

Inflamação Subclínica em Mulheres que Utilizam Contraceptivo Oral

Artigo
Original

6

Subclinical Inflammation in Women taking Oral Contraceptives

Jefferson Petto^{1,2}, Leandro Silva Pereira², Alan Carlos Nery dos Santos², Beatriz de Almeida Giesta²,
Thiago Araújo de Melo², Ana Marice Teixeira Ladeia²

Resumo

Fundamentos: Estudos recentes mostram que mulheres em uso de contraceptivo oral (CO) apresentam triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade mais elevados quando comparadas a mulheres que não utilizam CO. Embora ainda sejam desconhecidas as consequências clínicas desse aumento em longo prazo, estudos sugerem que níveis mais elevados das lipoproteínas de baixa densidade contribuam diretamente para o processo inflamatório vascular. Uma das formas mais eficientes de se determinar a inflamação vascular é através da proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR).

Objetivo: Verificar se a PCR de mulheres que utilizam CO é maior que a de mulheres que não utilizam CO.

Métodos: Estudo realizado na Faculdade Social da Bahia, Salvador, BA - Brasil no período de julho a dezembro 2012. Incluídas mulheres aparentemente saudáveis, com idade entre 18-28 anos, eutróficas, classificadas como irregularmente ativas e com triglicerídeos de jejum <150 mg/dL. A amostra foi estratificada em dois grupos: grupo SCO formado por mulheres que não utilizavam nenhum tipo de contraceptivo a base de hormônios e grupo CO formado por mulheres que estavam em uso continuado de CO de baixa dosagem há no mínimo um ano. Após jejum de 12 horas foram coletados 5 mL de sangue para dosagem da PCR.

Resultados: Seleccionadas 44 mulheres distribuídas igualmente entre os grupos, idade 24,0±2,9 anos, IMC 21,0±3,2 kg/m². A mediana e o desvio interquartil da PCR do grupo SCO e do grupo CO foram respectivamente 0,5 mg/L (0,0-0,9) e 2,1 mg/L (0,9-3,2), apresentando diferença estatística significativa (p=0,002).

Abstract

Background: Recent studies show that women taking oral contraceptives (OC) have higher triglyceride and low-density lipoprotein levels than women not taking CO. Although the long-term clinical consequences of this increase are still unknown, studies suggest that higher levels of low-density lipoproteins contribute directly to vascular inflammation. One of the most effective ways of measuring vascular inflammation is through high sensitivity C-reactive protein (CRP).

Objective: To examine whether the CRP levels of women taking OC are higher than those of women not taking OC.

Methods: Study conducted at the Bahia Social Work College, Salvador, Bahia State - Brazil between July and December 2012, including apparently healthy women between 18 and 28 years old, eutrophic, classified as irregularly active and with fasting triglycerides below 150mg/dL. The sample was divided into two groups: an NOC group of women who not taking any type of hormone-based contraceptive and an OC group of women taking continuous low-dose OC for at least one year. After fasting for 12 hours, 5mL of blood were collected to measure their CRP levels.

Results: 44 women were selected and divided equally between the groups, aged 24.0±2.9, BMI 21.0±3.2kg/m². The median and interquartile CRP deviations in the NOC group and the OC group were respectively 0.5mg/L (0.0 to 0.9) and 2.1mg/L (0.9 to 3.2), with a statistically significant difference (p=0.002).

¹Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador, BA - Brasil

²Faculdade Social da Bahia - Salvador, BA - Brasil

Correspondência: Jefferson Petto

E-mail: petto@cardiol.br

Av. Dom João VI, 275 - Brotas - 44657-086 - Salvador, BA - Brasil

Recebido em: 07/11/2013 | Aceito em: 14/11/2013

Conclusão: Neste estudo a PCR das mulheres que utilizam CO foi significativamente maior que a das mulheres que não utilizam CO.

Palavras-chave: Doença da artéria coronariana; Dislipidemias; Lipoproteínas; Anticoncepcionais; Inflamação

Conclusion: In this study, the CRP levels of women taking oral contraceptives were significantly higher than those of women not taking oral contraceptives.

Keywords: Coronary artery disease; Dyslipidemias; Lipoproteins; Contraceptive agents; Inflammation

Introdução

Milhões de mulheres no mundo em idade reprodutiva utilizam contraceptivo oral (CO)¹. Estudos recentes têm mostrado que esse grupo populacional apresenta triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade mais elevados quando comparado ao grupo de mulheres que não utilizam CO²⁻⁶. Embora ainda sejam desconhecidas as consequências clínicas em longo prazo desse aumento, estudos sugerem que níveis mais elevados das lipoproteínas de baixa densidade contribuem diretamente para o processo inflamatório vascular^{7,8}.

