

## *Irregularidade do Ciclo Menstrual no Menacme como Marcador para Fatores de Risco Cardiovasculares na Pós-Menopausa*

*George D. Azevedo  
João-Marcelo B.P. Duarte  
Maxwell O. Souza  
Thiago D.N. Costa-e-Silva  
Elvira M.M. Soares  
Técia M.O. Maranhão*

*Base de Pesquisa "Saúde da Mulher" (GDA, J-MBPD, MOS, TDNC-S, EMMS & TMOM), Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (GDA, EMMS & TMOM), Departamento de Morfologia (GDA) e Departamento de Tocoginecologia (TMOM) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN.*

*Recebido em 08/06/05  
Revisado em 09/02/06 e 03/04/06  
Aceito em 12/04/06*

### RESUMO

A associação entre fatores de risco cardiovascular (FRCV) na pós-menopausa e o antecedente de irregularidade menstrual no menacme foi avaliado em estudo caso-controle envolvendo 414 mulheres na pós-menopausa com idade de  $60,4 \pm 5,5$  anos e IMC de  $25,3 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>. As variáveis consideradas foram: caracterização do ciclo menstrual entre 20 e 35 anos (independente) e relato atual sobre ocorrência de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus e doença arterial coronariana (dependentes). Utilizou-se o teste qui-quadrado e modelos de regressão logística, ajustados para outras variáveis implicadas no risco para doenças CV, com nível de significância 5%. Observou-se que mulheres que relataram irregularidade menstrual prévia estiveram associadas com risco aumentado para ocorrência de algum FRCV (odds ratio ajustado (OR)= 2,14; IC-95%= 1,02-4,48), quando comparadas àquelas com ciclos regulares. Análise estratificada demonstrou as seguintes associações significativas com o antecedente de irregularidade menstrual: hipertensão arterial (OR= 2,4; 95% IC= 1,39-5,41), hipercolesterolemia (OR= 2,32; 95% IC= 1,17-4,59), hipertrigliceridemia (OR= 2,09; 95% IC= 1,10-4,33) e angioplastia coronariana (OR= 6,82; 95% IC= 1,44-32,18). Os dados sugerem que o antecedente de irregularidade menstrual, indicativo da ocorrência da síndrome dos ovários policísticos na idade reprodutiva, pode estar relacionado com aumento do risco para doenças CV na pós-menopausa. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:876-883)

**Descritores:** Irregularidade menstrual; Síndrome dos ovários policísticos; Síndrome metabólica; Fatores de risco cardiovasculares; Doenças cardiovasculares

### ABSTRACT

#### **Menstrual Cycle Irregularity as a Marker of Cardiovascular Risk Factors at Postmenopausal Years.**

To evaluate the association between cardiovascular risk factors (CVRF) during postmenopausal years and previous menstrual irregularity during reproductive years, we performed a case-control study in 414 postmenopausal women (mean age  $60.4 \pm 5.5$  years; BMI  $25.3 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>). The variables assessed were: menstrual cycle characteristics at age 20-35y (independent) and records of arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and coronary heart disease (dependent). Statistical analysis used the chi-square test and logistic regression, adjusting for potential confounders for cardiovascular risk, with significance set at 5%. Women reporting previous menstrual irregularity were associated with increased risk for some CVRF (adjusted odds ratio (OR) 2.14; CI-95%= 1.02-4.48), when compared with those reporting regular menstrual cycles. Stratified analysis demonstrated significant associations of previous menstrual irregularity with: arterial hypertension (OR= 2.74; CI-95%= 1.39-5.41), hypercholesterolemia (OR= 2.32; CI-95%= 1.17-4.59), hypertriglyceridemia (OR= 2.09; CI-95%=1.10-4.33), and coronary angioplasty

(OR= 6.82; CI-95%= 1.44-32.18). These data suggest that a prior history of menstrual irregularity, as indicative of polycystic ovary syndrome, may be related to increased risk for CVD during postmenopausal years. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:876-883)

**Keywords:** Menstrual irregularity; Polycystic ovary syndrome; Metabolic syndrome; Cardiovascular risk factors; Cardiovascular disease

**A**SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP) apresenta uma das endocrinopatias mais prevalentes durante a vida reprodutiva da mulher. Na maioria das vezes, caracteriza-se por irregularidade menstrual do tipo oligo-amenorréia associada a um estado de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial. Pela sua elevada prevalência e freqüente associação com outros problemas clínicos, a SOP tem merecido especial atenção nos últimos anos, devido à preocupação com possíveis repercussões futuras sobre a saúde da mulher, não apenas relacionadas ao sistema reprodutivo, mas sobretudo ao sistema cardiovascular (1-6).

