction and Embryology*

EUA - Estados Unidos da América

FceRI - Receptor de alta atividade

FceRII - Receptor de baixa atividade

FF - Fluido folicular

GC - Gordura corporal

GSK3 - Glicogênio sintase quinase-3

HA - Hiperandrogenismo
HDL - Lipoproteína de alta densidade
HHG - Hipotálamo-hipófise-gonadal
HI- Hiperinsulinemia
HUOL - Hospital Universitário Onofre Lopes
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC - Intervalo de confiança
IG - Intolerância a glicose
IgA - Imunoglobulina A
IgE - Imunoglobulina E
IGF - Fator de crescimento
IL - Interleucina
IMC - Índice de massa corpórea
INSR - Receptor de insulina
IRS - Substrato receptor de insulina
KDa - Quilodalton
Kg/m² - Quilograma por metro quadrado
kU/L - Unidades internacionais
kUA/L - Unidades internacionais do anticorpo específico para o alérgeno pesquisado.
LH - Hormônio luteinizante
LIAC - Laboratório Integrado de Análises Clínicas
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
LT - Leucotrieno
MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos -1
MJEC - Maternidade Escola Januário Cicco
mg/dl - Miligramas/ decilitro
ml - Mililitro
mm - Milímetros
mmHg - Milímetros de mercúrio
NIH - National Institutes of Health
OMS - Organização Mundial da Saúde
OR - *Odds ratio*
OVA - Ovalbumina
PA - Pressão arterial

PCR - Proteína C reativa
P6D2 - Tipo de prostaglandina D
PIB - Produto interno bruto
POF - Pesquisa de orçamentos familiares
RAST - Teste radio-alergo-absorvente
RI - Resistência à insulina
RN - Rio Grande do Norte
Rx2 - Determinado formato de tabela
SHBG - Globulina ligadora de hormônios sexuais
SM - Síndrome metabólica
SOP - Síndrome dos Ovários Policísticos
TAB - Tecido adiposo branco
TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF β - Fator transformador de crescimento
TG - Triglicerídeos
Th1 - Linfócitos auxiliares tipo 1
Th2 - Linfócitos auxiliares tipo 2
TNF- α - Fator de necrose tumoral- α
TNP - Trinitrofenil
TTGO - Teste de tolerância à glicose oral
UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte
U/L - Unidades por litro
UI/mL - Unidades Internacionais por mililitro
VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade
VNTR - Número variável de repetições em série
VRE - Volume de reserva expiratória

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP).....	20
1.1.1 Critérios diagnósticos da Síndrome dos Ovários Policísticos.....	21
1.2 OBESIDADE.....	23
1.2.1 Prevalência da obesidade.....	24
1.2.2 Etiologia da obesidade.....	25
1.2.3 Medidas antropométricas no diagnóstico da obesidade.....	27
1.3 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E OBESIDADE.....	29
1.4 PROCESSOS ALÉRGICOS.....	32
1.5 OBESIDADE E PROCESSOS ALÉRGICOS DE VIAS RESPIRATÓRIAS.....	39
1.6 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E ALERGIAS RESPIRATÓRIAS.....	41
2. OBJETIVOS.....	44
2.1 GERAL.....	44
2.2 ESPECÍFICOS.....	44
3. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	45
3.1 DESCRIÇÃO DA PESQUISA.....	45
3.2 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	45
3.3 CASUÍSTICA.....	45
3.3.1 Critérios de inclusão e exclusão no estudo.....	46
3.3.2 Grupo de estudo com Obesidade e Síndrome dos Ovários Policísticos.....	46
3.3.3 Grupo Controle.....	46
3.4 MATERIAL BIOLÓGICO.....	47
3.5 MÉTODOS.....	47
3.5.1 Determinação das medidas antropométricas.....	47
3.5.2 Determinação dos parâmetros bioquímicos.....	48
3.5.3 Determinação dos parâmetros imunológicos.....	49
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICAS DOS RESULTADOS.....	50
3.6.1 Teste Qui-Quadrado.....	51
3.6.2 Teste de Fisher.....	51
3.6.3 Teste T.....	51

3.6.4 Regressão binária logística.....	52
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	53
5. CONCLUSÕES.....	104
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	106
ANEXO A – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO NO CEP-UFRN.....	136
ANEXO B – VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS.....	138
ANEXO C - VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS.....	139
APÊNDICE A – TCLE.....	140
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO.....	142

1. INTRODUÇÃO

1.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP)

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) enquadra-se como um dos distúrbios endocrinológicos que acomete com mais frequência as mulheres em idade reprodutiva. A estimativa é que 105 milhões de mulheres entre 15 e 49 anos de idade apresentem a SOP no mundo todo (EHRMANN, 2005).

Desde 1935, quando Stein e Leventhal relataram o quadro dos “ovários policísticos”, muitos estudos foram desenvolvidos com o intuito de aprimorar os conhecimentos sobre este tema. Várias discussões referentes à fisiopatologia, associações clínicas, repercussões sobre saúde reprodutiva e conduta terapêutica foram realizadas durante esta época. Do ponto de vista clínico, a SOP tem se destacado em vários estudos como uma das desordens endócrinas mais comuns na idade reprodutiva e sua prevalência varia de 6% a 10% em mulheres menacme (AZZIZ et al., 2004).

A SOP é a causa mais comum de hiperandrogenismo na mulher adulta e, de forma mais tradicional possui as seguintes características: irregularidade menstrual (oligo/amenorréia), hirsutismo, infertilidade, acne, alopecia androgenética, obesidade, acantose nigricans, níveis plasmáticos elevados dos androgênios e do hormônio luteotrófico e ovários policísticos ao ultrassom. Essas alterações manifestam-se com diferentes prevalência e intensidade, entre diferentes grupos de mulheres portadoras da síndrome. De acordo com os critérios diagnósticos atualmente utilizados, diversos fenótipos da SOP são descritos, com características particulares, em se tratando de apresentação clínica e perfil de risco cardiovascular (AZZIZ et al., 2005; ESCOBAR-MORREALE et al., 2005).

Em relação aos ovários policísticos, estes se apresentam aumentados em volume, pela hiperplasia das células da teca e estroma ovariano e pelo acúmulo dos microcistos subcapsulares (FERREIRA et al., 2006; NORMANDO et al., 2003; PINHEIRO et al., 2001). No diagnóstico por imagem realizado através de ultrassonografia é possível observar esta morfologia policística, com presença de 12 ou mais folículos, medindo de 2 a 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano acima de 10 cm³ (SILVA et al., 2006).

Estudos genéticos sugerem que a SOP é um transtorno complexo e que envolve vários genes. Variantes genômicas em genes relacionados à biossíntese, regulação e ação dos andrógenos (CYP17, CYP21, CYP11 α , 17 β H5D5, SHBG, receptor androgênico, 11 β -HSD e H6PD), à ação e à secreção da insulina (INSR, VNTR, IRS-1, IRS-2, CAPN10, PPAR γ), fator de

crescimento (IGF), à secreção e à ação das gonadotrofinas (folistadina) e à síntese e metabolismo do ácido retinóico, assim como genótipos pró-inflamatórios (variantes dos genes do TNF- α , IL-6) podem estar envolvidos na predisposição genética da SOP (AZZIZ et al., 2005).

A SOP é um tipo de síndrome metabólica feminina e como tal, o elemento fisiopatogênico básico é o hiperinsulinismo. A predisposição para obesidade, diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial, dislipidemia e, possivelmente, doença cardiovascular tem origem na resistência insulínica que pode ser observada em graus variados em mulheres afetadas. A ação insulínica sobre o ovário ocorre de forma direta e sinérgica como o hormônio luteinizante (LH), estimulando a síntese de andrógenos e de forma indireta, inibindo a produção hepática da globulina carreadora de hormônios sexuais, permitindo a circulação de grandes quantidades de androgênios livres e biologicamente ativos, que contribuem para o estado oligo-anovulatório e sua manutenção. A abordagem terapêutica básica da síndrome consiste no controle do hiperinsulinismo, podendo ser recomendados dieta, redução ponderal, atividade física e medicamentos sensibilizantes à insulina (AZZIZ et al., 2005; ESCOBAR-MORREALE et al., 2005; QUIN et al., 2006).

Redução da dilatação controlada por fluxo da artéria branquial, conseqüente rigidez arterial e aumento da espessura íntima-média da carótida, têm sido observadas em mulheres jovens com SOP, independente da presença de obesidade. Todas as três alterações da função endotelial supracitadas estão relacionadas a um risco aumentado de acidente cardiovascular (QUIN et al., 2006; DOKRAS et al., 2005). Essas alterações que surgem nas mulheres com SOP poderiam resultar da hiperatividade do sistema enzimático P-450c17, ocasionando um aumento da secreção de andrógenos adrenais e ovarianos, ou ainda de uma ação estimuladora da insulina sobre a esteroidogênese ovariana e adrenal, através da sua ligação a receptores específicos, ou da somatomedina C (IgF-1), presentes na células tecais (WICKENHEISER; NELSON; McALLISTER et al., 2005).

1.1.1 Critérios diagnósticos da Síndrome dos Ovários Policísticos

Em 1990, o National Institutes of Health (NIH) formou um grupo para discutir o tema. Não houve consenso sobre a nomenclatura a ser utilizada para designar essa condição, mas foram estabelecidos dois critérios que devem estar simultaneamente presentes para o diagnóstico da SOP, a saber: oligo ou anovulação e hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, excluídas outras etiologias (DOKRAS et al., 2005).

Em maio de 2003, na cidade de Rotterdam, Holanda, foi realizada uma oficina de trabalho com um grupo de especialistas que estabeleceu o que ficou conhecido pelo “*Consenso de Rotterdam*”. O Consenso definiu a nomenclatura estabelecendo que se trata de uma síndrome e, como tal, não pode ser identificada apenas por um sinal ou sintoma. Estabeleceu ainda, critérios diagnósticos clínicos e/ou laboratoriais e/ou morfológicos, devendo-se para tanto afastar outras causas de hiperandrogenismo e anovulação. A rigor, a única modificação significativa em relação ao estabelecido em 1990 foi a inclusão do aspecto morfológico ovariano policístico ao ultrassom realizado entre o terceiro e o quinto dia do ciclo menstrual, definido pela presença de 12 ou mais folículos de 2-9 mm e/ou volume ovariano superior a 10 ml em pelo menos um dos ovários, como um dos elementos diagnósticos. Ficou definido que pelo menos dois dos três seguintes achados devem estar presentes: oligo ou anovulação, hiperandrogenismo clínico e/ ou laboratorial e ovários policísticos à ultrassonografia. Outras etiologias de hiperandrogenismo devem ser excluídas, como hiperplasia adrenal congênita, tumores secretores de androgênios e síndrome de Cushing (THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM, 2004).

Estima-se que o grupo de pacientes diagnosticadas com estes critérios seja mais de 50% maior que o grupo que utilizou os parâmetros do NIH, apesar do primeiro incluir pacientes com menor nível de gravidade. Dos três principais fenótipos identificados, suspeita-se que, pelo menos um não corresponda ao diagnóstico de SOP: pacientes anovulatórias, com ovários policísticos e sem excesso androgênico (WEARING et al., 2006; BRAY, 2003).

A heterogeneidade do quadro clínico e a falta de uniformidade nas definições da SOP dificultam sobremaneira estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, particularmente no que diz respeito à sua comparabilidade. Há pelo menos duas décadas, estudiosos tentam estabelecer um consenso para a definição de critérios diagnósticos (WICKENHEISER; NELSON; McALLISTER et al., 2005; QUIN et al., 2006; DOKRAS et al., 2005).

Além disso, todavia, têm sido propostos outros tipos de parâmetros. Os critérios, listados na Tabela 1 diferem em termos de quais e quantas são as condições necessárias para um diagnóstico. No entanto para estabelecer um diagnóstico da SOP em mulheres adultas, condições com fenótipos semelhantes devem ser excluídas. Todos os critérios exigem a exclusão de outras desordens como a hiperplasia adrenal congênita não clássica, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, hipotireoidismo, acromegalia, insuficiência ovariana prematura, uma neoplasia adrenal virilizante ou ovariana, ou uma condição relacionada a medicamento (BREMER, 2010).

Tabela 1 - Diferentes conjuntos de critérios diagnósticos para a SOP.

Definição/ ano	Critérios Diagnósticos
NIH/1990	Requer a presença simultânea de: 1. Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial 2. Disfunção ovulatória
Rotterdam (ESHRE/ASRM/2003)	Requer a presença de pelo menos dois critérios: 1. Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial 2. Disfunção ovulatória 3. Morfologia ovariana policística ao ultrassom
AES/2006	Requer a presença de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e mais um dos critérios: 1. Disfunção ovulatória 2. Morfologia ovariana policística ao ultrassom
<i>Androgen Excess and PCOS Society/2009</i>	Requer a presença simultânea de: 1. Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial 2. Morfologia ovariana policística ao ultrassom

Fonte: Adaptada de (MARCONDES, BARCELLOS, ROCHA, 2011).

Nota: NIH: *National Institutes of Health*, ESHRE: *European Society of Human Reproduction and Embryology*, ASRM: *American Society for Reproductive Medicine*, AES: *Androgen Excess Society*, PCOS: *Polycystic ovary syndrome*.

1.2 OBESIDADE

O sobrepeso e a obesidade são definidos como o acúmulo de gordura anormal ou excessivo que possa danificar a saúde (WHO, 2006).

A obesidade é reconhecida como o maior problema de saúde em diversos países do mundo, cuja incidência desta condição está aumentando numa proporção alarmante. A tendência global de aumento da obesidade indica que as atuais medidas de prevenção, tratamento e controle desta condição são ineficientes. A obesidade aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de numerosas enfermidades incluindo hipertensão arterial, infarto do miocárdio, doença respiratória, DM2, osteoartrite, certos cânceres e várias desordens musculares, particularmente as dos membros inferiores e pés (WEARING et al., 2006), além de estar associada à diminuição da expectativa de vida (BRAY, 2005).

1.2.1 Prevalência da obesidade

Segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada entre 2008-2009, a obesidade afeta 14,8% da população adulta brasileira, atingindo 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres do país. Os obesos representam cerca de 25% do total de homens com excesso de peso e cerca de um terço do total de mulheres com excesso de peso (BRASIL, 2010).

Em âmbito mundial, estima-se que em 2008 aproximadamente 52 milhões de adultos estavam obesos. A prevalência da obesidade quase duplicou entre 1980 e 2008 no mundo. Em 2008, 10% dos homens e 14% das mulheres no mundo estavam obesos, em comparação com 5% dos homens e 8% das mulheres em 1980 (FINUCANE et al., 2011).

A obesidade no mundo desenvolvido não pode mais ser considerada somente uma doença de grupos com alto status socioeconômico. Já é percebido que a carga da obesidade em cada país desenvolvido tende a deslocar para os grupos com status socioeconômico mais baixo, enquanto o PIB (produto interno bruto) do país aumenta (GALE; CASTRACANE; MANTZOROS, 2004).

A frequência do excesso de peso na população supera em oito vezes o *déficit* de peso entre as mulheres e em quinze vezes o da população masculina. Num universo de 95,5 milhões de pessoas de 20 anos ou mais de idade há 3,8 milhões de pessoas (4%) com *déficit* de peso e 38,8 milhões (40,6%) com excesso de peso, das quais 10,5 milhões são consideradas obesas. Esse padrão se reproduz, com poucas variações, na maioria dos grupos populacionais analisados no Brasil (Tabela 2) (IBGE, 2004).

Nas mulheres, a diferenciação entre os meios urbano e rural não ocorre com a mesma intensidade, a presença de excesso de peso é sempre maior no meio rural. A exceção é o Nordeste, onde a participação no urbano é maior (39,4% contra 36,8%). Entre os homens obesos, as proporções são muito menores no Brasil rural (5,1%) do que no Brasil urbano (9,7%). Na população feminina, a diferenciação é menor (13,2 % no urbano e 12,7% no rural). Considerando-se os obesos de um modo geral, o percentual mais alto foi o das mulheres que vivem na área rural da região Sul (18,6 %), enquanto o menor foi o dos homens do Nordeste rural (3,2%) (Tabela 2) (IBGE, 2004).

Com relação ao Estado do Rio Grande do Norte, a POF revelou que a prevalência de *déficit* de peso, sobrepeso e obesidade eram respectivamente 1,5%, 36,9% e 8,9% para o gênero masculino, e 5,2%, 43% e 13% para o gênero feminino. Na capital do Estado – Natal, os valores exibidos foram 0,8%, 42,3% e 10,8% para os homens e 3,9%, 43,1% e 11,1% (IBGE, 2004).

1.2.2 Etiologia da obesidade

A etiologia da obesidade é complexa e ainda não está totalmente esclarecida. Entretanto, de uma forma simplificada, podemos dizer que a obesidade é um distúrbio do equilíbrio energético (BRAY, 2003). Uma vez que a mesma é caracterizada como uma doença multifatorial, ou seja, como o resultado de uma complexa interação entre fatores comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos e psicológicos, ela pode, dessa forma, ser classificada em dois contextos: por determinação genética ou fatores endócrinos e metabólicos, ou então influenciada por fatores externos, sejam eles de origem dietética, comportamental ou ambiental (BRAY, 2005).

A obesidade por determinação genética ou fatores endócrinos e metabólicos é, de fato, frequentemente causada por alguma anormalidade no mecanismo regulador da alimentação, podendo resultar de fatores psicogênicos que afetam essa regulação ou de anormalidades do próprio sistema regulador. A obesidade psicogênica está relacionada à ideia de que hábitos alimentares saudáveis exigem três refeições substanciais por dia, e também ao excesso de ingestão alimentar que acontece sob condições estressantes. A obesidade por deficiência no sistema regulador pode estar relacionada tanto a lesões nos núcleos ventromediais do hipotálamo, as quais resultam em alimentação excessiva levando à deposição de gordura, quanto a defeitos nos genes que codificam proteínas responsáveis pelo controle do metabolismo energético (GUYTON; HALL, 2002).

Enquanto que a obesidade influenciada por fatores externos pode se instalar por diversas razões: uso de medicamentos que induzem ganho de peso, obesidade por inatividade física (sedentarismo, incapacidade obrigatória ou idade avançada), cessação do tabagismo e fatores dietéticos (BRAY, 2003).

Tabela 2 - Prevalência de *déficit* de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade, por gênero e situação de domicílio, segundo as Grandes Regiões – período 2002-2003.

Grandes Regiões	Prevalência de <i>déficit</i> de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 anos ou mais de idade, por gênero e situação de domicílio (%).					
	Masculino			Feminino		
	Total	Situação de domicílio		Total	Situação de domicílio	
		Urbano	Rural		Urbano	Rural
<i>Déficit</i> de peso						
Brasil	2,8	2,7	3,5	5,2	5,1	6,1
Norte	2,4	2,5	2,2	5,2	5,2	5,1
Nordeste	3,5	3,3	4,0	6,2	5,9	7,2
Sudeste	2,8	2,7	4,2	5,0	4,9	6,2
Sul	2,0	1,9	2,3	3,7	3,7	3,6
Centro-Oeste	2,4	2,3	3,3	6,2	6,2	6,3
Excesso de peso						
Brasil	41,1	43,8	28,5	40,0	39,9	40,7
Norte	35,9	38,7	28,0	35,0	34,8	35,7
Nordeste	32,9	37,8	21,0	38,8	39,4	36,8
Sudeste	44,4	45,7	32,0	40,7	40,5	43,1
Sul	46,2	47,7	40,0	43,4	42,4	49,2
Centro-Oeste	43,4	44,9	34,2	37,1	36,4	42,5
Obesidade						
Brasil	8,9	9,7	5,1	13,1	13,2	12,7
Norte	7,7	9,0	3,9	10,6	10,8	9,9
Nordeste	6,7	8,1	3,2	11,7	12,0	10,8
Sudeste	10,0	10,3	7,0	13,8	13,9	13,0
Sul	10,1	10,7	7,7	15,1	14,4	18,6
Centro-Oeste	8,6	9,0	6,1	10,6	10,5	11,7

Fonte: Adaptada de IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Índice de Preços, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003.

1.2.3 Medidas antropométricas no diagnóstico da obesidade

O número de técnicas para medição da composição corporal aumentou e a precisão melhorou nos últimos 25 anos (BRAY, 2003). Hoje em dia, vários são os métodos disponíveis para a estimativa da gordura corporal total: absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA), impedanciometria, densidade corporal, medida de espessura de dobras cutâneas, etc. Entretanto, muitas destas técnicas apresentam elevado custo e baixa aplicabilidade em situações clínicas (NHLBI, 2000) e, mesmo as técnicas mais simples, como a impedanciometria e a antropometria, exigem procedimentos protocolares que nem sempre são observados, diminuindo sobremaneira a validade das mesmas. Uma alternativa de baixo custo operacional e relativa simplicidade que tem sido recomendada com frequência para avaliar o estado nutricional é o índice de massa corpórea (IMC) (COSTA RF et al., 2007).

O IMC é um simples índice de peso por altura comumente usado para classificar baixo peso, eutrofia, sobrepeso e obesidade em indivíduos adultos (NHLBI, 2000; COSTA RF et al., 2007; WHO, 2000). É definida como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). O IMC fornece a medida mais útil do nível populacional de sobrepeso e obesidade porque é a mesma para ambos os sexos e para todas as idades de adultos. Entretanto, deve-se considerar como um guia bruto porque pode não corresponder ao mesmo grau de gordura em indivíduos diferentes (NHLBI, 2000), além de não ser capaz de identificar a quantidade de gordura corpórea ou as diferenças proporcionais entre os diferentes componentes corporais e não poder ser utilizado em crianças devido às frequentes variações de peso de acordo com a idade (GUILLAUME et al., 1998). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como “sobrepeso” um IMC igual ou maior que 25 e “obesidade” um IMC igual ou maior do que 30. Estes pontos de corte fornecem um nível para a avaliação individual, mas há evidência de que o risco de doença crônica nas populações aumente progressivamente com o IMC de 21 (WHO, 2006).

Em estudos epidemiológicos, com o objetivo de estimar a prevalência de sobrepeso e obesidade de populações, ou de apontar tendências longitudinais para o estado nutricional, o IMC tem sido amplamente utilizado, mostrando-se uma ferramenta eficiente e válida para este fim (NHLBI, 2000; COSTA RF et al., 2007; WHO, 2000).

A circunferência abdominal é a segunda dimensão antropométrica essencial. Sua medição pode ser feita usando uma fita resistente e inelástica colocada horizontalmente ao redor do abdômen, paralelo ao chão, e também no umbigo (linha natural da cintura) ou na circunferência mais estreita. Em mulheres, uma circunferência abdominal maior que 88 cm indica obesidade

central; em homens, o ponto de corte é 102 cm. Assim como o IMC, a relação entre gordura visceral e fatores de risco varia entre e dentro das populações (BRAY, 2003).

O método antropométrico alternativo para análise da composição corporal consiste nas medidas de perímetros em regiões específicas do corpo. Conceitualmente, o maior acúmulo de gordura na região central do corpo – ou um padrão centrípeto de distribuição regional de gordura corporal – é caracterizado pela maior quantidade desta nas regiões do tronco, principalmente no abdômen, e relativamente menor quantidade da mesma nas extremidades. Em contrapartida, o padrão periférico de distribuição da gordura corporal é definido pelo maior depósito de gordura nas extremidades, sobretudo nas regiões dos quadris, glútea e da coxa superior em comparação com o tronco (Figura 1). Em virtude disso, a razão entre o perímetro da cintura e dos quadris vem sendo empregada frequentemente para caracterizar se a gordura corporal é reunida predominantemente na região central do corpo ou na extremidade. Para a realização das medidas dos perímetros é empregada fita antropométrica inelástica que permita aplicar pressão constante sobre a superfície da pele durante toda a medição. Sobre a interpretação dos valores encontrados na razão cintura/quadris, a literatura dispõe de indicadores referenciais que podem identificar a intensidade do risco predisponente ao aparecimento e ao desenvolvimento de disfunções metabólicas crônicas de acordo com a idade e sexo do avaliado (GUEDES, 2006).

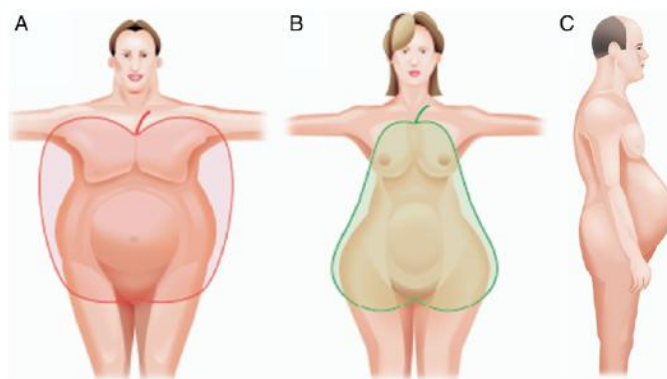


Figura 1 – Distribuição do tecido adiposo no abdômen e/ou área dos quadris e/ou nádegas (Adaptada de KRAMER et al. 2009).

Informações sobre as medidas das dobras cutâneas como procedimento direcionado à avaliação da composição corporal são válidas e estão alicerçadas na observação de que grande quantidade da gordura corpórea se encontra localizada no tecido subcutâneo, e, dessa forma, dimensões de sua espessura são utilizadas como indicador da quantidade de gordura localizada naquela região do corpo. Como a disposição da gordura localizada no tecido subcutâneo não se

apresenta de forma uniforme por todo o organismo, as medidas de espessura das dobras cutâneas devem ser realizadas em várias regiões a fim de se obter visão mais clara sobre sua disposição (GUEDES, 2006). As pregas cutâneas subescapular, suprailíaca e do tríceps são as mais comumente medidas (SICHERI et al., 1999) (Figura 2).

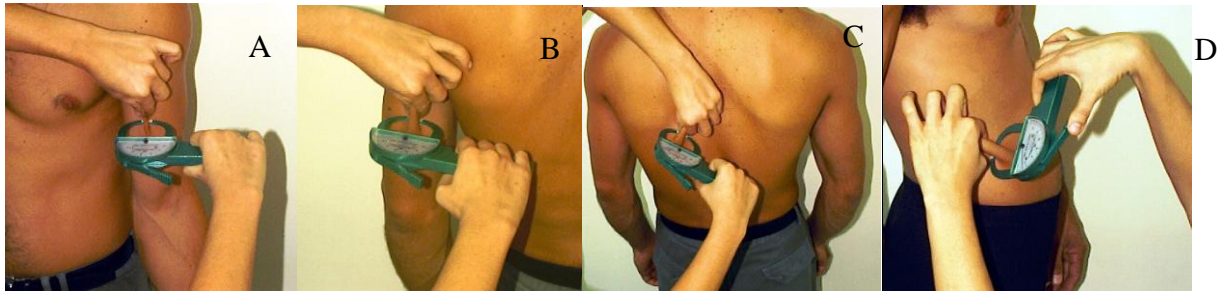


Figura 2 – Regiões de pregas cutâneas (A) bicipital, (B) tricipital, (C) subescapular e (D) suprailíaca (UNIFESP, 1997).

Por fim, a DXA (absorciometria por dupla emissão de raios-X) é um método no qual dois feixes de raios-X de energia muito baixa, porém diferentes, são passados através do corpo. Os feixes são atenuados para estimar a massa magra do organismo, a gordura corporal, e o índice mineral ósseo. A análise de impedância bioelétrica é um método indireto que utiliza medidas de resistência e impedância entre pontos pré-estabelecidos para determinar o conteúdo de água do corpo, a massa magra e a gordura corpórea. A determinação da densidade corporal e sua partição em compartimento gorduroso e não gorduroso, baseado no fato de que a gordura flutua e os constituintes não gordurosos afundam, é outro método de medição da composição do organismo. Além das técnicas de imagem, nas quais a distribuição regional da gordura corpórea pode ser determinada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética (BRAY, 2003).

1.3 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E OBESIDADE

A associação entre obesidade e subfertilidade parece estar relacionada, ao menos parcialmente, com a redução da frequência das ovulações. A SOP é uma causa comum de infertilidade por fator ovulatório que acomete de 5 a 7% das mulheres, com frequente associação com índice de massa corpórea $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso ou obesidade). Existe uma interação complexa entre obesidade e SOP, sendo a anovulação mais comum nas mulheres com SOP obesas (>50% das pacientes com SOP) que nas portadoras de SOP não obesas (PASQUALI, 2006).

Comparadas com mulheres portadoras de SOP com peso adequado, as pacientes obesas são caracterizadas por pior perfil hormonal e metabólico, condição que é negativamente influenciada na presença de fenótipo abdominal visceral. Esse fenótipo é definido como circunferência da cintura maior que 88 cm em mulheres e está associado com um estado de hiperandrogenismo (HA), resistência à insulina (RI) e hiperinsulinemia (HI) compensatória (PASQUALI, 2006).

As prevalências de obesidade e hipertensão arterial em mulheres que apresentam SOP são altas. Glicemias elevadas e perfil lipídico anormal estão muitas vezes associados a este quadro clínico. Alterações metabólicas estas que costumam ocorrer tanto em pacientes obesas como magras (EHRMANN, 2005; AZZIZ et al., 2005).

Em estudo comparativo realizado entre pacientes de peso normal e com sobrepeso/obesas, observou-se uma diminuição evidente dos índices de sensibilidade à insulina quando a obesidade se fez presente, o que pode estar relacionado à Síndrome Metabólica (KUBA et al., 2006). As pacientes obesas, especialmente, apresentam tendência à RI, além de uma maior incidência de tolerância aos carboidratos e DM2, hipertensão arterial e risco aumentado para doença cardiovascular (DCV) (EHRMANN et al., 2006; FERREIRA et al., 2006; FILHO et al., 2006; KANDARAKIS et al., 2007; KUBA et al., 2006).

Estudos relatam que em mulheres portadoras de SOP existem mais folículos em estágio antral, sugerindo menor atresia nesse estágio, o que poderia afetar adversamente a maturação folicular pelo aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio, causando dano folicular. Por outro lado, a dinâmica folicular pode ser prematuramente comprometida via mecanismo de luteinização folicular prematura causada pela hipersensibilidade ao hormônio luteinizante (LH). Embora esse mecanismo não esteja totalmente elucidado, não existem dúvidas de que uma endocrinopatia esteja envolvida na diminuição da frequência das ovulações nas pacientes obesas e com sobrepeso portadoras de SOP (NELSON; FLEMMING, 2007).

Até recentemente, a SOP tem sido reconhecida como uma desordem hiperandrogênica proveniente de secreção pituitária de gonadotrofinas ou uma desordem ovariana (BUGGS; ROSENFELD, 2005). Mais consistentemente observa-se que os androgênios influenciam na função e distribuição dos adipócitos pela inibição da diferenciação dos mesmos, modulando a lipólise e lipogênese. Diferentes compartimentos de tecido adiposo apresentam disfunção fenotípica heterogênea na SOP. Como exemplo, a lipólise catecolamina-induzida é mais elevada em gordura visceral que em gordura subcutânea, o que é uma possível ligação para o aumento do acúmulo de gordura neste depósito específico em mulheres com SOP. Expressão deprimida de

receptores adrenérgicos e lipase hormônio-sensível em gordura subcutânea podem explicar porque a lipólise é menor (KUK et al., 2005; DICKER et al., 2004; ARNER, 2005).

Os mecanismos que causam RI na SOP têm muitas semelhanças com aqueles observados em relação à adiposidade visceral (KABIR et al., 2005). O acúmulo de gordura nos compartimentos visceral é contraditório com o fato de que a lipólise neste depósito é mais elevada do que em depósitos de gordura subcutânea, a menos que estas altas taxas de mobilização de gordura sejam acompanhadas por altas taxas de deposição de gordura. Dicker et al., 2004, propôs que o aumento da lipólise é importante no desenvolvimento da RI na SOP. Os ácidos graxos livres em excesso provenientes da lipólise/hidrólise de acilgliceróis em adipócitos se acumulam na veia porta-hepática e isto induz uma disfunção hepática (DICKER et al., 2004; KABIR et al., 2005; BERGMAN; ADER, 2000). Isto contribui para o aumento da secreção de glicose, provocando secreção pancreática de insulina e captação de glicose no tecido adiposo (BLOUIN et al., 2009).

Os mecanismos pelos quais a obesidade influencia a fisiopatologia e a expressão clínica da SOP são complexos e não estão completamente elucidados (PASQUALI, 2006). Acredita-se, contudo, que a obesidade desempenhe um papel distinto na fisiopatologia do HA em mulheres portadoras da SOP. Diversos fatores são muito importantes para compreender a complexidade entre obesidade e SOP: a insulina, o sistema de fatores de crescimento, o sistema opióide, estrogênios e diversas citocinas, destacando a leptina, que tem sido extensivamente estudada (PASQUALI et al., 2007).

HA e obesidade têm diversos mecanismos moleculares parecidos que influenciam no percurso de cada condição (Fig 3). Obesidade: Na presença do excesso de tecido adiposo, o aumento da lipólise, que estimula secreção pancreática de insulina pode, eventualmente, causar RI. O tecido adiposo também provoca inflamação de baixo grau através da liberação de uma ampla variedade de mediadores que influenciam na distribuição corporal (através da ativação da síntese de andrógenos) e aumentam a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF α) e interleucina 6 (IL-6). A obesidade está frequentemente relacionada à disfunção ovariana devido a estes mecanismos anteriormente citados, especialmente através dos seus efeitos sobre a secreção de insulina. Inflamação de baixo grau está associada à diminuição da liberação de mediadores pró-inflamatórios; ambas as condições estão associadas com a RI. O aumento da secreção de leptina provoca a secreção de gonadotrofinas e, juntamente com citocinas pró-inflamatórias causam o aumento da síntese de andrógenos (VILMANN et al., 2012).