A inflamação é mecanismo permanente e contínuo na aterosclerose, promovendo desde a formação da estria lipídica até a desestabilização e rotura da placa aterosclerótica⁹⁻¹¹. Sabe-se, porém, que o processo aterosclerótico é crônico e sua fase subclínica longa. Diante disso, busca-se na prática clínica exames que identifiquem de forma precoce a fase subclínica.

A proteína C-reativa dosada pelo método de alta sensibilidade (PCR) é o biomarcador inflamatório sistêmico subclínico cuja associação com enfermidades cardiovasculares é melhor comprovada¹²⁻¹⁶. Evidências crescentes sugerem ainda que a PCR também participe ativamente do processo aterosclerótico^{17,18}. Portanto, o objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que mulheres aparentemente saudáveis em uso de contraceptivo oral apresentam maior valor da PCR quando comparadas a mulheres que não o utilizam.

Métodos

Estudo analítico de corte transversal, no qual foram avaliadas mulheres eutróficas, com idade entre 18-28 anos, classificadas como irregularmente ativas de acordo com o Questionário Internacional de Atividade Física – versão longa¹⁹. Foi realizado na Faculdade Social da Bahia, Salvador, BA - Brasil no período de julho a dezembro 2012.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciência e Tecnologia de

Salvador, sob o n° 3390. Todas as participantes receberam informações detalhadas acerca dos objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram adotados como critérios de exclusão: qualquer tipo de tratamento medicamentoso com exceção do contraceptivo oral, a presença de diabetes mellitus, dislipidemias, doenças renais e metabólicas e histórico de etilismo ou tabagismo. Foram excluídas também mulheres que relatassem estar em dieta hipo ou hipercalórica, qualquer evento inflamatório, bem como mulheres que apresentassem valor da PCR >10 mg/L. Para este estudo, foram consideradas diabéticas as voluntárias com glicemia de jejum >100 mg/dL e dislipidêmicas aquelas com colesterol total >220 mg/dL, lipoproteína de baixa densidade >160 mg/dL ou triglicerídeos >150 mg/dL de jejum.

Para o cálculo da suficiência amostral considerou-se um $\alpha=0,05$ (unidirecional) e um $\beta=0,80$ adotando como significativa uma diferença de 20% entre os grupos. Tendo em vista que o coeficiente de variação laboratorial da dosagem da PCR é de 5% e que uma diferença quatro vezes maior que a esperada anula o viés desse coeficiente de variação analítica, foram então necessárias 44 voluntárias, ou seja, 22 voluntárias em cada grupo. O cálculo amostral foi realizado no GraphPad StatMate 2.0 for Windows.

A amostra foi composta de acordo com os critérios pré-estabelecidos e estratificada em dois grupos: grupo contraceptivo (GCO) formado por voluntárias em uso de CO de baixa dosagem de estradiol (15-30 mcg) há pelo menos um ano; e grupo sem contraceptivo (GSCO), composto por mulheres que não utilizavam nenhum tipo de contraceptivo a base de hormônios há pelo menos seis meses.

As voluntárias selecionadas responderam a questionário-padrão e foram submetidas a exame físico, ambos com a função de coletar informações clinicodemográficas da amostra. O exame físico incluiu medidas de frequência cardíaca e pressão arterial em repouso, massa corporal total, estatura e

circunferência abdominal. Não foram avaliados os hábitos alimentares das voluntárias, no entanto, procurou-se mimetizar condições habituais, como composição alimentar e intervalo entre as refeições.

Para mensuração da frequência cardíaca utilizou-se um cardiofrequencímetro de pulso da marca Polar modelo RCX3F (São Paulo, SP - Brasil). Na aferição da pressão arterial, foram seguidas as recomendações da Sociedade Brasileira de Hipertensão²⁰ e utilizado um tensiômetro para adulto médio devidamente calibrado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro) e um estetoscópio Duo-sonic, ambos da marca BD (São Paulo, SP - Brasil).

A estatura foi medida com auxílio de estadiômetro profissional Sanny com precisão de 0,1 cm, executada com os sujeitos descalços e com os glúteos e ombros apoiados em encosto vertical. A massa corporal total mensurada com balança digital Filizola capacidade máxima de 150 kg, aferida pelo Inmetro, com certificado próprio especificando margem de erro de aproximadamente 100g.