Vários autores apontam que a SOP compartilha componentes da síndrome metabólica, manifestada por obesidade abdominal, resistência insulínica, dislipidemia e aterosclerose (6-11). Mulheres com SOP são consideradas como grupo de alto risco para desenvolvimento de intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo II (12), e, especialmente o subgrupo de obesas, também apresenta risco aumentado para outras condições mórbidas, tais como hipertensão arterial e dislipidemia, quando comparado ao grupo de mulheres com ciclos menstruais regulares (13-16). Sugere-se, assim, que a ocorrência de tais distúrbios metabólicos na SOP, até mesmo em mulheres não obesas, poderia estar relacionada com o aumento de risco futuro para doenças cardiovasculares (2-6).

Uma vez que a hiperinsulinemia encontra-se freqüentemente associada com a síndrome dos ovários policísticos (6-7) e que a irregularidade menstrual representa a manifestação clínica mais importante dessa síndrome, especula-se o quanto a irregularidade menstrual poderia ser considerada um marcador para resistência insulínica e suas conseqüências metabólicas (8-10).

Na atualidade, as doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morbimortalidade, na faixa etária após os 40 anos, tanto para homens quanto para mulheres. No Brasil, considerando-se registros oficiais para o ano de 2001, a mortalidade cardiovascular correspondeu a 27,4% do total geral de óbitos, sendo essa taxa ainda maior para o sexo feminino isoladamente, onde atingiu 31,0% das mortes. No Estado do Rio Grande do Norte, o coefi-

ciente de mortalidade por doenças cardiovasculares na população feminina é superior ao observado para os homens, em todas as faixas etárias mais precoces, tendendo a uma estabilidade após os 50 anos, fato que pode ser atribuído à maior contribuição da mortalidade por causas externas na população masculina jovem (17).

Em virtude da relevância do tema e da possibilidade de associação da SOP com risco para DCV, torna-se necessária a abordagem preventiva dos fatores de risco identificáveis durante a vida reprodutiva, no sentido de minimizar a ocorrência futura de eventos mórbidos relacionados ao sistema cardiovascular. Uma vez que ainda não existem resultados de um seguimento por tempo suficiente para avaliar a morbimortalidade por DCV, nas mulheres portadoras de SOP, há necessidade de se desenvolver estudos de coorte especialmente desenhados para esse fim, com o intuito de verificar prováveis fatores de risco e possibilitar intervenções preventivas. Pelas características metodológicas inerentes a estudos dessa natureza, torna-se inviável a obtenção de resultados imediatos, motivo pelo qual os autores realizaram um estudo retrospectivo (caso-controle) com o objetivo de determinar a associação entre a ocorrência de irregularidade menstrual na idade reprodutiva e fatores de risco cardiovascular no período após a menopausa.

## MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa em questão utilizou um desenho do tipo observacional, numa referência temporal longitudinal e retrospectiva (caso-controle). Foram estudadas 414 mulheres na pós-menopausa, residentes nas cidades de Natal e Mossoró, Estado do Rio Grande do Norte, Brasil. As voluntárias foram recrutadas a partir de hospitais universitários, postos de saúde e grupos comunitários de idosos, no período de julho de 2002 a maio de 2004. O estudo foi realizado respeitando as normas éticas estabelecidas na resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional e todas as participantes foram devidamente informadas sobre os objetivos da pesquisa e concordaram em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de inclusão comuns aos grupos caso e controle compreenderam: idade entre 50 e 70 anos; último período menstrual espontâneo ocorrido há, pelo menos, 12 meses prévios à inclusão no estudo; e con-

cordância em participar da pesquisa. Para composição do grupo caso, foram incluídas mulheres portadoras de, pelo menos, uma das seguintes condições relacionadas à morbidade cardiovascular: doenças cardiovasculares comprovadas por médico, tais como coronariopatia, angina do peito e antecedente de infarto do miocárdio; existência de fatores de risco sabidamente implicados com a gênese da doença coronariana, como dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade; e antecedente de realização de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos relacionados à doença coronariana, tais como cineangiocoronariografia, angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização miocárdica. Para composição do grupo controle, foram incluídas mulheres saudáveis que não apresentaram quaisquer dos fatores acima descritos.

