

MÔNICA DE OLIVEIRA<sup>1</sup>

LAURA OLINDA BREGIEIRO FERNANDES COSTA<sup>2</sup>

FRANCISCO ALFREDO BANDEIRA E FARIAS<sup>2</sup>

ALINE DE OLIVEIRA RIBEIRO VIANA<sup>3</sup>

MAYRA PEREIRA DOS SANTOS<sup>1</sup>

# Correlação entre os níveis de proteína C reativa ultra-sensível e as características clínicas e laboratoriais em mulheres com síndrome do ovário policístico

*Correlation of high sensitivity C-reactive protein levels and clinical and laboratory parameters in polycystic ovary syndrome patients*

## Artigos originais

### Palavras-chaves

Proteína C-reativa/metabolismo  
Síndrome do ovário policístico/  
complicações  
Doenças cardiovasculares  
Síndrome X metabólica  
Fatores de risco

### Keywords

C-Reactive protein/metabolism  
Polycystic ovary syndrome/  
complications  
Cardiovascular diseases  
Metabolic syndrome X  
Risk factors

### Resumo

**OBJETIVO:** avaliar a concentração plasmática da proteína C reativa ultra-sensível (PCRus) e a sua correlação com variáveis clínicas, hormonais e metabólicas em pacientes portadoras da síndrome do ovário policístico (SOP). **MÉTODOS:** estudo transversal, que incluiu 46 pacientes portadoras de síndrome do ovário policístico, diagnosticadas segundo os critérios de Rotterdam (2003), e 44 pacientes controle, que foram submetidas a dosagem da PCRus. O índice de massa corporal (IMC), a idade, a circunferência abdominal e os níveis de insulina de jejum, de testosterona, do HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance) e do colesterol total, além de frações foram correlacionados aos níveis de PCR, utilizando-se análise de regressão multivariada. **RESULTADOS:** as portadoras da SOP apresentavam idade, IMC, circunferência abdominal, insulina de jejum, HOMA-IR, colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) em concentrações plasmáticas superiores às do controle. Houve diferença significativa nos níveis da PCRus entre o grupo da SOP ( $2,7 \pm 2,17$  mg/dL) e o controle ( $1,6 \pm 1,49$  mg/dL),  $p < 0,05$ . Quando os níveis da PCRus foram categorizados em baixo ( $< 1,0$  mg/L), médio ( $1-3,0$  mg/L) e elevado ( $3,0$  mg/L) risco cardiovascular, 28,3% das portadoras da SOP apresentaram níveis da PCRus para baixo risco, 34,8% para médio e 37% para elevado risco cardiovascular. A prevalência da síndrome metabólica foi mais elevada entre as portadoras da SOP (30,4%), quando comparadas ao grupo controle (6,8%). Após o ajuste das variáveis de confusão, por um modelo de regressão linear multivariada stepwise, a presença da SOP mostrou efeito independente das outras variáveis sobre os níveis da PCRus. **CONCLUSÕES:** os níveis da PCRus foram mais elevados nas mulheres portadoras da SOP. A SOP tem efeito independente na determinação dos níveis plasmáticos da PCR.

### Abstract

**PURPOSE:** to evaluate the ultra-sensitive C-Reactive Protein level (us-CRP) in patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), and the correlation of clinical and laboratory parameters with the us-CRP level. **METHODS:** in this cross-sectional study, 46 women with Polycystic Ovary Syndrome, according to the Rotterdam criteria, and 44 control women have been included. Serum was analyzed for C reactive protein (CRP) levels. Body mass index (BMI), age, circumference waist, HOMA-IR, total, low and high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, testosterone and insulin levels were correlated to CRP level through a linear regression model. **RESULTS:** PCOS patients not only were older and had higher BMI, but their waist circumference, fasting insulin, HOMA-IR, total and LDL cholesterol were also higher, as compared to the women from the control group. A significant difference was observed in the us-CRP level between the PCOS ( $2.7$  mg/dL  $\pm$   $2.17$ ) the control ( $1.6$  mg/dL  $\pm$   $1.49$ ) groups. When us-CRP levels were categorized as of low ( $< 1.0$  mg/L), moderate ( $1-3.0$  mg/L) and high ( $3.0$  mg/L) risk for cardiovascular episodes, only 28.3% women with PCOS had us-CRP levels defined as low, 34.8% as moderate and 37% as high risk. The prevalence of Metabolic Syndrome was higher in the women with PCOS (30.4%) than in the women from the control group (6.8%). Through a stepwise linear regression model, only waist circumference, presence of metabolic syndrome and age had a confounding effect in the relation between us-CRP and PCOS. After adjustment for confounding factors, PCOS showed an independent effect on us-CRP level. **CONCLUSIONS:** the us-CRP levels were higher in the PCOS women than in the healthy controls. By a regression model, PCOS showed an independent effect on us-CRP level.

