



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

PRISCILLA ARAUJO DOS SANTOS

**SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EM MULHERES USUÁRIAS DE
CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SALVADOR-BAHIA

2022

PRISCILLA ARAUJO DOS SANTOS

**SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EM MULHERES USUÁRIAS DE
CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Medicina e Saúde Humana, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Petto

Co-orientador: Prof. Antônio Marcos Andrade da Costa

SALVADOR –BA

2022

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina E Saúde Pública- EBMSP

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve fontes de financiamento

Dedico este trabalho à memória do meu pai, José Aílton, à minha mãe Arlene, ao meu irmão Pietro, ao meu esposo Junior e à minha filha Maria Clara.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar à Deus minha gratidão, por dar-me saúde e permitir que pudesse concluir o curso, mesmo diante de tantos desafios. Pela oportunidade vivenciada e por me permitir compartilhar essa vitória com aqueles que amo.

Gratidão eterna a pessoas especiais e as quais tenho imenso carinho. Em especial ao meu irmão Pietro Araújo, por me incentivar, por acreditar em mim e me permitir essa vitória.

Ao meu orientador Prof. Dr. Jefferson Petto, pelo acolhimento, pela disponibilidade e confiança e por todos os ensinamentos compartilhados.

A Alice Miranda, meu muito obrigada e minha eterna gratidão, pela parceria, pelos conselhos e pelos ensinamentos. Seu apoio e confiança foram fundamentais.

Obrigada a minha mãe Arlene, meu esposo Junior, a minha cunhada Isabela e ao meu sobrinho Matheus, e em especial a minha filha Maria Clara, pois todo esforço e dedicação foi pensando em você. Obrigada por acreditarem em mim.

Obrigada aos meus colegas da turma pelo companheirismo e parceria ao longo desse tempo, em especial a Daniell Muniz, Josias Melo e Juliane Santos pelo companheirismo, pela disponibilidade e por compartilharmos experiências, dificuldades, e vitórias também. A caminhada foi mais leve e prazerosa ao lado de vocês. Obrigada a todos os docentes da Escola Bahiana de Saúde Pública, que contribuíram para o meu amadurecimento e crescimento pessoal e profissional.

Manifesto por fim minha gratidão à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pela oportunidade de ingressar em um Programa de Pós-Graduação, construindo vivências e aprendizagens transformadoras para meu trabalho como profissional e cidadã na área da Saúde.

“ A Fé é a certeza daquilo que esperamos e a prova das coisas que não vemos. ”

Hebreus 11:1

RESUMO

Introdução: Evidências sugerem relação do Contraceptivo Oral Combinado (COC) com o desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Um dos principais mecanismos que explicam essa relação é a ação dos componentes do COC, na ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), importante sistema hormonal, regulador da pressão arterial e da homeostase eletrolítica renal. **Objetivo:** Descrever os efeitos do COC no SRAA. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática de acordo com os critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), registrada no PROSPERO sob id: CRD42020200019. As buscas foram realizadas entre agosto de 2020 a dezembro de 2021 nas bases de dados: Medline via Pubmed, Biblioteca Cochrane Central, Scientific Electronic Library Online (SciELO), e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Consultado os artigos sobre os efeitos do COC nos valores da Atividade da Renina Plasmática (ARP), valores plasmáticos da renina, valores do angiotensinogênio - denominado também como Substrato da Renina Plasmática (SRP), valores da angiotensina e/ou aldosterona. **Resultados:** Foram selecionados 877 estudos, destes, 10 artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão, sendo 4 ensaios clínicos e 6 estudos observacionais. A amostra variou entre 18 a 137 participantes, totalizando 500 mulheres com idade entre 18 e 49 anos. Os estudos apresentaram aumento da ARP, do SRP, da angiotensina II e da aldosterona nessa população. **Conclusão:** Os achados deste estudo sugerem que o COC promove maior ativação do SRAA. Apoiando a ideia de que o seu uso esteja relacionado com o aumento do risco de eventos cardiovasculares, incluindo a HAS.

Palavras-Chave: Anticoncepcionais; Pressão Arterial; Sistema Renina-Angiotensina; Hipertensão; Saúde da Mulher.

ABSTRACT

Introduction: Evidence suggests a relationship between the Combined Oral Contraceptive (COC) and the development of Systemic Arterial Hypertension (SAH). One of the main mechanisms that explain this relationship is the action of COC components, in the activation of the Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) an important hormonal system that regulates blood pressure and renal electrolyte homeostasis. **Objective:** To describe the effects of COC on RAAS. **Method:** This is a systematic review according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) criteria, registered in PROSPERO under id: CRD42020200019. Searches were carried out between August 2020 and December 2021 in the following databases: Medline via Pubmed, Cochrane Central Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO), and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) via Virtual Library in Health (VHL). Consult the articles on the effects of COC on Plasma Renin Activity (PRA) values, plasma renin values, angiotensinogen values - also known as Plasma Renin Substrate (PRS), angiotensin and/or aldosterone values. **Results:** 877 studies were selected, of which 10 articles met the eligibility criteria and were included in this review, begin 4 clinical trials and 6 observational studies. The sample ranged from 18 to 137 participants, totaling 500 women aged between 18 and 49 years. The studies showed an increase in PRA, PRS, angiotensin II and aldosterone in this population. **Conclusion:** The findings of this study suggest that COC promotes greater RAAS activation. Supporting the idea that its use is related to an increased risk of cardiovascular events, including SAH.

Key words: Contraceptives; Blood pressure; Renin-Angiotensin System; Hypertension; Women's Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos.....	17
Figura 2 - Mecanismos de ação do Contraceptivo Oral Combinado no Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados.....	18
Tabela 2 - Risco de Viés pela ferramenta de colaboração da Cochrane.....	29
Tabela 3 - Qualidade da evidência pela escla de Downs e Black.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ARP	Atividade Renina Plasmática
COC	Contraceptivo Oral Combinado
CO	Contraceptivo Oral
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EAD	Diacetato de Etinodiol
EE	Etinil Estradiol
GSD	Gestodeno
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HA	Hipertensão Arterial
LNG	Levonorgestrel
NET	Noretisterona
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
PCR	Proteína C Reativa
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SRP	Substrato de Renina Plasmática
TEV	Tromboembolismo venoso

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO	14
3	MÉTODO	15
3.1	Critérios de elegibilidade	15
3.2	Estratégia de busca e seleção dos estudos	15
3.3	Síntese dos dados	16
3.4	Qualidade das evidências e risco de viés	16
4	RESULTADOS	17
5	DISCUSSÃO	30
6	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	36
7	CONCLUSÃO	37
8	RELATO DE EXPERIENCIA	37
	REFERENCIAS	39
	APÊNDICES	43
	ANEXOS	47

1 INTRODUÇÃO

As Nações Unidas trouxeram a informação em 2019, que mais 920 milhões de mulheres em idade fértil, fizeram uso de métodos contraceptivos (1), dentre eles o Contraceptivo Oral Combinado (COC), a forma mais utilizada, chegando a 200 milhões de usuárias desde sua iniciação pela medicina na década de 1960 (1). No Brasil estima-se que quase 27% das mulheres em idade reprodutiva façam uso de contraceptivo oral combinado COC (2).

Os contraceptivos orais combinados, são uma associação de progestina e estradiol sintéticos, semelhantes aos hormônios produzidos pelo organismo feminino, resultando assim no bloqueio da ovulação ao inibir a secreção dos hormônios folículo-estimulante e luteinizante (3). Evidências mostram forte associação entre o uso prolongado dos COC e o surgimento de alterações como, por exemplo, tromboembolismo venoso (TEV) e a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (3). Com o passar do tempo, novas combinações com baixa dosagem e efeito antiminerlocorticóide, buscam minimizar os efeitos desses fármacos, mas estudos recentes mostraram que o uso de COC está relacionado a maior valor de proteína C reativa (4), de lipemia pós-prandial (5), de lipoproteína de baixa densidade oxidada (6) além de diminuição da sensibilidade insulínica (4).

Embora seja eficaz no que diz respeito ao controle de natalidade, o uso de COC, vem sendo tema de discussão desde sua implantação na década de 60, em virtude do risco elevado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e desfechos tromboembólicos, nas suas usuárias (3). Estudos apontam para a uma associação clara entre o uso de contraceptivos orais combinados (COC) e o aumento de risco para trombose venosa e arterial (7,8).