Foram excluídas da casuística as voluntárias que não apresentavam consistência no relato acerca das características do ciclo menstrual na idade reprodutiva, assim como aquelas com antecedente de histerectomia realizada em idade  $\leq 45$  anos, para minimizar a ocorrência de viés relacionado à irregularidade menstrual decorrente de doenças como miomatose uterina ou de outras causas. Também foram excluídas portadoras de cardiopatia chagásica, tendo em vista a endemicidade dessa parasitose na população estudada.

Para a coleta dos dados, foi aplicado questionário estruturado, abordando aspectos relativos aos antecedentes de irregularidade menstrual e de outros correlatos da síndrome dos ovários policísticos, como hirsutismo, acne e infertilidade, por ocasião da idade reprodutiva. Também foram consideradas informações a respeito de patologias existentes na época atual e sobre a ocorrência de fatores de risco sabidamente implicados na gênese da doença cardiovascular, como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, tabagismo, história familiar, dentre outros.

As variáveis dependentes consideradas no estudo foram: doença cardiovascular (definida como a presença de, pelo menos, uma das condições mórbidas pesquisadas em relação ao sistema cardiovascular); hipertensão arterial (definida como o auto-relato de aumento dos níveis pressóricos associado ao uso crônico de medicação anti-hipertensiva prescrita por médico); diabetes mellitus tipo 2 (níveis elevados de glicemia de jejum e/ou após sobrecarga de glicose oral, associado com necessidade de acompanhamento médico específico); dislipidemia (auto-relato associado com comprovação laboratorial de níveis séricos alterados, em relação aos limites desejáveis: colesterol total  $\geq 200$  mg/dl, LDL-colesterol  $\geq 140$  mg/dL, HDL-colesterol  $< 40$  mg/dL, triglicérides  $\geq 150$  mg/dl);

obesidade (definida como índice de massa corporal igual ou superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ ); antecedente de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos relacionados à doença coronariana (auto-relato de realização prévia de cineangiocoronariografia, angioplastia coronariana e/ou cirurgia de revascularização miocárdica). As variáveis dependentes foram codificadas binariamente (0= não / 1= sim), sendo realizadas análises multivariadas para cada uma delas isoladamente.

As seguintes variáveis independentes foram incluídas nos modelos de risco: idade, tempo de pós-menopausa, índice de massa corporal, características do ciclo menstrual na idade reprodutiva, antecedentes de hirsutismo, dificuldade para engravidar, uso de pílulas anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal e história familiar de doenças cardiovasculares. Também foram consideradas variáveis referentes a hábitos de vida, como etilismo, tabagismo e prática regular de exercícios físicos.

As características do ciclo menstrual na idade reprodutiva foram analisadas em relação à faixa etária de 20 e 35 anos, sendo as informações classificadas em duas categorias: “ciclos regulares” (caracterizados como ciclos menstruais prévios com regularidade entre  $28 \pm 7$  dias, na maior parte da vida reprodutiva, em que os relatos das entrevistadas apontavam que o fluxo menstrual ocorria sempre na data esperada; informação registrada com o código 0) e “ciclos irregulares” (caracterizados como ciclos com intervalos variáveis, em que os relatos das entrevistadas apontavam a impossibilidade de prever a ocorrência do fluxo menstrual; informação registrada com o código 1).

As variáveis idade e tempo de pós-menopausa foram registradas em anos completos e incluídas no modelo de regressão logística como variáveis contínuas. O índice de massa corporal foi calculado pela relação entre o peso corporal (em kg) e o quadrado da estatura (em metros), sendo utilizado o ponto de corte de  $30 \text{ kg/m}^2$  para atribuição das categorias de “não obesidade” (0) e “obesidade” (1). O critério considerado para a realização de atividade física regular foi a prática de exercícios numa frequência de três ou mais vezes por semana (código 1). Todas as outras variáveis independentes foram categorizadas binariamente (0= não / 1= sim).