A circunferência da cintura foi obtida com fita métrica metálica e inelástica, marca Starrett, com definição de medida de 0,1 cm, mensurada na menor curvatura localizada entre a última costela e a crista ilíaca sem comprimir os tecidos²¹.

Calculou-se o índice de massa corporal (IMC) com as medidas de massa e altura, de acordo com a equação de Quetelet: $IMC = \text{massa}(\text{kg}) / \text{altura}^2(\text{m})$. Os pontos de corte adotados foram os preconizados pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia²², ou seja, baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$); eutrofia ($18,5 \text{ kg/m}^2 < IMC < 24,9 \text{ kg/m}^2$); sobrepeso ($25 \text{ kg/m}^2 < IMC < 29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Foram coletados 5 mL de amostra de sangue, em jejum, para a dosagem da PCR, do colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia e da transaminase glutâmica pirúvica. As coletas foram realizadas por profissional capacitado e em ambiente laboratorial próprio para esse tipo de procedimento.

A PCR foi mensurada pelo método de nefelometria com soro plasmático e precisão de 0,1 mg/L. Os valores da glicemia, dos triglicerídeos, colesterol total e lipoproteína de alta densidade foram obtidos pelo método enzimático colorimétrico Trinder²³. Já os valores da lipoproteína de baixa densidade e de muito baixa densidade foram calculados pela

equação de Friedewald²⁴. A transaminase glutâmica pirúvica foi dosada pelo método colorimétrico Reitman-Frankel²⁵.

Todas as voluntárias foram orientadas a não alterarem sua dieta na semana da coleta e a não praticarem nenhum esforço físico diferente do habitual, bem como a não ingerirem bebidas alcoólicas nas 24 horas antecedentes ao teste. A coleta foi realizada entre o quinto e o décimo dia do ciclo menstrual, considerando as menores flutuações hormonais, e/ou no 28º dia sem medicação (fase inativa) conforme recomendado por Casazza et al.²⁶

Para verificar a distribuição dos dados foram aplicados testes de simetria e curtose e o teste de Shapiro-Wilk. Os valores da PCR apresentaram distribuição não paramétrica e foram descritos em mediana e intervalo interquartil. Para a comparação intergrupos dos valores de PCR foi utilizado o teste de Mann-Whitney unidirecional para comparação das medianas. As demais variáveis apresentaram distribuição paramétrica sendo descritas em média e desvio-padrão e para sua comparação aplicado o teste t de Student não pareado bidirecional.

Verificada também a correlação entre os valores de PCR e triglicerídeos, PCR e lipoproteínas de baixa e de alta densidade e PCR e colesterol total, na amostra geral. Nas análises de correlação foi utilizado o coeficiente de correlação de Sperman, já que não houve normalidade na distribuição dos dados da PCR.

Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences versão 13.0, adotando-se nível de significância de 5%.

Resultados

Avaliadas 62 mulheres das quais 18 foram excluídas: 2 do GSCO por apresentarem alteração hepática identificada através da dosagem da transaminase glutâmica pirúvica; 16 do GCO: 11 por apresentarem triglicerídeos de jejum $>150 \text{ mg/dL}$ e mais 5 por apresentarem a PCR $>10 \text{ mg/L}$. Portanto, a amostra foi composta por 44 mulheres: 22 do GSCO e 22 do GCO.

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos dois grupos. Dos CO utilizados pelas voluntárias, 100,0% apresentavam a substância etinilestradiol, 50,0% gestodeno, 33,3% levonorgestrel, 5,6% acetato de clormadinona, 5,6% drospironona e 5,6% desogestrel.

Tabela 1
Características clinicodemográficas dos grupos estudados

Variáveis	GSCO (média ± DP)	GCO (média ± DP)	Valor de p*
Idade (anos)	23,0 ± 2,9	24,0 ± 2,9	0,542
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	21,0 ± 1,9	22,0 ± 0,7	0,257
Circunferência da cintura (cm)	71,0 ± 7,2	71,0 ± 7,6	0,970
Pressão arterial sistólica (mmHg)	103,0 ± 10,2	107,0 ± 10,7	0,736
Pressão arterial diastólica (mmHg)	67,0 ± 10,2	70,0 ± 8,0	0,246
Glicemia (mg/dL)	82,0 ± 5,9	84,0 ± 4,2	0,462
Transaminase glutâmica pirúvica (U/L)	14,0 ± 5,2	16,0 ± 4,4	0,146
Tempo de contraceptivo oral (anos)	-	4,8 ± 2,2	-