### Correspondência:

Mônica de Oliveira  
Rua Paraíso do Norte, 174 – Várzea  
CEP 50740-260 – Recife/PE  
Fone: (81) 99620428  
E-mail: monicaoliveira@sbem.org.br

### Recebido

28/02/2007

### Aceito com modificações

25/05/2007

<sup>1</sup> Pós-graduanda do Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE) Brasil.

<sup>2</sup> Professores de Pós-graduação do Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE) Brasil.

<sup>3</sup> Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco - UPE – Recife (PE) Brasil.

## Introdução

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma doença complexa e heterogênea, cuja etiopatogenia ainda permanece controversa. As evidências mais recentes reforçam o papel da resistência insulínica como fator determinante das diversas manifestações clínicas da doença<sup>1,2</sup>. Além da anovulação crônica e do hiperandrogenismo, cerca de um terço à metade das portadoras da SOP apresentam múltiplos fatores de risco cardiovascular, tais como obesidade, intolerância à glicose, hipertensão, dislipidemia e doença macrovascular<sup>3,4</sup>. A SOP, via resistência insulínica, parece determinar um estado de ativação endotelial, caracterizado por inflamação subclínica que propiciaria o risco cardiovascular aumentado<sup>5</sup>.

A proteína C reativa ultra-sensível (PCRus), que é de fase aguda, implicada também em inflamação crônica subclínica, tem sido considerada um dos biomarcadores capazes de prever o risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares futuros<sup>6</sup>. A PCRus desempenha um papel direto na indução de componentes inflamatórios, tais como moléculas de adesão, interleucinas e o fator nuclear K-B, os quais são importantes para o desenvolvimento e evolução da inflamação/aterosclerose, assim como exerce ações inibitórias sobre a angiogênese, favorecendo o dano endotelial<sup>7,8</sup>.

A relação entre SOP e PCRus é controversa, possivelmente devido à estreita interação entre resistência insulínica e obesidade, componentes tão freqüentemente associados à SOP e que por si só podem aumentar as concentrações séricas de vários marcadores inflamatórios, dentre eles a PCR. Os dados da literatura em relação ao efeito independente da SOP sobre os níveis da PCR são discordantes<sup>9-11</sup>. A determinação da PCRus poderá ser ferramenta adicional útil na identificação de um subgrupo de pacientes portadoras de SOP cujo risco de evento cardiovascular seria mais elevado, o que justificaria uma abordagem mais direcionada à proteção endotelial e prevenção de doenças vasculares e metabólicas.

Assim, o objetivo desse estudo é estimar os níveis plasmáticos da PCRus e relacionar esses níveis a fatores clínicos, hormonais e metabólicos nas portadoras da SOP.

## Métodos

Estudo de corte transversal foi realizado após a aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco (UPE) e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelas participantes.

As pacientes portadoras da SOP (n=46) foram atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (Cisam) da UPE. O grupo controle (n=44) foi constituído por mulheres que procuraram espontaneamente o setor de Citologia Oncótica do mesmo Serviço.

De acordo com o atendimento de rotina, foram feitos anamnese e exame físico geral e ginecológico, a fim de evitar possíveis afecções inflamatórias agudas, e também o preenchimento do questionário da pesquisa.

A SOP foi diagnosticada segundo os critérios de Rotterdam<sup>12</sup>, que a definem pela presença de pelo menos dois dos seguintes itens, desde que excluídas outras causas de anovulação hiperandrogênica: oligo ou anovulação (clinicamente traduzida por oligo/amenorréia), sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo e ovários policísticos à ultra-sonografia transvaginal.