Os efeitos adversos do uso do Contraceptivo Oral Combinado (COC) tem sido pauta de muitas pesquisas, dentre elas, a relação do COC no desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (3). Um dos principais mecanismos que explicam essa relação é a ação do COC no Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), importante sistema regulador da homeostase eletrolítica renal e regulador da pressão arterial e de processos metabólicos (9).

Uma revisão realizada por Oelkers em 1996 (10) se propôs a relatar os efeitos de estrogênios e progestogênios que compõem o COC no SRAA e na Pressão Arterial (PA). Esse estudo apontou que os componentes estrogênicos e progestogênicos são responsáveis pela ativação do SRAA e podem explicar o aumento da PA nessa população. Corroborando com esse estudo, um ensaio clínico randomizado, publicado em 1998, mostrou que mulheres em uso de COC apresentaram aumento significativo nos valores da atividade da renina plasmática (ARP) em comparação com o grupo controle (11).

Mais recentemente nosso grupo de pesquisa verificou por meio de um estudo observacional que mulheres em uso de COC apresentaram uma mediana 2 vezes maior de renina plasmática do que mulheres que não utilizavam COC (12). Nesse sentido, tendo como base que o SRAA é um importante regulador fisiológico da PA e o uso de COC pode ser indicado como gerador e sustentador dos níveis pressóricos elevados, se faz necessário compreender como o SRAA pode promover a elevação da PA em usuárias de COC e o que os estudos mostram sobre essa relação. A utilização crescente de COC associado à relevância clínica do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), direcionou a construção desse estudo, trazendo contribuições importantes para esta população e para a saúde pública.

2 OBJETIVO

Descrever os efeitos do uso do Contraceptivo Oral Combinado no Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

3 MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática de acordo com os critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (13). As buscas foram realizadas entre agosto de 2020 a dezembro de 2021 nas bases de dados: Medline via Pubmed, Biblioteca Cochrane Central, Scientific Electronic Library Online (Scielo), e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Também foram verificadas as referências dos trabalhos selecionados para encontrar outros estudos relacionados ao tema. Esta revisão foi registrada no PROSPERO sob id: CRD42020200019.

3.1 Critérios de elegibilidade

Consideramos elegíveis estudos originais com grupo controle ou comparação, que avaliaram mulheres jovens em idade reprodutiva (>18 anos), saudáveis, usuárias de COC. Os desfechos observados nos estudos deviam envolver os efeitos do COC sobre os valores da Atividade da Renina Plasmática (ARP), valores plasmáticos da renina, valores do angiotensinogênio - denominado também como Substrato da Renina Plasmática (SRP), valores da angiotensina e/ou aldosterona.

Não foram considerados elegíveis estudos com mulheres na menopausa, mulheres acometidas por enfermidades cardiovasculares ou distúrbios metabólicos. Os estudos com mulheres obesas, tabagistas, etilistas ou em algum tratamento medicamentoso também foram excluídos.

3.2 Estratégia de busca e seleção dos estudos

Para a busca, foi realizado o cruzamento dos termos do Medical Subject Headings (MeSH): “Contraceptives, Oral” AND “Renin-Angiotensin System” com os respectivos sinônimos. Nas bases de dados de idioma português as mesmas buscas foram repetidas utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

As buscas e a triagem dos artigos foram realizadas por dois revisores de modo independente, inicialmente pelos títulos e resumos. Posteriormente, todos os artigos que atenderam aos critérios de seleção foram levados para leitura do texto completo. As duplicatas foram identificadas e removidas por meio do aplicativo web / mobile Rayyan QCRI (14). Em caso de desacordo sobre a seleção dos estudos, a decisão foi discutida entre os pesquisadores.

3.3 Síntese dos dados

Os dados do presente estudo foram combinados por meio de síntese qualitativa. Portanto, após a confirmação dos artigos selecionados os dados foram destinados a uma planilha elaborada previamente pelos autores. Discordâncias sobre os dados extraídos foram discutidos entre os pesquisadores.

3.4 Qualidade das evidências e risco de viés

A avaliação de risco de viés dos ensaios clínicos foi realizada pela Cochrane Collaboration Tool (15), ferramenta amplamente utilizada e considerada pelos pesquisadores como a mais apropriada para este tipo de estudo. Essa ferramenta avalia criticamente o risco de viés em estudos por meio de 7 domínios, a saber: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de resultados, resultados incompletos, relatórios de resultados seletivos e outras fontes de viés.

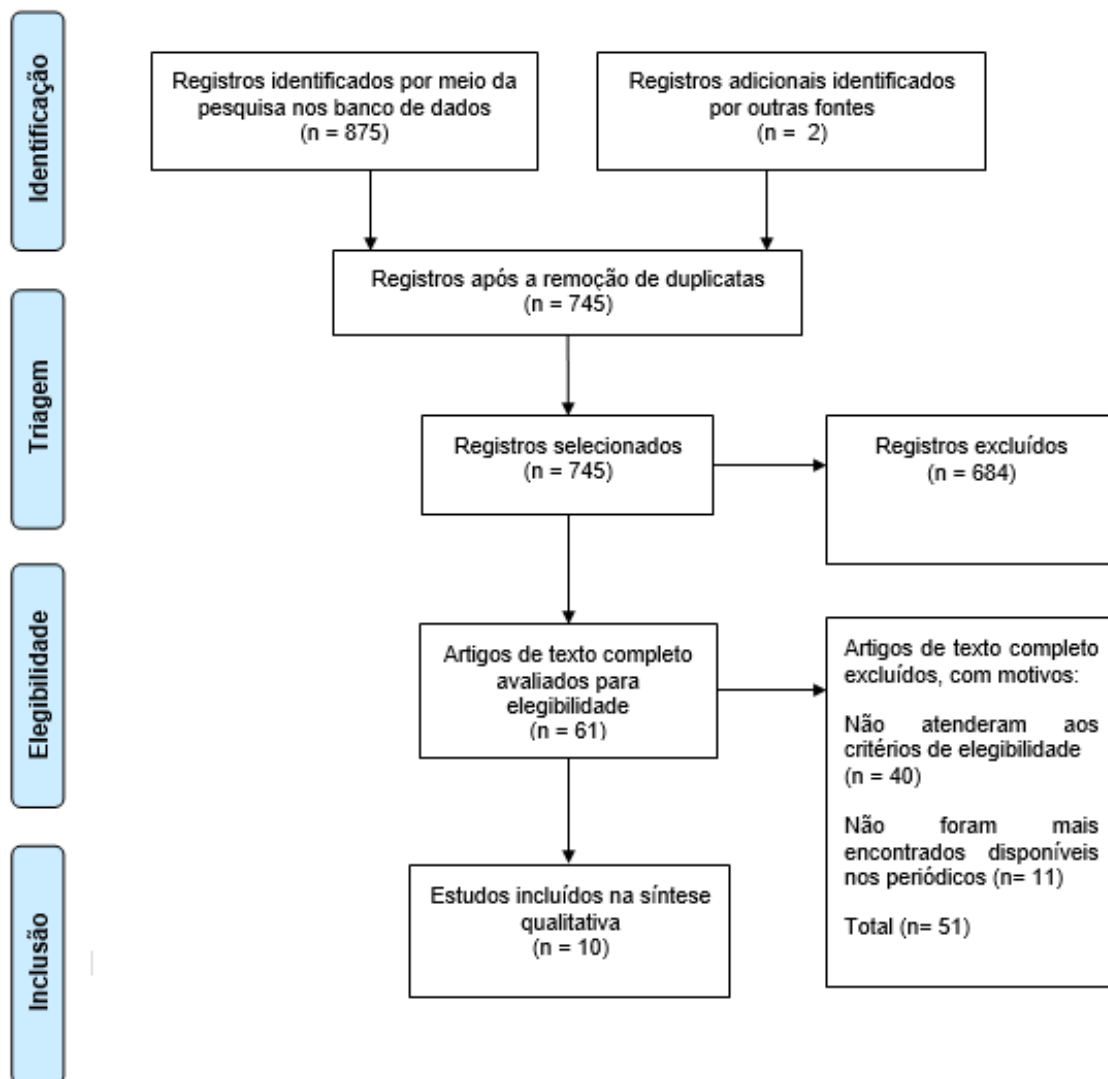
A qualidade das evidências dos estudos observacionais foi avaliada pela escala de Downs and Black (16). Esse *checklist* foi validado para avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais, e é composto por 27 itens, cuja avaliação inclui: comunicação (relato), validade externa, validade interna (viés), validade interna (variáveis de confusão) e poder estatístico. Em cada avaliação (com exceção da questão 5, onde o valor máximo é 2) foi atribuído resultado 0 para condições não apresentadas no estudo e 1 para critérios identificados.