GSCO=grupo sem uso de contraceptivo oral; GCO=grupo em uso de contraceptivo oral; DP=desvio-padrão

* Teste t de Student bidirecional não pareado

A Tabela 2 apresenta a comparação do perfil lipídico de jejum entre os grupos. Observa-se que os triglicerídeos e a lipoproteína de muito baixa densidade apresentaram diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$). As demais variáveis não apresentaram significado estatístico ($p > 0,05$).

A Figura 1 apresenta o valor da PCR nos grupos avaliados. A mediana e o desvio interquartil da PCR do GSCO e do GCO foram respectivamente 0,5 mg/L (0,0 - 0,9) e 2,1 mg/L (0,9 - 3,2), apresentando diferença significativa ($p = 0,002$).

A Tabela 3 expõe as análises de correlação entre a PCR e as variáveis do perfil lipídico. Verificada correlação positiva entre os valores de PCR e os triglicerídeos de jejum ($p = 0,003$). Não houve correlação da PCR com as demais variáveis lipídicas de jejum ($p > 0,05$).

Discussão

Embora não seja possível estabelecer uma relação de causalidade independente entre o uso de contraceptivo oral e a inflamação subclínica, verificou-se com base

Tabela 2
Comparação do perfil lipídico de jejum (mg/dL) dos grupos estudados

Variáveis	GCO (média ± DP)	GSCO (média ± DP)	Valor de p*
Triglicerídeos	93,0 ± 27,0	64,0 ± 15,9	0,001
Colesterol total	174,0 ± 23,4	162,0 ± 31,8	0,214
HDL	53,0 ± 9,9	52,0 ± 10,7	0,187
LDL	109,0 ± 23,5	102,0 ± 18,1	0,320
VLDL	19,0 ± 4,3	13,0 ± 3,1	0,001

GSCO=grupo sem uso de contraceptivo oral; GCO=grupo em uso de contraceptivo oral; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL=lipoproteína de baixa densidade; VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade

*Teste t de Student bidirecional não pareado

Tabela 3
Correlação entre a PCR e as variáveis do perfil lipídico de jejum

Cruzamentos	Coefficiente de correlação (r)	Valor de p*
PCR e Triglicerídeos	0,4155	0,005
PCR e Lipoproteína de baixa densidade	0,0819	0,596
PCR e Lipoproteína de alta densidade	-0,0994	0,520
PCR e Colesterol total	0,0996	0,520

PCR=proteína C-reativa

*Teste de correlação de Spearman

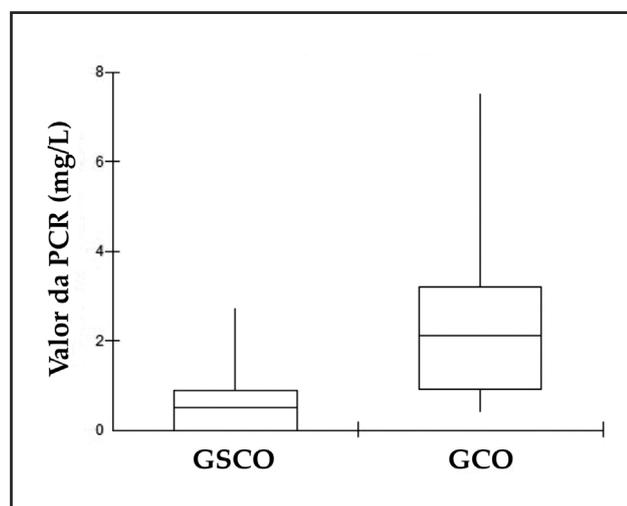


Figura 1

Mediana e quartis da PCR dos grupos estudados

GSCO=grupo sem uso de contraceptivo oral; GCO=grupo em uso de contraceptivo oral; PCR=proteína C-reativa

nos resultados deste estudo que a PCR das mulheres que utilizam este método contraceptivo é maior que a das mulheres que não o utilizam.

Pesquisas das décadas de 1960 e 1970 mostraram associação do acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio em usuárias de contraceptivo oral²⁷⁻²⁹. Novas fórmulas com baixa dosagem de hormônios foram desenvolvidas no intuito de evitar esses efeitos adversos o que originou os contraceptivos orais de terceira geração¹, utilizados pelas mulheres do GCO deste estudo. No entanto, é provável que a diminuição das dosagens hormonais tenha minimizado os efeitos pró-aterogênicos dos contraceptivos orais, mas não o suficiente para bloquear a resposta inflamatória vascular.