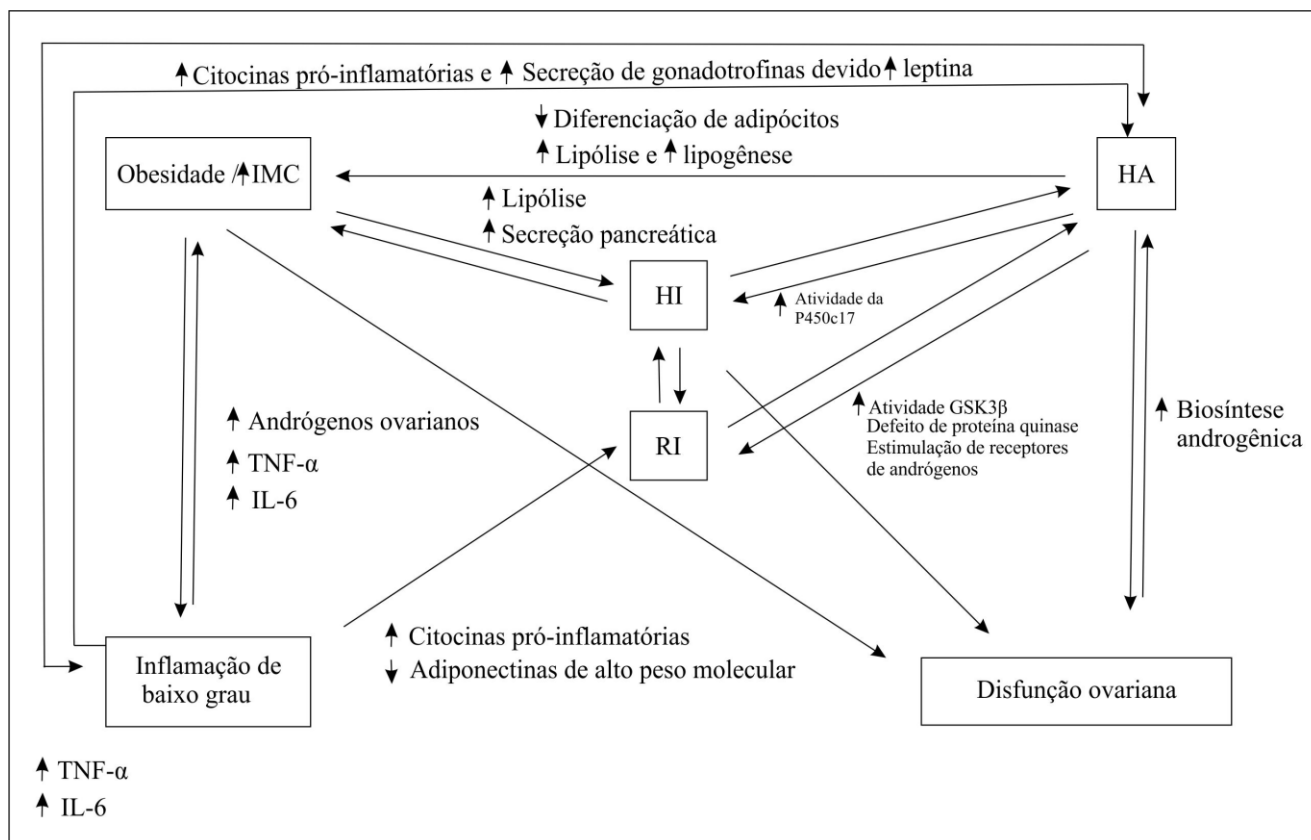


Figura 3 - Relação entre HA, RI e obesidade (VILMANN et al., 2012 (adaptada)).

A HI contínua provoca o desenvolvimento da RI, aumento da deposição de gordura e influencia na função ovariana por meio da estimulação direta da biossíntese hormonal. O HA está associado com a HI, porém esta relação não está claramente esclarecida, mas pode estar relacionada com o aumento da deposição de tecido adiposo e com o aumento da lipólise no HA, que diminui a diferenciação dos adipócitos e aumenta a lipólise e lipogênese na gordura subcutânea, além de provocar deposição de gordura visceral. HA está associado com o aumento da atividade da glicogênio sintase quinase-3 (GSK3), com defeito na proteína quinase-C e estimulação de receptores de andrógenos. O aumento na produção de andrógenos afeta o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano e provoca disfunção ovariana, que pode induzir a secreção de adipocitocinas e causar diretamente o aumento da biossíntese de andrógenos, contribuindo para a patogênese e gravidade do HA e deposição de tecido adiposo (CHANG et al., 2008).

1.4 PROCESSOS ALÉRGICOS

Manifestações alérgicas são ocasionadas pela produção de anticorpos específicos para alérgenos existentes no ambiente, tais como proteínas de ácaros, alimentos, veneno de insetos,

pólen e fungos. O diagnóstico das enfermidades alérgicas é feito inicialmente por história clínica detalhada e pelo exame físico. Para a confirmação do diagnóstico é necessário demonstrar a presença de imunoglobulina E (IgE) específica contra os alérgenos envolvidos na história clínica. Atualmente há grande variedade de métodos *in vivo* e *in vitro* para avaliar a presença de anticorpos antígenos- específicos da classe IgE (HAMILTON; ADKINSON, 2003).

Doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas, como a asma brônquica e rinite, manifestam-se por obstrução com graus de intensidade e reversibilidade variáveis. O grau da inflamação é determinante para o prognóstico, pois condiciona fortemente a evolução clínica e funcionalidade das vias aéreas (GERALDES; TODO-BOM; LOUREIRO, 2009).

A reação inflamatória das mucosas das vias aéreas inferiores leva às manifestações clínicas da doença: episódios recorrentes de tosse, constrição torácica, dispneia e sibilância. Além de um forte componente genético na patogênese da asma, fatores ambientais podem influenciar significativamente na evolução da doença (AGRAWAL; SHAO, 2010; HOLLOWAY; YANG; HOLGATE, 2010). Esses sintomas ocorrem predominantemente à noite, após exercícios físicos, mudanças bruscas de temperatura ou contato com substâncias inaladas que são irritantes das vias aéreas. Na maioria dos países ocidentais a prevalência de asma aumentou nas últimas quatro décadas do século 20. Estimou-se que 300 milhões de pessoas foram afetadas em todo o mundo (MASOLI et al., 2004).

Asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por obstrução reversível e hiperresponsividade das vias aéreas, infiltração de eosinófilos e de linfócitos T auxiliares (T-helper) tipo 2 (Th2) na submucosa das vias aéreas, hipersecreção de muco e remodelação das vias aéreas (MURPHY; O'BYRNE, 2010).

Na adolescência e na fase adulta a asma é mais comum em mulheres que em homens. As razões para estas diferenças de gênero ainda não estão bem esclarecidas. No entanto, há evidências consideráveis de que hormônios sexuais desempenham um papel importante na inflamação e, mais especificamente, na gênese e evolução da asma. O risco de asma em mulheres pode ser influenciado pela gravidez, pelo uso de contraceptivos orais e por terapia de substituição hormonal em mulheres pós-menopausa (SCHATZ; CAMARGO JR, 2003; CHEN et al., 2008; CARROLL et al., 2005; JENKINS et al., 2006).

Discrepâncias entre os gêneros também têm sido observadas nas respostas imunes e que podem contribuir para explicar as diferenças de gênero relacionadas com a asma. Melgert et al., 2010 observaram uma maior quantidade de macrófago ativado envolvidos com a inflamação das vias aéreas nos pulmões de camundongos fêmeas em comparação com machos (MELGERT et al., 2010)

Após estimulação independente de antígeno em linfócitos de sangue periférico, a expressão dos linfócitos T produziram mais IL-13 nas fêmeas adultas com asma atópica em comparação com os camundongos asmáticos do sexo masculino, implicando que um padrão de citocinas Th2 poderia ser mais prevalente em fêmeas (LOZA et al., 2010).

Num modelo de asma em ratos, uma diminuição da inflamação das vias aéreas Th2-mediada foi encontrada em machos quando comparado com as fêmeas. Após os ratos machos serem castrados, eles mostraram respostas de células Th2 comparáveis às fêmeas, sugerindo que a testosterona pode estar envolvida nesses efeitos. No entanto, Card et al., 2006 observou em outro estudo que a testosterona pode aumentar o lipopolissacarídeo indutor da inflamação das vias aéreas em ratos. Efeitos opostos da testosterona no sistema imune inato em comparação com o adaptativo poderiam explicar parte destes resultados contraditórios (CARD et al., 2006).

Efeitos de gênero não podem ocorrer somente através de diferenças de hormônios sexuais, pois diferenças gênero-específicas existem no nível do genoma. Estas incluem as diferenças óbvias na presença e número dos cromossomos X e Y e também sutis diferenças na regulação gênero-específica, chamada *imprinting*. Assim, demonstrou-se que um haplótipo específico da região promotora do gene candidato da asma (β 1 defensina) está associado com uma diminuição do risco de asma em crianças do sexo feminino, mas não nas do sexo masculino e, contrariamente, observou-se um risco aumentado em mulheres adultas. Estes estudos implicam que a expressão, bem como a presença do traço de determinada doença podem ser afetadas por gênero, assim como pela idade. Tomados em conjunto, diferenças de gênero na inflamação e expressão clínica da asma precisam ser contabilizados e pode afetar os mecanismos de tratamento, desenvolvimento e curso da doença (LEVY et al., 2005).

A asma é considerada como uma síndrome complexa com diferentes fenótipos clínicos. Os eosinófilos e neutrófilos desempenham um papel chave na inflamação das vias aéreas (FAHY, 2009; AGACHE et al., 2012). Os diferentes fenótipos da asma têm características imunológicas e patológicas distintas. A asma leve é caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas que é principalmente de natureza eosinofílica e de sensibilização alérgica. Acredita-se que a inflamação das vias aéreas resultante na asma seja causada por uma quebra da tolerância imunológica envolvendo antígenos ambientais, que leva a uma resposta imune mediada por linfócitos Th2. No entanto, a acumulação de neutrófilos na mucosa brônquica é uma característica importante na asma grave e frequentemente inclui componentes T-helper tipo 1 (Th1), assim como uma resposta imune Th2 (BOGAERT et al., 2009; FAHY, 2009).

Atopia é uma tendência pessoal ou familiar de produzir anticorpos IgE, em resposta a baixas doses de alérgenos, e desenvolver doenças típicas, como asma, rinoconjuntivite ou

dermatite atópica. O estado atópico é identificado por testes cutâneos, presença de IgE alérgeno-específica, elevação dos níveis de IgE sérica total e aumento dos eosinófilos circulantes no sangue (JOHANSSON et al., 2001).

Vários alérgenos são fortes imunógenos, apresentando pesos moleculares acima de 10 kDa. Outros, porém, de pesos moleculares entre 1 e 6 kDa podem ou não ser imunogênicos e, os abaixo de 1 kDa geralmente são não imunogênicos. Essas moléculas de baixo peso molecular são chamadas haptenos e, quando ligadas a moléculas maiores, as carreadoras, passam a desempenhar papel imunogênico (BENJAMINI; LESKOWITZ, 1998).

Embora os antígenos alimentares, drogas, pêlos de animais, insetos e contactantes (látex, por exemplo) estarem, algumas vezes envolvidos em algumas doenças atópicas e de hipersensibilidade tipo I, os aeroalérgenos são os mais importantes agentes etiológicos envolvidos nas atopias, pois as de vias aéreas são mais frequentes. (SMITH et al., 1998).

Os aeroalérgenos, que são os alérgenos transportados pelo ar, geralmente estão associados a partículas (grãos de pólen, fezes de ácaros, secreções e epitélios de animais), e são comumente subdivididos em domiciliares (exemplo: derivados de ácaros da poeira domiciliar, de baratas, de animais) e não domiciliares (exemplo: derivados de grãos de pólen). São constituídos por proteínas de reduzido tamanho, bastante solúveis em meio aquoso, o que permitem se dispersarem no muco e outros fluidos corporais (GALLI; LANTZ, 1999).

Os ácaros são os principais agentes sensibilizantes de indivíduos atópicos. Em 1920, surgiram os primeiros relatos, descritos por Ancona e Dekker, de que os ácaros eram capazes de produzir sintomas de alergia respiratória. Somente em 1980, o primeiro alérgeno de ácaro, foi isolado do *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p* 1). Os componentes alergênicos caracterizam-se por subgrupos com estruturas homólogas e com características físico-químicas semelhantes. Estão em partículas com diâmetro entre 10 a 20 micrômetros, os quais se tornam inaláveis após agitação da poeira. Com o surgimento de anticorpos monoclonais de alta sensibilidade e especificidade para a identificação e quantificação de antígenos, diversos autores iniciaram o processo de dosagem de alérgenos a partir da poeira doméstica e de outros ambientes (CHAPMAN, M. D; PLATTS-MILLS, T. A, 1980; SOUZA, C. C. T; ROSARIO FILHO, N. A, 2012).

Os alérgenos sensibilizantes do ácaro da poeira doméstica estão divididos em grupos (*D. pteronyssinus* 1-11, 14, 20, 21; *D. farinae* 1-3, 6, 7, 10, 11, 13-18, 22; e *D. microceras* 1), identificados com base no peso molecular e sequência homóloga. Foram identificadas como os principais, as cisteína-proteases (alérgenos grupo 1: *D. pteronyssinus* 1, *D. farinae* 1, *D. microceras* 1); as serino-proteases (alérgenos do grupo 9); e as amilases (alérgenos do grupo 4).

Estas enzimas alergênicas são provenientes das células do trato gastrointestinal do ácaro e são encontradas em grande quantidade em suas fezes, com partículas de 10 a 40 µm de diâmetro. Em regiões tropicais e subtropicais os alérgenos produzidos por outras espécies de ácaros são importante causa de sensibilização de IgE, destacando o proveniente da *Blomia tropicalis*, *Blo t* 5 (HOOVER ; PLATTS-MILLS, 1995; TAN et al., 2012).

O primeiro contato do alérgeno com o sistema imune acontece através da barreira do tecido epitelial. Geralmente por intervenção dos neutrófilos, macrófagos e da imunoglobulina IgA secretora na neutralização e eliminação do alérgeno presente na mucosa. Os componentes alergênicos residuais são capturados pelas células dendríticas imaturas ou pelos linfócitos B, as células apresentadoras de antígenos. Em indivíduos normais, a presença destes componentes induz tolerância imunológica, ou seja, ausência de reatividade. Porém nos indivíduos que apresentam predisposição genética para desenvolver processos alérgicos, pode ocorrer polarização dos linfócitos T para o perfil Th2 (FOKKENS 1999).

A IgE é a imunoglobulina fundamental para o desencadeamento do processo inflamatório alérgico. É uma imunoglobulina de aproximadamente 190 kDa, termolábil e que não ativa o complemento pela via clássica. Para que ocorra a produção de IgE é necessária a presença de interleucina 4 (IL-4), interleucina 13 (IL-13), ativação do receptor de superfície CD40 pelos linfócitos auxiliares do tipo 2 (Th2) que portanto estimulam linfócitos B maduros a produzirem esta imunoglobulina. A IgE liga-se a receptores de alta (FceRI) e baixa atividade (FceRII- CD23) presentes em diferentes células como mastócitos, basófilos, linfócitos B e T ativados, eosinófilos, entre outras células. Porém o receptor de baixa afinidade CD23 parece desempenhar fator importante no controle dos seus níveis séricos. Na ausência do CD23 a produção de IgE policlonal quase não é alterada. Isso acontece também com relação à produção de IgE específica contra um alérgeno específico (OWNBY, 1998).

Os mastócitos expressam na sua superfície receptores de alta afinidade para a IgE e estudos com camundongos demonstraram que os mastócitos desempenham um papel importante na indução da inflamação causada pela alergia das vias aéreas (ZUBERI, et al., 2000). Além disso, tem sido observado que pacientes com asma possuem um aumento no número de mastócitos pulmonares e IgE alérgeno-específica (DAHLIN; IVARSSON, 2011).

A ligação de um antígeno a moléculas de IgE da superfície de mastócitos/ basófilos gera despolarização da membrana celular, influxo de Ca^{++} extracelular e posterior liberação de Ca^{++} intracelular acarretando a ativação de enzimas como miosina quinase e a fosfolipase A2, além da redução dos níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) (TURNER; KINET, 1999; KALESNIKOFF; GALLI, 2008).

A exocitose de histamina, além de outros mediadores pré-formados geram aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, edema e contração dos músculos lisos. Estes fenômenos correspondem às reações de hipersensibilidade do tipo I ou imediata, nos primeiros 30 minutos após a exposição alérgica e, posteriormente, nas 8 horas que sucedem ocorre uma progressiva infiltração tecidual de células inflamatórias (neutrófilos, eosinófilos, células mononucleares) como resposta aos mediadores químicos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Nos mastócitos, a consequência da ativação é a produção de mediadores lipídicos, como prostaglandinas D2 (P6D2) ou leucotrienos (LTB4, LTC4, LTD4) e a produção de grânulos secretores. Os principais mediadores da resposta de fase tardia na hipersensibilidade imediata são as citocinas do tipo Th2 (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-13), os quimiotáticos celulares e as moléculas de adesão. A intensidade da resposta imune a alérgenos é decisiva no desenvolvimento de um processo alérgico mediado por IgE (MARSHALL 2004; KALESNIKOFF; GALI, 2008).

A determinação de IgE total costuma ser requisitada na avaliação das condições alérgicas. Diversos fatores contribuem para o nível sérico de IgE e devem ser analisados para sua correta interpretação. Apresentam relevante importância a predisposição genética; fatores ambientais; infecções; idade; sexo; poluição; tabagismo; tipo e intensidade de sensibilizações alérgicas. Níveis séricos de IgE total elevados são observados na maioria dos casos de dermatite/eczema atópico e/ou asma alérgica. E também auxilia no diagnóstico diferencial quando há suspeita de esofagite eosinofílica; alergia ocupacional de causa não esclarecida; aspergilose pulmonar alérgica; sinusite alérgica por fungos, etc. Nível elevado de IgE não é sinônimo de presença de doença alérgica. IgE pode estar elevada em condições como: parasitoses intestinais ou cutâneas, mieloma, síndrome de hiper-IgE, síndrome de Wiskott-Aldrich, aspergilose e filariose pulmonares, entre outras (KIM; O'GORMAN, 2004).

A fim de reproduzir mais características clínicas de pacientes asmáticos graves, um estudo fez uso de complexos imunes IgE como indutores de respostas imunes em pulmão de murinos. Os complexos imunes Trinitrofenil- (TNP-) Ovoalbumina- (OVA) IgE demonstraram ser mais potentes indutores de respostas imunes que antígenos isolados. Quando submeteram camundongos sensibilizados a estes complexos, observou-se um aumento da migração de células precursoras de mastócitos para o pulmão (ZUBERI, et al., 2000; DAHLIN; IVARSSON, 2011).

No estudo de Burrows e cols., a correlação positiva entre IgE total no soro e asma foi mais forte do que as correlações entre os indicadores alérgeno-específicos e asma, sugerindo que um mecanismo diferente de sensibilidade aos alérgenos inalantes específicos proporciona o vínculo entre a IgE e a asma (BURROWS et al., 1989).

Estudos realizados por Grunstein e cols., mostraram que em camundongos as células do músculo liso das vias aéreas possuem tanto alta afinidade quanto baixa pelos receptores de IgE em suas superfícies. Estes são receptores funcionais de IgE, como comprovado através da supra regulação da produção de citocinas, especialmente IL5 e IL13. Além disso, a ativação de IgE nas células do músculo liso das vias aéreas aumenta a reatividade do músculo liso (GRUNSTEIN et al., 2002; XIA et al., 2011).

Estudos em humanos também têm mostrado associação entre IgE e responsividade das vias aéreas, ilustrada por trabalhos em que foi observada a redução da concentração sérica de IgE em indivíduos tratados com omalizumabe, melhorando os sintomas da asma (SUNYER et al., 1995; MILGROM et al., 1999; JOHANSSON et al., 2009).

A determinação de IgE específica é um parâmetro crítico para o diagnóstico de alergia mediada por IgE. A presença de anticorpos IgE indica sensibilização e a concentração é um meio para identificar o alérgeno sensibilizante e para acompanhar a evolução da doença alérgica (HAMILTON; ADKINSON, 2004).

A avaliação de IgE específica no soro tem a mesma finalidade dos testes cutâneos de leitura imediata. Frequentemente, esses procedimentos são comparados quanto à eficácia, sensibilidade e especificidade no diagnóstico clínico. O teste *in vitro* possui algumas desvantagens quanto ao tempo de execução, custo e sensibilidade para alguns alérgenos. Porém existem algumas condições especiais em que o teste *in vitro* é a melhor alternativa, como: pacientes que façam uso de anti-histamínicos ou outras medicações que possam interferir com testes cutâneos; pacientes com eczema ou dermatografismo; pós-quadro de anafilaxia (até seis semanas); quando o teste *in vivo* pode oferecer risco de reações sistêmicas: venenos de insetos, látex e alimentos; em situações em que é importante confirmar o teste cutâneo e quando não existe extrato alérgeno para teste cutâneo disponível. A seleção dos alérgenos deve se basear na história clínica e na anamnese adequada do paciente. (PORTNOY; AMADO, 2006; GARCIA et al., 2007).

Inicialmente os testes de IgE específica eram semi-quantitativos e os resultados distribuídos em classes, que apresentavam uma faixa ampla de valores, definindo seis grupos principais, conforme a tabela abaixo. Atualmente é possível quantificar os níveis de IgE específica. Estes são expressos em kU/L (HAMILTON; ADKINSON, 2003; KIM; O'GORMAN, 2004).

Tabela 3 - Classificação das concentrações de IgE Específica segundo CapSystem® Pharmacia.

Classe	Intervalo (kU/L)	Nível de alérgeno
0	Inferior a 0,35	Indetectável
1	0,35 a 0,70	Muito baixo
2	0,71 a 3,50	Baixo
3	3,51 a 17,50	Moderado
4	17,51 a 50,00	Elevado
5	50,01 a 100,00	Muito alto
6	Superior a 100,00	Muito alto

Fonte: Adaptada de HAMILTON; ADKINSON, 2003.

A seleção dos alérgenos deve ser fundamentada na avaliação do paciente, considerando o quadro clínico e exposição a alérgenos. Estão disponíveis as seguintes opções para avaliação de IgE específica:

- a) Alérgenos isolados, individuais, como *Blomia tropicalis*, leite de vaca, veneno de abelha, etc.
- b) “pool” de alérgenos (ex. mistura de poeira domiciliar e ácaros domésticos, etc).
- c) Painéis de alérgenos relacionados (ex. painel de fungos, painel de gramíneas, etc).

A detecção de IgE específica apenas indica que existe sensibilização, ou seja, a determinação de IgE não apresenta diagnóstico de doença alérgica, portanto, o resultado deve ser avaliado diante da história, do exame do paciente, das características alergênicas do local, etc (DAHER et al., 2009; PORTNOY, AMADO, 2006).

1.5 OBESIDADE E PROCESSOS ALÉRGICOS DE VIAS AÉREAS RESPIRATÓRIAS.

O corpo humano necessita de uma quantidade de gordura para a manutenção de funções fisiológicas, entre as quais estão a formação de membrana celular, isolamento térmico, transporte e armazenamento de vitaminas lipossolúveis, bem como para o crescimento e maturação da puberdade (IBGE, 2004). Os adipócitos desempenham funções e apresentam características morfológicas dependendo da sua localização e são responsáveis por secretarem substâncias pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 β , adiponectina, TNF- α , proteína C-reativa (PCR) e leptina (MONTEIRO et al., 2004; GUYTON; HALL, 2002).

O grau de obesidade determina níveis diferentes de inflamação, levando a um aumento de citocinas, que participam de diversas funções metabólicas, endócrinas, além de modular o processo inflamatório e a resposta do sistema imune. A obesidade provoca efeitos mecânicos no pulmão, altera o volume pulmonar, a capacidade e o diâmetro periférico respiratório, induzindo mudanças no volume sanguíneo circulante e na perfusão da ventilação pulmonar (NHLBI, 2000). A redução da capacidade funcional e do volume pulmonar nos indivíduos obesos influi na diminuição dos movimentos (contração e excitação) da musculatura lisa (Hipótese de Lanch), hiper-reatividade e obstrução das vias aéreas (COSTA; GUISELINI; FISBERG, 2007; WHO, 2000).

Nos últimos anos, muitos estudos nos países desenvolvidos têm sugerido uma relação entre processos alérgicos de vias aéreas respiratórias, como a asma e fatores como mudanças na dieta e obesidade. Embora a natureza exata dessa associação não tenha sido totalmente elucidada, os dados epidemiológicos levam os pesquisadores a sugerir que a asma tem relação com a obesidade, e vem aumentando em prevalência e gravidade, podendo diminuir a eficácia dos medicamentos normalmente utilizados no seu tratamento (SHORE; JOHNSTON, 2006).

Comportamentos alimentares e preocupações com o peso na obesidade, não podem ser excluídos que possam intervir na associação entre obesidade e alergias respiratórias. Na verdade, eles são influenciados por fatores hormonais e psicossociais, fatores que também têm sido implicados na etiologia e progressão da asma, por exemplo. Compreender essa inter-relação pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias de prevenção eficazes (MONTEIRO; CONDE, 2000).

Em adultos, a obesidade é associada a um risco maior de asma especialmente entre as mulheres. Em meninas com excesso de peso ou obesas, com idades entre 6 e 11 anos tem sido associado o aumento do risco de desenvolvimento de asma e o aumento da responsividade brônquica durante a adolescência (CASTRO-RODRIGUEZ et al., 2001; BECKETT et al., 2001).

No entanto, Chinn e Rona têm sugerido que o aumento na prevalência da asma não pode ser explicado pelo aumento da prevalência de obesidade na população. Além disso, a obesidade pode ser uma consequência da asma. Uma relação convincente entre asma e obesidade não tem sido estabelecida. Dois estudos prospectivos sobre obesidade relatam um aumento do índice de massa corporal (IMC) associados com o início da asma entre as mulheres (CHINN; RONA et al., 2001; SCHACHTER et al., 2001; CHEN et al., 2002).

Obesos apresentam sintomas mais severos da asma, com sintomas mais evidentes, maior número de visitas a serviços de emergência, padrão inflamatório neutrofílico, maior falta ao trabalho, estando associada a outras co-morbidades agravantes como refluxo esofágico, síndrome

da apneia do sono obstrutiva e transtornos psicológicos. A inflamação brônquica pode ser induzida pelo aumento da síntese de leptina pelos adipócitos ou pela inflamação sistêmica associada à obesidade com aumento do fator de necrose tumoral alfa (SAINT-PIERRE et al., 2006).

A inflamação sistêmica provocada pela asma pode causar resistência à insulina em obesos, aumento do risco de doença cardiovascular e diabetes tipo 2 (MIKHAIL, 2009).

Particularmente o TNF- α , uma das principais citocinas liberadas pelo tecido adiposo, está relacionado ao aumento da produção de citocinas Th-2, tais como IL4 e IL5 por células epiteliais brônquicas, bem como por outras citocinas pró-inflamatórias. Assim, o TNF- α originado na via inflamatória e comum na obesidade e em processos alérgicos respiratórios, parece desempenhar um papel importante na mediação da resistência à insulina na obesidade (TZANAVARI; GIANNOGONAS; KARALIS, 2010).

A resistência à insulina foi significativamente associada com um aumento de sibilância e sintomas da asma em adultos, sugerindo que a resistência à insulina pode ser considerada um fator predisponente ainda mais forte para o início do desenvolvimento da asma, quando comparado com a obesidade (THUESEN, 2009). Medidas de função pulmonar que se referem a volume são inversamente associadas com resistência à insulina (LAWLOR; EBRAHIM; SMITH, 2004).

Outros autores têm argumentado que a insulina aumenta a contratilidade das células do músculo liso das vias respiratórias, o que pode contribuir para uma hiper-responsividade brônquica (GOSENS et al., 2003).

1.6 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E ALERGIAS RESPIRATÓRIAS

Evidências de influência direta dos hormônios sexuais femininos, principalmente estrógenos e progesterona, no desenvolvimento de processos alérgicos das vias aéreas respiratórias são raras. Estudos observacionais investigam uma associação entre alterações nos hormônios sexuais femininos ao longo dos anos e a ocorrência de asma. A menarca precoce, que está associada com um elevado grau de estimulação do estrógeno, parece aumentar o risco de desenvolver asma em mulheres (GUERRA et al., 2004; EMAUS et al., 2008).

Além disso, um terço das mulheres asmáticas apresentou maior manifestação dos sintomas relacionados com a asma durante o seu período pré-menstrual, possivelmente induzido por um aumento da inflamação na parede das vias aéreas causada por alterações hormonais. Uma

correlação entre a regulação das β 2-adrenoreceptores e altos níveis de progesterona têm sido descritas (VRIEZE; POSTMA; KERSTJENS, 2002; TAN; MCFARLANE; LIPWORTH, 1997).

Ravelo e cols., encontraram anormalidades no nível de um ou mais hormônios sexuais em 24 de 30 mulheres asmáticas (RAVELO et al., 1998). Um estudo com mulheres que relataram ter infertilidade anovulatória mostrou que o uso de medicação para asma antes dos 21 anos de idade foi 2,5 vezes mais comum do que na população em geral (GRODSTEIN et al., 1993). Estas afirmações de que asma em mulheres pode estar associada a um desequilíbrio dos hormônios sexuais têm implicações importantes, sobretudo no que diz respeito aos ovários policísticos, e merecem uma investigação mais aprofundada.

Svanes e cols., descobriram através de um estudo de coorte envolvendo mulheres do norte da Europa que a prevalência de casos de menstruação irregular foi de 15% na faixa etária entre 25-42 anos e em maior proporção nas mulheres com sobrepeso. As causas de menstruação irregular não foram totalmente descritas, mas a Síndrome dos Ovários Policísticos foi relatada por 73-90% das pacientes que procuraram o serviço médico ginecológico com casos de oligomenorréia ou amenorreia (SVANES et al., 1998).

Há três possíveis razões teóricas para uma válida associação entre ciclo menstrual irregular e asma: (1) asma ou medicação para asma podem causar distúrbios no ciclo menstrual, (2) menstruação irregular ou seu tratamento podem causar asma e (3) fatores etiológicos comuns podem causar tanto a menstruação irregular quanto asma ou alergias. Considerando o primeiro caso, esteroides orais usados no tratamento da asma provavelmente influenciam para a variação cíclica e os níveis hormonais (KOS-KUDLA et al., 2000).

O desequilíbrio dos hormônios sexuais subjacentes à menstruação irregular ou o seu tratamento podem causar asma e alergia. A literatura dá várias evidências de que os hormônios sexuais femininos influenciam nos processos fisiológicos envolvidos na asma e alergia (BALZANO et al., 2001).

A associação da menstruação irregular com asma e alergia pode ser explicada por fatores etiológicos comuns. Problemas de desenvolvimento no início da vida, como condições intra-uterinas pobres está relacionada tanto a um aumento do risco para a asma como para o desequilíbrio hormonal (HOKKEN-KOELEGA, 2002; LITHELL et al., 1996; LAWLOR; EBRAHIM; SMITH, 2004). Doença metabólica subjacente é outra possível explicação. A irregularidade menstrual pode ser provocada pela Síndrome dos Ovários Policísticos, manifestação da Síndrome Metabólica que pode ser tratada com sensibilizadores de insulina, tais como o fármaco metformina. (HARBONE et al., 2003).

Outros estudos têm focado sobre efeitos do uso de contraceptivos orais em mulheres jovens com histórico de asma. Um grande estudo de coorte em mulheres entre 25-45 anos selecionadas aleatoriamente nos países bálticos sugeriu que aquelas que usaram contraceptivos orais tinham risco maior para a asma. Se o uso de contraceptivos orais está verdadeiramente relacionado a mecanismos de asma ou se o uso é um fator de confundimento, ainda não está bem claro (MACSALI et al., 2009).

A Síndrome Metabólica que é caracterizada por resistência à insulina e dislipidemia é um fator causal de grande importância para doenças cardiovasculares e várias outras doenças da civilização ocidental. Não existem estudos anteriores sobre a relação entre síndrome metabólica e asma ou alergia, mas vários estudos relatam associações entre função pulmonar e resistência à insulina (LAWLOR; EBRAHIM; SMITH, 2004; LANGE et al., 1989; ENGSTROM; JANZON, 2002; ENGSTROM et al., 2003; LAZARUS; SPARROW; WEISS, 1998; WALTER et al., 2003; DAVIS et al., 2004; BARRETT-CONNOR; FRETTE, 1996).

A hipótese de que a resistência à insulina pode ter um papel na patogenia da asma e alergia, como também na síndrome dos ovários policísticos, explicam a associação entre asma e a irregularidade menstrual. Esta hipótese poderia possivelmente ajudar a esclarecer as complexas considerações a respeito da asma e outros aspectos hormonais em mulheres. Também poderia explicar a relação entre asma e índice de massa corpórea, assim como entre asma e fatores dietéticos (CHINN, 2003, CAMARGO JR et al., 1999; SHAHEEN et al., 1999; ROMIEU ; TRENGA, 2001).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Analisar a influência da Síndrome dos Ovários Policísticos sobre parâmetros bioquímicos e níveis de IgEs Total e Específicas para aeroalérgenos em mulheres obesas.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar o perfil socioeconômico das participantes, através de comparações dentre os grupos;
- Estimar a frequência dos parâmetros de hábitos de vida, tais como: prática de atividade física, etilismo e fumo das participantes obesas portadoras e não portadoras da SOP;
- Avaliar o histórico familiar das doenças através de relatos entre as participantes obesas portadoras e não portadoras da SOP;
- Determinar as medidas antropométricas das participantes obesas portadoras e não portadoras da SOP;
- Avaliar o perfil ginecológico das pacientes;
- Realizar as análises dos marcadores bioquímicos das participantes obesas portadoras e não portadoras da SOP;
- Realizar as análises dos marcadores associados a fenômenos alérgicos tais como de IgEs Total e Específicas para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides microceras* nas participantes obesas com SOP e obesas controle;
- Correlacionar as variações dos marcadores bioquímicos e imunológicos e comparar os perfis antropométrico, clínico e ginecológico entre os grupos das participantes obesas portadoras e não portadoras da SOP.

3. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESCRIÇÃO DA PESQUISA

Esta pesquisa caracteriza-se como um estudo transversal do tipo caso-controle.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente estudo foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CEP-UFRN) com número de protocolo 302/2011, e foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com as diretrizes da Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde (Anexo A).

Por fim, todos os resultados dos exames laboratoriais realizados foram entregues gratuitamente aos voluntários.

3.3 CASUÍSTICA

Foram estudados 80 voluntários do sexo feminino, previamente selecionados e avaliados por médicos ginecologistas do ambulatório de Ginecologia Endócrina da Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC) e do ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), ambos da Universidade Federal do Rio Grande do Norte em Natal – RN, com idade compreendida entre 18 e 45 anos, no período de março de 2011 a dezembro de 2012. Todas as participantes foram entrevistadas e informadas quanto ao teor da pesquisa e aos procedimentos aos quais seriam submetidos, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) concordando em participar da pesquisa e responderam a um questionário detalhado (Apêndice B) sobre dados pessoais, sociais e clínicos e ginecológicos, tais como presença de doença, sinais ou sintomas associados à Obesidade e/ ou Síndrome dos Ovários Policísticos, histórico de doenças na família, uso de medicamento anticoncepcional, álcool e/ou fumo. Além disso, passaram pela coleta de material biológico para posterior análise de marcadores bioquímicos e imunológicos relacionados a processos alérgicos. Em seguida foram realizadas diferentes medições antropométricas, utilizando balança antropométrica (Caumaq 102 PL – capacidade 150 kg e frações de 100g), fita métrica com escala de 0,1

centímetros e adipômetro Lange (Compasso de dobras cutâneas, Beta Technology Incorporated, EUA).

3.3.1 Critérios de inclusão e exclusão no estudo

A fim de participarem da pesquisa, os voluntários deveriam satisfazer os seguintes critérios de inclusão:

Ser do sexo feminino;

Ter entre 18 e 45 anos de idade;

Apresentar Obesidade, de acordo com a Organização Mundial de Saúde em obesos (IMC ≥ 30 kg/m²);

Apresentar Síndrome dos Ovários Policísticos, de acordo com os Critérios de *Rotterdam* e ovários polimicrocísticos confirmados através de exame ultrassonográfico, no caso do grupo das participantes com SOP.

E como critérios de exclusão:

Possuir hipo ou hipertireoidismo, síndrome de Cushing, hiperandrogenismo, doença auto-imune, doença inflamatória crônica parasitose por helmintos, imunodeficiência;

Não ser obesa (IMC < 30 kg/m²);

Apresentar obesidade secundária relacionada ao uso de medicamentos;

Estar gestante;

Recusar-se a assinar o TCLE, a responder ao questionário ou a realizar ultrassonografia.

3.3.2 Grupo de estudo com Obesidade e Síndrome dos Ovários Policísticos

Foram estudadas 40 participantes classificadas como obesas de acordo com a Organização Mundial de Saúde (IMC ≥ 30 kg/m²) (WHO, 2000) e com SOP, diagnosticadas de acordo com os Critérios de *Rotterdam de 2003*, examinadas por médicos ginecologistas do ambulatório de Ginecologia Endócrina da Maternidade Escola Januário Cicco da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) em Natal – RN.

3.3.3 Grupo controle

Foram estudadas 40 participantes obesas que não possuíam SOP, avaliadas por médicos endocrinologistas do ambulatório de Endocrinologia do HUOL da UFRN em Natal – RN.

3.4 MATERIAL BIOLÓGICO

A coleta de sangue foi realizada no Laboratório Integrado de Análises Clínicas (LIAC) da UFRN. Todas participantes do estudo foram submetidas a punção em veia periférica, no período da manhã, após jejum de 12h, em seguida as pacientes do grupo obesas com SOP ingeriram solução com 75 g de dextrosol para a realização do TTGO (Teste de Tolerância à Glicose Oral) e após 30, 60, 90 e 120 minutos, respectivamente, foram realizadas novas punções. Para a coleta em jejum utilizou-se 10 mL e para as demais 5mL de sangue periférico, que posteriormente foram acondicionados em tubos de vidro sem anticoagulante; tais tubos foram identificados com um número de registro diferente para cada voluntário. Apenas as participantes do grupo obesas com SOP submeteram-se ao TTGO por fazer parte da rotina dos exames médicos solicitados, porém estes resultados não serviram de dados para esta pesquisa.

A fim de se obter os soros, as amostras de sangue foram centrifugadas por 10 min, a 2500 rotações por minuto e a 25°C. A partir destes soros foram realizadas as dosagens de glicemia de jejum, curva glicêmica, análise do perfil lipídico, hepático, renal e determinação de IgEs Total e Específicas das voluntárias.

3.5 MÉTODOS

3.5.1 Determinação das medidas antropométricas

A classificação da obesidade foi realizada utilizando-se o Índice de Massa Corpórea (IMC) que resulta da razão entre o peso e o quadrado da altura dos indivíduos voluntários e da relação Cintura-Quadril, calculada dividindo-se a medida da circunferência da cintura em centímetros pela medida da circunferência do quadril em centímetros (GUEDES, 2006).

A altura de uma pessoa é a distância entre o vértex (ponto mais alto da cabeça) e a região plantar (solo). Para essa medida foi utilizada uma fita métrica, com escala de 0,1 centímetros, fixada verticalmente em uma parede acima de um metro de comprimento a partir do chão. A participante avaliada (sujeito da pesquisa) tinha que estar descalça, permanecer de pé com as pernas esticadas e juntas e com os calcanhares rentes ao solo, formando um ângulo reto com a parede. O peso tinha que ficar distribuído igualmente entre as duas pernas, os braços livremente soltos ao longo do tronco, as palmas das mãos voltadas para as coxas e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt. Uma régua foi colocada no ponto mais alto da cabeça, com a avaliada em apneia inspiratória no momento da medida (ALVAREZ; PAVAN, 1999).

O peso é a medida da massa total do corpo. Neste estudo, uma balança antropométrica com fração de 100 gramas, previamente aferida e colocada numa superfície horizontal e plana, foi utilizada para pesar as participantes. Elas tinham que estar descalças, de pé sobre o centro da plataforma da balança, distribuindo igualmente o peso pelas duas pernas e vestindo trajes leves. A medida foi efetuada pela aferição do peso na régua antropométrica constante no equipamento (ALVAREZ; PAVAN, 1999). Todas as voluntárias tiveram o peso e a altura medidos com o mínimo de roupas possível e descalças, na forma recomendada (NHLBI, 2000).

O diâmetro do braço e as circunferências da cintura, abdominal e quadril foram aferidos com o auxílio de uma fita métrica inelástica, de 150 cm de comprimento, com escala de 0,1 cm. Para a medida da circunferência da cintura (CC) foi solicitado à avaliada para que ele levantasse a blusa e deixasse os braços estirados sobre o corpo e em seguida foi aferida a circunferência da cintura na região mais estreita do abdômen. A aferição da circunferência abdominal foi realizada na altura da cicatriz umbilical e a circunferência do quadril foi aferida na região de maior protuberância glútea. Os valores de circunferência da cintura, abdominal, do quadril e do braço foram obtidos pela média de três medições. A determinação da relação cintura-quadril foi calculada através da razão da circunferência da cintura sobre circunferência do quadril.

A delimitação das pregas cutâneas bicipital, tricípital, subescapular e supra ilíaca foi realizada em triplicata e do lado direito do corpo das participantes, utilizando-se o adipômetro da marca Lange (Compasso de dobras cutâneas, Beta Technology Incorporated, EUA). O somatório das quatro dobras, correlacionado com a idade, resultou na porcentagem de gordura corporal (%GC) individual. Essa correlação foi feita de acordo com o manual do adipômetro e todas as medições foram realizadas pelo mesmo observador.

3.5.2 Determinação dos parâmetros bioquímicos

Com o objetivo de avaliar o perfil glicêmico das participantes, foram analisadas as concentrações da glicemia de jejum.

O perfil lipídico foi avaliado a partir das dosagens de colesterol total (CT), colesterol HDL e triglicerídeos (TG), além dos cálculos das concentrações de colesterol LDL e VLDL.

As concentrações de colesterol LDL e VLDL foram obtidas pela aplicação da fórmula de Friedewald ($VLDL = TG/5$ e $LDL = CT - HDL - VLDL$). Entretanto, quando a concentração de triglicerídeos excedia 400 mg/dL, calculamos apenas o colesterol não-HDL ($não-HDL = CT - HDL$) (FRIEDEWALD et al., 1972).

Para avaliar a função renal, foram analisadas as concentrações séricas de creatinina e uréia, bem como as atividades das enzimas aspartato amino-transferase (AST) e alanina amino-transferase (ALT) com o objetivo de avaliar a função hepática.

O perfil lipídico foi avaliado a partir das dosagens de colesterol total (CT), colesterol HDL e triglicerídeos (TG), além dos cálculos das concentrações de colesterol LDL e VLDL.

As determinações das concentrações séricas de glicose, CT, HDL e TG foram realizadas por ensaios enzimático-colorimétricos, enquanto que as dosagens de AST, ALT, uréia e creatinina foram realizadas por ensaios enzimáticos. Todas as determinações utilizaram *kits* reagentes Labtest Diagnóstica S/A apropriados ao analisador bioquímico semi-automatizado (Bioplus – BIO 2000).

Os valores de referência considerados normais foram aqueles propostos pelo próprio fabricante dos *kits* reagentes Labtest Diagnóstica (Anexo B).

Todas as análises dos parâmetros bioquímicos foram realizadas no Laboratório de Bioquímica Clínica da Faculdade de Farmácia da UFRN.

3.5.3 Determinação dos parâmetros imunológicos

No presente estudo os parâmetros imunológicos referem-se às análises séricas de IgE Total e Específicas para os alérgenos respiratórios *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides microceras*. A quantificação sérica da IgE Total foi obtida através do imunoensaio tipo sanduíche de quimioluminescência direta. O ensaio foi realizado por laboratório especializado e utilizou-se o equipamento ADVIA Centaur (124666 ver. E, 2003-04: pg 1-10). Nesta técnica, o primeiro anticorpo, no reagente Lite, é um anti-IgE humano caprino marcado com éster de acridina. O segundo anticorpo, na Fase Sólida, é um anticorpo anti-IgE humano de rato covalentemente ligado a partículas paramagnéticas. Os resultados para IgE Total no soro em UI/mL possuem concentração mínima detectável de 1,5 UI/mL e máxima de 3000 UI/mL. Para critério de normalidade a concentração sérica deve possuir valores < 160,0 UI/mL, que também foi adotada neste estudo.

A determinação dos alérgenos *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides microceras* foi baseada nos níveis de IgE específicas quantificados por imunofluorimetria. Nesse método, o extrato do alérgeno desejado é acoplado covalentemente ao ImunoCAP e reage com a IgE específica da amostra de soro. Após a lavagem da IgE inespecífica, adiciona-se anticorpo-anti-IgE marcado enzimaticamente para formação de complexos. Após incubação o anticorpo-anti-IgE não ligado é lavado, procedendo-

se a incubação do complexo ligado ao substrato. Para avaliar os resultados, a fluorescência é convertida em concentrações pelo *software* do equipamento, utilizando uma curva de calibração. O equipamento realiza todas as etapas do ensaio e tem amplitude de 0,10-100 KU/L, onde resultados abaixo de 0,35 KU/L representam ausência ou níveis indetectáveis de anticorpos alérgeno-específicos. No presente estudo resultados de IgE específica inferiores a 0,10 KU/L foram registrados como 0,10 KU/L.

Os resultados em KU/L apresentados no Anexo C deste trabalho são classificados, quanto à reatividade, em classes de 0 a 6 (Instruções de utilização ImmunoCap Specific IgE Conjugate 100 and 400 – Fluoroenzymeimmunoassay. 52-5337-99/05: 99-112 (JOHANSSON, 1988).

Para o atual trabalho, adotou-se o critério de referência presente na tabela 4, os quais foram considerados valores normais aqueles inferiores a 3,50 KUA/L para IgE Específica.

Tabela 4 – Classificação das concentrações de IgE Específica adaptada.

EXAME	VALOR DE REFERÊNCIA
<p>IgE Específica para o Alérgeno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> • <i>Blomia tropicalis</i> • <i>Dermatophagoides farinae</i> • <i>Dermatophagoides microceras</i> 	<p>Concentração de Anticorpos IgE específicos (KUA/L) com correlação clínica para o estudo:</p> <p>Inferior a 3,50: Normal</p> <p>3,51 a Superior a 100: Acima dos limites de normalidade</p> <p>(*) KU – Unidades Internacionais.</p> <p>A- Anticorpo Específico para o Alérgeno pesquisado.</p> <p>Limite de detecção: 0,10 KU/L.</p>

Fonte: Adaptada de HAMILTON; ADKINSON, 2003.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Utilizou-se da estatística descritiva com medidas de tendência central e de dispersão. Testes Qui-Quadrado, Fisher e teste T para amostras independentes, com um nível de significância $\alpha= 5\%$, através do *software* estatístico SPSS (versão 15,0; SPSS Inc, Chicago, Estados Unidos). No sentido de avaliar a magnitude da associação da Síndrome dos Ovários Policísticos com os níveis de IgEs total e Específicas para aeroalérgenos, foram calculadas *Odds*

Ratio (OR) mediante regressão logística binária. As variáveis presentes no modelo explicativo final foram selecionadas de acordo com o nível de significância ($p < 0,05$) alcançado através de análise bivariada prévia, considerando os valores da OR bruta e respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

3.6.1 Teste Qui – Quadrado

O teste de independência Qui-Quadrado é usado para descobrir se existe uma associação entre a variável de linha e coluna em uma tabela de contingência construída a partir de dados da amostra. A hipótese nula é de que as variáveis não estão associadas, em outras palavras, elas são independentes, a hipótese alternativa é de que as variáveis estão associadas, ou dependentes. A variável deve ser de mensuração nominal (BUSSAB; MORETTIN, 2002; VIEIRA, 2005).

Em tabelas no formato Rx2 o teste Qui-Quadrado pode ser aplicado somente se o número de células com frequências esperadas inferiores a 5 é menor que 20% do total de células e se nenhuma célula tem frequência esperada inferior a 1. Se essas condições não são satisfeitas pelos dados na forma em que foram coletados originalmente, o pesquisador deve combinar categorias adjacentes de modo a aumentar as frequências esperadas nas diversas células (BUSSAB; MORETTIN, 2002; VIEIRA, 2005).

3.6.2 Teste de Fisher

O teste de Fisher deve ser usado em situações em que estamos impedidos de usar o teste Qui-Quadrado em tabelas de contingência Rx2, quando: $n < 20$ ou quando $20 \leq n \leq 40$ e a menor frequência esperada for menor que 5. O teste de Fisher permite calcular a probabilidade de associação entre as variáveis em análise (BUSSAB; MORETTIN, 2002; VIEIRA, 2005).

3.6.3 Teste T

Teste t para duas amostras independentes aplica-se sempre que se pretende comparar as médias de uma variável quantitativa em dois grupos diferentes de sujeitos, e os pesquisadores não conheçam os parâmetros populacionais, ou seja, a média e o desvio padrão populacional sejam desconhecidos (BUSSAB; MORETTIN, 2002; VIEIRA, 2005).

3.6.4 Regressão binária logística

Por vezes, encontram-se modelos onde há uma necessidade especial quando a variável dependente precisa assumir valores discretos. Geralmente isso ocorre quando a variável dependente é uma variável qualitativa, expressa por duas ou mais categorias. A modelagem usando regressão logística binária é muito útil para situações nas quais se deseja estar apto a prever a presença ou ausência de uma característica ou resultado, baseado num conjunto de variáveis preditoras, sendo a variável dependente do tipo dicotômica, geralmente codificada pelos valores 0 e 1, como sendo a ausência ou presença da característica em estudo (FIGUEIRA, 2006).

A razão das chances utilizada no presente trabalho é uma medida de associação muito utilizada em muitas outras áreas, como epidemiologia e saúde (SILVA et al., 2007). Devido a sua fácil interpretação, a razão das chances é uma medida muito utilizada em regressão logística. É definida como a chance de ocorrência de um evento entre indivíduos que têm um fator de risco, comparados com indivíduos não expostos, sujeitos ao evento (SOUZA, 2006).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante da coleta de dados através de questionário referido no Apêndice B, foram obtidas informações sobre os parâmetros socioeconômicos, clínicos, físicos, assim como histórico familiar e dados ginecológicos.

As várias etnias componentes da informação racial brasileira não permitem critério sem tendenciosidade para classificação racial. O IBGE adota para censos demográficos a “auto definição da cor da pele” (MAIO et al., 2005). Este foi o critério utilizado no presente estudo. Assim, por autodefinição da cor da pele, nos dois grupos estudados, a maior proporção de mulheres é parda (52,5% grupo obesas com SOP e 40% grupo controle), seguido de brancas (27,5% nas obesas com SOP e 37,5% no grupo controle). Neste estudo as variações étnicas não apresentaram relevância clínica para a influência da SOP nas participantes obesas, conforme dados da Tabela 5. Isto apenas confirma o perfil étnico do município sede do estudo (Natal – Rio Grande do Norte), que em levantamento sócio demográfico realizado em 2010 pelo IBGE no município, apontaram o seguinte perfil da população: pardos (49,84%), brancos (44,31%), negros (4,68%), amarelos (1,05%) e indígenas (0,12%) (IBGE 2010).

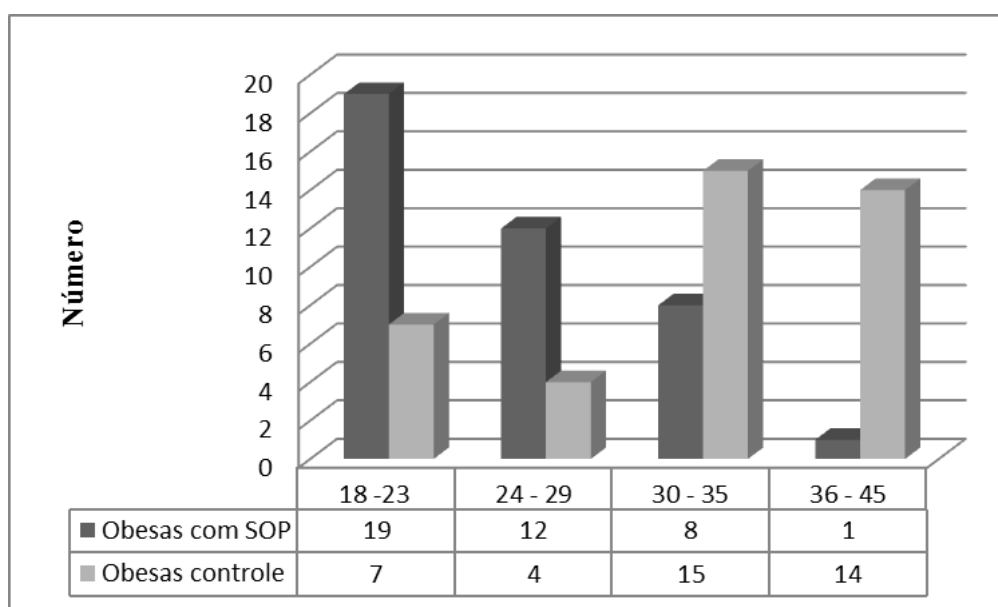


Figura 4 - Frequência em números absolutos da faixa etária das pacientes obesas com SOP e obesas controle.

A maior frequência de obesas com SOP jovens, na faixa etária entre 18-23 anos neste trabalho (n=19) pode ser justificada pelo interesse dessas participantes em aderirem ao tratamento da doença (fig. 4). A SOP, portanto, apresenta significância quando relacionada à

faixa etária neste estudo. Alguns agravos à saúde, desde manifestações clínicas, metabólicas e endócrinas, como obesidade, hirsutismo, acne, irregularidade menstrual, infertilidade, dentre outros, têm sido a maior razão de busca de atendimento médico-ginecológico relatada pelas participantes do grupo SOP.

Corroborando com estes resultados, em um estudo realizado com 859 mulheres em Salvador/ Bahia, verificou-se que as que possuíam SOP são mais jovens, com média de idade (n= 28,4) em comparação com as mulheres que não possuíam SOP, com média (n= 31) (FERNANDES, 2009).

Resultados de estudos com mulheres adultas não podem ser integralmente transferidos para a adolescência. Mulheres adultas e adolescentes apresentam comportamentos e interesses diferentes em relação à SOP. A mulher adulta estará mais voltada para o tratamento da infertilidade e para a presença de comorbidades, enquanto as adolescentes ou em alguns casos mulheres jovens, estarão mobilizadas e envolvidas com sua imagem corporal (ganho ponderal, hirsutismo e acne) e sua sexualidade (menstruação, gravidez e contracepção) (FRANKS, 2002).

As mulheres com SOP experimentam fortes respostas emocionais para a patologia, lutando especialmente, contra a percepção das diferenças e anormalidades corporais, como a exemplo da obesidade (KITZINGER; WILLMOTT, 2002). Além disso, a SOP se manifesta, frequentemente, em uma faixa etária na qual encontrar um parceiro, ter atividade sexual e casar são objetivos muito importantes nesta fase do ciclo vital (KITZINGER; WILLMOTT, 2002; EGGERS; KINCHEGAST, 2001).

A SOP é provavelmente a endocrinopatia mais comum entre mulheres em idade fértil e, por interferir na saúde reprodutiva, apresenta vários aspectos psicológicos e sociais, como alterações na imagem corporal e na autoestima (HOMBURG, 1996; SAM; DUNAIF, 2003). A média de idade das mulheres estudadas foi baixa, semelhante a outros estudos realizados com mulheres portadoras de SOP (BARCELLOS et al., 2007; SANTOS, 2009).

No critério renda familiar, os resultados de maior proporção, em ambos os grupos, foram mulheres com renda familiar entre 1 a 3 salários mínimos ou menos, como mostra a tabela 5. Em princípio, este estudo não pretendeu explorar potenciais efeitos das diferenças entre renda familiar existente entre as mulheres obesas sob a ocorrência da SOP, pois foi realizado exclusivamente com mulheres usuárias dos serviços da rede pública de saúde. Não estão envolvidas na amostra mulheres atendidas pelos serviços de saúde suplementar ou privados.

Tabela 5 - Distribuição de frequências em números absolutos e relativos das características socioeconômicas das pacientes obesas com SOP e obesas controle.

Característica	Obesas com SOP (n) %	Obesas Controle (n) %
Raça		
Branca	(11) 27,5	(15) 37,5
Negra	(06) 15,0	(02) 5,0
Parda	(21) 52,5	(16) 40,0
Amarela	(00) 0,0	(04) 10,0
Mestiça	(02) 0,5	(03) 7,5
Estado Civil		
Solteira	(22) 55,0	(20) 15,0
Casada	(14) 35,0	(15) 37,5
Divorciada	(00) 0,0	(02) 5,0
Outros	(04) 10,0	(03) 7,5
Filhos		
Sim	(14) 35,0	(25) 62,5
Não	(26) 65,0	(15) 37,5
Escolaridade		
Fundamental Incompleto	(09) 22,5	(07) 17,5
Fundamental Completo	(04) 10,0	(01) 2,5
Médio Incompleto	(08) 20,0	(04) 10,0
Médio Completo	(12) 30,0	(17) 42,5
Superior Incompleto	(05) 12,5	(03) 7,5
Superior Completo	(01) 2,5	(06) 15,0
Mestrado ou Especialização	(01) 2,5	(02) 5,0
Renda Familiar		
Menos de 1 Salário mínimo	(17) 42,5	(04) 10,0
De 1 a 3 Salários mínimos	(18) 45,0	(30) 75,0
De 4 a 6 Salários mínimos	(03) 7,5	(01) 2,5
Mais 6 Salários mínimos	(01) 2,5	(02) 5,0
Não Sabe ou Não Respondeu	(01) 2,5	(03) 7,5

Nota: (n): número absoluto; %: número relativo.

Para avaliar os hábitos de vida das pacientes deste estudo, utilizou-se como variáveis a prática de atividade física, o etilismo e o tabagismo, como mostra a tabela 6 a seguir. Sendo a prática de atividade física praticada em minoria no grupo das obesas com SOP e no grupo controle em 50% das participantes. Isto é preocupante, visto que o sedentarismo é importante fator de risco cardiovascular. Atualmente o tratamento de mulheres com SOP não se baseia apenas no aspecto reprodutivo, mas também em mudanças no estilo de vida. Nesse contexto a prática de atividade física regular se destaca como uma das recomendações mais relevantes do ponto de vista cardioprotetor (COSTA et al., 2010) com o intuito não apenas de restabelecer a ovulação e favorecer a gravidez, como também para prevenir as complicações a longo prazo associadas à SOP, como DM2, hipertensão e DCV. Estas recomendações deverão ser individualizadas e adaptadas às condições pessoais de cada mulher. (SILVA; PARDINI; KATER, 2006). Huber-Buchholz e cols., observaram que após seis meses de exercício físico e dieta, mulheres obesas com SOP obtiveram alteração positiva na composição corporal, com redução da CC e melhora na sensibilidade à insulina, mesmo com baixo nível de perda da massa corporal total (2-5%) (HUBER-BUCHHOLZ, et al., 1999).

A perda de peso em obesas pode restaurar as alterações hormonais associadas à SOP, com aumento das concentrações plasmáticas de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e diminuição dos níveis séricos de insulina e androgênios. Perdas de peso de 5 a 10% podem ser suficientes para restabelecer a função ovariana e melhorar a resposta à indução da ovulação (THESSALONIKI, 2008; KIDDY et al., 1992).

Estudos experimentais têm demonstrado que programas de exercícios físicos melhoram não apenas a aptidão física, mas também os níveis de lipídios sanguíneos, pressão arterial, densidade óssea, composição corporal, sensibilidade à insulina e tolerância à glicose. Assim, parece razoável concluir que a melhoria destas variáveis clínicas poderia levar à redução nas taxas de mortalidade e aumento no tempo de vida saudável das pessoas, principalmente nos casos de Obesidade e SOP (BLAIR; CHENG; HOLDER, 2001).

Diversos estudos apontam para algumas importantes correlações entre o tabagismo e a obesidade. Sabe-se que há uma relação inversa entre uso de nicotina e o peso corporal, onde o índice de massa corporal tende a ser menor em fumantes quando comparados aos não fumantes. Isso ocorre porque a nicotina tem efeito direto no metabolismo do tecido adiposo, aumentando a atividade adrenérgica, o que induz termogênese e a consequente redução de peso corporal (DALE, 1998). Porém, a distribuição de gordura corporal em face do tabagismo tende a diminuir a uniformidade, com consequente aumento da obesidade abdominal e maior risco para diabetes.

Tabela 6 - Distribuição de Frequências em números absolutos e relativos dos hábitos de vida das pacientes obesas com SOP e obesas controle.

Hábitos de Vida	Obesas com SOP (n) %	Obesas Controle (n) %
Prática de Atividade Física		
Sim	(14) 35,0	(20) 50,0
Não	(26) 65,0	(20) 50,0
Frequência da Atividade Física		
Todos os dias	(01) 7,1	(04) 20,0
De 3 a 5 vezes por semana	(10) 71,4	(12) 60,0
Menos de 3 vezes por semana	(03) 21,4	(04) 20,0
Etilismo		
Não	(21) 52,5	(18) 45,0
Menos de 1 vez por semana	(17) 42,5	(20) 50,0
1 vez por semana ou mais	(02) 5,0	(02) 5,0
Fumo		
Sim	(03) 7,5	(01) 2,5
Não	(33) 82,5	(35) 87,5
Parou de fumar	(04) 10,0	(04) 10,0

Nota: (n): número absoluto; %: número relativo.

Uma possível explicação seria o aumento da resistência à insulina em face da doença tabágica, o que é acentuado nas mulheres com SOP devido à síndrome metabólica ocorrente em alguns casos (SLYPER; SCHECTMAN, 1994). No Brasil, poucos estudos avaliaram o papel da prática tabágica no padrão de distribuição da gordura corporal.

Neste estudo a frequência de tabagismo foi baixa, sendo relatada por apenas 7,5% das obesas com SOP e 2,5% das obesas controle, como afirmam os dados da tabela 6. Esse resultado foi próximo ao encontrado por Gil Junior e cols., em que encontraram taxa de tabagismo de 7,6% em mulheres com SOP atendidas em ambulatório no Rio de Janeiro (GIL JUNIOR et al., 2010).

Vários fatores de risco para DCV, como hipertensão arterial, dislipidemia, DM, consumo excessivo de álcool e tabagismo, levam à disfunção endotelial. A disfunção do endotélio por si leva ao aumento da permeabilidade da camada endotelial e a uma redução de biodisponibilidade de óxido nítrico na parede vascular, podendo ser considerado um marcador precoce de aterosclerose, proporcionando um risco mais elevado de doenças cardiovasculares, o que pode piorar o prognóstico nas pacientes com SOP, por isso a importância de possuir hábitos de vida saudáveis no tratamento desta enfermidade (BRUNNER, 2005).

Infelizmente, as ações nocivas das substâncias tóxicas do cigarro na patologia da SOP são difíceis de determinar, o que dificulta a conscientização das mulheres para os impactos causados até na fertilidade (HULL et al., 2000), relativamente nas perturbações menstruais (CHEN et al., 2000, KAPOOR, 2005), bem como uma menopausa precoce em cerca de um a quatro anos (NEMR et al., 1998; The Practice Committee of the American Society for Medicine, 2005; LAMBERT-MESSERLIAN; HARLOW, 2006).

Analisando o perfil das doenças relatadas pelos grupos através do questionário aplicado, foi evidenciado na figura 5 que ambos os grupos relataram a mesma quantidade de participantes com histórico de dislipidemia, (n=18) no grupo das obesas com SOP e da mesma forma no grupo das obesas controle, porém estes dados foram apenas relatos. Para confirmação e veracidade dos fatos foram realizados os exames bioquímicos, cujos resultados serão abordados posteriormente.

As dislipidemias - alterações no metabolismo das lipoproteínas circulantes - são citadas como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença arterial coronariana. As alterações no metabolismo das lipoproteínas circulantes são decorrentes da genética do indivíduo, do hábito alimentar, do estilo de vida, de morbidades adquiridas como: diabetes mellitus, hipotireoidismo, obesidade e o uso de medicamentos, como diuréticos, betabloqueadores, corticoides, anabolizantes (KOLANKIEWICZ; GIOVELLI; BELLINASSO, 2008).

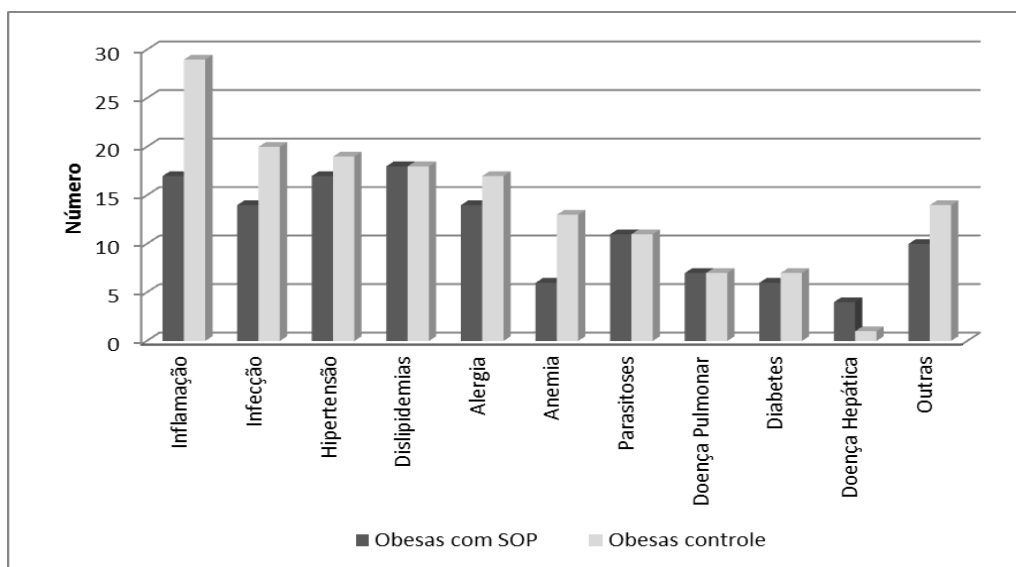


Figura 5 - Frequência absoluta das doenças e manifestações clínicas relacionadas pelos grupos das obesas com SOP e obesas controle.

Observou-se uma elevada prevalência de dislipidemia relatada pelas mulheres na amostra estudada. Esses achados são concordantes com os de outros estudos que evidenciam tanto a relação obesidade e dislipidemias quanto ser a presença de SOP associada à obesidade e dislipidemia um elevado fator de risco para o desenvolvimento de comorbidades metabólicas.