Dois pesquisadores participaram desta etapa e os diferentes resultados seriam avaliados por um terceiro pesquisador, mas não houve necessidade.

4 RESULTADOS

A seleção nas bases de dados resultou em 875 artigos. Dois artigos foram identificados através das referências, resultando em 877 artigos, destes, 10 estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão. A Figura 1 mostra o fluxograma referente à seleção dos estudos.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos



As amostras dos estudos selecionados compreenderam de 18 a 137 mulheres num total de 500, com idade entre 18 e 49 anos. Dos 10 estudos inclusos, 4 foram ensaios clínicos e 6 estudos observacionais. A caracterização dos estudos é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados

Autor, ano	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Protocolo de intervenção ou exposição	Método de análise das Variáveis (SRRA)	Resultados
Straznicky et al⁽¹¹⁾, 1998	Investigar prospectivamente os efeitos da interação do uso de anticoncepcionais orais combinados e ingestão de gordura na dieta de curto prazo na PA ambulatorial de 24 horas, reatividade cardiovascular e tolerância à glicose.	Ensaio Clínico Randomizado e Cruzado	Total: 31 mulheres Idade: 18 a 45 anos	Diets experimentais foram elaboradas para produzir mudanças na concentração plasmática de colesterol de lipoproteína de baixa densidade. As investigações foram realizadas nos últimos 2 dias de cada dieta, que foram programadas para coincidir com os dias 15-21 do ciclo de ingestão da pílula (para as 16 usuárias de COC) ou dias 21-27 do ciclo menstrual (16 voluntárias do grupo controle).	ARP: medida incubando plasma por 3h na presença de inibidores da enzima conversora e angiotensinas (EDTA e fluoreto de fenilmetilsulfonila) e medindo por radioimunoensaio a angiotensina I formada pela reação da renina com seu substrato endógeno angiotensinogênio.	ARP foi significativamente maior em usuários de COC do que em não usuários tanto com baixo teor de gordura (2,0±0,8 versus 1,3±0,7ng/ml por hora, P = 0,02) e com dieta rica em gordura (1,9±0,6 versus 1,3±0,8ng/ml por hora, P = 0,03) e não foi influenciado pela mudança dietética.
Briggs et al⁽¹⁷⁾, 1982	Comparar o impacto metabólico de diferentes formulações de contraceptivos orais em novos aceptores de	Ensaio Clínicos Randomizados Prospectivos	Total: 137 mulheres Idade: < 30 anos	Estudo 1: As voluntárias foram randomizadas para 6 ciclos de tratamentos em um dos 4 grupos: Grupo 1: 0,15mg LNG + 30mcg EE (Nordette ^R , Wyeth; Microgyon 30 ^R ,		Com a administração dos dois produtos de maior dose de estrogênio (250mg LNG + 50mcg EE e o bifásico), a ARP e a concentração de SRP aproximadamente

Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados (Continuação)

contraceptivos orais em mulheres jovens e saudáveis.	Schering); Grupo 2: 0,50 mg NET+ 35mcg EE ; Grupo 3: 1,00 mg NET + 35mcg EE; Grupo 4: 2.00 mg EDA + 30 mcg EE.	dobraram (p<0,001). Em contraste, a concentração de renina foi reduzida cerca de 30-40% dos valores de pré-tratamento (p<0,001) para as mesmas formulações. As alterações com os dois produtos de dose mais baixa foram menores, mas ainda estatisticamente significativas (p<0,01). O aumento na ARP foi de 20-30%, na concentração do SRP 12-20%, enquanto a queda na concentração da renina foi de cerca de 15-20%.
	Duas amostras de sangue foram colhidas em dias consecutivos durante o ciclo de pré-tratamento tardio (dias 25-28) e durante cada ciclo de tratamento em qualquer um dos últimos dois dias de ingestão do comprimido.	
	Estudo 2: x mulheres foram randomizadas para receberem as seguintes formulações para 12 ciclos de tratamento: Monofásico: (x 21) 0,150mg LNG + 30mcg EE. Monofásico: (x 21) 0,250mg LNG + 50mcg EE. Bifásico: (x 10) 0,050mg LNG + 50mcg EE.	

Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados (Continuação)

				(x 11) 0,125mg LNG + 50mcg EE. Trifásico: (x 6) 0,050mg LNG + 30mcg EE. (x 5) 0,075mg LNG + 40mcg EE (x 11) 0,125mg LNG + 30mcg EE. As medições de ARP, SRP e concentração de renina foram realizadas pré-tratamento e a cada 6 ciclos.		
Cain et al⁽¹⁸⁾, 1971	Avaliar os níveis de angiotensina II, ARP, SRP e concentração da renina durante tratamento com anticoncepcionais orais de estrogênio e progestogênio.	Ensaio Clínico	Total: 27 mulheres Idade: 19-47 anos	Estudo 1: Os níveis de angiotensina II no sangue foram medidos em intervalos durante o ciclo menstrual em três mulheres não tratadas com COC e durante um único ciclo de tratamento em sete mulheres que receberam 1mg de etinodiol diacetado e 0,1mg de mestranol (Ovulen) por dia. Amostras de sangue foram coletadas após pelo menos três horas de atividade normal.	Angiotensina II: Determinada por extração e radioimunoensaio. SRP, ARP e a concentração da renina: Procedimentos de bioensaio enzimático cinético.	Estudo 1: Nas 7 mulheres tratadas com COC, os níveis de angiotensina II no sangue aumentaram acentuadamente e significativamente (P <0,005) para cerca de três vezes os níveis de controle. Dez dias após a interrupção do tratamento, os níveis sanguíneos de angiotensina II haviam voltado à faixa normal. Estudo 2: Nas 10 mulheres em tratamento com COC por dois

Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados (Continuação)

Estudo 2: Níveis de angiotensina II de 17 mulheres jovens normais foram medidos antes, durante e após o tratamento com 1mg de EDA e 0.1mg de mestranol (Ovulen) ou 2.5mg de Lynestrenol e 0.075mg de mestranol (Lyndiol) . 10 mulheres foram estudadas por dois meses e 7 mulheres durante três meses. Além disso, os níveis de SRP, ARP e concentração da renina plasmática foram medidos em treze indivíduos antes, durante e após a terapia com COC.

meses os níveis de angiotensina II no sangue aumentaram cerca de três vezes acima dos valores basais ($2,7 \pm 1,0 \text{ng}/100 \text{ml}$ para $8,5 \pm 2,9 \text{ng}/100 \text{ml}$). Após os dois meses de tratamento, os valores médios voltaram ao normal no terceiro mês e abaixo do valor basal no quarto mês.

Nas 7 mulheres em tratamento com COC por três meses um padrão idêntico de resposta à angiotensina II foi observado (aumento médio para $8,6 \text{ng}/100 \text{ml}$), com queda para o normal ($2,6 \pm 1,4 \text{ng}/100 \text{ml}$) um mês após a interrupção do tratamento e valores abaixo do basal no mês seguinte.

Os níveis plasmáticos médios de SRP, ARP e angiotensina II no sangue aumentaram

para 330%, 363% e 314%, respectivamente, enquanto a concentração de renina caiu para 52% do valor de controle. Um mês depois de encerrado o tratamento com COC todos os valores voltaram à normalidade.