O grupo controle foi constituído por aquelas pacientes que apresentaram os seguintes critérios: ciclos menstruais regulares, ausência de sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo e ovários normais à ultra-sonografia. Cinco pacientes do grupo controle apresentaram discreta acne e três apresentaram *acantose nigricans*; porém, os outros dois critérios estavam ausentes.

Os critérios de exclusão para os dois grupos foram: apresentar evidência clínica de qualquer infecção aguda, suspeita ou confirmação de gravidez, *diabetes mellitus*, tratamento quimioterápico vigente, uso de medicação anticoncepcional ou hormonal nos três meses anteriores à entrada no estudo, uso de corticoesteróide, estatinas ou de qualquer medicação que alterasse a resistência à insulina (glitazonas e metformina) nos últimos três meses. Foram excluídas as pacientes que apresentaram hiperprolactinemia, hipotireoidismo, hiperplasia congênita de supra-renal e tumores secretantes de androgênios, por meio das respectivas dosagens de prolactina, hormônio estimulador da tireóide, 17-hidroxiprogesterona e níveis de testosterona. Não foram realizadas dosagens laboratoriais para afastar a síndrome de Cushing, haja vista a baixa incidência desta endocrinopatia na população geral.

A PCRus foi dosada pela técnica da imunoturbidimetria, baseada na reação de imunoprecipitação. Estes ensaios foram realizados no aparelho Cobas Integra, automático, com a utilização de kit da Roche Diagnostics Corporation (Mannheim, Alemanha). Os níveis mínimos da PCRus detectados pelo método são de aproximadamente 0,01 mg/L. O ensaio não tem limite máximo reportável, já que o instrumento prepara automaticamente uma maior diluição e retesta a amostra. O coeficiente de variação do método é de 1,2%, para níveis médios da PCRus de 1,2 mg/L<sup>13</sup>. Já o coeficiente de variação inter-ensaio é cerca de 2,8%. O valor de referência normal do método, segundo o fabricante, é inferior a 5,0 mg/L. Os valores da PCRus superiores a 10,0 mg/L foram repetidos com intervalo mínimo de duas semanas. As pacientes que apresentaram a dosagem repetida da PCRus superior a 10,0 mg/L

foram automaticamente excluídas do estudo, pela possibilidade de apresentarem doença inflamatória aguda subclínica<sup>6</sup>.

A glicemia de jejum (valor de referência <100 mg/dL), o colesterol total (valor de referência <200 mg/dL), colesterol HDL (valor de referência >50 mg/dL) e os triglicérides (valor de referência <150 mg/dL) foram dosados em aparelho Cobas Mira Plus da Roche. O colesterol LDL (valor de referência <130 mg/dL) foi obtido pela fórmula de Friedewald<sup>14</sup>.

As dosagens de insulina de jejum, do hormônio estimulador da tireóide ultra-sensível (TSH), prolactina (PRL), testosterona total e hormônio luteinizante (LH) foram realizadas pela técnica de ensaio multisítio – anticorpo monoclonal. A dosagem da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) foi efetuada pela técnica de radioensaio, com a utilização dos kits da Roche Diagnostic Corporation (Mannheim, Alemanha).

A ultra-sonografia endovaginal foi realizada com o aparelho Shimadzu, modelo SDU 2200, frequência de 5 Hz, obedecendo aos critérios de Rotterdam<sup>12</sup>.

A definição da síndrome metabólica obedeceu aos critérios atualizados do National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>15</sup>. Foi considerada síndrome metabólica a presença de três ou mais dos seguintes critérios: obesidade abdominal (circunferência abdominal maior que 88 cm), hipertensão (pressão arterial maior ou igual a 130 x 85 mmHg), glicemia de jejum superior a 100 mg/dL, nível de HDL – lipoproteína de alta densidade – inferior a 50 mg/dL e de triglicérides maior que 150 mg/dL.

O diagnóstico de resistência insulínica foi feito por meio do HOMA-IR, o qual foi definido como: glicose (mg/dL) x insulina jejum (microUI/mL)/405. Foi considerado como resistência à insulina um valor do HOMA-IR (homeostasis model assesment-insulin resistance) maior que 2,7<sup>16</sup>.