Estudos apontam que o uso de contraceptivos orais aumenta os níveis da lipoproteína de baixa densidade e dos triglicerídeos^{3,5}, da pressão arterial sistêmica³⁰, o risco de eventos tromboembólicos³¹ e, mais recentemente, que elevam a magnitude da lipemia pós-prandial³². Neste estudo, porém, não foi verificada diferença entre as lipoproteínas, colesterol total e pressão arterial nos grupos estudados e tampouco associação dos valores de PCR com essas variáveis (Tabelas 1 e 2). No entanto, observou-se diferença entre os triglicerídeos de jejum e associação positiva entre eles e os valores da PCR, mesmo estando os triglicerídeos dentro dos limites considerados normais nos dois grupos. Tais resultados podem ser justificados pelos critérios de seleção da amostra, composta por mulheres jovens, aparentemente saudáveis, eutróficas, com circunferência abdominal e perfil lipídico nos limites de normalidade.

Entretanto, estudos com populações aparentemente saudáveis têm sugerido que o aumento da PCR é forte preditor de doença vascular. No estudo PREVENT³³, 8139 indivíduos sem doença coronariana prévia foram acompanhados durante seis anos no intuito de se observar a ocorrência de sinais na angiografia coronariana e eventos coronarianos. Os níveis de PCR associaram-se às características angiográficas e às consequências clínicas da instabilidade da placa, durante o seguimento³³. Ainda na mesma linha, no estudo JUPITER³⁴ foram avaliados aproximadamente 17800 pessoas, homens e mulheres, aparentemente saudáveis com lipoproteína de baixa densidade <130 mg/dL e PCR >2 mg/L. O grupo que não recebeu tratamento com rosuvastatina apresentou maior *endpoint* primário de infarto do miocárdio, hospitalização por angina instável, acidente vascular encefálico e morte por doença cardiovascular.

Mais especificamente nos estudos realizados com mulheres como no *Womens's Health Study*, realizado com mulheres pós-menopáusicas, concluiu-se que a PCR foi o mais forte preditor de risco cardiovascular, quando comparado com outros fatores de risco, como os níveis lipídicos e de homocisteína. Análise no subgrupo de mulheres com níveis de lipoproteína de baixa densidade <130 mg/dL, tradicionalmente considerado de baixo risco, mostrou que aquelas com níveis de PCR acima de 3 mg/L tinham maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares agudos³⁵. O estudo de seguimento da população total mostrou que a PCR foi forte preditor de eventos cardiovasculares, mais do que os níveis de lipoproteína de baixa densidade³⁶.

Recentemente, Ridker et al.³⁷ avaliaram o poder preditivo de fatores de risco não tradicionais na predição dos eventos cardiovasculares, numa população também exclusivamente feminina, constituída por 24558 mulheres saudáveis. Do estudo resultou um escore de predição de risco cardiovascular, que reclassificou 40-50 % das mulheres antes classificadas como de risco intermédio em categorias de alto ou baixo risco. O escore simplificado inclui a PCR e apresenta acuidade prognóstica superior aos modelos cujos escores são baseados apenas em variáveis tradicionais³⁷.

Contudo, para se afirmar que mulheres em uso de contraceptivo oral apresentam maior risco de desenvolver doença arterial são necessários estudos longitudinais que avaliem como desfechos primários, disfunções cardiovasculares nessa população. No entanto, é recomendável avaliar os riscos e benefícios na prescrição desse método contraceptivo. Realizar acompanhamento clínico rigoroso e buscar evidenciar possíveis marcadores de risco cardiovascular, bem como identificar precocemente a inflamação subclínica será importante para prevenir em médio e longo prazo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nessa população.

Conclusão

Mulheres em uso de contraceptivo oral apresentam valores mais elevados de PCR do que mulheres que não o utilizam. Logo, diante do que foi exposto, é considerável a hipótese de que mulheres em uso de contraceptivo oral apresentem maior risco potencial de desenvolvimento de doença arterial que a população feminina que não o utiliza.