De Leo et al⁽¹⁹⁾, 2001	Avaliar os efeitos clínicos e hormonais de um novo contraceptivo oral de dose extra baixa [15mcg EE e 60mcg gestodeno] no SRAA em um grupo de 10 mulheres saudáveis tratadas para 3 meses, em comparação com uma formulação contendo os mesmos hormônios em	Ensaio Clínico	Total: 18 mulheres Idade: 35-39 anos	Grupo 1: 10 mulheres usaram 15mcg de EE / 60mcg gestodeno (Arianna®, Schering). Grupo 2: 8 mulheres usaram 20mcg EE / 75mcg gestodeno (Fedra®, Schering). Amostras de sangue foram obtidos antes do estudo e após 3 meses de uso do anticoncepcional para ensaio de renina e aldosterona. No primeiro grupo a amostra foi coletada entre os dias 18 e 21 do período menstrual ciclo, entre 8h30 e 9h30, após uma hora de descanso na	ARP e aldosterona: Radioimunoensaio com kits Diasorin (Saluggia, Itália).	As formulações contraceptivas estudadas apresentaram alterações insignificantes no valor da ARP e aldosterona. Ligeiro aumento na ARP em relação aos valores basais (16±4% para o grupo 2 e 18±5% para o grupo 1) e uma ligeira redução nos níveis plasmáticos de aldosterona (3,6±0,5% e 4,6±0,5%, respectivamente).
--	---	----------------	---	--	---	---

Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados (Continuação)

	uma dose mais elevada.				posição sentada. No segundo grupo a amostra foi obtida durante o terceiro mês de uso de anticoncepcional.		
Kang et al⁽²⁰⁾, 2001	Verificar os efeitos dos estrogênios sintéticos sobre a atividade do SRAA e testar a hipótese de que o uso de COC diminui a secreção de renina	Observacional comparativo de corte transversal	Total: 54 mulheres Idade: 25±1 anos	<p>Estudo 1: 34 voluntárias participaram do estudo, 15 usuárias de COC e 19 não usuárias. Todas foram aconselhadas a aderir a uma dieta que mantivesse sua ingestão calórica normal (ingestão de sódio > 150mmol/dia, ingestão de proteínas de 1-1,5g.kg⁻¹.dia⁻¹) por 7 dias antes do estudo. As voluntárias que não eram usuárias de COC foram estudados na fase folicular da menstruação. E todas as usuárias de COC foram estudados entre os dias 7 e 21 de seu ciclo, um período em que eles estavam ingerindo 30mcg EE.</p> <p>Estudo 2: 20 voluntárias participaram do estudo, 10 usuárias de COC e 10 não usuárias de COC.</p>	<p>Angiotensina II: Radioimunoensaio, em tubos pré-resfriados contendo EDTA e angiotensinase inibidor (0,1ml de solução de Bestatina, Buhlmann Laboratories).</p> <p>Aldosterona: Radioimunoensaio, usando o Coat-A-Count sistema.</p> <p>Angiotensinogênio: Medido indiretamente por conversão de angiotensinogênio endógeno em ANG I e então quantificar a quantidade de</p>	<p>Angiotensina II, ARP, angiotensinogênio, e a aldosterona aumentaram significativamente (P < 0,05) no início do estudo no grupo contraceptivo oral.</p> <p>A pressão negativa da parte inferior do corpo incremental resultou em aumentos na maioria dos componentes do SRAA, que não foram significativamente diferentes entre os grupos.</p>	

				Pressão negativa da parte inferior do corpo foi usado para ativar o SRAA descarregando barorreceptores arteriais. O sangue foi coletado em linha de base para norepinefrina plasmática, angiotensinogênio, Angiotensina II, concentração de renina plasmática, ARP e aldosterona. Pressão negativa da parte inferior do corpo foi incremental iniciando a 215mmHg por 15min, evoluindo para 225mmHg por 15min e 240mmHg por 15min.	ANG I por radioimunoensaio. ARP: Imunoradiometria de dois locais, onde dois anticorpos monoclonais para humanos ativos renina são usados.	
Giribela et al⁽²¹⁾, 2015	Avaliar o impacto de um COC contendo 20mcg de EE e 3mg de Drospirenona na PA, SRAA, resistência à insulina e perfil androgênico de mulheres jovens	Observacional Comparativo	Total: 81 mulheres Idade: 18 a 40 anos (média 30 ±1)	49 voluntárias saudáveis fizeram uso de COC contendo 20mcg de EE e 3mg de Drospirenona em um regime de 24 dias de pílulas ativas seguido por um intervalo de 4 dias. 32 mulheres com as mesmas características clínicas que dependem	ARP e aldosterona: Ensaio radioimunológico cinético enzimático.	Aumento significativo na aldosterona (de 9,7±1,0 para 20,8±2,0; p=0,0001) e na ARP (de 1,9±0,2 a 4,2±0,4; p=0,0001).

	saudáveis usando este COC				de homens conservantes ou dispositivo intrauterino não hormonal fizeram parte do grupo controle.		
Zakheim et al⁽²²⁾, 1976	Estudar a conversão sérica de angiotensina I - atividade enzimática em mulheres que tomam COC	Observacional Comparativo	Total: 22 mulheres Idade: 23.7 ± 1.1 para usuárias de COC; 26.5 ± 2.8 para mulheres não usuárias de COC.	22	Conversão enzimática de angiotensina I, Angiotensina II plasmática e PA foram medidos em 11 mulheres saudáveis recebendo estrogênios orais (Enovid, 17a-etinil-17-hidroxi-5(10)-estren-3-ona e etinilestradiol 3-methyl ether), 5 mg por dia, durante e há pelo menos um ano. As mesmas medições foram realizadas em 11 mulheres saudáveis não usuárias de COC e 11 homens saudáveis de idades semelhantes.	Conversão enzimática de angiotensina I: Modificação do método Cushman e Cheung. Angiotensina II plasmática: Kit de radioimunoensaio fornecido por Schwartz-Mann Co; Orangeburg, N.J., com o procedimento de Boyd, Landon e Peart.	Os níveis plasmáticos de Angiotensina II aumentaram significativamente (P <0,05) em mulheres no Enovid. Foram observadas mudanças insignificantes na atividade de Conversão enzimática de angiotensina I.
Hollenberg et al⁽²³⁾, 1976	Testar a hipótese de que o uso de COC está relacionado à ativação do sistema renina-	Observacional	Total: 86 mulheres Idade: <49 anos	86	Os dados estavam disponíveis em fluxo sanguíneo renal e excreção urinária de sódio para todas as voluntárias. Medições	Angiotensina II: Medidos por um anticorpo duplo método de radioimunoensaio.	O SRP aumentou aproximadamente 3 vezes em associação com um aumento notável na ARP circulante (P= 0,01) e

Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados (Continuação)

	angiotensina, e que a capacidade de resposta da vasculatura renal à angiotensina II fornece um índice de angiotensina II endógena concentração na vizinhança do receptor vascular renal			ARP e os níveis de angiotensina II foram obtidos para 19 indivíduos que tomavam COC e 54 indivíduos normais que não tomavam COC em condições clínicas idênticas.	ARP: Radioimunoensaio de angiotensina	nos níveis de angiotensina II (P=0,01) em relação à ingestão e excreção de sódio.
Cherney et al⁽²⁴⁾, 2007	Examinar os mecanismos pelos quais mulheres usuárias de COC mantém a função hemodinâmica renal e sistêmica normal, face a ativação da SRAA	Observacional	Idade: 18 a 49 anos	Mulheres usuárias de COC foram estudadas durante os primeiros 21 dias do ciclo menstrual, e mulheres não usuárias de COC foram estudadas durante os primeiros 7 dias do ciclo menstrual. Cada estudo foi realizado após 7 dias de uma dieta controlada consistindo de 150mmol/dia de sódio e 1,5 g kg ⁻¹ dia ⁻¹ de proteína. Conformidade foi determinado pela medição de sódio urinário de 24 horas, potássio, e excreção de uréia no 7º dia. Amostras	ARP: Ensaio imunoradiométrico de dois locais, onde dois anticorpos monoclonais para renina ativa humana são usados. Angiotensina II: Radioimunoensaio. Aldosterona: Radioimunoensaio, usando o sistema Coat-A-Count. Angiotensinogênio: Medido indiretamente pela conversão endógena	Os valores basais de aldosterona (P=0,03) e os níveis de Angiotensina II (P=0,012) foram elevados em mulheres usuárias de COC. Os níveis de ARP não foram significativamente diferente entre os dois grupos no início do estudo.

de sangue foram coletadas para branco de inulina e para valores basais de renina, ARP, Angiotensina II e aldosterona. angiotensinogênio para Angiotensina I.