A análise estatística foi realizada no Epi-Info versão 3.3. Para a comparação das médias entre os dois grupos foi utilizado o teste *t* de Student, e, para a avaliação de associação de variáveis, o teste do  $\chi^2$ . Foi realizada análise de regressão univariada entre os níveis da PCRus e variáveis hormonais e antropométricas, seguida de análise de regressão multivariada, utilizando o programa Minitab 14.1, para se estimar o efeito independente de cada variável nos níveis da PCRus, pelo modelo de interação entre elas. Considerou-se diferença estatisticamente significativa se  $p < 0,05$ .

Os possíveis efeitos de confundimento das variáveis idade, índice de massa corporal (IMC), presença da síndrome metabólica, circunferência abdominal, testosterona, insulina de jejum e HOMA-IR sobre a

relação entre PCRus e SOP foram avaliados mediante a construção de um modelo de regressão linear. Para isso, os valores da PCRus foram transformados, mediante o cálculo da raiz quadrada dos mesmos, com o objetivo de obter uma variável resposta, cuja distribuição fosse compatível com os pressupostos dos modelos de regressão linear. A escolha do melhor modelo foi realizada utilizando o procedimento stepwise. As variáveis que entraram no modelo foram a presença da SOP, a circunferência abdominal, a idade e a presença da síndrome metabólica.

## Resultados

Foram incluídas 90 pacientes, sendo 46 do grupo com SOP e 44 do grupo controle. As características clínicas e antropométricas das pacientes com SOP e do grupo controle estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade do grupo de SOP foi de 24,1 anos, enquanto a do grupo controle foi de 30,9 anos, havendo diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ). O IMC ( $\text{kg/m}^2$ ) também foi diferente entre os grupos avaliados, sendo 28,8 e 25,9  $\text{kg/m}^2$  no grupo da SOP e controle, respectivamente (diferença significativa,  $p < 0,05$ ). A circunferência abdominal média das portadoras da SOP foi de 88,6 cm e de 81,9 cm no grupo controle ( $p < 0,05$ ). O escore de Ferriman-Gallwey foi maior nas pacientes com SOP, mas não alcançou critérios definidos como hirsutismo. A acne esteve presente em 50% das

**Tabela 1 - Comparação entre as características clínicas hormonais e metabólicas nas mulheres com a síndrome do ovário policístico (SOP) e em controles.**

Parâmetro clínico/laboratorial	SOP (n=46)	Controle (n=44)	p
Idade (anos)	24,1±5,6	30,9±6,5	<0,05
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	28,8±6,7	25,9±5,5	<0,05
Circunferência abdominal (cm)	88,6±14,6	81,9±11,5	<0,05
Escore de Ferriman-Gallwey	6,8±4,3	2,54±1,7	<0,05
Acne (%)	50,0	11,4	<0,05
Acanthosis nigricans (%)	41,3	6,8	<0,05
Testosterona (ng/dL)	0,59±0,3	0,25±0,2	<0,05
LH (mUI/mL)	12,71±8,6	5,87±4,2	<0,05
Insulina de jejum ( $\mu\text{UI/mL}$ )	18,4±21,1	9,0±4,5	<0,05
HOMA-IR	3,50±3,2	1,98±1,0	<0,05
Glicemia de jejum (mg/dL)	87,3±10,2	86±7,6	>0,05
Colesterol total (mg/dL)	170,7±32,0	151,4±37,0	<0,05
LDL-c (mg/dL)	101,0±33,0	79,3±29,8	<0,05
HDL-c (mg/dL)	49,6±12,5	53,6±11,1	>0,05
Triglicérides (mg/dL)	97,1±51,5	92,3±62,3	>0,05
TSH (UI/mL)	1,85±0,7	2,03±1,6	>0,05
Prolactina (ng/mL)	18,66±8,5	21,13±8,7	>0,05
17-Hidroxiprogesterona (ng/mL)	1,63±0,8	1,54±0,8	>0,05

IMC=índice de massa corporal, LH=hormônio luteinizante, HOMA-IR=homeostasis model Assessment-Insulin Resistance, LDL-c=colesterol de baixa densidade, HDL-c=colesterol de alta densidade, TSH=hormônio tireotrófico.

portadoras da SOP e 11,4% das pacientes do grupo controle, com  $p < 0,05$ . A presença de *acantose nigricans* foi constatada em 41,3% das portadoras da SOP e em 6,8% das pacientes do grupo controle ( $p < 0,05$ ).