Alterações relacionadas à dislipidemia parecem ser potencializadas pela obesidade, em decorrência do sinergismo do efeito inflamatório da dislipidemia e do aumento da relação entre leptina e adiponectina (GIULIANO; CARAMELLI, 2008).

Alguns trabalhos, embora com resultados divergentes dos obtidos neste estudo relatam um aumento da prevalência de dislipidemia em portadoras de SOP (AMOWITZ; SOBEL, 1999; American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome, 2005; WILD, 1985; RAJKHOWA et al., 1997) caracterizada por hipercolesterolemia, aumento dos níveis de TG e redução dos níveis de HDL. Romano e cols., também evidenciaram, através dos parâmetros do lipidograma comparados das pacientes obesas e não obesas com SOP, que os níveis séricos de colesterol total e triglicérides foram significativamente mais elevados nas mulheres obesas em detrimento das não obesas (ROMANO et al., 2011).

Corroborando com dados obtidos neste estudo, Santos e cols. evidenciaram que em um estudo com 500 pacientes de ambos os sexos atendidos em ambulatórios de nutrição na cidade do Recife, mais de 40% da amostra apresentava alteração nos componentes do perfil lipídico e dentre esta observaram fortes correlações entre as variáveis antropométricas de excesso de peso e variáveis lipídicas predominantes nas mulheres analisadas (SANTOS et al., 2013).

Quarenta e cinco por cento das pacientes com SOP clássica (anovulatória) e 38% daquelas com SOP ovulatória apresentam dislipidemia ou aumento de PCR ou aumento de homocisteína, diferentemente das mulheres com hirsutismo idiopático e das controles, nas quais a prevalência é de 10% (CARMINA et al., 2005).

Com base no histórico de DM relatado pelas participantes, o valor absoluto foi maior nas mulheres obesas controle (n= 7), em comparado com as obesas com SOP (n= 6). Estes dados são divergentes de alguns estudos encontrados na literatura, porém a variabilidade nos resultados pode decorrer devido às diferenças entre a população estudada. É conhecida a influência dos fatores genéticos, ambientais e estilo de vida na frequência das anormalidades do metabolismo da glicose, mas sabe-se que a obesidade, particularmente a obesidade central, aumenta o risco de DM2 (PALMERT, et al.,2002). Dados estes que são divergentes com alguns trabalhos anteriores, mas que pode ser justificada pela reduzida amostra utilizada neste estudo e devido ao fato de grande quantidade das pacientes com SOP analisadas já estarem realizando algum tipo de

tratamento farmacológico ou não farmacológico, como intervenção nutricional e/ou prática de atividades físicas. A prevalência de distúrbios do metabolismo da glicose (intolerância à glicose e DM2) na SOP merece atenção especial, pelo fato de ser comumente observada. A prevalência e a história natural de sua precursora, a intolerância à glicose, é pouco conhecida.

O percentual relatado equivalente à presença atual ou anterior de hipertensão arterial entre as participantes alertam para a forte associação tanto entre a obesidade quanto entre a SOP adicionada à obesidade e a alteração da pressão arterial.

Dentre os aspectos fisiopatológicos que podem justificar a associação entre a SOP e os níveis pressóricos alterados, destaca-se o papel patogênico da RI e HI (KANDARAKI et al., 2009; MARTINS et al., 2009; CASCELLA et al., 2008).

Os mecanismos pelos quais a RI contribui para elevação da pressão arterial (PA) incluem modificações da musculatura lisa vascular, alterando o transporte iônico, com aumento de íons cálcio no citoplasma e aumento da reatividade vascular às substâncias vasoconstritoras (MARTINS et al., 2009). Além disso, ocasiona hipertrofia do músculo liso vascular, com diminuição da complacência e interferência no mecanismo de vasodilatação dependente do endotélio, retenção de sódio e ativação do sistema nervoso simpático, alterações que podem preceder a instalação da hipertensão arterial sistêmica (SILVA et al., 2009; COSTA et al., 2010). Esses processos fisiopatológicos estão diretamente relacionados com a formação de placa aterosclerótica, pela indução de distúrbios nas vias de sinalização comum tanto à ação da insulina como à produção do óxido nítrico, aumentando, dessa forma, o estresse oxidativo, os níveis de endotelina-1, a atividade do sistema renina-angiotensina e a secreção de hormônios e citocinas pelo tecido adiposo (MARTINS et al., 2009; CASCELLA et al., 2008). Este fato merece ainda mais atenção por se tratarem de mulheres obesas e levando em consideração que a elevação das cargas pressóricas representa um fator de risco independente, linear e contínuo para DCV (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010).

Estudos feitos por PEIXOTO e cols. relatam que nas mulheres os valores elevados de IMC e CC apresentam associação com a hipertensão arterial. Na amostra, as mulheres com a CC ≥ 88 cm apresentaram um aumento de cerca de três vezes no *odds ratio*, e aquelas com o IMC ≥ 30 kg/m² um aumento de 4,7 vezes em comparação com as categorias avaliadas. Esses resultados mostram que tanto o ganho de peso como o acúmulo de gordura abdominal aumenta a probabilidade de o indivíduo tornar-se hipertenso. (PEIXOTO et al., 2006).

Quando questionadas sobre processos inflamatórios de qualquer natureza, 29 participantes, 72,5% do grupo das obesas controle afirmaram haver apresentado algum quadro clínico de inflamação por pelo menos uma vez, em detrimento de 17 participantes, 42% do grupo

das obesas com SOP. Sendo que a SOP neste estudo não influenciou no aumento de casos de processos inflamatórios, conforme ilustra a figura 5.

Como justificativa para a alta proporção de obesas com processos inflamatórios a literatura sugere explicações que com o ganho de peso e hipertrofia dos adipócitos haja compressão dos vasos sanguíneos no tecido adiposo branco, impedindo um suprimento adequado de oxigênio. Ocorreria, então, hipóxia local e morte de alguns adipócitos. Esse quadro desencadearia a cascata da resposta inflamatória e também o processo de angiogênese, para formação de novos vasos. Portanto, a condição de hipóxia por si já seria suficiente para estimular a quimiotaxia de macrófagos e induzir a expressão de genes pró-inflamatórios (NEELS, 2006; LOLMEDE et al., 2003, WOOD et al., 2009).

A elevação dos marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-6, proteína C-reativa (PCR) e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1)), observados na obesidade, seria proveniente da produção destes pelos próprios adipócitos e pelos macrófagos infiltrados em resposta à hipóxia. De igual modo, há também liberação de marcadores inflamatórios em outros órgãos, muitas vezes com produção estimulada por fatores secretados no tecido adiposo branco. Como exemplo, a IL-6, liberada no tecido adiposo branco (TAB), estimula a produção da PCR no fígado (TRAYHURN; WOOD, 2004; KERSHAW; FLIER, 2004).

Apesar de nem todos os mecanismos estarem esclarecidos, há evidências que esse estado inflamatório (local ou sistêmico) esteja relacionado (seja causa ou consequência) à desordem como resistência insulínica, DM, hiperlipidemia, hipertensão arterial, aterogênese e, conseqüentemente, a síndrome metabólica em mulheres com SOP. (TRAYHURN; WOOD, 2004; YUDIKIN, 2003).

Geralmente, assume-se que a inflamação é um estado conseqüente à obesidade, que surge em grande prevalência na SOP. Entretanto, alguns autores sugerem que a obesidade é o resultado de uma doença inflamatória. Na verdade, a obesidade, inflamação e a SOP estão associadas e apresentam contribuição cíclica no agravamento destas patologias.

Considerada doença inflamatória, causa príncipe do óbito cardiovascular nos países ocidentais, a aterosclerose comparte mecanismos fisiopatológicos similares a outras doenças inflamatórias/ autoimunes. Cumpre ressaltar que as pacientes com SOP, aliadas a quadros de obesidade e síndrome metabólica apresentam risco aumentado para doenças cardiovasculares, o que pode ser justificado também pela fisiologia dos processos inflamatórios na obesidade presente em muitos casos de SOP.

Estudos relacionados entre inflamação e SOP têm demonstrado que concentrações de PCR, marcador sérico de inflamação crônica de baixo grau e de risco cardiovascular, estão

aumentadas tanto nas pacientes com SOP obesas como nas não obesas, quando comparadas às controles pareadas para o peso (KELLY et al., 2001; TARKUN et al., 2004). Níveis de PCR acima de 5 mg/L (indicativos de alto risco cardiovascular) são observados em 37% das pacientes com SOP e em só 10% das controles (BOULMAN et al., 2004). A PCR também pode estar diretamente envolvida no processo aterogênico (promoção da disfunção endotelial, aumento da síntese de moléculas de adesão solúveis e da secreção de proteínas quimiotáticas dos monócitos) (KELLY et al., 2001; TARKUN et al.; BOULMAN et al., 2004). Em se tratando de doenças relacionadas ao trato respiratório (doenças pulmonares), as participantes apresentaram igual quantitativo, (n= 7) mulheres em cada grupo com relatos de doenças pulmonares, conforme figura 5. Neste estudo não se observou relação direta entre problemas pulmonares e SOP, portanto neste estudo verifica-se que a influência da obesidade pode ter associação com doenças pulmonares, além dos fatores intrínsecos de cada participante.

Na obesidade, a adiposidade visceral está relacionada com os níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como mencionado anteriormente. O tecido adiposo libera para circulação sistêmica leptina, IL-6, TNF- α , fator transformador de crescimento (TGF- β) e eotaxina (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003; FANTUZZI, 2005). Estes estímulos inflamatórios estão associados ao hipodesenvolvimento pulmonar, atopia e responsividade brônquica e em última instância ao risco aumentado de asma e modificações dos fenótipos para esta doença em indivíduos obesos (COLLINS et al., 1995; DE LORENZO et al., 2000).

Adicionalmente, a obesidade altera a dinâmica respiratória particularmente a complacência pulmonar, a força e a resistência muscular. O efeito abdominal sobre o diafragma determina diminuição da elasticidade da musculatura lisa, com aumento da reatividade aérea. A consequência desse efeito é a obstrução aérea irreversível com diminuição da capacidade vital forçada e fluxo expiratório forçado, ambos entre 25-75% (FATUCH; FILHO, 2005). Na literatura há relatos de casos de pacientes com infiltração gordurosa no diafragma e na pleura dificultando o desempenho muscular e expansão torácica, respectivamente (RAY et al., 1983; FADELL et al., 1962). Estas anormalidades fisiopatológicas podem concorrer para a diminuição da capacidade residual funcional (CRF), volume de reserva expiratória (VRE) e capacidade pulmonar total (CPT) (COLLINS et al., 1995; DE LORENZO et al., 2000; KOLLIAS et al., 1972). Do ponto de vista clínico, a obesidade tem sido correlacionada a distúrbios ventilatórios obstrutivos tais como asma brônquica e apneia obstrutiva do sono (RASMUNSEN, 2000; MORGENTHALER et al., 2006).

Anormalidades da função pulmonar são mais comuns na obesidade central, em que o acúmulo de tecido adiposo localiza-se na região da cintura (KOLLIAS et al., 1972). O aumento

do índice de massa corporal (IMC) resulta em acréscimo de massa na parede do tórax, como consequência do déficit da mecânica respiratória, resultando em alterações pulmonares restritivas e obstrutivas (RASMUNSEN, 2000).

No questionamento sobre doenças relatadas pelas pacientes, a opção citada como “outras” refere-se a tireoidopatias, viroses e doenças renais (esta última em destaque com frequência de (n= 2; 5%) no grupo das obesas com SOP e (n= 3; 7,5%) no grupo controle. Nas demais doenças relatadas: doenças hepáticas, infecção, anemia, parasitoses dentre outras, embora com frequências relevantes nos grupos estudados não foram avaliadas relações diretas compatíveis com a relação SOP/obesidade, por não termos informações adicionais ou dados bibliográficos suficientes que justifiquem que tais patologias possam interferir na relação.

Quanto ao histórico familiar das doenças relatadas pelas participantes a maior proporção de SOP foi relatada grupo das obesas com SOP (n= 19) em comparado com (n= 14) nas obesas controle, conforme figura 6. A etiologia genética pode estar associada, principalmente pelo aumento da frequência da síndrome e de RI, em mães e irmãs de pacientes com SOP. Portanto, o modelo de hereditariedade permanece incerto e desconhecido, bem como a participação de vários fatores ambientais, como dieta e estilo de vida (YARAK et al., 2005).

O histórico familiar de doenças ou manifestações clínicas possui vários tópicos importantes devido à alta prevalência das doenças intrinsecamente relacionadas com a SOP, que é condizente com a realidade observada na síndrome metabólica e nos fatores de risco correlacionados com a SOP, podendo ser explicada pelas anormalidades na ação e secreção da insulina, intolerância à glicose e dislipidemia que já foram demonstradas também como agregação na família de mulheres com SOP. Esses dados sugerem que esta síndrome pode apresentar uma base genética (RECABARREM et al., 2008).

Alguns autores têm sugerido que as alterações metabólicas da SOP não ocorrem exclusivamente em pacientes do sexo feminino. Essas alterações de metabolismo, principalmente dislipidemias, intolerância à glicose e resistência a insulina podem acometer também homens, especialmente os que têm história familiar de SOP (REIS et al., 2010).

Picon e cols. relataram que em uma série de 29 pacientes, 55% dos irmãos das pacientes apresentaram critérios para SOP ou padrão precoce masculino de calvície, em comparação com apenas 13% dos irmãos das integrantes do grupo controle. Os resultados desta análise suportam a hipótese de uma herança autossômica dominante (PICON et al., 2010).

Diferenças estatisticamente relevantes quanto ao histórico familiar das doenças relatadas pelas participantes entre os grupos não foram observadas, embora o elevado percentual de algumas doenças em ambos os grupos devam ser destacados, devido à presença da obesidade nas

participantes que, neste caso o histórico familiar de doenças quando associadas ao surgimento de comorbidades agravam o prognóstico dos pacientes e podem prejudicar na qualidade de vida das mulheres obesas.

Os relatos de hipertensão arterial no histórico familiar de ambos os grupos foi elevado, (n= 34) no grupo das obesas com SOP e (n= 37) dentre as obesas controle. Justificando esse elevado valor e relacionando a hipertensão influenciada pela SOP e obesidade, verificou-se que em um estudo realizado com indivíduos jovens, normais, filhos de pais hipertensos e normotensos, pareados pela idade e índice de massa corpórea, demonstrou-se que os filhos de pais hipertensos tinham maiores valores de pressão arterial, frequência cardíaca, triglicerídeos, relação colesterol total/ HDL, comparado com os filhos de pais normotensos (LOPES, et al., 1997).

Outros dados da literatura levam a pensar que a história familiar para hipertensão tem relação direta com SM, que também é frequentemente observada em pacientes com SOP. Provavelmente os indivíduos com predisposição genética para hipertensão também apresentam polimorfismos genéticos para obesidade central e alterações metabólicas. Partes dessas alterações metabólicas são consequências da atividade aumentada do tecido adiposo. Do ponto de vista genético propriamente dito, o estudo de Iwai e cols. envolvendo 40.000 indivíduos, mostrou a associação do gene SAH, considerado como candidato para a hipertensão arterial, com obesidade e hipertrigliceridemia (IWAI et al., 2002).

Quanto ao histórico familiar de dislipidemias observou-se em (22, 55%) das pacientes com SOP e em (26, 65%) do grupo controle. Embora não significativamente associado à presença de SOP nas pacientes, deve ser dada especial atenção pois esta desordem faz parte de um dos principais fatores de risco cardiovascular, principalmente quando associada a outros fatores como SOP, DM, obesidade e hipertensão arterial. A hipercolesterolemia, resultante da alteração do metabolismo das lipoproteínas pode ter origem ambiental ou genética (ESPINHEIRA et al., 2013).

A elevada citação de histórico familiar de obesidade dentre as participantes de ambos os grupos (n= 19) no grupo SOP e (n= 31) no grupo controle, reforçam os estudos que relatam o caráter genético da doença. Um estudo realizado com 86 indivíduos de ambos os sexos do município de Lajes/ SC observou um aumento de 2,5 vezes na prevalência de obesidade em indivíduos que referiram ter pai e mãe obesos. O risco de obesidade entre as pessoas que referiram ter pai e mãe obesos é de quase duas vezes maior do que naqueles cujos pais não apresentavam tal característica, possivelmente indicando a ação de fatores genéticos, ambientais e culturais da obesidade (VEDANA, et al., 2008).

O grupo das obesas com SOP não mostrou associação estatística significativa com o histórico familiar de DM, sendo encontrada maior frequência (n= 33) no grupo controle e (n= 29) nas obesas com SOP. Este tema não é bem esclarecido em dados na literatura. Em estudo realizado com 859 mulheres em Salvador/Bahia, verificou-se que o histórico familiar de parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) (p= 0,36) não obteve associação significativa para diabetes, hipertensão, excesso de peso, colesterol alto, infarto ou acidente vascular cerebral (AVC), mas apresentou forte associação em pessoas com o parentesco em segundo grau (avós, tios, ou primos) (p= 0,00), em particular em relação ao diabetes, excesso de peso e hipertensão (FERNANDES, 2009).

Avaliando a relação da SOP com o histórico familiar de infarto do miocárdio, não foi encontrada forte associação (n= 15; 37,5%), já que no grupo controle a frequência relatada foi superior (n= 21; 52,5%). Estudos com resultados diferentes mostram que através do histórico familiar de infarto abordado por pacientes com SOP, o risco relativo calculado para doença coronariana associada à SOP é de 7,4% (DAHLGREN et al., 1992). Um trabalho entre mulheres com menos de 60 anos de idade, submetidas à cineangiocoronariografia, revelou que 42% delas apresentavam morfologia policística dos ovários à ultrassonografia, além de doença arterial coronária mais extensa, com maior número de segmentos com estenose superior a 50%, quando comparadas às mulheres com ovários normais (BIRDSALL et al., 1997). Da mesma forma, mulheres com ciclos menstruais muito irregulares apresentam aumento do risco de desenvolver doença coronariana, mesmo após ajuste para idade, IMC e antecedente familiar de infarto agudo do miocárdio (SOLOMON et al., 2002).

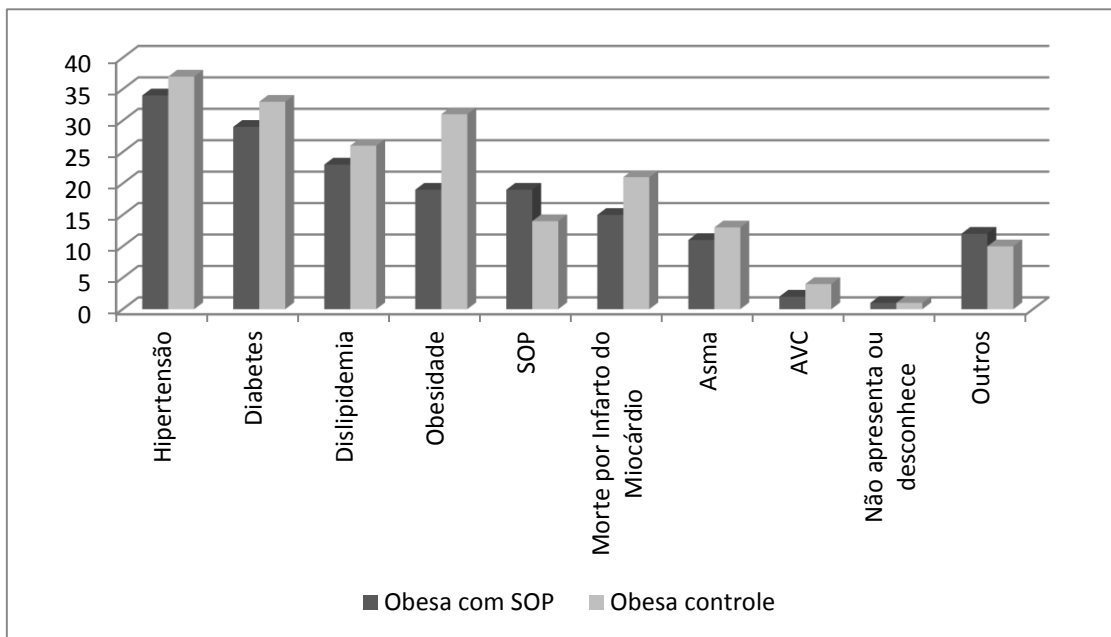


Figura 6 – Frequência absoluta do histórico familiar das doenças relatadas pelas pacientes obesas com SOP e obesas controle.

Tabela 7 - Distribuição de frequências em números absolutos e relativos das variáveis ginecológicas das pacientes obesas com SOP e obesas controle.

Variáveis Ginecológicas	Obesas com SOP (n) %	Obesas Controle (n) %
Período do Ciclo Menstrual		
Menos de 25 dias	(01) 2,5	(01) 2,5
25 a 34 dias	(10) 25,0	(24) 60,0
35 a 60 dias	(0) 0,0	(02) 5,0
Mais de 60 dias	(0) 0,0	(0) 0,0
Totalmente variável	(29) 72,5	(13) 32,5
Dificuldade de Engravidar		
Sim	(27) 67,5	(08) 20,0
Não	(13) 32,5	(32) 80,0
Gestações Prévias		
Sim	(19) 47,5	(25) 62,5
Não	(21) 52,5	(15) 37,5
Aborto		
Sim	(07) 17,5	(07) 17,5
Não	(33) 82,5	(33) 82,5

Nota: (n): número absoluto; %: número relativo.

Tabela 8: Atividade física e perfil ginecológico: Variáveis categóricas.

VARIÁVEL	CATEGORIA	OBESAS COM SOP		OBESAS CONTROLES		Valor p	OR Bruta	IC 95%	
		(n)	%	(n)	%			INF	SUP
Prática de Atividade Física	SIM	14	41,20	20	58,80	0,175	0,538	0,219	1,322
	NÃO	26	56,50	20	43,50				
Ter Gerado Filho	NÃO	26	63,40	15	36,60	0,014*	3,095	1,243	7,706
	SIM	14	35,90	25	64,10				
Ciclo Menstrual	IRREGULAR	29	65,90	15	34,10	0,002*	4,394	1,709	11,295
	25-34 dias	11	30,60	25	69,40				
Dificuldade de Engravidar	SIM	27	77,10	8	22,90	0,001*	8,308	2,999	23,012
	NÃO	13	28,90	23	71,10				
Uso de Anticoncepcional	SIM	7	46,70	8	53,30	0,775	0,849	0,275	2,613
	NÃO	33	50,80	32	49,20				
Aparecimento de Acne	SIM	31	51,70	29	48,30	0,606	1,307	0,473	3,609
	NÃO	9	45,00	11	55,00				

Nota: * Valores significantes com $\alpha = 0,05$; Teste: Qui-Quadrado; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança;

INF: limite inferior; SUP: limite superior; (n): número absoluto; %: número relativo.

Independente da constatação bioquímica de HA pelas dosagens hormonais usuais ou de precisa identificação androgênica, a irregularidade menstrual é resultante de foliculogênese anormal, insuficiência lútea ou anovulação, o que pode justificar o elevado percentual (72,5%) de obesas com SOP apresentando ciclo menstrual variável, como consta na tabela 7.

A Tabela 8 apresenta os resultados do teste Qui-Quadrado realizado para testar a associação entre a classificação dos grupos e as características atividade física e perfil ginecológico. Ao nível de significância $\alpha= 5\%$, temos evidências de associação entre ter filho, período do ciclo menstrual e dificuldade de engravidar com a classificação dos grupos, no entanto, para as demais características não houve evidências de associação.

Na tabela 8, os grupos foram divididos em duas categorias denominadas regular, período menstrual compreendido entre 25-34 dias e irregular, os demais períodos. Observou-se relação estatisticamente significativa e predominância no grupo das obesas com SOP de pacientes com ciclo menstrual irregular e através da *odds ratio*, constatou-se que as pacientes apresentam 4,39 mais chances de possuírem ciclo menstrual irregular e apresentarem SOP, confirmando o quadro clínico existente em muitos dos casos de mulheres com SOP.

Quando à prática de atividade física observou-se que das pacientes que não praticam exercícios físicos, o maior percentual é composto por participantes do grupo obesas com SOP (56,5%).

Em um estudo desenvolvido por Bruner, Chad e Chizen, através de prescrição de exercício direcionada para pacientes com SOP, constando de combinação de exercício aeróbico (caminhada e ciclismo estacionário) com exercícios resistidos (musculação), os autores avaliaram o efeito desse programa associado ao aconselhamento nutricional isolado. Após 12 semanas de intervenção, não foram observados efeitos significativos na perda de massa corporal e IMC (BRUNER; CHAD; CHIZEN, 2006). Outros estudos analisaram intensidades de exercícios e parâmetros variáveis. Observou-se que, após três meses de um programa de exercício aeróbico, numa frequência de três vezes por semana, 30 minutos de duração e intensidade entre 60 a 70% do consumo máximo de oxigênio, houve redução do IMC e da circunferência da cintura-quadril (VIGORITO et al., 2007). Os resultados dos estudos disponíveis indicam que a prática regular de exercício físico deve ser incentivada e mantida por um período prolongado nas mulheres com SOP, considerando que um curto período de cessação da atividade física pode provocar anulação dos benefícios alcançados (ORIO et al., 2008).

Ocorrem modificações na aparência física, irregularidades ou ausência de menstruação, dificuldade de engravidar e alterações biopsicossociais que podem afetar a função sexual de mulheres com SOP, manifestando interesse das participantes em procurar adesão ao tratamento.

Estudos semelhantes a este trabalho foram realizados por Silva e cols., sendo relatado que a queixa principal que motiva as mulheres com SOP pela busca de consulta clínica ginecológica é a irregularidade menstrual. Esses e vários outros aspectos relacionados a distúrbios da SOP podem causar estresse emocional (SILVA et al., 2006; BARNARD et al., 2007).

Os sintomas e sinais da SOP podem estar presentes em qualquer idade da vida reprodutiva, e as manifestações diferem de mulher para mulher. Devido a essa heterogeneidade de características, o diagnóstico é frequentemente demorado. Muitas mulheres portadoras da SOP não procuram assistência médica até tentarem engravidar, pois essa seria a primeira vez que elas não estariam fazendo uso de contraceptivos hormonais (URBANETZ et al., 2009), que provavelmente haviam mascarado os sintomas até então, fato este relatado com frequência dentre as participantes com SOP presentes neste trabalho.

Quanto à dificuldade de engravidar, um percentual elevado composto por 77,10 % das participantes obesas com SOP respondeu sim, em comparação aos 20% apresentados no grupo controle, como indicam as tabelas 7 e 8. Este parâmetro também apresentou relação estatisticamente significativa no estudo e uma razão de chance de 8,30, ou seja as pacientes que apresentam dificuldade de engravidar possuem 8,30 a mais de chances de também serem portadoras da SOP. Isto sugere que neste estudo a obesidade de forma isolada não apresenta relação direta com a dificuldade de engravidar, mas sim a obesidade aliada à SOP.

Essa dificuldade de engravidar pode acontecer devido a expressão fenotípica variável de anomalias reprodutivas e metabólicas nas pacientes com SOP, que pode levar a diferenças na competência oocitária para o desenvolvimento (FEDORCSAK et al., 2001; HEIJNEN et al., 2006; PATEL; CARR, 2008; SAHU et al., 2008), definida como a capacidade do oócito em completar a meiose e possibilitar o desenvolvimento embrionário subsequente (FERREIRA EM et al., 2009).

O papel da receptividade do endométrio comprometida e da qualidade dos oócitos em contribuir para os efeitos deletérios da SOP na fertilidade feminina está sendo questionado (PATEL; CARR, 2008; GIUDICE, 2006). Postula-se que altas concentrações de LH, durante a fase folicular (REGAN et al., 1990), assim como outras alterações endócrinas e metabólicas associadas com essa síndrome possam interferir na foliculogênese, resultando em oócitos de pior qualidade.

A foliculogênese ovariana é regulada por fatores extra e intraovarianos, sendo necessário haver um equilíbrio entre eles (ARTINI et al., 2007). A oogênese é extremamente dependente dos fatores intraovarianos, em particular dos presentes no fluido folicular (FF) (PADHY et al., 2009). Qualquer desequilíbrio entre os fatores extra e intraovarianos pode resultar em uma

foliculogênese anormal (FRANKS et al., 2008). A maturação oocitária e o desenvolvimento embrionário comprometidos na SOP estão possivelmente associados às anormalidades dos fatores endócrinos/parácrinos, das disfunções metabólicas e das alterações intrafoliculares durante a foliculogênese e a maturação folicular (WOOD et al., 2007; DUMESIC; ABBOTT, 2008).

Na SOP questiona-se a presença de comprometimento na qualidade oocitária relacionado à anomalia na foliculogênese, caracterizada pela diminuição da apoptose nos estágios iniciais do crescimento folicular, gerando um número maior de folículos e consequente aumento da síntese de andrógenos, que leva à atresia folicular (VIEIRA et al., 2008).

Um estudo realizado por Rezende e cols. concluiu que pacientes com SOP apresentam altas concentrações de testosterona no fluido folicular quando comparadas a um grupo controle sem SOP, independente do estágio de desenvolvimento folicular e a progesterona no fluido folicular das pacientes com SOP mostrou-se diminuída, sugerindo que fatores parácrinos podem inibir sua secreção pelas células foliculares (REZENDE et al., 2010).

Perguntadas sobre gestações prévias, 19 (47,5%) das participantes obesas com SOP afirmaram ter engravidado, comparado com 25 (62,5%) das obesas controle, conforme a tabela 7.

Já no questionamento sobre ter gerado filho, apenas 14 (35,90%) pertenciam ao grupo SOP e 25 (64,10%) ao grupo controle, mostrando situações divergentes entre os grupos. Esta variável apresentou relação estatisticamente significativa e ao ser realizada a odds ratio observou-se que as pacientes que não possuem filho, apresentam 4,39 mais chances de também serem portadoras da SOP, conforme dados da tabela 8.

A relação entre a obesidade feminina e o sucesso reprodutivo é matéria complexa, entretanto os efeitos negativos da obesidade na reprodução de pacientes com SOP são amplamente discutidos: atraso para concepção espontânea, maior prevalência de infertilidade, de abortos naturais, pior resposta aos tratamentos de infertilidade, além da maior predisposição a complicações obstétricas (PASQUALI et al., 2007; NELSON; FLEMING, 2007). Alterações nos esteroides sexuais parece ser a principal causa da infertilidade feminina em pacientes obesas (PASQUALI, 2006); entretanto, recentemente outros fatores vêm sendo estudados: metabólitos ovarianos, expressão gênica (ROBKER et al., 2009), qualidade de oócitos e embriões (ROBKER, 2008). A associação entre obesidade e subfertilidade parece estar relacionada, ao menos parcialmente, com a redução da frequência das ovulações, sendo a anovulação mais comum nas mulheres com SOP obesas (> 50% das pacientes com SOP) que nas portadoras de SOP não obesas (PASQUALI, 2006). Neste mesmo estudo, dados confirmam o percentual

elevado de mulheres obesas que apresentam dificuldade de engravidar. Foram comparadas mulheres obesas portadoras de SOP com as de peso adequado, e as pacientes obesas foram caracterizadas por pior perfil hormonal e metabólico, condição que é negativamente influenciada na presença de fenótipo abdominal (visceral).

Descobertas recentes revelam que hormônios derivados do tecido adiposo (leptina e adiponectina) influenciam diretamente a reprodução e fertilidade (KYROU, TSIGOS; 2008). A leptina, que age primariamente para suprimir o apetite e incrementar o metabolismo energético em nível hipotalâmico, parece desempenhar papel vital na relação entre obesidade e eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), regulando o início da puberdade, modulando a capacidade reprodutiva, facilitando a implantação e gravidez. Além do mais, a habilidade do tecido adiposo em acumular esteroides sexuais dentro dos adipócitos, e também de metabolizar e interconvertê-los através de ações enzimáticas locais, pode afetar significativamente o *status* funcional do eixo reprodutivo. O aumento da massa adipocitária tecidual na obesidade pode alterar o balanço entre a biodisponibilidade de estrogênios e androgênios e os esteroides sexuais circulantes, cujos níveis plasmáticos alterados e globulinas transportadoras de esteroides sexuais poderiam levar às manifestações clínicas e à disfunção do eixo HHG. Com isso, a função reprodutiva, em vigência de excesso de peso, é comprometida devido a ações periféricas e centrais de hormônios, adipocinas e citocinas pró-inflamatórias que podem inibir a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em vários níveis (KYROU, TSIGOS; 2008; BRAY, 1997).

Dentre as pacientes que já engravidaram (n= 19 nas obesas com SOP e n= 25 nas obesas controle) um quantitativo de 7 pacientes em cada grupo já sofreu aborto, isto significa que uma proporção maior de obesas com SOP já sofreu aborto, quando relacionadas a frequência absoluta entre os casos. Corroborando com os resultados obtidos em estudos que apontam a gravidez em pacientes obesas ou com sobrepeso, espontânea ou após tratamentos de reprodução assistida, estar associada a uma maior frequência de complicações (BRAY, 1997). O risco de abortamento isolado é maior, assim como o de abortamento habitual (PASQUALI et al., 2007; NELSON; FLEMING, 2007). Os dados atuais sugerem que a obesidade pode afetar a função do corpo lúteo, do trofoblasto, o desenvolvimento embrionário precoce e a receptividade endometrial (VELEVA et al., 2008). Além disso, a obesidade tem muitas implicações maternas com forte associação em desordens hipertensivas da gravidez, DM, infecção, tromboembolismo, alterações de humor e complicações no parto como sofrimento fetal, parada de progressão, apresentações anômalas, distócia de ombro e aumento na taxa de parto instrumentado ou parto cesáreo (PASQUALI et al., 2007; NELSON; FLEMING, 2007).