Oliveira et al⁽¹²⁾, 2020	Testar a hipótese de que há uma diferença entre os níveis de renina plasmática de mulheres que usam e não usam COC, bem como determinar sua relação com a proteína C reativa	Observacional comparativo de corte transversal	Total: 44 mulheres Idade: 20 a 30 anos	Grupo COC: 22 mulheres em uso de COC de baixa dose há pelo menos um ano. Foi considerada baixa dose de COC com 15-30mcg de EE, associado à progestina. Dos COCs utilizados, 100% continha EE. 41% foram associado à drospirenona, 27% ao gestodeno, 14% ao levornogestrel, 9% ao acetato de clomardinona e 9% ao desogestrel. Grupo controle: 22 mulheres com as mesmas características sem uso de COC a pelo menos seis meses a um ano. Responderam a um questionário padrão e	Renina plasmática: Radioimunoensaio cinético com plasma EDTA.	Mulheres que tomam COC apresentaram níveis séricos de renina (ng/ml/h) mais elevados do que mulheres que não usam esse medicamento (P<0,01).
--	--	--	---	---	---	--

Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados (Continuação)

foram submetidos a exame físico e coleta sanguínea. Foram coletados cinco mL de amostra de sangue em jejum para dosagem de proteína C reativa, colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia e transaminase glutâmica pirúvica. A coleta do grupo controle foi realizada entre o quinto e décimo dia do ciclo menstrual, considerando as menores variações hormonais, e/ou no 28º dia sem medicação (fase inativa).

ARP: Atividade da Renina Plasmática; **COC:** Contraceptivo Oral Combinado; **CPA:** Concentração Plasmática de Aldosterona; **EDA:** Diacetato de Etinodiol **EE:** Etinilestradiol; **LNG:** Levonorgestrel; **NET:** Noretisterona **PA:** Pressão Arterial; **SRAA:** Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona; **SRP:** Substrato de Renina Plasmática

O risco de viés dos ensaios clínicos foi avaliado por meio da Cochrane Collaboration Tool, (15) conforme apresentado na Tabela 2. A qualidade das evidências de estudos observacionais, avaliada pela escala proposta por Downs e Black (16) pode ser observada em seus domínios diferentes na Tabela 3.

Tabela 2 - Risco de Viés pela ferramenta de colaboração da Cochrane (15).

Autor, ano	Geração de Sequencia aleatória	Ocultação de Alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de resultados	Resultados incompletos	Relatório de resultado seletivo	Outras fontes de preconceito
Straznicky et al ⁽¹¹⁾ , 1998	Alto risco de preconceito	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto
Briggs et al ⁽¹⁷⁾ , 1982	Alto risco de preconceito	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto
Cain et al ⁽¹⁸⁾ , 1971	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto
De Leo et al ⁽¹⁹⁾ , 2001	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto	Risco de viés incerto

Tabela 3 - Qualidade da evidencia pela escala de Downs e Black.(16)

Autor, ano	Comunicação (11 pontos)	Validade Externa (3 pontos)	Validade Interna: Viés (7 pontos)	Variável de confusão (6 pontos)	Poder (1 ponto)	Total (28 pontos)
Kang et al ⁽²⁰⁾ , 2000	9	1	3	3	1	17
Giribela et al ⁽²¹⁾ , 2015	8	1	4	2	1	16
Zakheim et al ⁽²²⁾ , 1976	7	1	4	2	1	15
Hollenberg et al ⁽²³⁾ , 1976	8	2	4	3	1	18
Cherney et al ⁽²⁴⁾ , 2007	9	1	5	2	1	18
Oliveira et al ⁽¹²⁾ , 2020	10	3	4	3	1	21

5 DISCUSSÃO

Os resultados desta Revisão Sistemática apontam que o uso do COC está associado ao aumento da ARP, do SRP, da angiotensina II e da aldosterona em mulheres saudáveis. Isso promove maior da atividade do SRAA, o que pode explicar a prevalência de HAS nessa população (25,26), demonstrando a magnitude dos efeitos desses contraceptivos nesse sistema.

Os estudos selecionados nesta revisão, não contemplam os mecanismos pelos quais o uso do COC provoca alterações no SRAA. No entanto, levantamos hipóteses que justificam esses achados, a partir de outros estudos que nos auxiliaram a compreender o motivo dessas alterações que foram descritas nos trabalhos utilizadas nesta revisão.

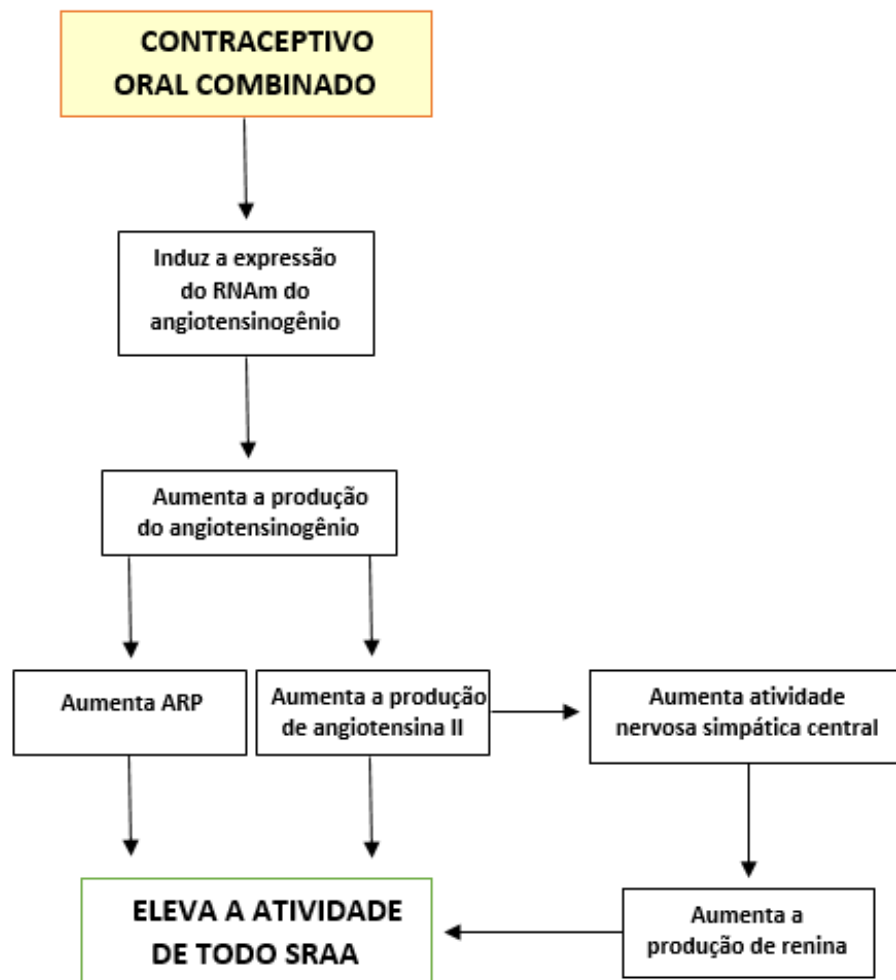
O SRAA é um importante sistema hormonal, regulador da PA e da homeostasia eletrolítica do organismo (27), sendo suas ações coordenadas por meio de ações integradas nos rins, no sistema cardiovasculares, além do sistema nervoso central (28), e vem se mostrando fundamental para a compreensão da fisiopatologia da hipertensão arterial.

A fisiologia desse sistema tem início com a secreção da renina, enzima liberada pelo aparelho justaglomerular renal que cliva o angiotensinogênio (SRP), favorecendo a produção de Angiotensina I, posteriormente convertida em angiotensina II, pela ação da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA). Estudos recentes sobre as ações do sistema renina-angiotensina (SRA) trazem informações sobre a contribuição expressiva desse sistema, na homeostase hidroeletrólítica, no controle da pressão arterial (PA), na regulação de processos metabólicos, na modulação do crescimento e da proliferação celular de vários tecidos (9).