As características laboratoriais das pacientes com SOP e do grupo controle estão apresentadas na Tabela 1. Os níveis de testosterona e do LH foram significativamente mais elevados no grupo com SOP em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$  para testosterona e para LH). O HOMA-IR, além de ter sido significativamente mais elevado nas pacientes com SOP, quando comparadas ao grupo controle ( $p < 0,05$ ), teve seu valor médio superior aos limites de normalidade (HOMA-IR maior que 2,7). No grupo controle, apenas nove (20,4%) tiveram HOMA-IR indicativo de resistência insulínica. Os níveis de colesterol total foram significativamente mais elevados nas portadoras da SOP comparados ao grupo controle (170,7 e 151,4 mg/dL,  $p < 0,05$ ) e o mesmo foi observado em relação ao LDL (101,0 e 79,3 mg/dL,  $p < 0,05$ ). Entretanto, os níveis de glicemia de jejum, HDL e triglicerídeos foram semelhantes nos dois grupos. Os níveis de TSH, PRL e 17-OHP foram semelhantes nos grupos estudados.

#### ■ Avaliação dos níveis da PCRus

A média dos valores da PCRus foi significativamente mais elevada no grupo da SOP ( $2,7 \pm 2,2$  mg/L) em relação ao grupo controle ( $1,6 \pm 1,5$  mg/L), com  $p < 0,05$ . Os valores da PCRus variaram de 0,61 a 8,38 mg/L nas pacientes com SOP, e de 0,09 a 6,24 mg/L no grupo controle.

Os valores da PCRus também foram categorizados, obedecendo aos seguintes pontos de corte, de acordo com o risco para ocorrência de eventos cardiovasculares: valores da PCRus menores que 1,0 mg/L (baixo risco), valores entre 1,0 e 3,0 mg/L (médio risco) e valores superiores a 3,0 mg/L (alto risco).

Apenas 13 (28,3%) portadoras da SOP apresentaram níveis de PCRus caracterizados como de baixo risco para eventos cardiovasculares. Chama atenção ainda o fato de que 33 (72%) pacientes com SOP tiveram os níveis da

PCRus caracterizadas como de risco médio ou elevado para eventos cardiovasculares (Tabela 2).

A prevalência da síndrome metabólica foi de 30,4% nas portadoras da SOP e de 6,8% no grupo controle ( $p < 0,05$ ). Os níveis médios da PCRus nas pacientes com SOP que tinham a síndrome metabólica foi  $2,9 \pm 2,2$  mg/L, enquanto nas pacientes sem SOP e com síndrome metabólica foi  $2,3 \pm 1,5$  mg/L ( $p > 0,05$ ). Foi observado ainda que 85,7% das pacientes portadoras da SOP que apresentavam síndrome metabólica tinham seus níveis de PCRus considerados de médio/alto risco (superiores a 1,0 mg/dL).

#### ■ Análises de correlação

Analizamos a correlação dos níveis da PCRus com parâmetros clínicos (idade, circunferência abdominal e IMC) e laboratoriais (testosterona, insulina de jejum e HOMA-IR). Observamos que, na análise univariada, apenas a circunferência abdominal e os níveis de testosterona apresentaram correlação significativa com os níveis da PCRus ( $p < 0,05$  para circunferência abdominal e  $p < 0,05$  para testosterona).

O modelo de regressão linear ajustado entre a PCRus transformada e as variáveis explanatórias anteriormente identificadas, obtido pelo método stepwise, mostrou que a circunferência abdominal, a idade e a presença da síndrome metabólica apresentaram efeito de confundimento sobre a relação da PCRus transformada e SOP. Controlando-se essas variáveis, verificou-se que a PCRus transformada e a presença da SOP, ou de modo equivalente, a PCRus e SOP continuaram apresentando relação significativa, com a PCRus apresentando a tendência de assumir valores mais altos nas mulheres com SOP em comparação com as mulheres sem SOP.