Quando questionadas quanto ao uso de medicamento anticoncepcional, dentre as que fazem uso 46,7% são do grupo das obesas com SOP e 53,3% das obesas controle. Estes índices podem ser justificados pelo fato de grande parte das mulheres em idade fértil procurarem os serviços de assistência à saúde da mulher não apenas para tratar sintomas ocasionados pela SOP ou interesse em engravidar, mas também devido à classe do fármaco utilizado para tratamento da patologia ser, na maioria dos casos, da mesma categoria anticoncepcional e, algumas destas mulheres, especialmente no grupo das obesas controle, relataram utilizar o medicamento com o objetivo de inibir a fertilidade. Dentre as obesas com SOP, um quantitativo elevado (n= 33) afirmaram que não estavam em uso da medicação anticoncepcional naquele momento, dentre estas algumas relataram já haverem realizado a terapia farmacológica e estarem sob observação da resposta fisiológica do organismo na fase pós-tratamento e outras relataram terem iniciado a avaliação clínica da SOP naquele período e ainda não havia sido prescrito pelo médico nenhum tratamento com medicamento anticoncepcional.

Quanto ao aparecimento de acne os testes não foram significantes, ou seja, independe da paciente ser obesa com SOP ou obesa controle. Dentre as que relataram possuir acne a maior proporção (51,7%) está no grupo das obesas com SOP. Essa condição pode ser explicada através do HA estabelecido na SOP, pois o metabolismo periférico dos esteróides revela-se alterado, principalmente, nos tecidos adiposo e muscular, e na unidade pilossebácea. Assim, o hirsutismo, a acne, a seborréia e a alopecia são comuns na SOP. Esses achados estão presentes em vários trabalhos que relatam a elevada prevalência de acne nos casos de SOP (MOURA et al., 2011; MARCONDES et al., 2011).

Um quantitativo elevado de pacientes do grupo obesas controle (n= 29) também relatou o aparecimento da acne. Esta correlação pode ser justificada devido ao tecido adiposo apresentar a capacidade de formar testosterona e estrona a partir de precursores inativo, contribuindo para o aumento dos esteróides. Na unidade pilossebácea, há aumento da atividade da enzima 5 α -redutase, convertendo a testosterona em diidrotestosterona. A atividade da 5 α -redutase é mediada pelo IGF-I e pode ser amplificada pela hiperinsulinemia, agravando o hirsutismo. Parece que a insulina apresenta efeito direto e estimulador na unidade pilossebácea (hirsutismo, acne, seborréia e alopecia) e na epiderme (acantose *nigricans*) (BLEAU et al., 1974; STEWART et al., 1990; RODIN et al., 1994; ROSENFELD, 2001; BURGHEEN et al., 1980).

Tabela 9 - Modelo final explicativo da análise de regressão logística binária para a presença de SOP na associação das variáveis categóricas.

Variável	Referência	OR Ajustada	IC 95%		Valor P
			INF	SUP	
Ter Gerado Filho	NÃO	2,347	0,779	6,481	0,134
Ciclo Menstrual	ANORMAL	3,576	1,237	10,337	0,019*
Dificuldade de Engravidar	SIM	6,448	2,181	19,057	0,001*

Nota: * $p < 0.05$ estatisticamente significativa;

Teste: Regressão Logística Binária; OR: *odds ratio* (razão de chances);

IC: intervalo de confiança; INF: limite inferior; SUP: limite superior.

Em seguida, foi aplicada a regressão logística binária para as variáveis estatisticamente significantes, como consta na tabela 9. Com valor $p < 0.05$, mostraram-se significantes neste teste: período do ciclo menstrual e dificuldade de engravidar, com razões de chance de ocorrerem na presença da SOP de 3,57 e 6,44, respectivamente. E a variável (ter gerado filho), embora não tenha mostrado significância pra este teste, apresentou razão de chance de 2,34, valor que confirma a problemática frequentemente observada na SOP.

Tabela 10 - Distribuição de frequências em números absolutos e relativos do número de locais com excesso de pêlos relatados pelas participantes obesas com SOP e obesas controle.

Número de locais com excesso de pêlos	Obesas com SOP (n) %	Obesas Controle (n) %
0	(9) 22,5	(18) 45
1	(3) 7,5	(6) 15
2	(5) 12,5	(8) 20
3	(7) 17,5	(2) 5
4	(3) 7,5	(4) 10
5	(6) 15	(1) 2,5
6	(5) 12,5	(1) 2,5
7	(2) 5	(0) 0

Nota: (n): número absoluto; %: número relativo.

Uma das características da SOP é o HA clínico e bioquímico e irregularidades menstruais, sendo provavelmente a causa mais comum de hirsutismo e infertilidade (YARAK et al., 2005). Na tabela 10 visualiza-se que o grupo das obesas com SOP mencionou apresentar excesso de pêlos com proporção elevada dentre os diversos números de locais já no grupo das obesas controle, observa-se um predomínio do número de locais relatados entre 0, 1 e 2.

Esses dados sobre a presença de hirsutismo ou excesso de pêlos também podem ser observados através do estudo de Souter e cols., que observaram que 55% das mulheres com SOP apresentavam uma síndrome de excesso de androgênio com o referido aumento de pêlos. Das pacientes com irregularidade menstrual 65% apresentaram desordem de excesso androgênico em detrimento de 22% nas que apresentaram ciclos menstruais regulares. Fortalecendo os dados referentes ao hirsutismo consideravelmente prevalente nas pacientes do grupo da SOP. Através deste estudo verifica-se que o aumento de pêlos não sofreu influencia da obesidade, mas sim da SOP (SOUTER et al., 2004).

Tabela 11 – Distribuição das variáveis categóricas dos parâmetros bioquímicos nas pacientes obesas com SOP e obesas controle.

VARIÁVEL	GRUPOS OBESAS	Média	DP	IC 95%		T-test
				INF	SUP	
Glicemia de Jejum (mg/dL)	SOP	80,93	33,39	-	10,72	0,940
	CONTROLES	81,35	11,78	11,57		
Colesterol Total (mg/dL)	SOP	163,45	37,99	-	10,20	0,485
	CONTROLES	169,00	32,55	21,30		
HDL (mg/dL)	SOP	36,90	11,57	-	-2,65	0,003*
	CONTROLES	44,60	11,07	12,74		
LDL (mg/dL)	SOP	98,78	35,41	-	13,32	0,860
	CONTROLES	100,08	30,09	15,92		
Triglicerídeos (mg/dL)	SOP	147,83	76,49	-3,23	57,33	0,080
	CONTROLES	120,78	58,34			
Uréia (mg/dL)	SOP	25,48	11,48	-4,57	5,07	0,918
	CONTROLES	25,23	10,12			
Creatinina (mg/dL)	SOP	0,75	0,15	-0,21	-0,024	0,015*
	CONTROLES	0,87	0,26			
AST (U/L)	SOP	22,73	10,56	-1,73	5,98	0,276
	CONTROLES	20,60	6,21			
ALT (U/L)	SOP	29,28	21,73	3,17	18,42	0,006*
	CONTROLES	18,48	10,71			

Nota: * Teste t de Student; $p < 0,05$ estatisticamente significativa;

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade;

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase;

DP: desvio padrão; Média: média da concentração sérica;

(mg/dL): miligramas por decilitro; (U/L): unidades por litro.

A Tabela 11 apresenta os resultados do Teste T realizado para mensurar a diferença de médias dos parâmetros bioquímicos das pacientes obesas com SOP e obesas controle. Ao nível de significância $\alpha=5\%$, temos evidências de que a média das concentrações séricas de Creatinina (mg/dL), de ALT (U/L) e de HDL (mg/dL) em obesas com SOP difere da média nas obesas controle. Para os demais parâmetros não houve diferença significativa entre os dois grupos (obesas com SOP e obesas controle).

Em se tratando da análise bioquímica das concentrações séricas obtidas das participantes, observamos que a média dos valores de ambos os grupos encontram-se dentro da faixa de normalidade, de acordo com os dados de referência mencionado no Apêndice B deste trabalho.

Após o teste de regressão logística binária, observou-se que apenas HDL e Creatinina anormais apresentaram relação estatisticamente significativa com a SOP, com destaque para a razão de chance da participante possuir creatinina anormal e SOP de 41,62.

Tabela 12 - Modelo final explicativo da análise de regressão logística binária para a presença de SOP na associação das variáveis contínuas.

Variável	Referência de ANORMALIDADE	OR Ajustada	IC 95%		Valor P
			SUP	INF	
HDL (mg/dL)	< 40	1,430	2,993	3,096	0,047*
Creatinina (mg/dL)	> 1,30	41,629	1,597	108,192	0,025*
ALT (U/L)	> 37	1,963	0,886	1,989	0,098

Nota: * $p < 0.05$ estatisticamente significativa;

Teste: Regressão Logística Binária; OR: *odds ratio* (razão de chances);

IC: intervalo de confiança; INF: limite inferior; SUP: limite superior.

Tabela 13 - Distribuição de frequências em números absolutos e relativos do perfil lipídico das pacientes obesas com SOP e obesas controle.

	Concentração sérica (mg/dL)	Categoria	Obesas com SOP (n) %	Obesas Controle (n) %
Colesterol total	< 200	Ótimo	(35) 87,5%	(33) 82,5%
	200 – 239	Limítrofe	(4) (10%)	(6) 15%
	≥ 240	Alto	(1) 2,5%	(1) 2,5%
LDL	< 100	Ótimo	(24) 60%	(18) 45%
	100 – 129	Desejável	(10) 25%	(16) 40%
	130 – 159	Limítrofe	(5) 12,5%	(5) 12,5%
	160 – 189	Alto	(0) 0%	(1) 2,5%
	≥ 190	Muito alto	(1) 2,5%	(0) 0%
HDL	< 40	Indesejável	(28) 70%	(15) 37,5%
	40 – 60	Limítrofe	(10) 25%	(23) 57,5%
	> 60	Desejável	(2) 5%	(3) 7,5%
Triglicerídeos	< 150	Ótimo	(26) 65%	(32) 80%
	150 – 200	Limítrofe	(5) 12,5%	(4) 10%
	201 – 499	Alto	(9) 22,5%	(4) 10%
	≥ 500	Muito alto	(0) 0%	(0) 0%

Nota: (n): número absoluto; %: número relativo;

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; (mg/dL): miligrama por decilitro.

O estudo das dislipidemias tem motivado diversos pesquisadores há algum tempo, pois os lipídios têm importante papel em vários processos metabólicos do ser humano, tais como: formação e manutenção de membranas celulares, síntese de hormônios esteróides e de vitamina D, liberação e armazenamento de energia e ainda são capazes de possibilitar a veiculação de ésteres de colesterol e de TG no interior das lipoproteínas, que são utilizadas para transportar lipídios (ácidos graxos, colesterol, TG e fosfolipídios) no plasma. Dentre as repercussões clínicas das dislipidemias destacam-se as do sistema cardiovascular, que apresentam alta morbimortalidade no nosso meio (SANTOS, 2013).

Quanto aos níveis séricos de colesterol total e LDL constatou-se que em ambos os grupos a maioria das participantes encontra-se dentro da faixa de resultados considerada ótima, com níveis de < 200 mg/dL para colesterol total e < 100 mg/dL para LDL, conforme tabela 13. No entanto na análise do HDL, o grupo das obesas com SOP apresentou resultados decadentes, com 70% das participantes possuindo concentração sérica no perfil considerado indesejável (< 40 mg/dL). Já ao avaliar perfil dos triglicerídeos, observou-se que a maioria das participantes em ambos os grupos possuem resultados dentro da faixa considerada ótima, porém dentre as participantes com perfil de triglicerídeos considerado alto (201-499 mg/dL), observou-se uma maior frequência nas pacientes obesas com SOP.

A dislipidemia, geralmente encontrada em pacientes com SOP, pode apresentar vários padrões, como a diminuição do HDL, aumento dos valores de LDL, CT e TG. Essas alterações podem estar relacionadas com os efeitos da resistência à insulina e hiperandrogenismo, combinados com fatores ambientais como dietas e prática de atividade física (WILD et al., 2010).

A SOP não esteve associada às elevadas de colesterol total e triglicerídeos nos nossos achados, sendo a média dos resultados das concentrações séricas das pacientes dentro da normalidade. Uma das possíveis explicações é o fato das pacientes encontrarem-se na faixa etária de 20 a 30 anos, associada à presença do hiperestrogenismo característico das pacientes com SOP, às custas da conversão periférica. Sabe-se que os estrogênios são responsáveis por um efeito cardioprotetor em decorrência de sua ação no metabolismo lipídico, elevando os níveis de HDL e diminuindo os de colesterol total e TG. Nas mulheres obesas controle, possivelmente a ausência do efeito benéfico do hiperestrogenismo possibilitou, na nossa casuística, o surgimento mais precoce de alterações no perfil lipídico.

A análise do perfil lipídico deste trabalho corrobora com estudos de Meiorow et al., que encontraram uma diminuição do HDL e aumento dos TG em pacientes com SOP (MEIROW et al., 1996). Sabe-se que a obesidade central está associada à resistência à insulina, ao

hiperandrogenismo (CHAPMAN; SPOSITO, 2008) e às anormalidades das lipoproteínas séricas, com a queda dos níveis plasmáticos de HDL e conseqüentemente perda de seu efeito cardioprotetor. Graf e cols., atribuem à subfração HDL a função de importante marcador para DCV, e Conway e cols., demonstraram que tal subfração encontra-se diminuída nas pacientes portadoras de SOP, tanto entre as obesas como entre as não obesas. Alterações do perfil lipídico na SOP também podem estar associadas a outras diferentes interações metabólicas além da obesidade e do hiperandrogenismo, como a hiperinsulinemia, porém possuem grande importância no prognóstico da patologia (GRAF et al., 1990; CONWAY et al., 1992).

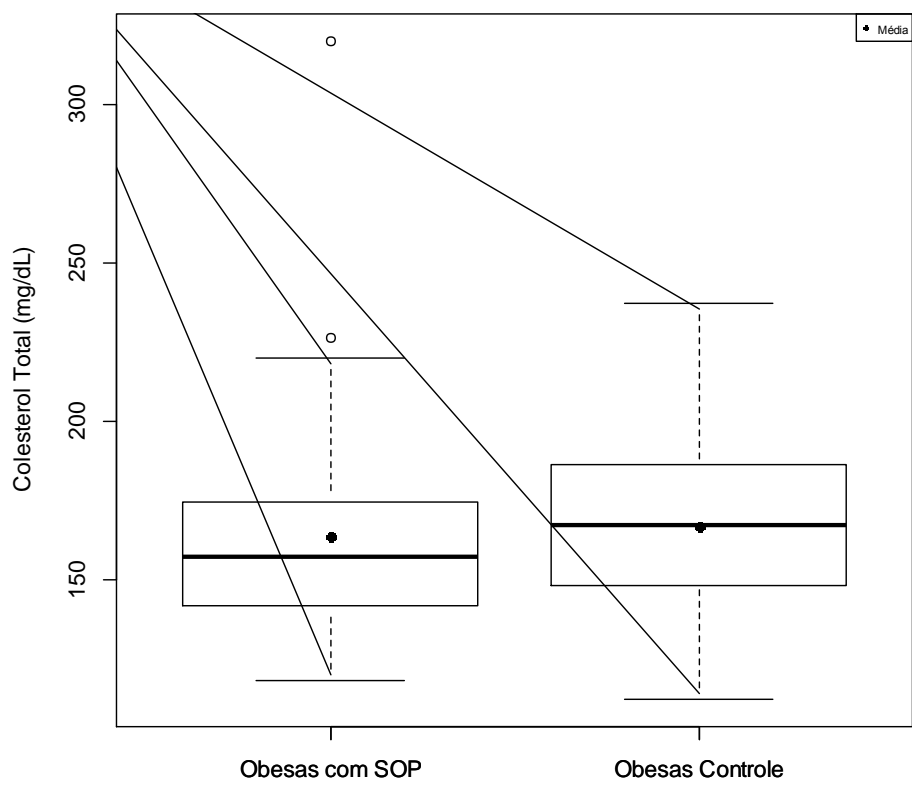


Figura 7 - Box plot da concentração sérica de colesterol total (mg/dL) em obesas com SOP e obesas controle.

Analisando a figura 7, podemos observar que os dois grupos se comportam de maneira semelhante, porém, o grupo das obesas controle apresenta maior dispersão e mediana das concentrações séricas de colesterol total em relação ao grupo das obesas com SOP. Uma das razões pelas quais a dispersão dos valores de colesterolemia está mais elevada nas obesas controle pode estar relacionada ao perfil das participantes estudadas, pois no grupo das obesas com SOP foram selecionadas participantes que procuraram o serviço de ginecologia do local sede do nosso estudo. E devido à dificuldade de encontrar pacientes obesas com ausência de SOP no mesmo local, foram selecionadas pacientes aleatoriamente e as convidamos para se submeterem aos procedimentos clínicos e laboratoriais, referidos na metodologia. Isto significa que dentre as mulheres com SOP, algumas já estavam sob monitoramento para controle da doença e poderiam estar em fase de tratamento farmacológico, intervenção nutricional e isso gerar tendência a resultados de concentrações sérias mais favoráveis para a normalidade dentro deste grupo, em detrimento das obesas controle.

Analisando a figura 8 podemos observar que o grupo de obesas com SOP apresenta menor dispersão, média e mediana, que o grupo das obesas controle, ou seja, em média a concentração sérica de HDL (mg/dL) em obesas com SOP é menor que o de obesas controle. Diferenças nas concentrações séricas de HDL entre os grupos foram significantes neste estudo.

Estudos apontam que a aumentada prevalência de dislipidemia está associada ao risco de desenvolvimento de DM nas mulheres com SOP, especialmente com valores mais elevados de triglicerídeos e inferiores de HDL-colesterol (CARMINA et al., 2006).

Em um trabalho envolvendo mulheres portadoras de SOP, Martins e cols. constataram alterações nos lipídeos séricos: redução nos valores de HDL e elevação nos TG em mulheres com SOP e RI, mas não no colesterol total e LDL. Sabe-se que a RI não está tipicamente associada à elevação nos níveis de LDL, e sim a uma combinação da elevação dos triglicerídeos associada à redução nas concentrações de HDL. Esta explicação poderia ser uma justificativa para o perfil lipídico encontrado no nosso trabalho, porém não foram avaliados parâmetros para a RI nas participantes (MARTINS et al., 2009).

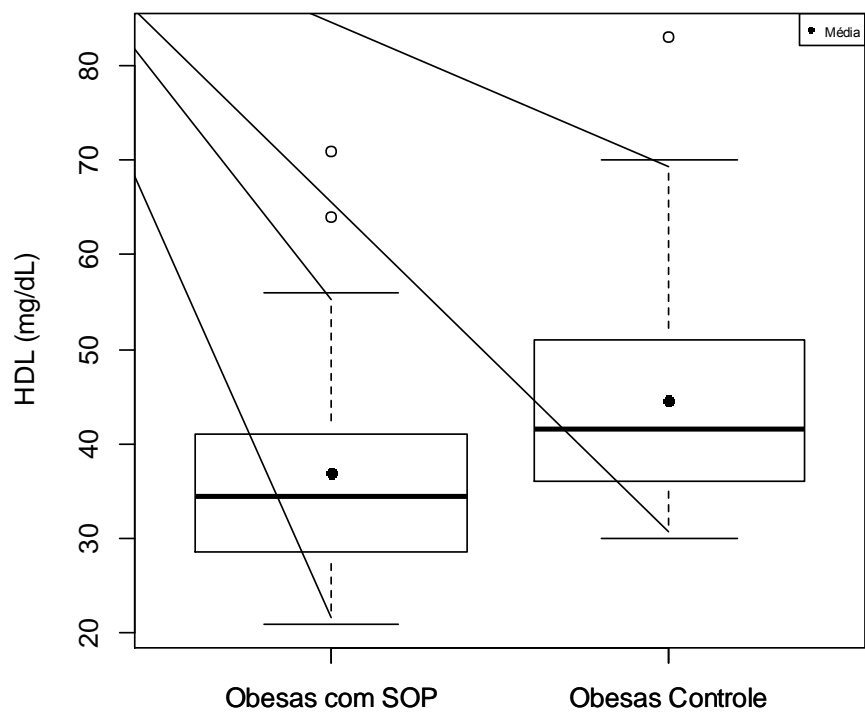


Figura 8 - Box plot da concentração sérica de HDL (mg/dL) em obesas com SOP e obesas controle.

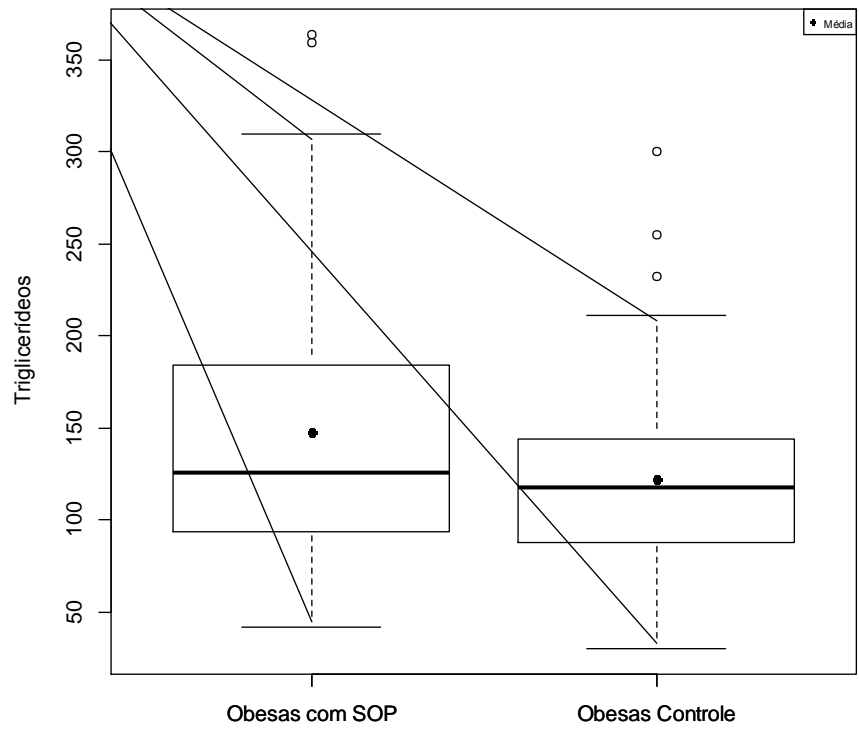


Figura 9 - Box plot da concentração sérica de triglicerídios (mg/dL) em obesas com SOP e obesas controle.

Através da figura 9, podemos observar que o grupo das obesas com SOP apresenta maior dispersão e média em relação ao grupo de obesas controle, no entanto, a média das concentrações séricas de triglicérides nos dois grupos apresenta resultados aproximados e a elevada dispersão observada no grupo das obesas com SOP está relacionada a elevados índices de trigliceridemia em um reduzido número de participantes, ocasionando aumento na média dos resultados dentro do grupo. Penaforte e cols. confirmam estes resultados em um estudo em que pacientes obesas com SOP apresentaram média dos níveis de triglicérides (156, 2 mg/ dL) *versus* (100 mg/ dL) no grupo controle (PENAFORTE et al., 2010).

Através da figura 10 a seguir, podemos observar que o grupo de obesas com SOP apresenta maior dispersão, média e mediana que o grupo das obesas controle, ou seja, em média o nível de ALT (U/L) em obesas com SOP é maior que o de obesas controle. Embora a média dos resultados dentro da normalidade, vale ressaltar que no grupo das obesas com SOP houve um resultado de uma participante (134 U/L) acima da média dos resultados obtidos no restante do grupo, isso reforça esta dispersão elevada nas obesas com SOP.

Uma provável justificativa do aumento da dispersão do ALT observado em obesas com SOP pode ser devido aos ácidos graxos livres em excesso provenientes da lipólise/ hidrólise de acilglicéris em adipócitos que podem se acumular na veia porta- hepática e isto pode induzir uma disfunção hepática em algumas pacientes (KABIR et al., 2005).

Corroborando com resultados deste trabalho, e também relacionando o aumento de ALT com a obesidade, um estudo realizado com avaliação de prontuários de 353 mulheres obesas no Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, observou-se aumento do ALT em 27% das participantes e houve correlação elevada com os fatores de risco cardiovascular e com comorbidades relacionadas à SM, definida pelos critérios da *World Health Organization* (ARAUJO; LIMA; DALTRO, 2005).

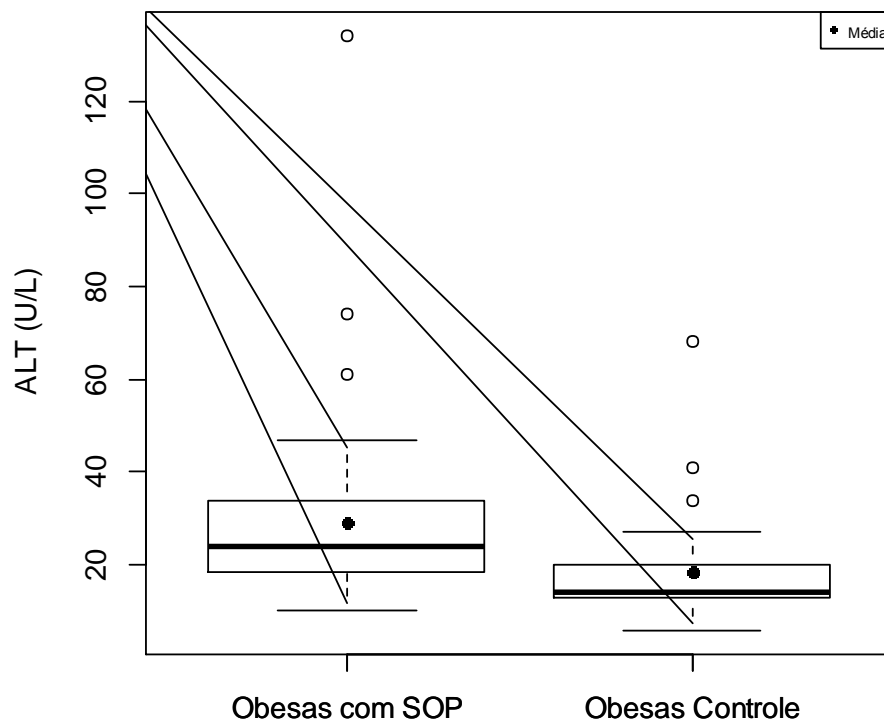


Figura 10 - Box plot da concentração sérica de ALT (U/L) em obesas com SOP e obesas controle.

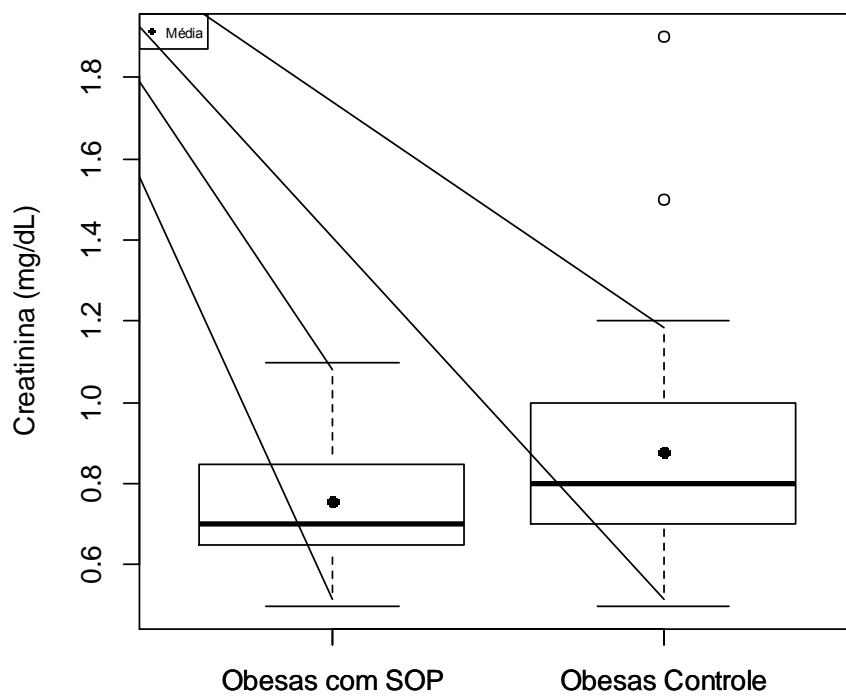


Figura 11 - Box plot da concentração sérica de Creatinina (mg/dL) em obesas com SOP e obesas controle.

Analisando a figura 11 podemos observar que o grupo de obesas com SOP apresenta menor dispersão, média e mediana, que o grupo de obesas controle, ou seja, em média o nível de creatinina (mg/dL) em obesas com SOP é menor que o de obesas controle.

O valor aumentado da média da concentração sérica de creatinina no grupo das obesas controle pode ser relacionado com o fato de um grande quantitativo de participantes deste grupo ter relatado, através de questionário aplicado, fazer uso de algum medicamento no período da coleta de material biológico (n= 22; 55%) e nas obesas com SOP (n= 12; 30%). Dentre os medicamentos citados em ambos os grupos como terapia farmacológica, predominou-se: atenolol, captopril, hidroclorotiazida, metformina, sibutramina e sinvastatina.

A administração de fármacos como captopril, enalapril e metformina merecem atenção especial pois podem alterar a função renal, devido à sua eliminação preferencialmente por via renal (FERREIRA BC et al., 2009). Hipolipemiantes das classes vastatinas e fibratos têm sido relatados como fármacos que podem elevar os níveis séricos de creatinina (FORTI; DIAMENT, 2008).

Houve relato de doença renal em (n= 3; 7,5%) das pacientes controle e (n= 2; 5%) das pacientes com SOP. Não foi encontrada influência da SOP no aumento dos níveis séricos de creatinina, mas a presença de maior quantitativo de participantes com doença renal e uso de medicamento no grupo das obesas controle podem ter influenciado nos resultados, sendo a dosagem de creatinina sérica, biomarcador de escolha quase universal para taxa de filtração glomerular (DALTON, 2011).

Na análise da concentração sérica da glicemia de jejum, não foi observado nenhum caso de hiperglicemia na amostra estudada, de acordo com os parâmetros referencias ilustrados no apêndice B deste trabalho. Não houve diferença estatística significativa entre as médias das concentrações e verificou-se elevação na média das concentrações no grupo controle (81,4 mg/dL) quando comparado com o grupo obesas com SOP (80,9 mg/dL).

O aumento de níveis glicêmicos em pacientes obesos pode ser explicado pelo fato de o tecido adiposo induzir mecanismos de secreção de substâncias que interferem no metabolismo dos carboidratos e lipídios, como resistina, IL-6 e TNF- α , que também podem estar relacionados à síndrome metabólica (KUBA, et al., 2006).

Neste estudo a SOP não demonstrou influência na média dos níveis glicêmicos do grupo estudado. Este resultado sugere uma limitação, pois estudos afirmam que é necessário realizar o TTGO juntamente com a glicemia de jejum para analisar parâmetros relacionados à intolerância a glicose (IG) ou DM. A glicemia de jejum subdiagnostica um número significativo de pacientes com SOP com anormalidades do metabolismo da glicose, demonstrando que pacientes com SOP,

IG ou DM podem apresentar glicemia normal. Palmert et al., ao comparar a TTGO com a glicemia de jejum, verificou que o diagnóstico de DM2 pelo TTGO foi superior à glicemia de jejum, pois o TTGO identificou 11 pacientes com DM2 as quais não foram diagnosticadas pela glicemia de jejum. Isto confirma que os níveis de glicemia plasmática de jejum são pobres preditores em avaliar DM2 em pacientes com SOP. O TTGO propicia que as anormalidades do metabolismo da glicose possam ser diagnosticadas precocemente e deve ser realizado, rotineiramente, em todas as mulheres com SOP (PALMERT et al., 2002).

Diferente destes resultados, um estudo realizado por Costa e cols. afirmou que a coexistência da SOP com obesidade exerce um efeito sinérgico e deletério sobre o metabolismo da glicose. Com o objetivo de avaliar o perfil metabólico de 46 mulheres portadoras de SOP, verificou-se que a média da concentração sérica da glicemia de jejum foi mais elevada no grupo das portadoras de SOP (87,3 mg/dL) quando comparado com o grupo controle (86 mg/dL), porém sem diferença estatística significativa (COSTA LOBF et al., 2007).

Tabela 14 – Análise do perfil antropométrico em variáveis contínuas.

VARIÁVEL	GRUPOS OBESAS	Média	DP	IC 95%		Teste t
				INF	SUP	
Peso (kg)	SOP	88,73	10,57	- 4,70	5,30	0,905
	CONTROLES	88,43	11,87			
Altura (m)	SOP	1,59	0,06	- 0,026	0,027	0,956
	CONTROLES	1,59	0,05			
IMC (kg/ m ²)	SOP	34,86	3,20	-1,74	1,77	0,958
	CONTROLES	34,85	4,57			
Relação Cintura/Quadril	SOP	0,86	0,06	-0,003	0,048	0,086
	CONTROLES	0,84	0,04			
% de Gordura	SOP	46,21	2,31	-1,80	0,79	0,441
	CONTROLES	46,72	3,40			

Nota: * Teste t de Student. Valores significantes com $\alpha= 0,05$; DP: desvio padrão;

IMC: índice de massa corpórea; (kg): quilograma; (m): metros;

(kg/m²): quilogramas por metro quadrado; (%): percentual.

Em se tratando dos dados antropométricos, vale ressaltar que o presente trabalho possui como um dos fatores de inclusão mulheres obesas com IMC igual ou acima de 30, sendo tais resultados aumentados já esperados para este trabalho, devido ao perfil dos grupos abordados formados por obesas com SOP e obesas controle, e os valores mostraram diferenças pouco significativas entre os grupos, conforme dados da tabela 14.