Os resultados observados em estudos desta revisão, apontam para um aumento no SRP e na ARP em mulheres usuárias de COC (11,12,18,20,21,23). Um dos mecanismos que justifica esses achados é que o etinilestradiol (EE), estrogênio sintético que compõe os COC, é responsável por induzir a expressão do RNAm do angiotensinogênio (29). Tendo potencial para aumentar a produção hepática do angiotensinogênio (29), que é acompanhado por aumento da ARP (26).

Além disso, os valores elevados da renina plasmática e conseqüentemente da angiotensina II, estimulam o sistema nervoso central e avulta a descarga simpática. Esse aumento da atividade simpática, estimula as células beta-adrenérgicas renais e favorece maior produção de renina (30). Logo, o mecanismo de estimulação do sistema nervoso central retroalimenta a produção de renina e mantém o processo de ativação do SRAA.

Figura 02. Mecanismos de ação do Contraceptivo Oral Combinado no Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.



De maneira geral, os estrogênios são vasodilatadores e têm ação antiaterogênica, e os progestogênios apresentam ação de relaxamento na musculatura vascular lisa (31). Os estrógenos presentes nas pílulas anticoncepcionais influenciam na hemostasia, podendo elevar os fatores de coagulação e diminuir os anticoagulantes naturais (32), além disso, atuam diretamente na parede vascular, influenciando mudanças nos fatores que estimulam a disfunção endotelial (33). Essas alterações são propícias ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, potencializando o risco para desfechos como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.

A ação dos estrogênios contidos nos COC, ainda está relacionado a alterações endoteliais e lesões vasculares, provocando vasoespasmos e proliferação vascular anormal, o que contribui para o desenvolvimento de aterosclerose e aumento da pressão arterial (33). Alterações endoteliais, representam fator significativo para elevar o risco cardiovascular, uma vez que o endotélio regula a função cardíaca e o tônus vasomotor, ajusta a permeabilidade

vascular, preserva a fluidez sanguínea e desempenha importante papel na homeostase cardiovascular (34).

Em 2015, Giribela et al (21), em um estudo observacional comparativo, que tinha como objetivo avaliar o impacto de um COC contendo 20mcg de EE e 3mg de Drospirenona na PA, SRAA, já demonstrava aumento significativo na aldosterona (de $9,7\pm 1,0$ para $20,8\pm 2,0$; $p=0,0001$) e na ARP (de $1,9\pm 0,2$ a $4,2\pm 0,4$; $p=0,0001$) nas voluntárias em uso de COC, demonstrando o efeito antimineralocorticóide da associação desses dois compostos.

Na mesma linha de raciocínio, Briggs et al (17) desenvolveram um ensaio clínico randomizado prospectivo objetivando testar diferentes dosagens de COC em 137 mulheres com idade <30 anos. Os valores de ARP e a concentração de SRP aproximadamente dobraram para as voluntárias que estavam em uso dos dois contraceptivos com maior dosagem de EE (50mcg). Em contraste, a concentração de renina é reduzida em cerca de 30-40% dos valores de pré-tratamento. Ainda no mesmo estudo, foi observado que doses mais baixas de EE (30mcg) resultaram em alterações menores comparadas as dosagens maiores (50mcg), porém maior que a população que não ingere COC, como aumento de 20 a 30% na ARP, 12 a 20% do SRP e queda de 15 a 20% na concentração da renina. A queda na concentração da renina é justificada por aumento nos níveis da angiotensina II que através de um feedback negativo diminui a produção de renina, determinando o equilíbrio desse sistema (35).

A renina, uma glicoproteína de 340 aminoácidos produzida exclusivamente pelas células justaglomerulares dos rins, que hidrolisa o angiotensinogênio, um substrato de renina produzido pelo fígado, para Ang I, um decapeptídeo, que é convertido pela ECA para o octapeptídeo Ang II (9,36). Ela tem um papel importante no que diz respeito à manutenção da pressão arterial, tendo em vista que a sua elevação pode ocorrer devido à sinalização de diminuição de fluxo sanguíneo renal ou por estímulo simpático, fazendo assim com que acontece a ativação do SRAA (37).

Um estudo observacional do nosso grupo de pesquisa, encontrou uma mediana 2 vezes maior de concentração de renina em mulheres que fazem uso de COC comparado a mulheres que não utilizam esse medicamento (12). As razões que justificam essa oposição entre os estudos supracitados não são conhecidas. Uma hipótese é a dosagem e tempo de uso dos COC utilizados nos estudos, uma vez que a média de idade das amostras selecionadas foram semelhantes (23 anos (7) x 24 anos (12)). Possivelmente a elevação da ARP seja acompanhada de uma diminuição na sua produção. No entanto, o fato de nosso estudo ter apresentado menor dosagem de EE, (15-30mcg (7) e 50mcg (12)), com maior tempo de uso (3anos (7) e 1 ano (12))

pode ter influenciado na diminuição dos valores da concentração de renina plasmática enquanto sua atividade estivesse ainda normal. É difícil saber, pois isso não foi verificado. Fica nesse aspecto um campo fértil para futuras investigações.

Complementando os achados do estudo de Briggs et al. (17), evidências apontam que os níveis do SRP e da ARP em mulheres que fazem uso de COC apresentam elevações comparáveis aos níveis da angiotensina II (18,20,22,23). Cain et al. (18) avaliaram 17 mulheres em uso de COC durante um período de dois a três meses. Os níveis médios de SRP, ARP e angiotensina II no sangue aumentaram para 330%, 363% e 314%, respectivamente, enquanto a concentração de renina caiu para 52% do valor de controle. Neste estudo, foram observadas correlações positivas entre a ARP e a angiotensina II ($ARP = 0.69 \text{ Angiotensina II} + 0.16$, $r = 0.91$), e entre SRP e angiotensina II ($SRP = 0.59 \text{ Angiotensina II} + 1.13$, $r = 0.73$). Essas correlações reforçam a ideia de que as alterações nos componentes do SRAA durante o tratamento com COC são interdependentes da elevação do SRP.

A angiotensina II é a molécula responsável pela maioria dos efeitos fisiológicos do SRAA, exerce suas ações em órgãos-alvos e pode atuar por meio da conversão em outras moléculas (angiotensina I-VII, angiotensina I-IX ou angiotensina III) ou por meio da ligação aos seus receptores AT1 e AT2 (35,38). Isoladamente, a angiotensina II tem potencial para estimular a produção do hormônio antidiurético, aumentar a reabsorção de sódio nos rins, estimular a atividade simpática e desencadear vasoconstrição direta dos vasos arteriais ao se ligar aos receptores AT1, favorecendo a elevação da PA (35). Além disso, quando a angiotensina II é convertida em angiotensina III, ela induz a produção de aldosterona pelas suprarrenais que também irá agir principalmente nos rins (35). A aldosterona é um mineralocorticoide, que ao se ligar ao receptor mineralocorticóide nas células epiteliais, recruta canais de sódio para a superfície das células epiteliais renais, aumentando a reabsorção de sódio, excreção de potássio e expansão do volume plasmático, culminando em elevação da PA (35). Em uma revisão de literatura publicada em 1996, COC com dosagens altas de EE (>30mcg) foram apontados como precursores de HAS, notando-se um efeito elevado de retenção de sódio nessa população (10).

Novas formulações de COC foram desenvolvidas ao longo dos anos, com menor dosagem hormonal e efeito diurético anti-mineralocorticoide. Esses COC denominados de baixa dosagem (≤ 30 mcg de EE) foram formulados na tentativa de diminuir os efeitos do EE sob a retenção de sódio. Essa ação promove uma menor absorção de sódio e maior estímulo à diurese, reduzindo assim a retenção de líquidos e dos sintomas associados ao uso de COC, além

de estar relacionados à uma diminuição considerável de episódios de acidente vascular encefálico e eventos tromboembólicos (31,39).

Além disso, os componentes progestogênicos do COC tem sido reconhecido por antagonizar a ação da aldosterona (efeito antimineralocorticóide) no túbulo distal do rim e, portanto, aumentar a excreção de sódio. Entretanto, mesmo nessas formulações de baixa dosagem e com efeito antimineralocorticóide é apontado aumento nos níveis plasmáticos de aldosterona (19-21,24) sendo este considerado mais como um mecanismo compensatório do que hipertensivo (21).