## Discussão

A SOP compartilha com a síndrome metabólica fatores de risco para doença cardiovascular, tais como alterações no metabolismo glicídico, obesidade, hipertensão, hipertrigliceridemia, LDL elevado e HDL reduzido. Evidências apontam o papel crítico da inflamação nos diferentes estágios da aterosclerose<sup>6,17</sup>. A PCRus é um marcador inflamatório e possui características como facilidade técnica da dosagem, meia-vida longa (ausência de variação circadiana), assim como níveis plasmáticos relativamente estáveis<sup>18</sup>. Estudos em diferentes populações têm demonstrado que concentrações séricas elevadas da PCR são capazes de prever eventos cardiovasculares futuros, mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis. Estas evidências levaram a American Heart Association (AHA) e o Center for Disease Control (CDC) recomendarem pontos de corte de baixo, médio

**Tabela 2 - Comparação dos níveis de proteína C reativa ultra-sensível (PCRus) nas mulheres com a síndrome do ovário policístico (SOP) e em controles, em relação ao risco cardiovascular.**

Nível da PCR ultra-sensível	SOP		Controle	
	n	(%)	n	(%)
<1,0 mg/L	13	(28,3)	23	(52,3)
1-3,0 mg/L	16	(34,8)	16	(36,4)
>3,0 mg/L	17	(37,0)	05	(11,4)
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>(100,0)</b>	<b>44</b>	<b>(100,0)</b>

$\chi^2$  9,28;  $p = 0,01$ .

e elevado risco cardiovascular, de acordo com níveis da PCRus (<1,0, 1-3 e >3,0 mg/L)<sup>18,19</sup>.

No nosso estudo, os níveis da PCRus foram significativamente mais elevados no grupo da SOP em relação ao grupo controle. Tem sido demonstrado que a PCR desempenha papel direto na promoção de componentes inflamatórios e que exerce funções modulatórias complexas, as quais podem contribuir para o desenvolvimento e evolução da inflamação/aterosclerose, assim como ações inibitórias sobre a angiogênese, fazendo com que seus níveis elevados estejam ligados a dano endotelial<sup>7</sup>. **Nossos resultados confirmam a SOP como uma condição na qual a inflamação crônica subclínica está presente, traduzida por níveis elevados da PCRus.** Nas últimas décadas tem aumentado a compreensão de que a aterosclerose é uma doença inflamatória e que ocorre em resposta à disfunção endotelial. Evidências laboratoriais e experimentais indicam que a aterosclerose, além de ser uma doença de acúmulo lipídico, também representa um processo inflamatório crônico<sup>17</sup>. Nossos achados sugerem que mulheres com SOP apresentam um meio metabólico adverso que possivelmente as coloca em risco mais elevado para ocorrência de doenças cardiovasculares.

Observamos diferença significativa nos níveis médios da PCRus entre os grupos. A avaliação de vários estudos populacionais mostrou que os níveis da PCRus para o percentil 50 são em torno de 1,5 mg/L<sup>18</sup>. Portanto, a média da PCRus do nosso grupo controle (1,5 mg/L) foi semelhante à da população geral, tornando os valores deste grupo adequados para fins de comparação. A média da PCRus no grupo da SOP foi de 2,6 mg/L. Este resultado é compatível com os de outros autores que, avaliando portadoras da SOP com idade semelhante às pacientes do nosso estudo, encontraram níveis médios da PCRus iguais a 2,5 mg/L<sup>20</sup>.

As concentrações plasmáticas da PCR tendem a aumentar com a idade de forma discreta, possivelmente refletindo um aumento na incidência de doenças subclínicas<sup>19</sup>. Os nossos grupos não foram pareados pela idade, havendo diferença média de sete anos a mais para o grupo controle. Entretanto, os níveis da PCRus se mostraram claramente mais elevados no grupo da SOP e, se o grupo controle tivesse a mesma faixa etária das portadoras da SOP, possivelmente essa diferença teria sido mais evidente.