Observou-se a média da relação cintura-quadril mais elevada no grupo das obesas com SOP, confirmando estudos que afirmam que as mulheres com SOP são mais propensas a ter obesidade abdominal em comparação com os correspondentes controles, ou seja, mulheres que não apresentam SOP (LORD et al., 2006).

A maior adiposidade abdominal ou visceral é associada com maior resistência a insulina, o que poderia agravar as anormalidades reprodutivas e metabólicas da SOP. Sabe-se que a obesidade está associada com a SOP, mas o seu papel causal nesta condição ainda precisa ser determinado. Alguns estudos relatam a associação entre IMC com irregularidade menstrual. Outros estudos controlados e randomizados foram realizados sobre intervenção de diferentes estilos de vida, mas estes sugerem substancialmente benefícios metabólicos e reprodutivos. (MORAN et al., 2010).

Um estudo no Reino Unido registrou uma maior prevalência de obesidade abdominal, em 83% das mulheres com SOP e apresentaram circunferência da cintura acima de 88 cm (LORD et al., 2006). Estudos realizados nos Estados Unidos e Itália relataram que cerca de 65% das mulheres com SOP têm obesidade abdominal, com circunferência da cintura aumentada no percentil de 75% , ou possuem relação cintura/quadril maior que 0,8 (COVIELLO et al., 2006; PASQUALI et al., 1994) corroborando com os dados encontrados no presente trabalho, como demonstrado na Tabela 14. Na China, um estudo observou que 31% das mulheres com SOP possuem obesidade abdominal, conforme determinado por ter uma razão cintura/ quadril igual ou superior a 0,8 (ZHAO et al., 2010).

Tabela 15 - Percentuais dos testes alérgicos segundo as variáveis categóricas.

VARIÁVEL	CATEGORIA	OBESAS COM SOP		OBESAS CONTROLES		Valor p	OR	IC 95%	
		(n)	%	(n)	%			INF	SUP
IgE Total (UI/mL)	> 160	(28)	66,67	(14)	33,33	0,002*	4,330	1,696	11,069
	< 160	(12)	31,58	(26)	68,42				
IgE Esp. para <i>D.pteronyssinus</i> (KU/L)	> 3,50	(12)	75,00	(4)	25,00	0,025*	3,870	1,120	13,250
	< 3,50	(28)	43,75	(36)	56,25				
IgE Esp. para <i>Blomia tropicalis</i> (KU/L)	> 3,50	(11)	61,11	(7)	38,89	0,284	1,780	0,613	5,218
	< 3,50	(29)	46,77	(33)	53,23				
IgE Esp. para <i>D. farinae</i> (KU/L)	> 3,50	(12)	63,16	(7)	36,84	0,189	2,020	0,700	5,829
	< 3,50	(28)	45,90	(33)	54,10				
IgE Esp. para <i>D. microceras</i> (KU/L)	> 3,50	(11)	64,70	(6)	35,30	0,172	2,149	0,707	6,530
	< 3,50	(29)	46,03	(34)	53,97				

Nota: * $p < 0.05$ estatisticamente significante; Teste: Qui – Quadrado; (n): número absoluto;

%: número relativo; OR: *odds ratio* (razão de chances); IC: intervalo de confiança;

INF: limite inferior; SUP: limite superior;

D. pteronyssinus: *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farinae*: *Dermatophagoides farinae*;

D. microceras: *Dermatophagoides microceras*; (UI/mL): unidade internacional por mililitro;

(KU/L): kilo unidades por litro.

Ao serem analisados os marcadores alérgicos relacionados à atopias de vias aéreas superiores de acordo com o teste estatístico Qui-Quadrado, as pacientes do grupo obesas SOP tiveram respectivamente (4,33 e 3,87) mais chances de apresentarem valores de IgE Total e IgE Específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* acima dos valores de referência, do que as pacientes do grupo obesas controle, com valores estatisticamente relevantes conforme a tabela 15. Para os demais alérgenos não foram encontradas relações estatisticamente significantes, mas foi observado que as *odds ratio* foram de 1,78; 2,02 e 2,14 para os alérgenos *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides microceras*, respectivamente, sendo uma razão de chances de ocorrer > 1 , ou seja, existe alguma probabilidade de acontecer a relação na amostra, o que reforçam os nossos indícios sobre a associação dos casos de IgE Total elevados como resultado de sensibilização alérgica, observada pela predominância dos casos de IgEs específicas anormais no grupo das obesas com SOP.

Tabela 16 - Modelo final explicativo da análise de regressão logística para a presença de SOP.

Variável	Referência	OR ajustada	IC 95%		Valor P
			SUP	INF	
IgE Total (UI/mL)	> 160	5,054	1,736	14,715	0,003*
IgE Esp. para <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (KU/L)	> 3,50	12,476	1,044	149,020	0,046*
IgE Esp. para <i>Blomia tropicalis</i> (KU/L)	> 3,50	0,773	0,049	12,139	0,854
IgE Esp. para <i>Dermatophagoides farinae</i> (KU/L)	> 3,50	0,908	0,009	90,481	0,967
IgE Esp. para <i>Dermatophagoides microceras</i> (KU/L)	> 3,50	0,180	0,004	7,883	0,374

Nota: * p< 0.05 estatisticamente significante; Teste: Regressão Logística Binária; OR: *odds ratio* (razão de chances); IC: intervalo de confiança; INF: limite inferior; SUP: limite superior; (UI/mL): unidade internacional por mililitro; (KU/L): kilo unidades por litro; IgE Esp.: IgE Específica.

A Tabela 16 apresenta os resultados expressos sob a forma de razão de chances ajustadas sobre a associação das variáveis do estudo e a presença de SOP. No modelo explicativo final realizado mediante regressão logística binária ajustada pelos testes alérgicos, a presença de SOP nas pesquisadas esta associada à presença de IgE Total e a IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* elevadas, que são os principais fatores de risco associados.

Ao associarmos os testes alérgicos com os grupos pesquisados, as pacientes com SOP tiveram, respectivamente (5,05 e 12,47) mais chances de apresentarem IgE Total e IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* elevadas e com resultados estatisticamente significantes. Para as demais variáveis não foram encontradas valores significativos na associação.

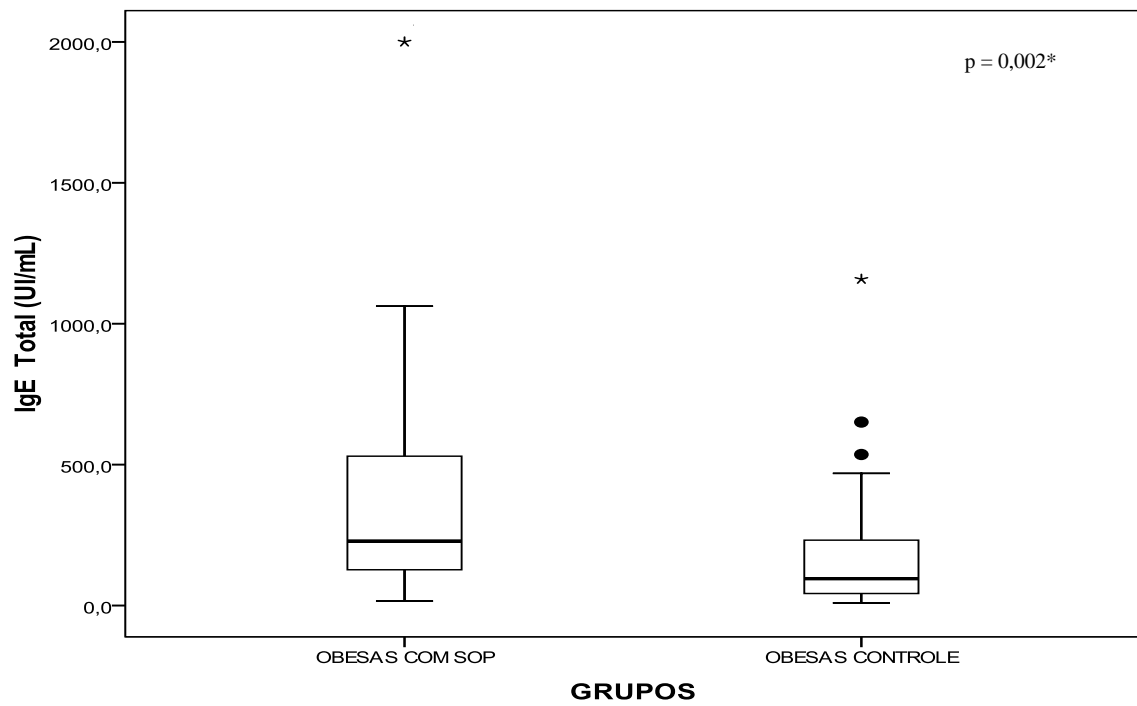


Figura 12 - Box plot da concentração sérica de IgE Total (UI/mL) em obesas com SOP e obesas controle.

Analisando a figura 12, observamos que o grupo das obesas com SOP apresentou maior dispersão e média das concentrações séricas de IgE Total em relação ao grupo controle. Neste estudo a média da concentração sérica das obesas com SOP foi de 365,22 UI/mL \pm 377,88, sendo que 28 (70%) apresentaram valores de IgE anormais já no grupo das obesas controle, a média da concentração sérica encontrada foi de 185,74 UI/mL, sendo 14 (35%) com resultados elevados, possuindo relação estatisticamente significativa. Esta elevação da IgE total no grupos das obesas com SOP pode ser explicada devido às variações hormonais, irregularidade menstrual e resistência à insulina frequentemente observada neste grupo de pacientes. E os resultados de IgE Total estatisticamente relevantes encontrados no presente estudo fortalece os indícios desta relação entre processos alérgicos em mulheres obesas com SOP.

Pesquisas envolvendo hormônios sexuais e asma concluíram que mulheres que atingiram a menarca antes dos 12 anos de idade têm um risco de desenvolver asma após a puberdade em comparação com aquelas que tiveram a menarca após os 12 anos (SALAM; WENTEN, GILLILAND, 2006).

Durante o ciclo menstrual, as repostas do teste cutâneo para alérgenos, a adenosina na hiperresponsividade das vias aéreas e o nível de óxido nítrico exalado variam de acordo com os níveis dos hormônios sexuais e estas repostas são suprimidas com o uso de contraceptivos orais (KALOGEROMITROS et al., 1995; MANDHANE et al., 2009; TAN; McFARLANE; LIPWORTH, 1997). A progesterona e o estrogênio, representantes dos hormônios sexuais femininos, aumentam a secreção de interleucina IL-4 e do nível de IgE total, respectivamente (MITCHELL; GERSHWIN, 2007; HAMANO et al., 1998; HOLT; BRITTEN; SEDGWICK, 1987). O risco de asma reduz 7% por ano na presença do uso de pílula contraceptiva em mulheres jovens e aumenta 2,29 vezes em mulheres pós-menopausa em uso de terapia hormonal. (JENKINS et al., 2006; BARR et al., 2004).

A resistência à insulina está associada com a obesidade e em casos de SOP. O diacilglicerol acumula-se no fígado e no músculo esquelético e desencadeia a ativação da proteína quinase C, com prejuízos subsequentes na sinalização da insulina. Por conseguinte, a insulina tem um efeito anti-inflamatório por inibição do fator nuclear κ B e induz células T regulatórias (Treg Fox P3), de modo que a insulina pode afetar a asma (SAMUEL; PETERSEN; SHULMAN, 2010; VEGA et al., 2010).

Em um estudo envolvendo sete instituições com cerca de 8000 mulheres em idade fértil, Svanes et al., observaram que a prevalência de irregularidade menstrual foi de 1,54 vezes maior em pacientes com asma e 1,29 vezes maior em pessoas com rinite alérgica, independente do uso de medicamentos antiasmáticos, e esta diferença foi semelhante nas sete instituições. Eles

sugeriram que a resistência à insulina pode se correlacionar com a asma e irregularidade menstrual (TAN; McFARLANE; LIPWORTH, 1997).

Níveis de IgE Total elevados também podem ser encontrados em outras afecções como Síndrome de Hiper IgE, aspergilose broncopulmonar, alguns estágios de infecção pelo HIV, nefrite intersticial por drogas e parasitoses intestinais (DOMBROWICZ; CAPRON, A; CAPRON, M, 2002). Por ser o Brasil um país endêmico em parasitoses, é aconselhável realizar pesquisa de parasitas intestinais para evitar fatores de confundimento ao se relacionar IgE Total com fenômenos alérgicos. Todavia, a parasitose intestinal não somente estimula a produção de IgE antiparasitária, mas também pode induzir a IgE policlonal, havendo como resultado altos níveis de IgE sérica total (COOPER et al., 2003; COOPER et al., 2008). No presente estudo não foram realizados exames parasitológicos ou contagem de eosinófilos para uma possível associação das elevadas concentrações séricas de IgE com casos de geohelmintos nas participantes.

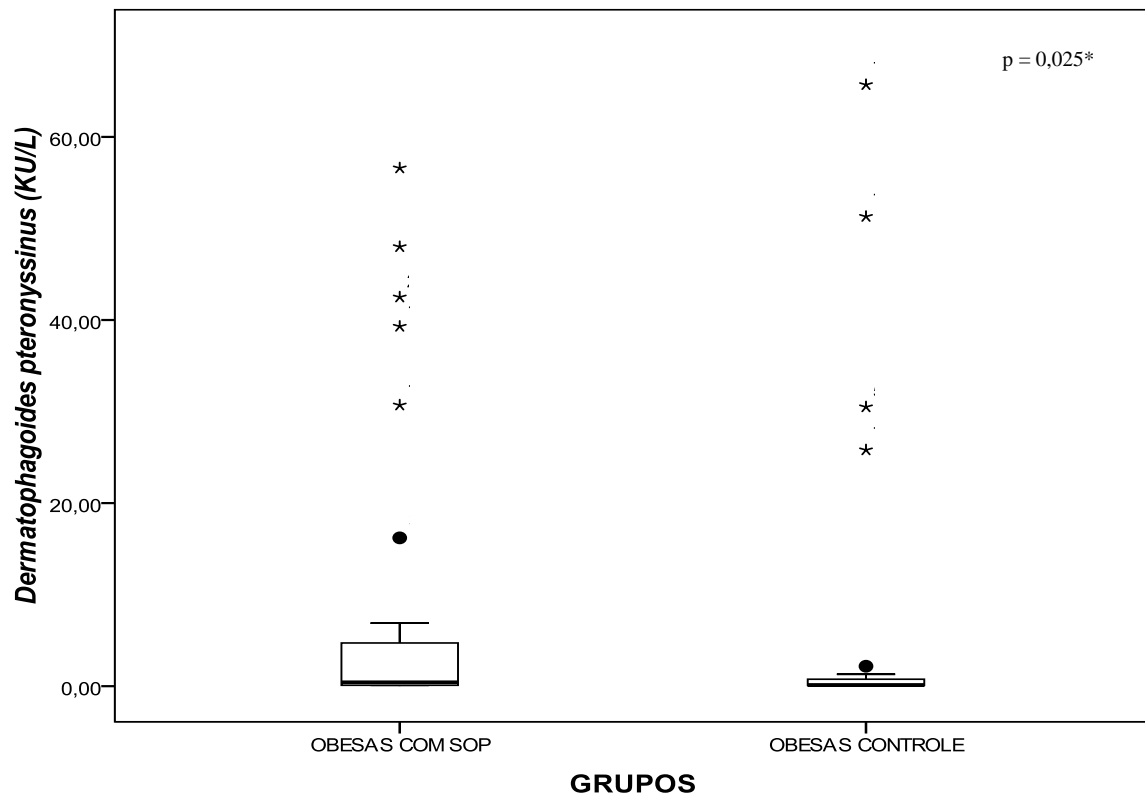


Figura 13 - Box plot da concentração sérica de IgE Específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* (KU/L) em obesas com SOP e obesas controle.

A figura 13 mostra a correlação estatisticamente significativa da IgE Específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* apresentada no grupo das obesas com SOP. Apresentando maior dispersão e média dos resultados em relação ao grupo controle. No grupo das obesas com SOP a média da concentração sérica apresentada foi de 6,83 KU/L e dentre estas, 12 (30%) apresentaram resultados de concentração sérica com acima da normalidade, já no grupo controle a média foi de 4,62 KU/L, com 4 (10%) participantes com resultados acima da normalidade.

O *Dermatophagoides pteronyssinus* parece ser a espécie mais frequente nas regiões costeiras ou de umidade mais elevada, como se constatou em estudos de prevalência de aeroalérgenos realizados em várias cidades do Brasil, os quais São Paulo, Curitiba, Fortaleza e Salvador apresentaram predominância deste alérgeno em domicílios (SOUZA, ROSARIO FILHO, 2012; MEDEIROS Jr et al., 2002; REGO et al., 2003).

Estudo nacional envolvendo crianças e adolescentes acompanhados em serviços especializados de alergia e avaliados através da determinação dos níveis séricos de IgE específica, com índices de positividade de 66,7% para *D. pteronyssinus*, 64,5% para *D. farinae*, de 55,2% para *Blomia tropicalis*, de 32,8% para barata e de 12% para gato (NASPITZ et al., 2004).

Em um trabalho realizado por Arruda e cols foi demonstrado em São Paulo, a predominância de *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, na poeira domiciliar das residências. A espécie *Dermatophagoides pteronyssinus* representou mais de 50% das espécies encontradas e a *Blomia tropicalis*, 5 a 26%. Outros ácaros foram identificados, como o *Euroglyphus maynei* e o *Cheyletus sp* em percentual inferior e não foi relatado o achado da espécie *Dermatophagoides farinae*, demonstrando ser a espécie *Dermatophagoides pteronyssinus* predominante neste estudo em relação a outras espécies de ácaros (ARRUDA et al., 1991).

Para os demais alérgenos estudados, embora não houve relação estatisticamente significativa, relevantes diferenças entre os grupos SOP e controle foram observadas e que merecem ser consideradas, pois são importantes para justificar a hipótese de que os casos de IgE Total sérica elevados podem estar relacionados a fenômenos de sensibilização a aeroalérgenos, através dos quais podem ser evidenciados pela maior concentração sérica de IgEs Específicas observadas no grupo das obesas com SOP em relação ao grupo controle, cujas médias das concentrações séricas encontradas foram: IgE Esp. para *D. pteronyssinus* (6,83 KU/L) no grupo obesas com SOP e (4,62 KU/L) no grupo controle; IgE Esp. para *Blomia tropicalis*: (5,91 KU/L) no grupo obesas com SOP e (4,57 KU/L) no grupo controle; IgE Esp. para *D. farinae*: (7,71

KU/L) no grupo obesas com SOP e (3,96 KU/L) no grupo controle e por último, IgE Esp, para *D. microceras*: (7,20 KU/L) no grupo obesas com SOP e (4,53 KU/L) no grupo controle.

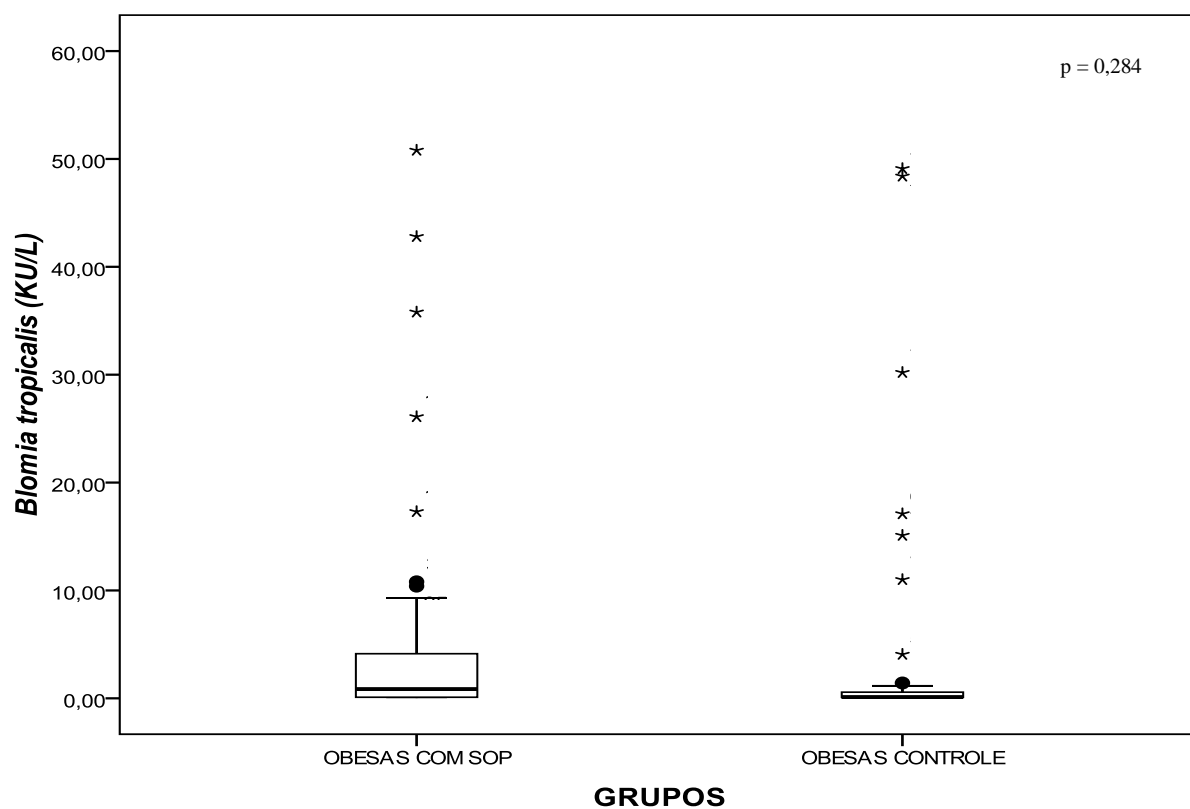


Figura 14 - Box plot da concentração sérica de IgE Específica para *Blomia tropicalis* (KU/L) em obesas com SOP e obesas controle.

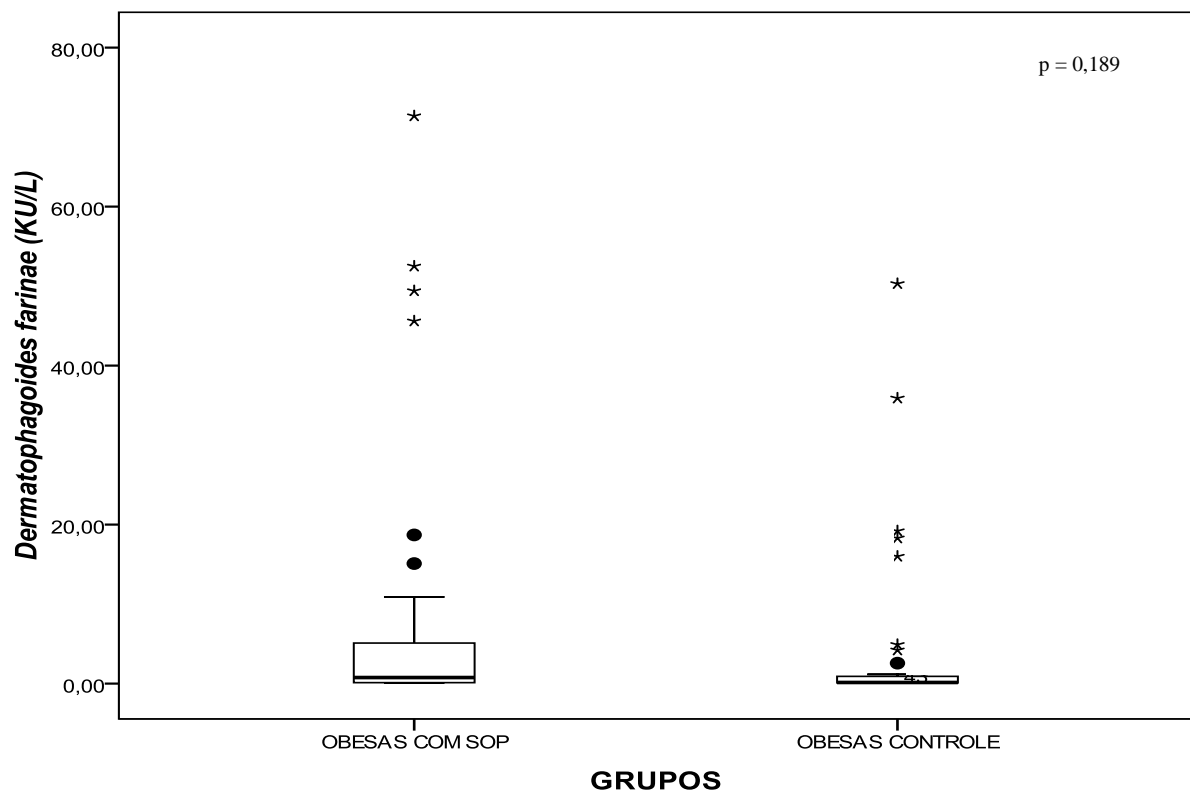


Figura 15 - Box plot da concentração sérica de IgE Específica para *Dermatophagoides farinae* (KU/L) em obesas com SOP e obesas controle.

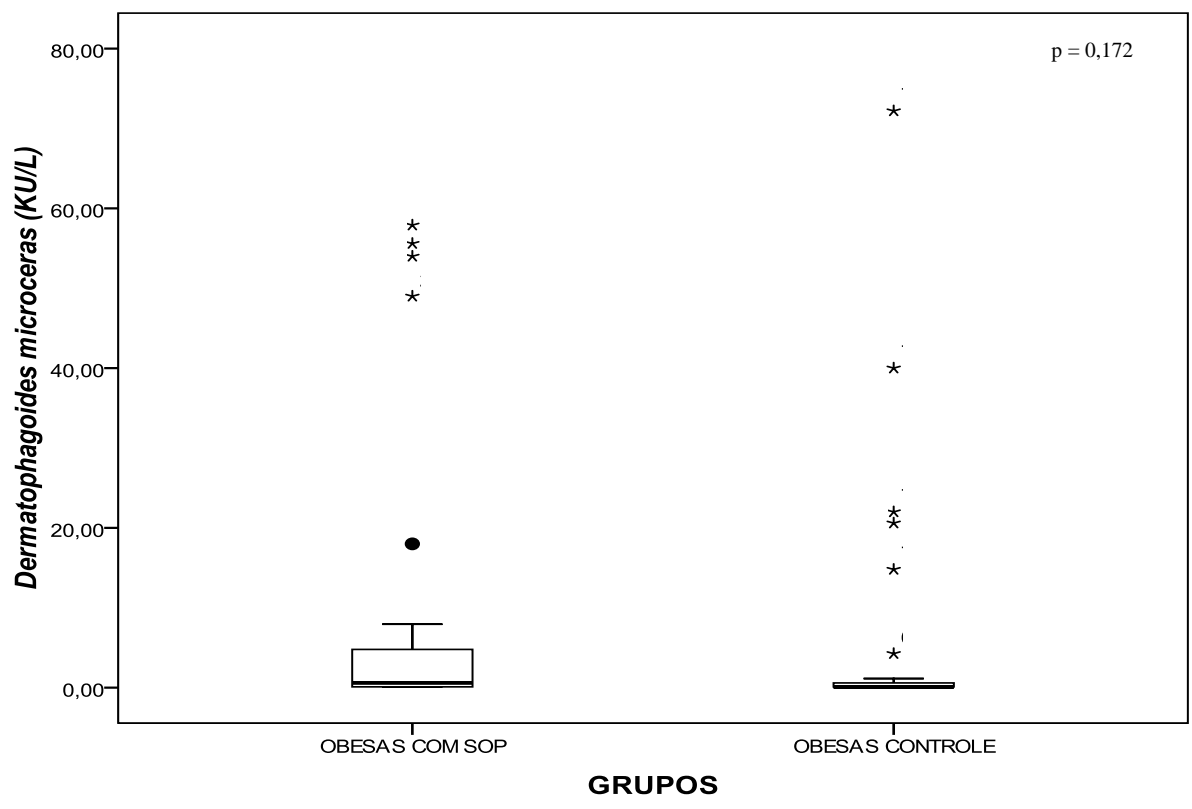


Figura 16 - Box plot da concentração sérica de IgE Específica para *Dermatophagoides microceras* (KU/L) em obesas com SOP e obesas controle.

5. CONCLUSÕES

Dentre as participantes, a maior frequência é de mulheres jovens neste estudo. Através do relato das obesas com SOP, alguns agravos à saúde, desde manifestações clínicas, metabólicas e endócrinas como obesidade, hirsutismo, acne, irregularidade menstrual, infertilidade e alterações biopsicossociais foram as maiores razões de busca ao atendimento médico-ginecológico.

A prática de atividade física foi pouco relatada em ambos os grupos. Foi verificado que a maior média da relação cintura-quadril estava presente nas obesas com SOP. Quanto ao etilismo constatou-se que no grupo SOP a maioria das participantes não consumia bebida alcoólica (52,5%) e no grupo controle o maior número de participantes consumia bebida alcoólica ao menos 1 vez por semana (50%). Quanto ao fumo, em ambos os grupos a maioria das participantes relataram não ter consumido.

Em relação ao perfil ginecológico das participantes, verificou-se que a maioria das pacientes com SOP (63,4%) não havia gerado filho, possuía ciclo menstrual irregular (65,9%) e dificuldade de engravidar (77,1%), diferente das pacientes do grupo controle, em que a maioria (64,1%) havia gerado filho, possuía ciclo menstrual entre 25-34 dias (69,4%) e não possuía dificuldade de engravidar (71,1%).

Quanto ao histórico familiar das participantes, ocorreram maiores relatos de hipertensão arterial, diabetes e obesidade, sendo todos mais frequentes no grupo controle.

No questionamento sobre doenças ou manifestações clínicas pré-existentes à coleta de material biológico, houve alto relato sobre dislipidemias, (45%) do total das participantes. Porém, após a análise dos parâmetros bioquímicos, verificou-se no perfil lipídico que as médias dos valores de colesterolemia e trigliceridemia obtidos estavam dentro da normalidade na maioria das participantes de ambos os grupos. Quanto à média da concentração sérica de HDL, foi constatada anormalidade no grupo SOP, com valores estatisticamente significantes. Nas demais concentrações séricas dos analitos bioquímicos mensurados, os valores estavam dentro da normalidade em ambos os grupos estudados e de acordo com os protocolos referenciais dos testes realizados. Não foi observado aumento da média da glicemia de jejum entre as concentrações séricas das participantes obesas com SOP. Verificou-se elevada média da concentração de creatinina sérica no grupo controle, com o relato de doença renal mais frequente neste grupo. Foi evidenciada elevação na média da concentração sérica de ALT nas obesas com SOP.

Quando quantificada a IgE Total nas participantes, observou-se predominância de casos com valores elevados no grupo das obesas com SOP, ou seja, em 28 (70%) das participantes,

cuja média da concentração sérica do grupo foi de 365,22 UI/mL, apresentando relação estatisticamente significativa.

Nas análises das IgEs Específicas entre os grupos, o alérgeno *Dermatophagoides pteronyssinus* apresentou maior dispersão e média dos resultados de sensibilização no grupo das obesas com SOP, cuja média da concentração sérica foi de 6,83 KU/L e dentre estas, 12 (30%) apresentaram resultados acima da normalidade, também estatisticamente significantes.

As pacientes do grupo obesas SOP tiveram, respectivamente, 4,33 e 3,87 mais chances de apresentarem IgE Total e IgE Específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* anormais do que o grupo controle.

Para os demais alérgenos estudados não foram encontradas relações estatisticamente significantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EHRMANN, D. A. Polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med** 2005; 352: 1223-36.

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 a unselected population. **J Clin Endocrinol Metab** 2004, Chevy Chase, v. 89, n.6, p. 2745-2749.

AZZIZ, R; MARIN, C; HOQ, L; BADAMGARAV, E; SONG, P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90: 4650-8.

ESCOBAR-MORREALE, H. F; LUQUE-RAMÍREZ, M; SAN MILLÁN, J. L. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. **Endocr Rev** 2005; 26: 251-82.

FERREIRA, J. A. S; FERNANDES, C. E; AZEVEDO, L. H; PEIXOTO, S. Síndrome da anovulação crônica hiperandrogênica e transtornos psíquicos, **Rev Psiq Clin** 2006, v. 33, n.3.

NORMANDO, A. P. C; WAJCHENBERG, B. L; HAYASHIDA, S; HALBE, H. W; MARCONDES, J. A. M. Avaliação da Utilidade do Estímulo Agudo das Gonadotrofinas e dos Esteróides Ovarianos com Análogo do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas no Diagnóstico Diferencial do Hiperandrogenismo Ovariano Funcional, **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2003, v. 47, n.1.

PINHEIRO, S. A.; CLAPAUCH, R. Importância da Dosagem da 17OH-Progesterona na Síndrome dos Ovários Policísticos, **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2001, v.45, n.4, 2001.

SILVA, R. C; PARDINI, D. P; KATER, C. E. Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina, **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2006, v.50, n.2.

FORD, E. S. The epidemiology of obesity and asthma. **J Allergy Clin Immunol** 2005; 115: 897-909.

DOKRAS, A; BOCHNER, M; HOLLINRAKE, E; MARKHAM, S; VANVOORHIS, B; JAGASIA, D. H. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. **Obstet Gynecol.** 2005; 106(1): 131-7.

WICKENHEISSER, J. K; NELSON, DEGRAVE, V. L; MCALLISTER, J. M. Dysregulation of cytochrome P450 17 α -hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90: 1720-7.