Cabe elucidarmos que os desfechos avaliados podem ou não impactar em questões clínicas. Nossa hipótese é que, em longo prazo, as alterações causadas no SRAA levam a um maior desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a hipertensão. A integridade do endotélio vascular arterial é instrumento chave na regulação do SRAA. Um endotélio íntegro favorece a produção equilibrada de substratos do SRAA como a ECA. O equilíbrio desse sistema é fundamental para a função cardíaca, para o tônus vasomotor e para a permeabilidade vascular além de preservar a fluidez sanguínea (40,41). Nesse aspecto, a idade dos voluntários é um fator relevante, pois a idade está associada à qualidade da função endotelial (40). Contudo, somente estudos de coorte ou ensaios clínicos randomizados de caráter longitudinal serão capazes de confirmar essa hipótese. Ademais, enfatizamos que a idade das mulheres em uso do COC é um fator que pode interferir diretamente nos achados dos futuros estudos, já que, a idade está associada a qualidade da função endotelial e, portanto, deve ser levada em consideração na construção metodológica desses futuros trabalhos.

Aventamos a hipótese que a médio e longo prazo, as alterações ocasionadas no SRAA levam a maior desenvolvimento de doenças cardiovasculares com a HAS. No entanto, estudos de coorte não encontraram associação entre o uso de COC com risco de acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio (38) e mortalidade por todas as causas (40). Ademais, é fundamental substanciar a importância clínica dos achados desse estudo, e sua repercussão para os profissionais de saúde e também para a população usuária de COC.

Finalmente, apesar dos estudos observacionais nesta revisão mostrarem boa qualidade metodológica (Tabela 3), os ensaios clínicos tiveram qualidade metodológica incerta (Tabela 2). Trabalhos futuros que investiguem este tema devem buscar minimizar o risco de viés para que as evidências sejam mais robustas e as bases e mecanismos biológicos sejam melhor elucidados.

Outrossim, a heterogeneidade dos estudos utilizados nesta revisão também é um ponto relevante. A heterogeneidade pode ocorrer devido aos critérios de elegibilidade da amostra

incluída, dos métodos para determinar e quantificar o fator de exposição, nas variáveis de confusão controladas nas análises, nos métodos para diagnosticar ou definir os desfechos (42). Embora tenham sido utilizados estudos metodologicamente semelhantes, os artigos selecionados, apresentaram contraceptivos combinados com dosagens diferentes dos seus compostos, e este achado pode gerar viés de confusão.

6 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Neste estudo, pode-se identificar as seguintes limitações:

- Quantidade dos ensaios clínicos e qualidade metodológica incerta desses;
- Heterogeneidade dos estudos.

Perspectivas desse estudo:

- Desenvolvimento do trabalho original por algum membro do grupo de pesquisa.

7 CONCLUSÃO

Embora novas combinações com baixa dosagem e ação antimineralocorticóide tenham sido formuladas para atenuar os efeitos adversos do uso do Contraceptivo Oral Combinado, os resultados deste estudo sugerem que o uso de COC promove maior ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. Tal conclusão corrobora a ideia de que seu uso proporciona, em longo e médio prazo, aumento do risco de doenças cardiovasculares e desenvolvimento de Hipertensão Arterial Sistêmica.

8 RELATO DE EXPERIÊNCIA DO MESTRADO

Após mais de uma década de formação acadêmica e experiência profissional na área da enfermagem, colocar-se a prova, desprender-se de conceitos prévios, e principalmente aprofundar e desenvolver o pensamento crítico e seguir com o processo de educação continuada, foram alguns dos ensejos diante da possibilidade de ingresso no mestrado.

Os desafios e as dificuldades vivenciadas ao longo de dois anos foram inúmeros; em relação a escrita, busca pelas voluntárias, realização das coletas sanguíneas para dar seguimento ao estudo original. No entanto, a possibilidade de compartilhar isso com os colegas do grupo de pesquisa, tornou a trajetória mais leve, na ânsia pela busca de conhecimento e saberes.

O respeito e a responsabilidade sobre o compromisso assumido, nos levou a alcançar importantes vitórias. Mesmo diante de um cenário caótico mundial, em virtude da Pandemia, nós conseguimos produzir e avançar:

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em Mulheres Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado: Uma Revisão Sistemática (aceito para publicação)

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em mulheres usuárias de contraceptivo hormonal injetável: protocolo de um estudo observacional comparativo de corte transversal (publicado e coletas iniciadas)

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em Mulheres que utilizam contraceptivo hormonal injetável (resumo publicado)

Protocolo de um estudo para comparar a influência do uso do contraceptivo injetável nos níveis de proteína C reativa e lipoproteína de baixa densidade oxidada (publicado)

Perfil lipídico e contraceptivo injetável (resumo publicado)

Uso do contraceptivo injetável e marcadores inflamatórios (resumo publicado)

Respostas cardiovasculares do handgrip (resumo publicado)

REFERENCIAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). Comparative Use by Method 2019. Data Booklet (ST/ESA/SER.A/435).
2. Finotti, M. Manual de anticoncepção. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015
3. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contracepcao hormonal e sistema cardiovascular. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2011[cited 2016 Jun 22];96(4):e81-e89. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/2011nahead/aop01211.pdf>
4. Petto J, Pereira LS, Santos ACN, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AMT. Inflamação Subclínica em Mulheres que Utilizam Contraceptivo Oral. Rev Bras Cardiol. 2013;26(6):465-71.
5. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RL, Giesta BA, Santos ACN, Gomes Neto M, et al . Comparação da Lipemia Pós-Prandial de Mulheres que Utilizam e Não Utilizam Contraceptivo Oral. Arq. Bras. Cardiol. 2014;103(3):245-250. <https://doi.org/10.5935/abc.20140080>
6. Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH, Araújo WS et al . Elevação da Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2018;111(6):764-770. Doi: 10.5935/abc.20180194.
7. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. Lancet. 1995; 346 (8990): 1575-82.
8. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. Contraception. 2003; 68(1): 11-7.
9. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. J Intern Med 2008; 264:224-36.
10. Oelkers WKH. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. Steroids. 1996;61:166-71.
11. Straznicky NE, Barrington VE, Branley P, Louis WJ. A study of the interactive effects of oral contraceptive use and dietary fat intake on blood pressure, cardiovascular reactivity and glucose tolerance in normotensive women. J Hypertens. 1998;16(3):357-68. doi: 10.1097/00004872-199816030-00013.
12. Oliveira SS, Petto J, Diogo DP, Santos ACN, Sacramento MS, Ladeia AMT. Plasma Renin in Women Using and not Using Combined Oral Contraceptive. Int. J. Cardiovasc. Sci. 2020;33(3):208-14. <https://doi.org/10.36660/ijcs.20180021>.

13. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24(2):335-42. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
15. Carvalho APVC, Silva V, Grande A. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Rev Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44
16. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377-84. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>.
17. Briggs MH, Briggs M. Randomized prospective studies on metabolic effects of oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1982;105:25-32. doi: 10.3109/00016348209155314.
18. Cain MD, Walters WA, Catt KJ. Effects of oral contraceptive therapy on the renin-angiotensin system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33(4):671-6. doi: 10.1210/jcem-33-4-671.
19. De Leo V, la Marca A, Morgante G, Lucani B, Nami R, Ciotta L, Cianci A, Petraglia F. Evaluation of plasma levels of renin-aldosterone and blood pressure in women over 35 years treated with new oral contraceptives. *Contraception.* 2001;64(3):145-8. doi: 10.1016/s0010-7824(01)00237-2.
20. Kang AK, Duncan JA, Cattran DC, Floras JS, Lai V, Scholey JW, Miller JA. Effect of oral contraceptives on the renin angiotensin system and renal function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physio.* 2001;280(3):R807-13. doi: 10.1152/ajpregu.2001.280.3.R807.
21. Giribela CRG, Colombo FMC, Nisenbaum MG, Moraes TL, Giribela AHG, Baracat EC, Melo NR. Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(11):912-5. doi: 10.3109/09513590.2015.1062860.
22. Zakheim RM, Molteni A, Mattioli L, Mullis KB. Angiotensin I-converting enzyme and angiotensin II levels in women receiving an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(3):588-9. doi: 10.1210/jcem-42-3-588.
23. Hollenberg NK, Williams GH, Burger B, Chenitz W, Hoosmand I, Adams DF. Renal blood flow and its response to angiotensin II. An interaction between oral contraceptive agents, sodium intake, and the renin-angiotensin system in healthy young women. *Circ Res.* 1976;38(1):35-40. doi: 10.1161/01.res.38.1.35.