Há controvérsias na literatura sobre o fato dos elevados níveis da PCRus observados nas portadoras da SOP decorrerem da presença da SOP em si ou de características prevalentes nas mesmas, como obesidade e resistência insulínica. Enquanto alguns estudos também demonstraram níveis da PCRus elevados nas portadoras da SOP em relação a

mulheres controles saudáveis<sup>10,12,21-23</sup>, outros referem que esta associação é desfeita ao controlar o efeito do IMC na determinação dos níveis da PCRus<sup>11,24</sup>. Entretanto, apesar de a hiperinsulinemia, resistência insulínica e níveis elevados da PCRus serem freqüentemente associados à obesidade, particularmente obesidade visceral ou central, é sabido que nem todos os obesos têm níveis da PCRus elevados. Ao contrário, as concentrações da PCRus em obesos insulino-sensíveis parecem ser uniformemente baixas, e elevadas concentrações da PCRus parecem estar relacionadas a indivíduos obesos que são insulino-resistentes e hiperinsulinêmicos<sup>25</sup>. Em nosso estudo, as pacientes dos grupos de SOP e controle não foram pareadas quanto ao IMC no momento da inclusão na pesquisa, fazendo com que tivéssemos observado maior prevalência da obesidade (IMC superior a 27 kg/m<sup>2</sup>) nas portadoras da SOP em relação ao grupo controle (58,3 *versus* 11,8%). Por meio de uma análise univariada, observamos correlação positiva entre o IMC e os níveis da PCRus, embora não tenha sido estatisticamente significativa.

No nosso estudo a resistência insulínica foi estimada por método indireto, com o uso do HOMA-IR. O HOMA-IR médio das portadoras da SOP foi mais elevado que o do grupo controle, e foi superior ao ponto de corte de 2,7 para a população em geral, o qual foi recentemente definido pelo Estudo Brasileiro da Síndrome Metabólica<sup>16</sup>. Utilizando este critério, foi observado então que a prevalência da resistência insulínica na nossa população de portadoras da SOP foi aproximadamente 49%. Esta prevalência está de acordo com outros autores, que estimam ser entre 50-60% a prevalência da resistência insulínica nas portadoras da SOP<sup>26</sup>. Quando realizada a análise univariada, observamos que o HOMA-IR não se correlacionou com os níveis da PCRus de forma significativa no nosso estudo, talvez pelo fato de o HOMA-IR ser um método indireto de avaliação da resistência insulínica.

Na avaliação da insulino-resistência e hiperinsulinemia, a distribuição da gordura corporal também tem sido cada vez mais valorizada. Estudo demonstrou que a obesidade androgênica ou visceral, que pode ser avaliada indiretamente pela mensuração da circunferência abdominal, se correlaciona positivamente com os níveis da PCRus<sup>27</sup>. Em nosso estudo, também pudemos observar que, embora o IMC não tenha se correlacionado de forma significativa com os níveis da PCRus, a circunferência abdominal influenciou significativamente os níveis deste marcador inflamatório.

Os dados da literatura sobre o efeito dos androgênios na ação da insulina e do metabolismo da glicose são ainda controversos. Níveis elevados de testosterona

estão associados ao aumento da resistência à insulina<sup>28</sup>. Outros autores mostraram que o hiperandrogenismo é um efeito direto da insulina sobre as células da teca, ou indireto sobre a secreção do LH hipofisário<sup>29</sup>. Em nosso estudo, observamos correlação positiva, estatisticamente significativa, da testosterona com os níveis da PCRus, sugerindo que o hiperandrogenismo ovariano poderia estar relacionado à inflamação crônica endotelial subclínica. No entanto, na análise multivariada, a influência da testosterona deixou de ter significância, sugerindo que o hiperandrogenismo desempenha um papel intermediário, interagindo com outras variáveis, como a insulina, o IMC e a circunferência abdominal, na determinação dos níveis da PCRus<sup>30</sup>.

Complementando esta análise univariada preliminar, foi realizada uma análise multivariada a fim de avaliar a influência das diversas variáveis na determinação da relação dos níveis da PCRus e a presença da SOP. Foi observado, na análise multivariada, que a medida da circunferência abdominal maior que 88 cm, a idade e a presença da síndrome metabólica foram os fatores capazes de interferir na relação entre a SOP e a PCRus. Portanto, a partir de uma análise minuciosa, observa-

mos que a SOP, por si só, é um fator determinante nos níveis da PCRus.