O tamanho da amostra foi calculado admitindo-se uma frequência de irregularidade menstrual na população geral da ordem de 10% e estimando-se um aumento mínimo do risco relativo associado à irregularidade menstrual da ordem de 2,0. Esse cálculo foi obtido utilizando-se o software estatístico *GraphPad StatMate version 1.01i*, (*GraphPad Software, San Diego*

California USA), com alfa de 5% e poder estatístico de 80%, o que resultou numa estimativa amostral de 200 indivíduos por grupo.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software SPSS versão 10.0 para Windows. Constatou inicialmente de análise bivariada (teste qui-quadrado), para determinar associação entre cada uma das variáveis independentes e a variável dependente considerada. Para cada variável dependente, os modelos de regressão logística foram obtidos a partir de um processo de seleção construído pela inserção progressiva das variáveis. Os modelos de regressão logística foram empregados para determinar o risco relacionado ao antecedente de ciclo menstrual irregular (cálculo de *odds ratio* e intervalo de confiança 95%), em relação a cada uma das variáveis dependentes consideradas, ajustando-se para as demais variáveis independentes integrantes do modelo, como idade, índice de massa corporal, antecedente familiar de doenças cardiovasculares, tabagismo e nível de atividade física. Para todos os procedimentos estatísticos foi adotado nível de significância de 5%.

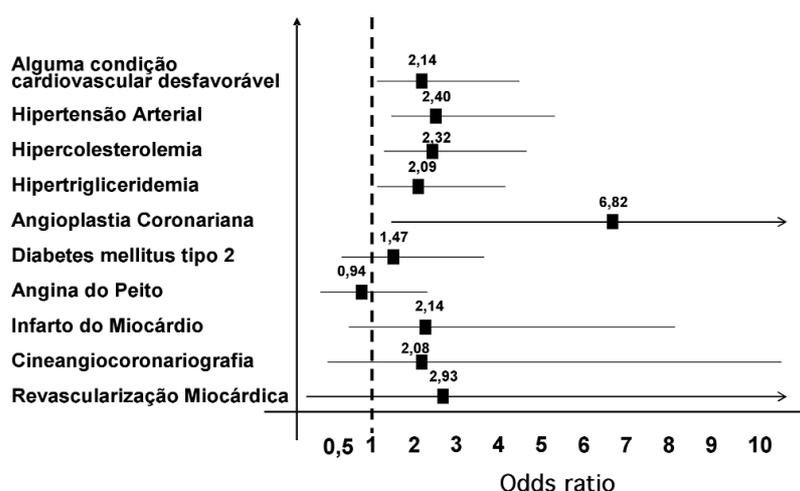
## RESULTADOS

Foram incluídas 207 mulheres em cada grupo, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos caso e controle com relação à média de idade ( $60,5 \pm 5,3$  vs.  $60,3 \pm 5,6$  anos, respectivamente;  $p= 0,74$ ). Foram observadas médias mais elevadas no grupo caso, comparado ao controle, com relação ao peso ( $64,1 \pm 12,4$  vs.  $56,7 \pm 9,4$  kg;  $p < 0,0001$ ) e

índice de massa corporal ( $26,9 \pm 5,4$  vs.  $23,8 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos caso e controle em relação ao uso prévio de anticoncepcional hormonal, sendo as respectivas frequências de 45,9% e 36,2% ( $p= 0,48$ ).

A frequência de irregularidade menstrual no grupo de mulheres apresentando alguma morbidade ou fator de risco cardiovascular foi superior à taxa observada no grupo controle (13,5 vs. 7,2%;  $p= 0,03$ ). Na análise bivariada, as seguintes variáveis estiveram associadas significativamente como fatores de risco para a ocorrência de doenças cardiovasculares, sendo, portanto, incluídas na análise multivariada: idade, índice de massa corporal, antecedente familiar de doenças cardiovasculares, ciclo menstrual, tabagismo e atividade física regular. As associações entre o antecedente de irregularidade menstrual na idade reprodutiva e diversas condições mórbidas e fatores de risco cardiovasculares são apresentadas na tabela 1.

Na análise de regressão logística múltipla, o antecedente de ciclos menstruais irregulares esteve associado com aumento da razão de chance para ocorrência de algumas condições cardiovasculares desfavoráveis durante a pós-menopausa (figura 1). Após ajuste para potenciais fatores de confusão também relacionados com o risco cardiovascular, tais como idade, índice de massa corporal, antecedente familiar de DCV, tabagismo e atividade física, o grupo de mulheres com irregularidade menstrual prévia apresentou maior chance para a ocorrência de algum fator de risco cardiovascular na pós-menopausa [*odds ratio* ajustado (OR)= 2,14; 95% intervalo de confiança (IC) 1,02–4,48] quando comparadas àquelas com histórico de ciclos regulares prévios.