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

WEARING, S. C.; HENNING, E. M.; BYRNE, N. M.; STEELE, J. R.; HILLS, A. P. The biomechanics of restricted movement en adult obesity. **Obesity Reviews** 2006; v. 7, p. 13-24.

BRAY, G. A. Evaluation of obesity. **Postgraduate Medicine** 2003; v. 114, n. 6.

QIN, K; EHRMANN, D. A; COX, N; REFETOFF, S; ROSENFELD, R. L. Identification of a functional polymorphism of the human type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene associated with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91:270-6.

BREMER, A. A: Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. **Metab Syndr Relat Disord** 2010; 8: 375–394.

MARCONDES, J. A. M; BARCELLOS, C. R. G; ROCHA, M. P. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2011; 55 (1): 6-15.

WHO: World Health Organization. Obesity and overweight. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> Acesso em: 10 de nov. 2006.

BRAY, G. A. Epidemiology, risks and pathogenesis of obesity. **Meat Science** **2005**; v. 71, p. 2-7.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: **IBGE** **2010**, 130p.

FINUCANE, M. M; STEVENS, G. A; COWAN, M. J, et al., National, regional and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. **Lancet** **2011**; (377): 557-67.

GALE, S. M; CASTRACANE, V. D; MANTZOROS, C. S. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. **J Nutr** **2004**; 134: 295–8.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Excesso de peso atinge 38,8 milhões de brasileiros adultos. *In: Pesquisa de Orçamentos Familiares*, **2004**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias> Acesso em: 14 de maio 2007.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., **2002**.

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute - Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, **2000**, 80p.

COSTA, R. F; GUISELINI, M.; FISBERG, M. Correlação entre porcentagem de gordura e índice de massa corporal de freqüentadores de academia de ginástica. **Revista brasileira de Ciência e Movimento** **2007**; v. 15, n. 4, p, 39-46.

WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organization: Geneva, **2000**.

GUILLAUME, M; LAPIDUS, L; LAMBERT, A. Obesity and nutrition in children. The Belgian Luxembourg Child Study IV. **Eur J Clin Nutr** **1998**; 52: 323-8.).

GUEDES, D. P. Recursos antropométricos para análise da composição corporal. **Revista Brasileira de Educação Física Esportiva 2006**; v. 20, n. 5, p. 115-19, 2006.

KRAMER, H; TUTTLE, K. R; LEEHEY, D; LUKE, A; DURAZO-ARVIZU, R; SHOHAM, D; COOPER, R; BEDDHU, S. Obesity Management in Adults With CKD. **American Journal of Kidney Diseases 2009**; v. 53, n. 1, p. 151-165.

SICHIERI, R; FONSECA, V. M; LOPES, C. S. Como medir a confiabilidade de dobras cutâneas. **Revista Brasileira de Epidemiologia 1999**; v. 2, n. 1-2.

PASQUALI, R. Obesity, fat distribution and infertility. **Maturitas 2006**; 54(4): 363-71.

KUBA, V. M; CAVALIERI, P. M; CHRISTÔFORO, A. C; JÚNIOR, R. F; CAETANO, R; COELI, C.M; ATHAYDE, A. Resistência Insulínica e Perfil Metabólico em Pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos de Peso Normal e Sobrepeso/Obesidade, **Arq Bras Endocrinol Metabol 2006**; v. 50, n.6.

EHRMANN, D. A; LILJENQUIST, D. R; KASZA, K; AZZIZ, R; LEGRO, R. S; GHAZZI, M. N. Prevalence and Predictors of the Methabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome, **J Clin Endocrinol Metab 2006**; v. 91, n.1.

FILHO, F. F. R; MARIOSIA, L. S; FERREIRA, S. R. G; ZANELLA, M. T. Gordura Visceral e Síndrome Metabólica: Mais Que Uma Simples Associação, **Arq Bras Endocrinol Metabol 2006**; v. 50, n. 2.

KANDARAKIS, E. D; PAPAVALASSILIOU, A. G; KANDARAKIS, S. A; CHROUSOS, G. P. Pathophysiology and types of dislipidemia in PCOS, **Trends Endocrinol Metab 2007**; v. 18, n.7.

NELSON, S. M; FLEMING, R. Obesity and reproduction: impact and interventions. **Curr Opin Obstet Gynecol 2007**; 19(4): 384-9.

BUGGS, C; ROSENFELD, R: Polycystic ovary syndrome in adolescence. **Endocrinol Metab Clin North Am 2005**; 34: 677-705.

KUK, J. L; LEE, S; HEYMSFIELD, S. B; ROSS, R: Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. **Am J Clin Nutr** 2005; 81: 1330–1334

DICKER, A; RYDÉN, M; NÄSLUND, E; MUEHLEN, I. E; WIRÉN, M; LAFONTAN, M. et al: Effect of testosterone on lipolysis in human pre- adipocytes from different fat depots. **Diabetologia** 2004; 47: 420–428

ARNER, P: Effects of testosterone on fat cell lipolysis. Species differences and possible role in polycystic ovarian syndrome. **Biochimie** 2005; 87: 39–43.

KABIR, M; CATALANO, K. J; ANANTHNARAYAN, S; KIM, S. P; VAN CITTERS, G. W; DEA, M. K, et al: Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2005; 288: E454– E461.

BERGMAN, R. N; ADER, M: Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Trends Endocrinol Metab** 2000; 11: 351–356.

BLOUIN, K; VEILLEUX, A; LUU-THE, V; TCHERNOF, A : Androgen metabolism in adipose tissue: recent advances. **Mol Cell Endocrinol** 2009; 301: 97–103.

PASQUALI, R; PATTON, L; GAMBINERI, A: Obesity and infertility. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2007; 14(6): 482-7.

VILMANN, L. S; THISTED, E; BAKER, J. L; HOLM, J: Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. **Horm Res Paediatric** 2012; 78: 269-278.

CHANG, W; GOODARZI, M. O; WILLIAMS, H; MA-GOFFIN, DA, PALL, M, AZZIZ, R: Adipocytes from women with polycystic ovary syndrome demonstrate altered phosphorylation and activity of glycogen synthase kinase 3. **Fertil Steril** 2008; 90: 2291–2297.

HAMILTON, R. G; ADKINSON, N, F. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. **J Allergy Clin Immunol** 2003;111: 687-701.

GERALDES, L; TODO-BOM, A; LOUREIRO, C. Avaliação da inflamação das vias aéreas. Vias aéreas superiores e compartimento broncopulmonar. **Rev Port Pneumol** 2009; 15 (3): 443-460.

AGRAWAL, D. K.; SHAO, Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation. **Curr. Allergy Asthma Rep** 2010; 10: 39–48.

HOLLOWAY, J. W; YANG, I. A; HOLGATE, S.T. Genetics of allergic disease. **J Allergy Clin Immunol** 2010; 125: 81–94.

MASOLI, M; FABIAN, D; HOLT, S; BEASLEY, R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. **Allergy** 2004; 59: 469–478.

MURPHY, D. M; O'BYRNE, P. M. Recent advances in the pathophysiology of asthma. **Chest** 2010; 137: 1417–1426.

SCHATZ, M; CAMARGO JR, C, A. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. **Ann. Allergy Asthma Immunol** 2003; 91: 553–558.

CHEN, W; MEMPEL, M; SCHOBER, W; BEHRENDT, H; RING, J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. **Allergy** 2008; 63: 1418–1427.

CARROLL, K. N; GRIFFIN, M. R; GEBRETSADIK, T; SHINTANI, A; MITCHEL, E; HARTERT, T. V. Racial differences in asthma morbidity during pregnancy. **Obstet Gynecol** 2005; 106: 66–72.

JENKINS, M. A; DHARMAGE, S. C.; FLANDER, L. B; DOUGLASS, J. A; UGONI, A. M; CARLIN, J. B; SAWYER, S. M; GILES, G. G; HOPPER, J.L. Parity and decreased use of oral contraceptives as predictors of asthma in young women. **Clin Exp Allergy** 2006; 36: 609–613.

MELGERT, B. N; ORISS, T. B; QI, Z; DIXON-MCCARTHY, B; GEERLINGS, M; HYLKEMA, M. N; RAY, A. Macrophages: regulators of sex differences in asthma? **Am J Respir Cell Mol Biol** 2010; 42:595-603.

LOZA, M. J; FOSTER, S; BLEECKER, E. R; PETERS, S. P; PENN, R.B. Asthma and gender impact accumulation of T cell subtypes. **Respir Res** 2010; 11: 103.

CARD, J. W; CAREY, M. A; BRADBURYA, DEGRAFF, L. M; MORGAN, D. L; MOORMAN, M. P; FLAKE, G. P; ZELDIN, D. C. Gender differences in murine airway responsiveness and lipopolysaccharide-induced inflammation. **J Immunol** 2006; 177: 621- 630.

LEVY, H; RABY, B. A; LAKE, S; TANTISIRA, K. G; KWIATKOWSKI, D; LAZARUS, R; SILVERMAN, E. K; RICHTER, B; KLIMECKI, W. T; VERCELLI, D; MARTINEZ, F. D; WEISS, S. T. Association of defensin beta-1 gene polymorphisms with asthma. **J. Allergy Clin Immunol** 2005; 115: 252–258.

FAHY, J. V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma insights from clinical studies. **Proceedings of the American Thoracic Society** 2009; 6 (3): 256–259.

AGACHE, I; AKDIS, C; JUTEL, M; VIRCHOW, JUTEL, M; VIRCHOW, J. C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. **Allergy** 2012; 67 (7): 835-846.

BOGAERT, P; TOURNOY, K. G; NAESSENS, T; GROOTEN, J. Where asthma and hypersensitivity pneumonitis meet and differ: noneosinophilic severe asthma. **The American Journal of Pathology** 2009; 174(1): 3–13.

JOHANSSON, S. G. O; HOURIHANE, J. O. B; BOUSQUET, J; BRUIJNZEEL-KOOMEN, C; DREBORG, S; HAAHTELA, T; KOWALSKI, M. L; MYGIND, N; RING, J; VAN CAUWENBERGE, P; VAN HAGE-HAMSTEN, M; WÜTHRICH, B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. **Allergy** 2001; 56: 813-824.

BENJAMINI, E; LESKOWITZIS. Immunogens and antigens. In: *Immunology a short course*. New York: Alan R. Liss; 1998: 31-42.

SMITH, A. M; YAMAGUCHI, H; PLATTS-MILLS, T. A. E; FU, S. M. Prevalence of IgG anti Der p 2 antibodies in children from high and low antigen exposure groups: Relationship of IgG and subclass antibody responses exposure and allergic symptoms. **Clinical Immunology and Immunopathology** **1998**; 86: 102-109.

GALLI, S. J; LANTZ, C. S. Allergy. In: Paul, W. E. *Fundamental Immunology*. 4ed. Philadelphia: Lippincott- Raven; **1998**: 1127-1174.

CHAPAMAN, M. D; PLATTS-MILLS, T. A. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus*-antigen P1. **J Immunol** **1980**; 125: 587-592.

SOUZA, C. C. T; ROSARIO FILHO, N. A. Perfil de aeroalérgenos intradomiciliares comuns no Brasil: revisão dos últimos 20 anos. **Rev bras alerg imunopatol** **2012**; 35(2): 47-52.

HOOVER, G. E; PLATTS-MILLS, T. A. E. What the pulmonology needs to know about allergy. **Clin Chest Med** **1995**; 16: 603.

TAN, K. W; ONG, T. C; GAO, Y. F; TIONG, Y. S; WONG, K. N; CHEW, F. T; MOK, Y. K. NMR Structure and IgE Epitopes of *Blot 21*, a Major Dust Mite Allergen from *Blomia tropicalis*. **J Biol Chem** **2012**; 287: 33776-34785.

FOKKENS, W. J. Antigen-presenting cells in nasal allergy. **Allergy** **1999**; 54: 1130-1141.

OWNBY, D. R. Clinical significance of immunoglobulin E. In: Middleton E, Reed CE, editors. *Allergy: principles & practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; **1998**: 770-82.

ZUBERI, R. I; APGAR, J. R; CHEN, S. S; LIU, F. T. Role for IgE in airway secretions: IgE immune complexes are more potent inducers than antigen alone of airway inflammation in murine model. **Journal of Immunology** **2000**; 164 (5): 2667–2673.

DAHLIN, J. S; IVARSSON, M. A; HEYMAN, B; HALLGREN, J. IgE immune complexes stimulate an increase in lung mast cell progenitors in a mouse model of allergic airway inflammation. **PLoS ONE** **2011**; 6(5): Article ID e20261.

TURNER, H; KINET, J. P. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilonRI. **Nature** **1999**; 402: 24-30.

KALESNIKOFF, J; GALLI, S. J. New developments in mast cell biology. *Nature* 2008; 9: 1215-1223.

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H; PILLAI, S. *Cellular and molecular immunology*. 6 ed. Philadelphia, USA: Saunders, **2008**. 562p.

MARSHALL, J. S. Mast-cell responses to pathogens. **Nature Reviews Immunology** **2004**; 4:787-799.

KIM, J. S; O'GORMAN, M. R. G. Common *In Vitro* Tests for Allergy and Immunology. **Allergy Asthma Proc** **2004**; 25: 57-58.

BURROWS, B; MARTINEZ, F. D; HALONEN, M; BARBEE, R. A; CLINE, M. G. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. **N Engl J Med** **1989**; 320:271–277.

GRUNSTEIN, M. M; HAKONARSON, H; LEITER, J; et al. IL-13-dependent autocrine signaling mediates altered responsiveness of IgE-sensitized airway smooth muscle. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol** **2002**; 282(3): L520–L528.

XIA, Y. C; SCHULIGA, M; SHEPHERD, M; et al. Functional Expression of IgG-Fc Receptors in Human Airway Smooth Muscle Cells. **Am J Respir Cell Mol Biol** **2011**; 44: 665-672.

SUNYER, J; ANTO, J. M; SABRIA, J; et al. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. **J Allergy Clin Immunol** **1995**; 95: 699–706.

MILGROM, H; FICK, R. B. JR; SU, J. Q; et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. **N Engl J Med** **1999**; 341: 1966–1973.

JOHANSSON, S. G; NOPP, A; OMAN, H; et al. The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to 'total-IgE' predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair) treatment. **Allergy** **2009**; 64(10): 1472–1477.

HAMILTON, R.G; ADKINSON, N. F. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. **J Allergy Clin Immunol** **2004**; 114: 213-25.

PORTNOY, J. M; AMADO, M. Evidence-based allergy diagnostic tests. **Curr Allergy Asthma Reports** **2006**; 6: 455-61.

GARCIA, M. L; SANCHEZ, S. M; MARTINEZ, T. A. E; MORENO, J. M. L; SASTRE, V. H. Phadiatop™ compared to skin-prick test as a tool for diagnosing atopy in epidemiological studies in schoolchildren. **Pediatr Allergy Immunol** **2007**: 18: 240–4.

DAHER, S; GALVAO, C; ABE, A; COCCO, R. Diagnóstico em doenças alérgicas mediada por IgE. **Rev Bras Alerg Imunopatol** **2009**; 32(1): 3-8.

MONTEIRO, C.A.; MOURA, E.C.; CONDE, W.L.; POPKIN, B.M. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. **Bulletin of the World Health Organization** **2004**; 82 (12): 940-946.

SHORE, S. A; JOHNSTON, R. A; Obesity and asthma. **Pharmacol Ther** **2006**; 110: 83-102.

MONTEIRO, C. A; CONDE, W. L. [Secular trends in malnutrition and obesity among children in the city of São Paulo (1974- 1996)]. **Rev Saúde Pública** **2000**; 34: 52-61.

CASTRO-RODRIGUEZ, J. A; HOLBERG, C. J; MORGAN, W. J et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. **Am J Respir Crit Care Med** **2001**; 163: 1344–9.

BECKETT, W. S; JACOBS, D. R. JR; YU, X et al. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. **Am J Respir Crit Care Med** **2001**;164:2045–50.

CHINN, S; RONA, R. J. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? **Thorax** **2001**; 56: 845–850.

SCHACHTER, L. M; SALOME, C. M; PEAT, J.K; WOOLCOCK, A. J. Obesity is a risk factor for asthma and wheeze but not for airway hyperresponsiveness. **Thorax** **2001**; 56: 4–8.

CHEN, Y; DALES, R; TANG, M; KREWSKI, D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. **Am J Epidemiol** **2002**; 155: 191–197.

SAINT-PIERRE, P; BOURDIN, A; CHANEZ, P; DAURES, J. P; GODARD, P. Are overweight asthmatics more difficult to control? **Allergy** **2006**; 61: 79-84.

MIKHAIL, N. The metabolic syndrome: insulin resistance. **Curr. Hypertens. Rep** **2009**; 11: 156–158.

TZANAVARI, T; GIANNOGONAS, P; KARALIS, K. P. TNF-alpha and obesity. **Curr Dir Autoimmun** **2010**; 11: 145–156.

THUESEN, B. H; HUSEMOEN, L. L; HERSOUG, L. G; PISINGER, C; LINNEBERG, A. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. **Clin Exp Allergy** **2009**; 39: 700–707.

LAWLOR, D. A; EBRAHIM, S; SMITH, G. D. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. **Diabetologia** **2004**; 47: 195–203.

GOSENS, R; NELEMANS, S. A; HIEMSTRA, M; GROOTTE BROMHAAR, M. M; MEURS, H; ZAAGSMA, J. Insulin induces a hypercontractile airway smooth muscle phenotype. **Eur J Pharmacol** **2003**; 481: 125–131.

GUERRA, S; WRIGHT, A. L; MORGAN, W. J; SHERRILL, D. L; HOLBERG, C. J; MARTINEZ, F.D. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. **Am J Respir Crit Care Med** **2004**; 170: 78–85.

EMAUS, A; ESPETVEDT, S; VEIEROD, M. B; BALLARD-BARBASH, R; FURBERG, A. S; ELLISON, P. T; JASIENSKA, G; HJARTAKER, A; THUNE, I. 17-beta-estradiol in relation to age at menarche and adult obesity in premenopausal women. **Hum Reprod** 2008; 23: 919–927.

VRIEZE, A; POSTMA, D. S; KERSTJENS, H. A. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. **J Allergy Clin Immunol** 2003; 112: 271–282.

TAN, K. S; MCFARLANE, L. C; LIPWORTH, B. J. Paradoxical down-regulation and desensitization of beta2-adrenoceptors by exogenous progesterone in female asthmatics. **Chest** 1997; 111: 847–851.

RAVELO, R. L; RODRIGUEZ, G. B; COLLAZO, A. JJ, et al. Comparative study of progesterone, estradiol and cortisol concentrations in asthmatic and non-asthmatic women. **Allergol Immunopathol** 1998; 16: 263-266.

GRODSTEIN, F; GOLDMAN, M. B; RYAN, L; CRAMER, D. W. Self-reported use of pharmaceuticals and primary ovulatory infertility. **Epidemiology** 1993; 4: 151-156.

SVANES, C; OMENAAS, E; HEUCH, J. M, et al. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population- based cohort study in Norway. **Eur Respir J** 1998; 12: 1366-1370.

KOS-KUDLA, B; OSTROWSKA, Z; MAREK, B, et al. hormone replacement therapy in postmenopausal asthmatic women. **J Clin Pharm Ther** 2000; 25: 461-466.

BALZANO, G; FUSCHILLO, S; MELILLO, G; BONINI, S. Asthma and sex hormones. **Allergy** 2001; 56(1): 13-20.

HOKKEN-KOELEGA, A. C. Timing of puberty and fetal growth. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2002; 16: 65-71.

LITHELL, H. O; McKEIGUE, P. M.; BERGLUND, L; et al. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. **BMJ** 1996; 312: 406-410.

LAWLOR, D. A; EBRAHIM, S; SMITH, G. D. Associations of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart Study. **Diabetologia** 2004; 47: 195-203.

HARBONE, L; FLEMING, R; LYALL, H; et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. **Lancet** 2003; 361: 1894- 1901.

MACSALI, F; REAL, F. G; OMENAAS, E. R; BJORGE, L; JANSON, C; FRANKLIN, K; SVANES, C. Oral contraception, body mass index, and asthma: a cross-sectional Nordic-Baltic population survey. **J Allergy Clin Immunol** 2009; 123: 391–397.

LANGE, P; GROTH, S; KASTRUP, J; et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. **Eur Respir J** 1989; 2: 14–9.

ENGSTROM, G; JANZON, L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. **Diabet Med** 2002; 19: 167–70.

ENGSTROM, G; HEDBLAD, B; NILSSON, P; et al. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. **J Intern Med** 2003; 253: 574–81.

LAZARUS, R; SPARROW, D; WEISS, S. T. Impaired ventilatory function and elevated insulin levels in nondiabetic males: the Normative Aging Study. **Eur Respir J** 1998; 12: 635–40.

WALTER, R. E; BEISER, A, GIVELBER, R. J, et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. **Am J Respir Crit Care Med** 2003; 167: 911–6.

DAVIS, W. A; KNUIMAN, M; KENDALL, P, et al. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. **Diabetes Care** 2004; 27: 752–7.

BARRETT-CONNOR, E; FRETTE, C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. **Diabetes Care** 1996; 19: 1441–4.

CHINN, S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. **J Asthma** **2003**; 40: 1–16.

CAMARGO JR, C. A; WEISS, S. T; ZHANG, S; et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. **Arch Intern Med** **1999**; 159: 2582–2588.

SHAHEEN, S. O; STERNE, J. A; Montgomery, S. M; et al. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. **Thorax** **1999**; 54: 396–402.

ROMIEU, I; TRENGA, C. Diet and obstructive lung diseases. **Epidemiol Rev** **2001**; 23: 268–87.

ALVAREZ, B. R; PAVAN, A. L: Alturas e comprimentos. In E. L. Petroski (Ed.) Antropometria: técnicas e padronizações. Porto Alegre: **Pallotti** **1999**; p. 29-51.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** **1972**; Washington/DC, EUA, v. 18, n. 6, p. 499-502.

JOHANSSON, S. G. O. Ed. Clinical Workshop. IgE antibodies and the Pharmacia CAP System in allergy diagnosis. Lidköping: Landströms, 1988.

BUSSAB, W. O; MORETTIN, P. A. **Estatística básica**. 5. ed. São Paulo: Saraiva, 2002; 519 p.

VIEIRA, S. **Bio estatística: Tópicos Avançados**. 4. ed. Belém: Sociedade Civil Mamirauá, 2005. 212 p.

FIGUEIRA, C. V. **Modelos de Regressão Logística**. Porto Alegre, 2006. Dissertação (mestrado em matemática) Programa de Pós-graduação em matemática do Instituto de Matemática Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

SILVA, L.B. et al. **Application Of Nonlinear Models To Studies In The Ergonomics Area**. *Brazilian Journal of Operations and Production Management* 2007; 4: 39-60.

SOUZA, E. C. **Análise de influência local no modelo de regressão logística**. Piracicaba, 2006. Dissertação (Mestrado em Agronomia) – Universidade de São Paulo, Escola Superior de Agricultura.

MAIO, M. C; MONTEIRO, S; CHOR, D; FAERSTEIN, E; LOPES, C. S. Etnicidade/raça no estudo pró-saúde: resultados comparativos de dois métodos de auto-referidos no Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saúde Pública** 2005; 21: 171-80.

IBGE 2010. Tabela 2093 - População residente por cor ou raça, sexo, situação do domicílio e grupos de idade. SIDRA. Página visitada em 11 de setembro de 2012.

FERNANDES, L. G. Síndrome dos Ovários Policísticos em Salvador: Um estudo de prevalência na atenção primária da saúde [dissertação]. Bahia: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; 2009.

FRANKS, S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. **Best Pract Res Clin Obst Gynaec** 2002; 16(2): 263-72.

KITZINGER, C; WILLMOTT, J. “The thief of womanhood”: women’s experience of polycystic ovarian syndrome. **Soc Sci Med., Kidlington** 2002; v.54, n. 3, p. 349-361.

EGGERS, S; KINCHEGAST, S. The polycystic ovary syndrome – a medical condition but also an important psychosocial problem. **Antropol Coll** 2001; n.23, p. 673-685.

HOMBURG, R. Polycystic ovary syndrome: from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. **Human Reproduction** 1996; 11(1): 29-39.

SAM, S; DUNAIF, A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? **Review. Trends in Endocrinol Metabol** 2003; 14(8): 365-70.

BARCELLOS, C. R; ROCHA, M. P; HAYASHIDA, A. S; NERY, M; MARCONDES, J. A. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2007; 51(4): 601-5.

SANTOS, A. G. P. Prevalência de resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. [Dissertação]. Botucatu (SP): **Universidade Estadual Paulista** 2009.

COSTA, E. C; SOARES, E. M. M; LEMOS, T. M. A. M; MARANHÃO, T. M. O; AZEVEDO, G. D. Índices de obesidade central e fatores de risco cardiovascular na síndrome dos ovários policísticos. **Arq Bras Cardiol** 2010; 94(5): 633-8.

HUBER-BUCHHOLZ, M. M; CAREY, D. G; NORMAN, R. J. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84(4): 1470-4.

THESSALONIKI ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop 20. Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod** 2008; 23(3): 462-77.

KIDDY, D. S; HAMILTON-FAIRLEY, D; BUSH, A; SHORT, F; ANYAOKU, V; REED 21, M. J, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol** 1992; 36(1): 105-11.

BLAIR, S. N; CHENG, Y; HOLDER, S. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? **Medicine Science in Sports and Exercices** 2001; v. 33, p. S379-S399.

DALE, L. C; SCHROEDER, D. R; WOLTER, T. D; CROGHAN, I. T; HURT, R. D; OFFORD, K. P. Weight change after smoking cessation using variable doses of transdermal nicotine replacement. **International Journal of General Medicine** 1998; 13(1): 9-15.

SLYPER, A; SCHECTMAN, G. Coronary artery disease risk factors from a genetic and developmental perspective. **Archives of Internal Medicine** 1994; 154: 633-8.

GIL JUNIOR, A. B; REZENDE, A. P. R; CARMO, A. V; DUARTE, E. I; MEDEIROS, M. M. W. Y; MEDEIROS, S. F. Participação dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2010; 32(11): 541-8.

BRUNNER, H; COCKCROFT, J.R; DEANFIELD, J; DONALD A; FERRANNINI E; HALCOX J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. **J Hypertens** 2005; 23(2): 233-46.

HULL, M; NORTH, K; TAYLOR, H; FARROW, A; FORD, W; CHRISTOPHER, L. Delayed conception and active and passive smoking. **Fertility and Sterility** 2000, 74: 725-733.

CHEN, C; CHO, S. N; DAMOKOSH, A. I; CHEN, D; LI, G; WANG, X; XU, X. Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhea. **Environmental Health Perspectives** 2000; 108: 1019-1022.

KAPOOR, D; JONES, T.H. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. **European Journal of Endocrinology** 2005; 152: 491-499.

NEMR, A; AL-SHAWAF, T; SABATINI, L; WILSON, C; LOWER, A. M, GRUDZINSKAS, H. G. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. **Human Reproduction** 1998; 13: 2192-2198.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and Infertility. **Fertility and Sterility** 2005; 82: S62-S67.

LAMBERT-MESSERLIAN, G. M; HARLOW, B. L. The influence of depression, body mass index, and smoking on serum inhibin B levels in late reproductive-aged women. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 2006; 91: 1496-1500.

KOLANKIEWICZ, F; GIOVELLI, F. M. H; BELLINASSO, M. DE LOURDES. Estudo do perfil lipídico e da prevalência de dislipidemias em adultos. **RBAC** 2008; v.40(4): 317- 320.

GIULIANO, I. C. B; CARAMELLI, B. Dislipidemias na infância e adolescência. **Pediatria** 2008; 29 (4): 275- 285.

AMOWITZ, L. L; SOBEL, B. Cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999; 28(2): 439-58.

American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiocascular consequences of polycystic ovary syndrome. **Endocr Pract** 2005; 11(2): 125-34.

WILD, R.A. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1985; 61(5): 946-51.

RAJKHOWA, M; NEARY, R. H; KUMPATLA, P; GAME, F. L; JONES, P. W; OBHRAI, M. S, et al. Altered composition of high-density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82(10): 3389-94.

ROMANO, L. G. M; BEDOSCHI, G; MELO, A. S; ALBUQUERQUE, F. O; ROSA E SILVA, A. C; FERRIANI, R. A, et al. Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2011; 33(6): 310-6.

SANTOS, C. M; SILVA, C. S; ARAUJO, E. C; ARRUDA, I. K. G; DINIZ, A. S; CABRAL, P. C. Perfil lipídico e glicídico em pacientes atendidos em ambulatório e sua correlação com índices antropométricos. **Rev Port Cardiol** 2013; 32: 35-41

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** 2005; 90: 2545-9.

PALMERT, M. R; GORDON, C. M; KARTASHOV, A. I; LEGRO, R. S; EMANS, S. J; DUNAIF, A. Screenig for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87: 1017-23.

KANDARAKI, E; CHRISTAKOU, C; DIAMANTI-KANDARAKIS, E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2009; 53(2): 227-37.

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** 2009; 31(3): 111-6.

CASCELLA, T; PALOMBA, S; DE SIO, I; MANGUSO, F; GIALLAURIA, F; DE 20. SIMONE, B, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod** 2008; 23(1): 153-9.

SILVA, E. A; FLEXA, F; ZANELLA, M. T. Impact of abdominal fat and insulin resistance on arterial hypertension in non-obese women. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2009; 53(3): 340-3.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão: conceituação, epidemiologia e prevenção primária. **Rev Bras Hipertens** 2010; 17(1): 7-10.

PEIXOTO, M. R. G; BENICIO, M. H. D´AQUINO; LATORRE, M. R. D. O; JARDIM, P. C. B. V. Circunferência da cintura e índice de massa corporal como preditores da hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol** 2006; vol. 87 (4): 462-470.

NEELS, J. G; OLEFSKY, J. M. Inflamed fat: what starts the fire? **J Clin Invest** 2006; 116(1): 33-5.

LOLMÈDE, K; DURAND DE SAINT FRONT, V; GALITZKY, J; LAFONTAN, M; BOULOUMIÉ, A. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2003; 27: 1187- 1195.

WOOD, I. S; DE HEREDIA, F. P; WANG, B; TRAYHURN, P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. **Proc Nutr Soc** 2009; 68(4): 370-7.

TRAYHURN, P; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br J Nutr** 2004; 92(3): 347-55.

KERSHAW, E. E; FLIER, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89(6): 2548-56.

YUDIKN, J. S. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2003; 27: S25-S28.

KELLY, C. C. J; LYALL, H; PETRIE, J. R; GOULD, G. W; CONNELL, J. M. C; SATTAR, N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86: 2453-5.

TARKUN, I; ARSLAN, B. Ç; CANTÜRK, Z; TÜREMEN, 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** 2004; 89: 5592-6.

BOULMAN, N; LEVY, Y; LEIBA, R; SHACHAR, S; LINN, R; ZINDER, O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89: 2160-5.

WELLEN, K. E; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **J Clin Invest** 2003; 112: 1796-1808.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. **J Allergy Clin Immunol** 2005; 115: 911-919.

COLLINS, L. C; HOBERTY, P. D; WALKER, J. C; FLETCHER, E. C; PEIRIS, A. N. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. **Chest** 1995; 107: 1298-1302.

DE LORENZO, A; MAIOLO, C; MOHAMED, E. I; ANDREOLI, A; PETRONE-DE-LUCA, P; ROSSI, P. Body composition analysis and changes in airways function in obese adult after hypocaloric diet. **Chest** 2000; 119: 1409-1415.

FATUCH, M. O. C; FILHO, N. A. R. Relação entre obesidade e asma. **Rev bras alerg imunopatol** 2005; vol. 8. (2): 84-88.

RAY, C. S; SUE, D.Y; BRAY, G; HANSEN, J. E; WASSERMAN, K. Effects of obesity on respiratory function. **Am Rev Respir Dis** 1983; 128: 501-506.

FADELL, E. J; RICHMAN, A. D; WARD, W. W. Fatty infiltration of respiratory muscles in the Pickwickian syndrome. **N Engl J Med** 1962; 226: 861-863.

KOLLIAS, J; BOILEAU, R. A; BARTLETT, H. L. Pulmonary function and physiological conditioning in lean and obese subjects. **Arch Enviro Health** 1972; 25: 146-150.

RASMUNSEN, F. Low physical fitness childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. **Eur Resp J** 2000; 16: 866-870.

MORGENTHALER, T. I; KAPEN, S; LEE-CHIONG, T. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. **Sleep** 2006; 29: 1031-1035.

YARAK, S; BAGATIN, E; HASSUN, K. M; PARADA, M. O. A. B; TALARICO FILHO, S. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistencia periferica a insulina. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 2005; 80(4): 395-410.

RECABARREM, S. E; SMITH, R; RIOS, R; MOLIQUO, M; ECHIBURÚ, B; CODNER, E, et al. Metabolic profile in sons of woman with polycystics ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2008; 93(5): 1820-6.

REIS, K. S. S. C. D; MOREIRA, R. O; COUTINHO, W. F; VAISMAN, F; GAYA, C. Avaliação antropométrica e metabólica de parentes de primeiro grau do sexo masculino de mulheres com síndrome do ovário policístico. **Rev. Bras. De Ginecologia e Obstetrícia** 2010; 32 (7): 334 – 9.

PICON, P. D; GADELHA, M. I. P; BELTRANE, A. Síndrome dos Ovários Policísticos e Hirsurtismo. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas. **Portaria SAS/MS nº 717, de 17 de Dezembro de 2010.**

LOPES, H. F; SILVA, H. B; SOARES, J. A, et al. Lipid metabolismo alterations in normotensive subjects with positive Family history of hipertension. **Hipertension** 1997; 30: 629-31.