Uma importante limitação do nosso estudo é que avaliamos os níveis de PCRus apenas uma única vez, diferentemente do orientado pela AHA e pelo CDC, que preconizam a média de duas dosagens<sup>18</sup>. A repetição só foi realizada nas pacientes cuja PCRus era superior a 10 mg/dL. Desta forma, nós não podemos eliminar a possibilidade de que algumas elevações observadas pudessem refletir tão somente uma resposta inicial de fase aguda clinicamente silenciosa. Contudo, acreditamos que este potencial viés de classificação possa somente superestimar verdadeiros efeitos e não levar a falso-positivo.

Por fim, considerações devem ser feitas a respeito da aplicabilidade prática dos nossos achados. Entendemos que os nossos achados contribuem para a compreensão da SOP como uma doença de manifestações metabólicas precoces. O dano endotelial parece se apresentar de forma subclínica, mesmo em idade jovem. Portanto, um melhor entendimento destes aspectos acrescenta e reforça o embasamento científico que tem norteado a abordagem diagnóstica e terapêutica da mulher com

## Referências

1. Teede HJ, Hutchinson S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine*. 2006;30(1):45-53.
2. Srikanthan P, Korenman S, Davis S. Polycystic ovarian syndrome: the next cardiovascular dilemma in women? *Endocrinol Clin North Am*. 2006;35(3):611-31, x.
3. Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):205-25.
4. Apridonidze T, Essah PA, Iourno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):1929-35.
5. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5711-6.
6. Roberts WL, CDC, AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation – performance and standardization: a background paper. *Circulation*. 2004;110(25):e572-6.
7. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thompson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199-204.
8. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102(18):2165-8.
9. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Schachar 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(5):2160-5.
10. Mohlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):525-32.
11. Nasiek M, Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Marek B, Kudla M, Sieminska L, et al. Acute phase proteins: C-reactive protein and fibrinogen in young women with polycystic ovary syndrome. *Pathophysiology*. 2007;14(1):23-8.
12. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
13. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem*. 2003;49(8):1258-71.
14. Tremblay AJ, Morrissette H, Gagne JM, Bergeron J, Gagne C, Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population. *Clin Biochem*. 2004;37(9):785-90.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome – An American Heart Association/National Heart,

- Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
16. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):208-15.
  17. Farmer JA, Torre-Amione G. Atherosclerosis and inflammation. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4(2):92-8.
  18. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation*. 2004;110(25):e545-9.
  19. Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem*. 2003;49(4):666-9.
  20. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5592-6.
  21. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2453-5.
  22. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res*. 2005;37(7):438-44.
  23. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Pathol*. 2005;58(2):151-4.
  24. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JJ, Sancho J, San Millan JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia*. 2003;46(5):625-33.
  25. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 2002;106(23):2908-12.
  26. Vrbikova J, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2942-5.
  27. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Muller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6014-21.
  28. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999;20(4):535-82.
  29. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005;26(2):251-82.
  30. Rizzo M, Rini GB, Carmina E. Androgen excess and cardiovascular risk. *Minerva Endocrinol*. 2007;32(1):67-71.

## Errata:

Na edição anterior, o último parágrafo do artigo original “Correlação entre os níveis de proteína C reativa ultrasensível e as características clínicas e laboratoriais em mulheres com síndrome do ovário policístico” (página 241) saiu incompleto . O correto seria:

“Por fim, considerações devem ser feitas a respeito da aplicabilidade prática dos nossos achados. Entendemos que os nossos achados contribuem para a compreensão da SOP como uma doença de manifestações metabólicas precoces. O dano endotelial parece se apresentar de forma subclínica, mesmo em idade jovem. Portanto, um melhor entendimento destes aspectos acrescenta e reforça o embasamento científico que tem norteado a abordagem diagnóstica e terapêutica da mulher com SOP, vislumbrando uma redução dos riscos à saúde a curto, médio e longo prazo.”



O arquivo disponível sofreu correções conforme ERRATA publicada no Volume 29 Número 6 da revista.