**Figura 1.** Impacto do antecedente de irregularidade menstrual sobre os modelos de risco para diversas condições mórbidas relacionadas ao sistema cardiovascular (\* *odds ratio* ajustado para idade, índice de massa corporal, história familiar de doenças cardiovasculares, tabagismo e nível de atividade física).

**Tabela 1.** Associações entre as diversas morbidades cardiovasculares e o antecedente de irregularidade do ciclo menstrual (ICM) na idade reprodutiva.

Condição Considerada	Presença de ICM		p-valor*	OR	95% IC
	n	%			
<b>Alguma morbidade ou fator de risco CV</b>					
Caso	28/207	13,5%	0,036	2,0	(1,04-3,87)
Controle	15/207	7,2%			
<b>Hipertensão Arterial</b>					
Sim	22/131	16,8%	0,003	2,51	(1,33-4,70)
Não	21/283	7,4%			
<b>Diabetes mellitus</b>					
Sim	8/51	15,7%	0,160	1,8	(0,73-4,14)
Não	34/363	9,4%			
<b>Obesidade</b>					
Sim	8/62	12,9%	0,48	1,34	(0,59-3,05)
Não	35/352	9,9%			
<b>Hipercolesterolemia</b>					
sim	17/100	17,00%	0,012	2,27	(1,17-4,38)
não	26/314	8,28%			
<b>Hipertrigliceridemia</b>					
sim	13/77	16,88%	0,038	2,08	(1,03-4,21)
não	30/337	8,90%			
<b>Angina do Peito</b>					
sim	6/61	9,83%	0,87	0,93	(0,37-2,31)
não	37/353	10,48%			
<b>Infarto do Miocárdio</b>					
sim	3/16	18,75%	0,26	2,06	(0,56-7,56)
não	40/398	10,05%			
<b>Angioplastia</b>					
sim	3/08	37,50%	0,011	5,49	(1,26-23,84)
não	40/406	9,85%			
<b>Cineangiocoronariografia</b>					
sim	4/16	25%	0,05	3,07	(0,94-9,97)
não	39/398	9,79%			
<b>Cirurgia Revascularização Miocárdica</b>					
sim	1/4	25%	0,33	2,92	(0,29-28,70)
não	42/410	10,24%			

\* Associação entre as variáveis pelo teste qui-quadrado; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança

Análise estratificada demonstrou que a irregularidade menstrual prévia também esteve associada com aumento da razão de chance para hipertensão arterial (OR= 2,4; 95% IC= 1,39-5,41), hipercolesterolemia (OR= 2,32; 95% IC= 1,17-4,59), hipertrigliceridemia (OR= 2,09; 95% IC= 1,10-4,33) e angioplastia coronariana (OR= 6,69; 95% IC= 1,43-31,21). Com relação ao risco para a “realização de cineangiocoronariografia”, observou-se forte tendência para significância estatística (OR= 3,49; 95% IC= 0,98-12,41).

Na amostra em questão, não foram observadas associações significativas entre a irregularidade menstrual prévia e a ocorrência de “diabetes mellitus tipo 2” (OR= 1,47; 95% IC= 0,60-3,59), “angina do peito” (OR= 0,94; 95% IC= 0,37-2,41), “infarto do miocárdio” (OR= 2,14; 95% IC= 0,56-8,13) e “realização de cirurgia de revascularização miocárdica” (OR= 2,93; 95% IC= 0,27-31,11).

## DISCUSSÃO

A irregularidade do ciclo menstrual tem sido apontada como um provável marcador para a resistência insulínica (9,10,18). Esta condição, por sua vez, está frequentemente associada à ocorrência de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia, integrando o espectro da chamada síndrome metabólica (19-21). Nesse sentido, considerando-se a associação entre síndrome dos ovários policísticos e resistência insulínica (5-8), especula-se o quanto a irregularidade menstrual poderia constituir-se um marcador para o desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares, conforme observado em estudos prospectivos, como o Nurses' Health Study I e II, em que foi demonstrada uma relação entre a irregularidade do ciclo menstrual na idade reprodutiva e o aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa (18).