IWAI, N; KATSUYA, T; MANNAMI, T. et al. Association between SAH, na acyl- coA synthetase gene, and hypertriglyceridemia, obesity, and hipertension. **Circulation** 2002; 105: 41-7).

ESPINHEIRA, M. C; VASCONCELOS, C; MEDEIROS, A. M; ALVES, A. A; BOURBON, M; GUERRA, A. Hipercolesterolemia – Uma patologia com extensão desde a idade pediátrica. **Rev Port Cardiol** 2013; 32(5): 379- 386.

VEDANA, E. H. B; PERES, M. A; NEVES, J; ROCHA, G. C; LONGO, G. Z. Prevalência de obesidade e fatores potencialmente causais em adultos em região do sul do Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52/ 7.

DAHLGREN, E; JANSON, P. O; JOHANSSON, S; LAPIDUS, L; ODEN, A. Polycystic ovary syndrome and risk factor model based on a prospective population study of women. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1992; 71: 599-604.

BIRDSALL, M. A; FARQUHAR, C. M; WHITE, H. D. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. **Ann Intern Med** 1997; 126: 32-5.

SOLOMON, C. G; HU, F. B; DUNAIF, A; RICH-EDWARDS, J. E; STAMPFER, M. J; WILLETT, W. C, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87: 2013-7.

BRUNER, B; CHAD, K; CHIZEN, D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. **App Physiol Nutr Metab** 2006; 31(4): 384-391.

VIGORITO, C; GIALLAURIA, F; PALOMBA, S; CASCELLA, T; MANGUSO, F; LUCCI, R; et al. Beneficial effects of a three-month structured exercise training program on cardiopulmonary functional capacity in Young women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2007; 92: 1379-1384.

ORIO, F; GIALLAURIA, F; PALOMBA, S; MANGUSO, F; ORIO, M; TAFURI, D; et al. Metabolic and cardiopulmonary effects of detraining after a structured exercise training programme in young PCOS women. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2008; 68(6): 976-981.

BARNARD, L; FERRIDAY, D; GUENTHER, N; STARUSS, B; BALEN, A. H; DYE, L. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod** 2007; 22(8): 2279-86.

URBANETZ, A. A; OLIVEIRA, M. T. C. R; GRUETZMACHER, C; PIAZZA, M. J; CARVALHO, N. S. Síndrome dos ovários policísticos: aspectos atuais das abordagens terapêuticas. Revisão Sistematizada, Parte 1. **FEMINA Maio 2009**; vol 37 | nº 5.

FEDORCSÁK, P; DALE, P. O; STORENG, R; TANBO, T; ABYHOLM, T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. **Hum Reprod** 2001; 16(6): 1086-91.

HEIJNEN, E. M; EIJKEMANS, M. J; HUGHES, E. G; LAVEN, J. S; MACKLON, N. S; FAUSER, B. C. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod Update** 2006; 12(1): 13-21.

PATEL, S. S; CARR, B. R. Oocyte quality in adult polycystic ovary syndrome. **Semin Reprod Med** 2008; 26(2): 196-203.

SAHU, B; OZTURK, O; RANIERRI, M; SERHAL, P. Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. **Arch Gynecol Obstet** 2008; 277(3): 239-44.

FERREIRA, E. M; VIREQUE, A. A; ADONA, P. R; MEIRELLES, F. V; FERRIANI, R. A; NAVARRO, P. A. Cytoplasmic maturation of bovine oocytes: structural and biochemical modifications and acquisition of developmental competence. **Theriogenology** 2009; 71(5): 836-48.

GIUDICE, L. C. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2006; 20(2): 235-44.

REGAN, L; OWEN, E. J; JACOBS, H. S. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. **Lancet** 1990; 336(8724): 1141-4.

ARTINI, P. G; MONTELEONE, P; TOLDIN, M. R. P; MATTEUCCI, C; RUGGIERO, M; CELA, V, et al. Growth factors and folliculogenesis in polycystic ovary patients. **Expert Rev Endocrinol Metab** 2007; 2(2): 215-23.

PADHY, N; LATHA, M; SATHYA, B; VARMA, T. R. Antral follicle size in the downregulated cycle and its relation to in vitro fertilization outcome. **J Hum Reprod Sci** 2009; 2(2): 68-71.

FRANKS, S; STARK, J; HARDY, K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod Update** 2008; 14(4): 367-78.

WOOD, J. R; DUMESIC, D. A; ABBOTT, D. H; STRAUSS, J. F 3rd. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 2007; 92(2): 705-13.

DUMESIC, D. A; ABBOTT, D. H. Implications of polycystic ovary syndrome on oocyte development. **Semin Reprod Med** 2008; 26(1): 53-61.

VIEIRA, R. C; BARCELOS, I. D. E. S; FERREIRA, E. M; ARAÚJO, M. C. P. M; REIS 10. R. M; FERRIANI, R. A, et al. Avaliação de anomalias meióticas de oócitos em pacientes com síndrome dos ovários policísticos submetidas à estimulação ovariana. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2008; 30(5): 241-7.

REZENDE, L. O. T; REIS, R. M. D; FERRIANI, R. A; VIREQUE, A. A; SANTANA, L. F; ROSA E SILVA, A. C; MARTINS, W. P. Concentração dos hormônios esteroides no fluido folicular ovarianos maduros e imaturos de pacientes com síndrome dos ovários policísticos submetidos à fertilização in vitro. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2010; 32 (9): 447- 53.

ROBKER, R. L; AKISON, L. K; BENNETT, B. D; THRUPP, P. N; CHURA, L. R; RUSSELL, D. L, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared to moderate weight women. **J Clin Endocrinol Metab** 2009; 94(5): 1533-40.

ROBKER, R. L. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. **Pathophysiology** 2008; 15(2): 115-21.

KYROU, I; TSIGOS, C. Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. **Hormones (Athens) 2008**; 7(4): 287-93.

BRAY, G. A. Obesity and reproduction. **Hum Reprod 1997**; 12Suppl1: 26-32.

VELEVA, Z; TIITINEN, A; VILSKA, S; HYDÉN-GRANSKOG, C; TOMÁS, C; MARTIKAINEN, H, et al. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. **Hum Reprod 2008**; 23(4): 878-84.

MOURA, H. H. G; COSTA, D. L. M; BAGATIN, E; SADÚ, C. T; AZULAY, M. M. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. **Na Bras Dermatologia 2011**; 86 (1): 111-9.

BLEAU, G; ROBERTS, K. D; CHAPDELAINE, A. The *in vitro* and *in vivo* uptake and metabolism of steroids in human adipose tissue. **J Clin Endocrinol Metab 1974**; 39: 236-46.

STEWART, P. M; SHACKLETON, C. H; BEASTALL, G. H; EDWARDS, C. R. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. **Lancet 1990**; 335: 431-3.

RODIN, A; THAKKAR, H; TAYLOR, N; CLAYTON, R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. **N Engl J Med 1994**; 330: 460-5.

ROSENFELD, R. L. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. **J Am Acad Dermatol 2001**; 45: S95-104.

BURGHEN, G. A; GIVENS, J. R; KITABCHI, A. E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. **J Clin Endocrinol Metab 1980**; 50: 113-6.

SOUTER, I; SANCHEZ, A; PEREZ, M; BARTOLUCCI, A. A; AZZIZ, R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. **Am J Obstet Gynecol 2004**; 191: 1914-20.

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** 2010; 95(5): 2038-49.

MEIROW, D; RAZ, I; YOSSEPOWITCH, O; BRZEZINSKI, A; ROSLER, A; SCHENKER, J.G, et al. Dyslipidaemia in polycystic ovarian syndrome: different groups, different aetiologies? **Hum Reprod** 1996; 11: 1848-53.

CHAPMAN, M. J; SPOSITO, A. C. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. **Pharmacol Ther** 2008; 117(3): 354-73.

GRAF, M. J; RICHARDS, C. J; BROWN, V; MEISSNER, L; DUNAIF, A. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. **Clin Endocrinol** 1990; 33: 119-31.

CONWAY, G. S; AGRAWAL, R; BETTERIDGE, D. J; JACOBS, H. S. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol** 1992; 37: 119-25.

PENAFORTE, F. R. O; JAPUR, C. C; DIEZ- GARCIA, R. W; CHIARELLO, P. G. Upper trunk fat assessment and its relationship with metabolic and biochemical variables and body fat in polycystic ovary syndrome. **J Hum Nutr Diet** 2010; 24: 39-46.

ARAUJO, L. M. B; LIMA, D. S; DALTRO, C. Associação da gama-glutamil transferase e síndrome metabólica em mulheres obesas. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; 49(4): 557-562.

FERREIRA, B. C; SANTOS, K. L; RUDOLPH, S. C; ALCANFOR, J. D. X; CUNHA, L. C. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratórios de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão de literatura. **Revista electronica de farmácia** 2009; 6(1): 33-43.

FORTI, N; DIAMENT, J. Efeitos indesejáveis dos hipolipemiantes: condutas na prática clínica. **Rev Assoc Med Bras** 2008; 54(4): 357-362.

DALTON, R. N. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. **J Bras Patol Med Lab** 2011; 47(1): 8-11.

COSTA, L. O. B. F; VIANA, A. O. R; OLIVEIRA, M. Prevalência de síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2007; 29(1): 10-17.

LORD, J; THOMAS, R; FOX, B; ACHARYA, U; WILKIN, T. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. **BJOG** 2006; 113: 1203–9.

MORAN, L. J; MISSO, M. L; WILD, R. A; NORMAN, R. J. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update** 2010; 16: 347–63.

COVIELLO, A. D; LEGRO, R. S; DUNAIF, A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91: 492–7.

PASQUALI, R; CASIMIRRI, F; VENTUROLI, S; ANTONIO, M; MORSELLI, L; REHO, S, et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. **Metabolism** 1994; 43: 706–13.

ZHAO, X; ZHONG, J; MO, Y; CHEN, X; CHEN, Y; YANG, D. Association of biochemical hyperandrogenism with type 2 diabetes and obesity in Chinese women with polycystic ovary syndrome. **Int J Gynecol Obstet** 2010; 108:148–51.

SALAM, M. T; WENTEN, M; GILLILAND, F. D. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. **J Allergy Clin Immunol** 2006; 117: 1001-1007.

KALOGEROMITROS, D; KATSAROU, A; ARMENAKA, M; RIGOPOULOS, D; ZAPANTI, M; STRATIGOS, I. Influence of the menstrual cycle on skin-prick test reactions to histamine, morphine and allergen. **Clin Exp Allergy** 1995; 25: 461-466.

MANDHANE, P. J; HANNA, S. E; INMAN, M. D; DUNCAN, J. M; GREENE, J. M; WANG, H. Y; SEARS, M. R. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. **Chest** 2009; 136: 1301-1307.

TAN, K. S; McFARLANE, L. C; LIPWORTH, B. J. Modulation of airway reactivity and peak flow variability in asthmatics receiving the oral contraceptive pill. **Am J Respir Crit Care Med** 1997; 155: 1273-1277.

MITCHELL, V. L; GERSHWIN, L. J. Progesterone and environmental tobacco smoke act synergistically to exacerbate the development of allergic asthma in a mouse model. **Clin Exp Allergy** 2007; 37: 276-286.

HAMANO, N; TERADA, N; MAESAKO, K; HOHKI, G; ITO, T; YAMASHITA, T; KONNO, A. Effect of female hormones on the production of IL-4 and IL-13 from peripheral blood mononuclear cells. **Acta Otolaryngol Suppl** 1998; 537: 27-31.

HOLT, P. G; BRITTEN, D; SEDGWICK, J. D. Suppression of IgE responses by antigen inhalation: studies on the role of genetic and environmental factors. **Immunology** 1987; 60: 97-102.

JENKINS, M. A; DHARMAGE, S. C; FLANDER, L. B; DOUGLASS, J. A; UGONI, A. M; CARLIN, J. B; SAWYER, S. M; GILES, G. G; HOPPER, J. L. Parity and decreased use of oral contraceptives as predictors of asthma in young women. **Clin Exp Allergy** 2006; 36: 609-613.

BARR, R. G; WENTOWSKI, C. C; GRODSTEIN, F; SOMERS, S. C; STAMPFER, M. J; SCHWARTZ, J; SPEIZER, F. E; CAMARGO, C. A Jr. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Arch Intern Med** 2004; 164: 379-386.

SAMUEL, V. T; PETERSEN, K. F; SHULMAN, G. I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. **Lancet** **2010**; 375: 2267-2277.

VEGA, A. P; RAMOS, J. L. S; PÉREZ, J. A. M; GUTIERREZ, F. J. A; GARCIA, J. M. I; OLIVIA, R. V; PALACIOS, P. R; NIETO, J. M. B; RODRIGUES, I. S; MUÑOZ, F. G. Variability in the prevalence of premenstrual asthma. **Eur Respir J** **2010**; 35: 980-6.

SVANES, C; REAL, F. G; GISLASON, T; JANSSON, C; JÖGI, R; NORRMAN, E; NYSTRÖM, L; TORÉN, K; OMENAAS, E. Association of asthma and hay fever with irregular menstruation. **Thorax** **2005**; 60: 445- 50.

DOMBROWICZ, D.; CAPRON, A.; CAPRON, M. Expression of IgE receptors on eosinophils. In: Flick RB Jr, Jardieu PM, editors. **IgE and anti-IgE therapy in asthma and allergic disease**. 1st ed. Marcel & Dekker **2002**; p: 69-85.

COOPER, P. J; CHICO, M. E; RODRIGUES, L. C; ORDONEZ, M; STRACHAM, D; GRIFFIN, G. E, et al. Reduced risk of atopy among school - Age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. **J Allergy Clin Immunol** **2003**; 111: 995-1000.

COOPER, P. J; AYRE, G; MARTIN, C; RIZZO, J. A; PONTE, E. V; CRUZ, A. A. Geohelminth infections: a review of the role of IgE and assessment of potential risks of anti- IgE treatment. **Allergy Clin Immunol** **2008**; 63: 409-417.

SOUZA, C. C. T; ROSÁRIO FILHO, N. A. Perfil de aeroalérgenos intradomiciliares comuns no Brasil: revisão dos últimos 20 anos. **Rev Bras Alerg Imunopatol** **2012**; 35 (2): 47-52.

MEDEIROS, J. R. M; FIGUEIREDO, J. P; ALMEIDA, M. C; ATTA, A. M; JAKETOMI, E. A; et al. Association between mite allergen (Der p1, Der f1, Blo t5) levels and microscopic identification or skin prick test in asthmatic subjects. **Int Arch Allergy Immunol** **2002**; 129: 237-241.

REGO, F. X; BARROS, M. T; MATOS, G; KALIL, J; BRUIM, P. F. C; TOBIAS, K. R; et al. Hammocks as important source of exposure to mite allergen in northeast Brazil. **J Allergy Clin Immunol** 2003; 111 (2): 239.

NASPITZ, C. K; SOLÉ, D; JACOB, C. A; SARINHO, E; SOARES, F. J; DANTAS, V; et al. Sensibilization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allergy Project – PROAL. **J Pediatr** 2004; 80: 203-210.

ARRUDA, L. K; RIZZO, M. C; CHAPMAN, M. D; FERNANDEZ-CALDAS, E; BAGGIO, D; PLATTS-MILLS, T. A. E, NASPITZ, C. K. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 433-439.

ANEXO A – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO NO CEP-UFRN



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
10 anos contribuindo com a ética na pesquisa

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE – UFRN
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

2001
2011
UFRN

PARECER N° 302/2011

Prot. n°	078/11-P CEP/UFRN	
CAAE	0087.0.051.000-11	
Projeto de Pesquisa	Estudo da relação entre a asma e a obesidade em portadoras da síndrome dos ovários policísticos.	
Área de Conhecimento	4 - CIÊNCIAS DA SAÚDE 4.03 - Farmácia	Grupo III
Pesquisador Responsável	Telma Maria Araújo Mora Lemos	
Instituição Proponente	Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN	
Instituição Coparticipante	Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC) Laboratório de Bioquímica Clínica e Laboratório Integrado de Análises Clínicas (LIAC)	
Nível de abrangência do Projeto	Dissertação de Mestrado	
Período de realização	Início abr/2011 - Final dez/2012 Arrolamento dos participantes: Início jun/2011 - Final fev/2012	
Revisão ética em	29 de julho de 2011	

RELATO

1. RESUMO

O protocolo em análise contém um projeto de pesquisa em nível de mestrado que tem como objetivo geral "estudar a relação entre a Asma e a Obesidade em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos – SOP", avaliando as diferenças das medidas antropométricas, determinando as concentrações dos marcadores bioquímicos e imunológicos das pacientes selecionadas, assim como determinar a relação entre Obesidade e Asma através do teste cutâneo nas pacientes obesas e nas obesas portadoras de SOP.

A SOP é a mais freqüente disfunção endócrina feminina, afetando entre 4% a 10 % das mulheres, destacando-se que são altas as prevalências de obesidade e hipertensão arterial entre as portadoras dessa síndrome.

As pesquisadoras apresentam um elaborado retrospecto histórico sobre a SOP, informando que nos últimos anos muitos estudos nos países desenvolvidos têm sugerido uma relação entre Asma e fatores como Mudanças na dieta e Obesidade, embora ainda sejam pouco conhecidos os mecanismos (fisiológicos, imunológicos, mecânicos, genéticos, ambientais e dietéticos) que influenciam essa relação. As pesquisadoras se propõem a responder, através de exames laboratoriais e testes imunológicos, algumas questões, tais como:

- Existe uma relação entre aumento da Asma e Obesidade? Qual?
- Essa relação está ligada à condição inflamatória favorecida pela obesidade?
- Os sintomas da Asma estão relacionados à redução da atividade física e à menor exposição aos alérgenos, levando à obesidade?

Para atingir esse objetivo serão recrutadas 300 mulheres, pacientes da Maternidade Escola Januário Cicco, no período compreendido entre junho de 2011 e fevereiro de 2012.

Comitê de Ética em Pesquisa, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal/RN, Brasil - CEP 59078-970
fone/fax: (84) 3215-3135 - e-mail: cepufrn@reitoria.ufrn.br – site: <http://www.etica.ufrn.br>
1/2

Jules

2. ENTENDIMENTOS E PARECER

Considerando que as pendências expostas por este Comitê foram adequadamente cumpridas, o Protocolo de Pesquisa em pauta enquadra-se na categoria de APROVADO.

3. ORIENTAÇÕES AO PESQUISADOR

Em conformidade com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) através do Manual Operacional para Comitês de Ética em pesquisa (Brasília, 2002) e Res. 196/96 – CNS o pesquisador deve:

1. entregar ao sujeito da pesquisa uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), na íntegra, por ele assinada (Res. 196/96 CNS – item IV.2d). **Atenção: conforme circular 017/11 – CONEP sobre o TCLE, torna-se obrigatória a rubrica do pesquisador e do participante em todas as páginas assim como a assinatura de ambos na última página;**

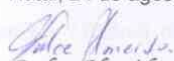
2. desenvolver a pesquisa conforme foi delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após a análise das razões da descontinuidade pelo CEP/UFRN (Res. 196/96 – CNS item III.3z);

3. apresentar ao CEP/UFRN eventuais emendas ou extensões ao protocolo original, com justificativa (Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa – CONEP – Brasília – 2002 – p. 41);

4. apresentar ao CEP/UFRN relatório final após conclusão da pesquisa (Manual Operacional para Comitês de ética em Pesquisa – CONEP – Brasília – 2002 – p.65).

Os formulários para os Relatórios Parciais e Final estão disponíveis na página do CEP/UFRN (www.etica.ufrn.br).

Natal, 24 de agosto de 2011.


Dulce Almeida

Coordenadora do CEP-UFRN

ANEXO B – VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

EXAME	VALOR DE REFERÊNCIA	
Glicose	70 – 99 mg/dL	
Colesterol Total	< 200 mg/dL	Ótimo
	200 – 239 mg/dL	Limítrofe
	≥ 240 mg/dL	Alto
Colesterol LDL	< 100 mg/dL	Ótimo
	100 – 129 mg/dL	Desejável
	130 – 159 mg/dL	Limítrofe
	160 – 189 mg/dL	Alto
	≥ 190 mg/dL	Muito alto
Colesterol HDL	< 40 mg/dL	Indesejável
	> 60 mg/dL	Desejável
Triglicerídeos	< 150 mg/dL	Ótimo
	150 – 200 mg/dL	Limítrofe
	201 – 499 mg/dL	Alto
	≥ 500 mg/dL	Muito alto
Uréia	15 – 40 mg/dL	
Creatinina	0,40 – 1,30 mg/dL	
ALT	11 – 45 U/L	Homens
	10 – 37 U/L	Mulheres
AST	11 – 39 U/L	Homens
	10 – 37 U/L	Mulheres

Fonte: Labtest Diagnóstica.

Nota: HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; (mg/dL): miligrama por decilitro; (U/L): unidades por litro.

**ANEXO C – VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS PARÂMETROS
IMUNOLÓGICOS**

EXAME	VALOR DE REFERÊNCIA
IgE Total	<p>< 160,0 UI/mL</p> <p>> 160,00 UI/mL</p>
<p>IgE Específica para o Alérgeno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> • <i>Blomia tropicalis</i> • <i>Dermatophagoides farinae</i> • <i>Dermatophagoides microceras</i> 	<p>Concentração de Anticorpos IgE específicos (KUA/L)</p> <p>Classe 0: Inferior a 0,35: Indetectável</p> <p>Classe 1: 0,35 a 0,70: Muito Baixo</p> <p>Classe 2: 0,71 a 3,50: Baixo</p> <p>Classe 3: 3,51 a 17,50: Moderado</p> <p>Classe 4: 17,51 a 50,00: Elevado</p> <p>Classe 5: 50,01 a a100,00: Muito alto</p> <p>Classe 6: Superior a 100: Muito alto</p> <p>(*) KU – Unidades Internacionais.</p> <p>A- Anticorpo Específico para o Alérgeno pesquisado.</p> <p>Limite de detecção: 0,10 KU/L.</p>

Fonte: Adaptada de HAMILTON; ADKINSON, 2003.

Nota: (UI/mL): unidade internacional por mililitro; (KAU/L): kilo unidades de alérgeno por litro.

APÊNDICE A – TCLE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE - UFRN

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esclarecimentos

Este é um convite para você participar da pesquisa: **Estudo da relação entre a Asma e a Obesidade em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos**, que é coordenada por **Dra. Telma Maria de Araújo Moura Lemos** e que segue as recomendações da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares. Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade.

Este estudo tem como objetivo geral estudar a relação entre a Obesidade e Asma em mulheres obesas e obesas com Síndrome dos Ovários Policísticos, avaliando as diferenças das gorduras, determinando as concentrações bioquímicas e imunológicas das pacientes selecionadas, assim como determinar a relação entre a Obesidade e Asma através do teste de alergias na pele nas pacientes Obesas e nas Obesas com Síndrome dos Ovários Policísticos.

Se aceitar participar do estudo, você será submetido(a) ao(s) seguinte(s) procedimentos: O estudo será realizado com 300 (trezentas) mulheres maiores de dezoito anos, em que será realizada a coleta de sangue no braço. A coleta será feita em lugar adequado, realizada com material descartável e por profissionais competentes. Em seguida do material coletado serão feitos os exames bioquímicos e imunológicos no Laboratório de Bioquímica Clínica. Esta pesquisa apresenta benefícios indiretos, pois do estudo e discussão dos resultados poderão surgir novas técnicas de diagnóstico com melhor desempenho e especificidade para a síndrome estudada e isso irá favorecer as portadoras e os profissionais envolvidos no diagnóstico e estudo da síndrome.

O presente trabalho apresenta risco mínimo para participante, visto que o estudo será realizado do mesmo material que é colhido rotineiramente para o diagnóstico e acompanhamento dos casos estudados. Todas as informações obtidas ficarão guardadas em local seguro e seu nome não será identificado em nenhum momento.

Se você tiver algum gasto que seja devido à sua participação na pesquisa, você será ressarcido, caso solicite.

Em qualquer momento, se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você terá direito a indenização.

Você ficará com uma cópia deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para Dra. Telma Maria Araújo Moura Lemos, no endereço Rua Bernardo Vieira, 4114, Apto 902, Morro Branco. Natal/RN, telefone (84) 32220698 ou para a Mestranda Sheylena Fernandes Aquino, no endereço Rua José Firmino dos Santos, 76, Apto 202. Capim Macio. Natal/RN, telefone (84)9978-6188.

Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN no endereço Praça do Campus Universitário, Lagoa Nova. Natal/RN ou pelo telefone (84) 3215-3135.

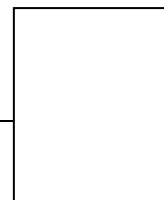
Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro que compreendi os objetivos desta pesquisa, como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e concordo em participar voluntariamente da pesquisa **Estudo da relação entre a Asma e a Obesidade em portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos**

Participante da pesquisa:

Nome:

Assinatura



Pesquisadora responsável:

Nome: **Dra. Telma Maria Araújo moura Lemos.** Assinatura:

Rua Bernardo Vieira, 4114, Apto 902, Morro Branco. Natal/RN. E_mail: telmaml@yahoo.com.br

Pesquisadora participante:

Nome: **Sheylena Fernandes Aquino.** Assinatura:

Rua José Firmino dos Santos, 76, Apto 202, Capim Macio. Natal/RN. E_mail: sheylenaf@yahoo.com.br

Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN - Praça do Campus Universitário, Lagoa Nova. Natal/RN
Telefone(84)3215-3135.

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO

INFLUÊNCIA DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS SOBRE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS EM MULHERES OBESAS.

Pesquisadora Responsável : Dra. Telma Maria Araújo moura Lemos

I Parte: Identificação do Sujeito da Pesquisa

Nome: _____ Idade: _____ Data de Nascimento: __/__/__

Data da Coleta: __/__/__ Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____

Endereço: _____ Telefone _____

II Parte: Parâmetros Sócio-econômicos

01. Raça/ Cor da Pele: () Branca () Negra () Pardo () Amarela () Indígena () Mestiço

02. Estado Civil: () Solteira () Casada () Divorciada () Viúva () Outros

03. Tem filhos: () Sim () Não (Se SIM, quantos? _____)

04. Escolaridade:

() ANALFABETO

() ENSINO FUNDAMENTAL INCOMPLETO. Estudou até que série? _____

() ENSINO FUNDAMENTAL COMPLETO (até a 8ª série)

() ENSINO MÉDIO INCOMPLETO. Estudou até que série? _____

() ENSINO MÉDIO COMPLETO (até o 3º ano do antigo 2º grau)

() ENSINO SUPERIOR INCOMPLETO

() ENSINO SUPERIOR COMPLETO

() MESTRADO OU ESPECIALIZAÇÃO

() DOUTORADO OU POS DOUTORADO

05. Renda familiar:

- () MENOS DE 1 SALÁRIO MÍNIMO
- () DE 1 A 3 SALÁRIOS MÍNIMOS
- () DE 4 A 6 SALÁRIOS MÍNIMOS
- () MAIS DE 6 SALÁRIOS MÍNIMOS
- () NÃO SABE OU NÃO RESPONDEU

III Parte: Parâmetros Clínicos Pessoais e Histórico Familiar

01. Pressão Arterial: _____

02. Peso: ____Kg **03. Altura:** ____m **04. IMC:** _____ **05. Medida da Cintura:** ____cm

06. Medida do quadril: ____cm **07. Relação cintura-quadril:** _____.

07. Apresenta alguma(s) destas Doenças?

- () OBESIDADE
- () ASMA
- () DIABETES
- () SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS
- () HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
- () DISLIPIDEMIA (Aumento de colesterol, triglicérides ou Redução de HDL)
- () HIPERTIREOIDISMO
- () HIPOTIREOIDISMO
- () DOENÇA RENAL **Qual?** _____
- () DOENÇA HEPÁTICA **Qual?** _____
- () DOENÇA PULMONAR **Qual?** _____
- () DOENÇA CARDIO-VASCULAR **Qual?** _____
- () INFLAMAÇÃO **Qual?** _____
- () INFECÇÃO **Qual?** _____
- () CÂNCER **Qual?** _____
- () ANEMIA **Qual?** _____
- () VIROSES (Herpes labial, HIV, Hepatite A, Hepatite B, Hepatite C)

- ALERGIA Qual? _____
- PARASITOSE
- OUTRA(S) Qual? _____
- NÃO APRESENTA NENHUMA DOENÇA OU DESCONHECE

08. Se respondeu sim para Diabetes, qual foi o tipo de Diabetes que você apresentou?

- Aquele que começou na infância ou juventude, que precisou de insulina desde a sua descoberta.
- Aquele que começou mais tardiamente, geralmente com excesso de peso e não precisou de insulina com tratamento inicial.
- Não sei

09. Tem História Familiar de alguma(s) destas Doenças?

- OBESIDADE
- ASMA
- SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS
- DIABETES
- HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
- DISLIPIDEMIA (Aumento de colesterol, triglicerídeos ou Redução de HDL)
- HIPER OU HIPOTIREOIDISMO
- MORTE DE PARENTE PRÓXIMO POR INFARTO DO MIOCÁRDIO
- OUTRA(S) Qual? _____
- NÃO APRESENTA HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇAS OU DESCONHECE

10. Faz uso de algum medicamento? SIM() NÃO()

(Se SIM) Qual ou Quais? _____

11. Faz uso de anticoncepcional? SIM () NÃO ()

12. Observa a presença de acne atualmente? SIM () NÃO ()

IV PARTE: Parâmetros Físicos:

01. Costuma praticar algum tipo de exercício? SIM() NÃO()

(Se SIM) Qual ou Quais? _____

Com que frequência? () TODOS OS DIAS

() DE 3 A 5 VEZES POR SEMANA

() MENOS DE TRÊS VEZES / SEMANA

Duração do exercício: () 30 MINUTOS () 1 HORA () MAIS DE 1 HORA

02. Faz uso de bebida alcoólica?

() NÃO () RARAMENTE (Menos de 1x/semana) () FREQUENTEMENTE (1x ou mais/semana)

03. Fuma? SIM() NÃO() PAROU DE FUMAR()

(Se SIM) Quantos cigarros fuma por dia? _____

Há quanto tempo fuma? _____

Idade que começou a fumar? _____

(Se PAROU DE FUMAR) Parou a quanto tempo? _____

04. EXAME FÍSICO

a) Pressão arterial: _____ x _____ mmHg

b) Frequência cardíaca: _____ bpm

c) Peso: _____ kg

d) Altura: _____ metros

e) Circunferência da cintura: _____ cm

(Orientação: a fita métrica deve ser posicionada na menor circunferência localizada entre as costelas e a crista ilíaca)

f) Circunferência do umbigo: _____ cm

(Orientação: a fita métrica deve ser posicionada na circunferência localizada na altura do umbigo)

g) Circunferência do quadril: _____ cm

(Orientação: a fita métrica deve ser posicionada na área de maior protuberância glútea)

h) Diâmetro do braço: _____ cm

i) Prega do bíceps: _____ cm

j) Prega do tríceps: _____ cm

l) Prega subescapular: _____ cm

m) Prega supra-iliaca: _____ cm

V PARTE: Avaliação Ginecológica: (Voluntário do sexo feminino com até 40 anos)

OBS: Antes de iniciar a entrevista, questionar sobre gravidez atual. Caso positivo, excluir da amostra.

01. Sobre MENSTRUACÃO:

a) Idade da primeira menstruação: _____ anos

b) Ainda menstrua? SIM() NÃO()

Por favor, responda as perguntas abaixo SEM CONSIDERAR os períodos da sua vida em que esteve GRÁVIDA, utilizando PÍLULAS ou INJEÇÕES ANTICONCEPCIONAIS, após MENOPAUSA ou após ter submetido à REMOÇÃO CIRÚRGICA de ambos os ovários ou do útero.

c) Entre a idade de 16 e 40 anos, qual a duração média do seu ciclo menstrual (tempo decorrido entre o primeiro dia de um ciclo e o primeiro dia do ciclo seguinte)? (Escolha APENAS uma alternativa.)

() MENOS DE 25 DIAS

() 25 A 34 DIAS

() 35 A 60 DIAS

() MAIS QUE 60 DIAS

() TOTALMENTE VARIÁVEL

d) Durante a sua vida reprodutiva, ou seja, nos períodos em que você apresenta(va) menstruações (não incluindo os períodos de gravidez), você tem (ou tinha) tendência para

crescimento de pêlos grossos e escuros em: (Marcar o(s) local(is) de excesso de pêlos e contar quantos locais acometidos)

- () LÁBIO SUPERIOR
- () QUEIXO
- () MAMAS
- () TÓRAX ENTRE AS MAMAS
- () DORSO
- () BARRIGA
- () BRAÇOS
- () PERNAS

Número de locais com excesso de pêlos: _____

02. Sobre GESTAÇÃO:

a) Número de gestações prévias: _____

b) Número de abortos: _____

c) Tem ou teve dificuldade para engravidar?

SIM() NÃO() NÃO QUERO ENGRAVIDAR()

d) Está atualmente em uso de pílula, injeção, adesivo, implante ou qualquer medicação hormonal para evitar gravidez?

SIM() NÃO() NÃO QUERO ENGRAVIDAR()

03. Entre a idade de 16 e 40 anos você apresenta (ou) excesso de peso ou obesidade?

SIM() NÃO()

04. Entre a idade de 16 e 40 anos, você observa(ou) saída de secreção leitosa de seus mamilos? (não considerar os períodos de gravidez ou pós-parto recente)

SIM() NÃO()

05. Você alguma vez realizou ultra-sonografia transvaginal ou dos ovários que tenha mostrado ovários micropolicísticos?

SIM() NÃO()