Agradecimentos

À direção administrativa do Laboratório de Patologia Clínica de Salvador, BA - Brasil, onde foram realizadas todas as coletas de sangue.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Esta pesquisa representa parte da tese de Doutorado de Jefferson Petto pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Referências

1. Burkman RT, Collins JA, Shulman LP, Williams JK. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2 Suppl):S4-12.
2. Coelho VG, Caetano LF, Liberatore Jr RR, Cordeiro JA, Souza DR. Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes de medicina. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(1):57-62.
3. Santos MCS, Rebelo ACS, Zuttin RS, César MC, Catai AM, Silva E. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. *Rev Bras Fisioter (São Carlos).* 2008;12(3):188-94.
4. Virdis A, Pinto S, Versari D, Salvetti G, Bernini G, Fruzzetti F, et al. Effect of oral contraceptives on endothelial function in the peripheral microcirculation of healthy women. *J Hypertens.* 2003;21(12):2275-80.
5. Gaspard U, Endrikat J, Desager JP, Buicu C, Gerlinger C, Heithecker R. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception.* 2004;69(4): 271-8.
6. Machado RB, Fabrini P, Cruz AM, Maia E, Cunha Bastos A. Clinical and metabolic aspects of the continuous use of a contraceptive association of ethinyl estradiol (30 microg) and gestodene (75 microg). *Contraception.* 2004;70(5):365-70.
7. Burdge GC, Calder PC. Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? *Br J Nutr.* 2005;93(1):3-9.
8. Hirata K, Ishida T, Matsushita H, Tsao PS, Quertermous T. Regulated expression of endothelial cell-derived lipase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;272(1):90-3.
9. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. 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(3):499-511.
10. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol*. 2002;86(1):5-18.
 11. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation*. 2003;107(13):1757-63.
 12. Santos SCM, Canashiro JA, Gebara OCE, Aldrighi JM, Vieira N, Nussbacher A, et al. Efeitos agudos dos estrogênios associados a progestogênios sobre a trigliceridemia e reatividade vascular pós-prandial. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(5):385-90.
 13. Alipour A, Elte JW, Van Zaanen HC, Rietveld AP, Cabezas MC. Postprandial inflammation and endothelial dysfunction. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 3):466-9.
 14. Roche HM, Gibney MJ. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):S232-7.
 15. Issa JS, Diament J, Forti N. Lipemia pós-prandial. Influência do envelhecimento. *Arq Bras Cardiol*. 2007;85(1):15-9.
 16. Harrison M, O'Gorman DJ, McCaffrey N, Hamilton MT, Zderic TW, Carson BP, et al. Influence of acute exercise with and without carbohydrate replacement on postprandial lipid metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(3):943-9.
 17. Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, Date H, Shibata Y, Hikichi Y, et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2003;91(3):287-92.
 18. Inoue T, Kato T, Uchida T, Sakuma M, Nakajima A, Shibasaki M, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):239-45.
 19. Matsudo SMM, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde*. 2001;6(2):5-12.
 20. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(supl.1):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
 21. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
 22. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da SBC. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(supl. 1): 2-19.
 23. Casella M. Home monitoring of blood glucose by owners of diabetic cats and dogs: technical problems and evaluation of differences between home and hospital blood glucose curves. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade de Zurique; 2003.
 24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
 25. Burtis CA, Bruns DE, Ashwood ER. Tietz. *Fundamentos de Química Clínica*. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998.
 26. Casazza GA, Suh SH, Miller BF, Navazio FM, Brooks GA. Effects of oral contraceptives on peak exercise capacity. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(5):1698-702.
 27. Wynn V, Doar JW, Mills GL. Some effects of oral contraceptives on serum lipid and lipoprotein levels. *Lancet*. 1966;2(7467):799.
 28. Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. *Br Med J*. 1969;2(5658):651-7.
 29. Oliver MF. Oral contraceptives and myocardial infarction. *Br Med J*. 1970;2(5703):210-3.
 30. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94(3):483-9.
 31. Vieira CS. Contraceptivo oral combinado e risco para trombose: papel do progestagênio. *Femina*. 2004;32(10):853-62.
 32. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RLS, Giesta BA, Ladeia AMT. Comparação entre a lipemia pós-prandial de mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral. *Anais do 67º Congresso Brasileiro de Cardiologia*; 2012 set. 14-17; Recife, Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(3 supl. 1):18.
 33. Geluk CA, Post WJ, Hillege HL, Tio RA, Tijssen JG, van Dijk RB, et al. C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):372-82.
 34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.
 35. 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(12):836-43.
 36. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-65.
 37. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds risk score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9.