O estado de hiperinsulinemia em mulheres portadoras da SOP, além das desordens causadas na função ovariana, cursa com anormalidades metabólicas inerentes à resistência insulínica em si. Comprovadamente, os achados de intolerância à glicose e dislipidemia acometem com frequência os indivíduos com resistência à insulina, sendo a dislipidemia especialmente caracterizada pelo aumento dos níveis de triglicérides e redução do HDL-colesterol (5-7).

O hiperinsulinismo vigente nas situações de resistência aumentada à insulina também tem sido correlacionado com disfunção endotelial, definida como a perda parcial ou completa do equilíbrio entre agentes vasoconstritores e vasodilatores, fatores promotores e inibidores de crescimento, fatores pró-aterogênicos e anti-aterogênicos, pró-coagulantes e anticoagulantes, sendo considerada o evento inicial da aterogênese (1,22-24).

Algumas observações permitem suspeitar que a resistência periférica à insulina levaria ao dano endotelial e conseqüente liberação de maior quantidade de endotelina-1, potente vasoconstritor de ação sustentada (23). Estudos demonstraram que mulheres com SOP, obesas e não obesas, apresentam disfunção endotelial e níveis mais elevados de endotelina-1, quando comparadas com mulheres sem SOP, tendo os níveis desse marcador reduzido significativamente, após tratamento com metformina, um agente sensibilizador da ação insulínica (24,25).

Estudos recentes também têm confirmado o papel da proteína C reativa como um marcador de risco cardiovascular em mulheres com SOP (12). Esse parâmetro bioquímico, que representa um preditor da ocorrência futura de doenças cardiovasculares, está provavelmente relacionado com algum processo inflamatório subclínico crônico, que ocorreria nas pacientes com irregularidade menstrual e SOP, a despeito da inexistência de qualquer sinal clínico de inflamação (26-28).

Nesse sentido, as alterações fisiopatológicas concernentes à disfunção endotelial e processo inflamatório subclínico atuam estabelecendo a ligação entre a SOP e os diversos componentes da síndrome metabólica, tais como resistência insulínica, dislipidemia e aterosclerose, justificando, assim, as associações demonstradas no presente trabalho.

Conforme destacado anteriormente, o antecedente de irregularidade menstrual esteve associado com aumentos maiores do que duas vezes nas razões de chance para hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e realização de angioplastia coronariana. Limitações metodológicas inerentes aos estudos de base temporal retrospectiva poderiam justi-

ficar a inexistência de associação significativa com outros desfechos cardiovasculares analisados, como por exemplo angina do peito, infarto do miocárdio e diabetes mellitus. Outras explicações para tal fato dizem respeito ao planejamento amostral utilizado, bem como à reduzida prevalência de determinadas situações clínicas, na amostra considerada. Merecem ainda destaque as limitações relacionadas à técnica utilizada para abordagem da irregularidade menstrual, considerando-se que o delineamento experimental não foi capaz de discriminar outras condições patológicas relacionadas com distúrbio menstrual, como por exemplo desordens pituitário-hipotalâmicas, hiperprolactinemia, falência ovariana prematura e síndrome da resistência ovariana, nem de controlar para o uso prévio de anticoncepcionais hormonais orais, que pode ter exercido influência sobre o padrão menstrual referido pelas voluntárias (29).

Admitindo-se ainda que o tamanho da amostra foi calculado adotando-se um aumento estimado de risco superior a 2,0 pontos, também não se pode descartar a existência de associação entre o antecedente de irregularidade menstrual e as demais condições pesquisadas. É provável que o aumento de *odds ratio* relacionado a condições como diabetes mellitus, por exemplo, seja inferior a 2,0, havendo necessidade de se aumentar a amostra para obtenção de relevância estatística. Estudos com esse objetivo já se encontram em andamento, inclusive relacionando a ocorrência de doenças cardiovasculares com outros fatores da síndrome dos ovários policísticos, tais como hirsutismo e infertilidade.

Outro ponto que merece destaque diz respeito à consideração de diversas variáveis sob a forma de auto-relatos. Essa forma de investigação constitui-se numa metodologia atualmente muito utilizada e validada por estudos previamente publicados. Analisando fatores de risco para doenças cardiovasculares em mulheres com sintomas auto-relatados de oligomenorréia e/ou hirsutismo, Taponen e cols. (11) concluíram que o relato desses antecedentes constitui-se ferramenta adequada para a identificação de mulheres com doença metabólica subjacente, submetendo-as a maior risco para eventos cardiovasculares. Mais uma vez, os achados do nosso trabalho ratificam os estudos nessa linha metodológica.

Em conclusão, nossos dados corroboram a hipótese de que a SOP associada com resistência insulínica pode representar um fator de risco para morbidade cardiovascular, uma vez que evidenciamos associações positivas significativas entre o antecedente de ciclos menstruais irregulares e a ocorrência de diversos

desfechos cardiovasculares desfavoráveis, tais como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e realização de angioplastia. Esses resultados apontam para a necessidade de melhor abordagem das mulheres jovens portadoras da síndrome dos ovários policísticos, considerando-se o risco cardiovascular futuro e a possibilidade de modificação de alguns fatores de risco.

Medidas preventivas devem, portanto, embasar a conduta dos profissionais responsáveis pelo atendimento ao imenso contingente de mulheres em idade reprodutiva que apresentam quadro de irregularidade menstrual do tipo oligo-amenorréia, devendo incluir modificações do estilo de vida, como incentivo à atividade física regular, adoção de uma dieta saudável, prevenção da obesidade, abandono do hábito de fumar e do consumo de bebidas alcoólicas em excesso, assim como cuidados médicos que visem à indicação terapêutica de drogas facilitadoras da ação da insulina e à não utilização de medicações com provável impacto negativo sobre o sistema cardiovascular.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq (auxílio financeiro e bolsas do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica), a Antonio Nei Nogueira Martins Jr. (auxílio na coleta de dados), a Prof<sup>ª</sup> Dra. Jeanete Alves Moreira (consultoria estatística) e às instituições onde as voluntárias foram recrutadas (Hospital Universitário Onofre Lopes e Maternidade Escola Januário Cicco, Natal, RN; Secretaria Municipal da Cidadania da Prefeitura Municipal de Mossoró, RN). Agradecem, sobretudo, às voluntárias do trabalho, pela disponibilidade e atenção no fornecimento dos dados da pesquisa.

### REFERÊNCIAS

1. Sabuncu T, Vural H, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. **Clin Biochem** 2001;34:407-13.
2. Balen A, Rajkowska M. Polycystic ovary syndrome—a systemic disorder? **Best Pract Res Clin Obstet Gynecol** 2003;17:263-74.
3. Sukalich S, Guzick D. Cardiovascular health in women with polycystic ovary syndrome. **Semin Reprod Med** 2003;21:309-15.
4. Lefebvre P, Raingeard I, Renard E, Bringer J. Long-term risks of polycystic ovaries syndrome. **Gynecol Obstet Fertil** 2004;32:193-8.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril** 2004;81:19-25.
6. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med** 2005;352:1223-36.
7. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes** 1989;38:1165-74.
8. Weiss DJ, Charles MA, Dunaif A, Prior DE, Lillioja S, Knowler WC, et al. Hyperinsulinemia is associated with menstrual irregularity and altered serum androgens in Pima Indian women. **Metabolism** 1994;43:803-7.
9. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1993;39:351-5.
10. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. **JAMA** 2001;286:2421-6.
11. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:2114-8.
12. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol Clin North Am** 2001;28:99-109.
13. 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.
14. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;61:946-51.
15. Taponen S, Ahonkallio S, Martikainen H, Koivunen R, Ruokonen A, Sovio U, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. **Hum Reprod** 2004;19:1083-8.
16. Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, Lanska V, Platilova H, Zamrazil V, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod** 2003;18:980-4.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Brasília, DF, 2001. Disponível on-line: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/obtmmap.htm>>.
18. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:2013-7.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 2001;285:2486-97.

- 
20. Domanski M, Proschan M. The metabolic syndrome. **J Am Coll Cardiol** 2004;43:1396-8.
  21. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. **Lancet** 2005;365:1415-28.
  22. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. **Obes Res** 2003;11:1278-89.
  23. Rosenbaum P, Ferreira SRG. An update on cardiovascular risk of metabolic syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:220-7.
  24. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. **Circulation** 2001;103:1410-5.
  25. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4666-73.
  26. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). **Circulation** 2000;102:42-7.
  27. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med** 2000;342:836-43.
  28. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation** 2003;107:499-511.
  29. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: Investigation and management. **Human Reprod Update** 2003;9:493-504.

**Endereço para correspondência:**

George D. Azevedo  
Departamento de Morfologia  
Centro de Biociências  
Campus Universitário, BR 101  
59067-010 Natal, RN  
E-mail: georgedantas@uol.com.br