24. Cherney DZI, Scholey JW, Cattran DC, Kang AK, Zimpelmann J, Kennedy C, Lai V, Burns KD, Miller JA. The effect of oral contraceptives on the nitric oxide system and renal function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(5):F1539-44. doi: 10.1152/ajprenal.00351.2007.
25. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 supl.3):1-83.
26. Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(10):1032-41.
27. Menard J. Anthology of the renin-angiotensin system: a one hundred reference approach to angiotensin II antagonists. *J Hypertens* 1993; Suppl 11:S3-11.
28. Chasan-Taber et al., 1996. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94:483-9.
29. Gordon MS, Chin WW, Shupnik MA. Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens*. 1992;10(4):361-6.
30. Atlas AS. The renin-angiotensin system revised: classical and nonclassical pathways of angiotensin formation. *Mt Sinai J Med*. 1998;65(2):87-96.
31. Abrahão SB, Mion Jr. D. Hipertensão arterial e contraceptivos orais. *Rev Bras Hipertens* vol 7(4): outubro/dezembro de 2000.
32. Lorenzi TF. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
33. Giribela CRG, Melo NR, Silva RCG, Hong VM, Guerra GM, Baracat EC, Consolim-Colombo FM. A combined oral contraceptive containing drospirenone changes neither endothelial function nor hemodynamic parameters in healthy Young women: a prospective clinical trial. *Contraception [Internet]*. 2012 [cited 2015 Aug 02];86:35–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465116>
34. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1455–69
35. Petto J, Santos PHS, Santos LFS, Sena DSS, Sacramento MS. Interação entre SARS-CoV-2 e o sistema Renina Angiotensina. *Rev Pesqui Fisioter*. 2021;11(1):198-210. <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v11i1.3412>
36. Oliveira MA, Fortes ZB, Santos RA, Kosla MC, De Carvalho MH. Synergistic effect of angiotensin (1-7) on bradykinin arteriolar dilation in vivo. *Peptides*. 1999; 20(10):1195-201.

37. Atlas AS. O sistema renina-angitensina revisitado: vias clássicas e não clássicas de formação da angiotensina. *Mt Sinai J Med.* 1998; 65 (2): 87-96.
38. Dzau VJ, Pratt RE. Renin angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In: *The heart and cardiovascular system.* New York: Raven Press, 1986:1631-62.
39. Derkx FHM, Stuenkel C, Schalekamp MPA et al. Immunoreactive renin, prorenin and enzymatically active renin in plasma during pregnancy and in women taking oral contraceptives. *J Clin Endocrinol* 63: 1008-15, 1986.
40. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(7):1802-09. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.008.
41. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1455–69.
42. Thompson, S. G. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated, London, v. 309, n. 6965, p.1351-1355, 1994.

APÊNDICES

PRODUÇÃO CIENTÍFICA DIRETAMENTE RELACIONADA AO TEMA DA DISSERTAÇÃO

Apêndice 1- Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em Mulheres Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado: Uma Revisão Sistemática

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia



Review Article

Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Women Using Combined Oral Contraceptive: A Systematic Review

Sistema renina-angiotensina-aldosterona em mulheres usuárias de contraceptivo oral combinado: Revisão sistemática

Priscilla Araújo dos Santos¹ Alice Miranda de Oliveira² Caroline Queiroz Alves³
Clóvis Figueiredo Souza Filho³ Ana Marice Teixeira Ladeia¹ Jefferson Petto^{1,2,3}

¹Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brazil

²Actus Cordios Reabilitação Cardiovascular, Respiratória e Metabólica, Salvador, BA, Brazil

³Centro Universitário UnIFTC, Salvador, BA, Brazil

Address for correspondence: Alice Miranda de Oliveira, Av. Santos Dumont, 6061, 42712-740, Estrada do Coco, Portão, Lauro de Freitas, BA, Brazil (e-mail: alicemofisio@gmail.com).

Rev Bras Ginecol Obstet

Abstract

Objective To describe the effects of combined oral contraceptives (COC) on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).

Data sources This is a systematic review according to the criteria of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), registered in PROSPERO under the ID: CRD42020200019. Searches were performed between August 2020 and December 2021, in the following databases: Medline via Pubmed, Cochrane Central Library, Scientific Electronic Library Online, and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences via Virtual Health Library. The effects of the combined oral contraceptive on plasma renin activity values, plasma renin values, angiotensinogen values—also known as plasma renin substrate—angiotensin, and/or aldosterone values.

Study selection A total of 877 studies were selected and, of these, 10 articles met the eligibility criteria and were included in this review.

Data collection Data were combined through qualitative synthesis and included in a spreadsheet previously prepared by the authors.

Keywords

- ▶ contraceptives
- ▶ blood pressure
- ▶ renin-angiotensin system

Data synthesis The collected samples ranged from 18 to 137 participants, totaling 501 women aged between 18 and 49 years throughout all studies. The studies showed increased activity of plasma renin, plasma renin substrate, angiotensin II, and aldosterone in this population.

Conclusion The findings of this study suggest that the COC promotes greater

Resumo

Objetivo Descrever os efeitos do contraceptivo oral combinado (COC) no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Fontes dos dados Trata-se de uma revisão sistemática de acordo com os critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), registrada no PROSPERO sob ID: CRD42020200019. As buscas foram realizadas entre agosto de 2020 e dezembro de 2021 nas bases de dados: Medline via Pubmed, Biblioteca Cochrane Central, Scientific Electronic Library Online, e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde via Biblioteca Virtual em Saúde. Consultado os artigos sobre os efeitos do contraceptivo oral combinado nos valores da atividade da renina plasmática, valores plasmáticos da renina, valores do angiotensinogênio – também conhecido como substrato da renina plasmática –, valores da angiotensina e/ou aldosterona.

Seleção dos estudos Foram selecionados 877 estudos e, destes, 10 artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão.

Coleta de dados Os dados foram combinados por meio de síntese qualitativa e inclusos em uma planilha elaborada previamente pelos autores.

Síntese dos dados As amostras coletadas variavam entre 18 e 137 participantes, totalizando 501 mulheres com idade entre 18 e 49 anos em todos os estudos. Os estudos apresentaram aumento da atividade da renina plasmática, do substrato da renina plasmática, da angiotensina II e da aldosterona nessa população.

Conclusão Os achados deste estudo sugerem que o COC promove maior ativação do SRAA. Apoiando a ideia de que o seu uso esteja relacionado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial sistêmica.

Palavras-chave

- ▶ anticoncepcionais
- ▶ pressão arterial
- ▶ sistema renina-angiotensina
- ▶ hipertensão
- ▶ saúde da mulher

Introduction

The adverse effects of the use of the combined oral contraceptive (COC) have been the subject of much research, including the relationship of the COC in the development of systemic arterial hypertension (SAH).¹⁻⁴ One of the main mechanisms that explain this relationship is the action of COC on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).⁵

A review carried out by Oelkers⁵ in 1996 proposed to report the effects of estrogens and progestogens that compose the COC on the RAAS and on the blood pressure (BP). This study pointed out that the estrogenic and progestogenic components are responsible for the activation of the RAAS and may explain the increase in BP in this population. Corroborating this study, a randomized clinical trial showed that women using COC showed a significant increase in the

Methods

This is a systematic review according to the criteria of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).⁶ The searches were conducted between August 2020 and December 2021 in the following databases: Medline via PubMed, Cochrane Central Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO), and Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (Lilacs) via Virtual Health Library (VHL). References of the selected papers were also checked to find other studies related to the topic. This review was registered in PROSPERO under id: CRD42020200019.

We considered eligible original studies with control or comparison groups, which evaluated young, healthy women of reproductive age (> 18 years), who were users of COC. The

Portuguese language databases, the same searches were repeated using the Health Science Descriptors (DeCS). No restrictions on publication period and no language restrictions.

Search and screening of the articles was performed independently by two reviewers, initially by the titles and abstracts. Subsequently, all articles that met the selection criteria were chosen, and the full text was read. Duplicates were identified and removed using the Rayyan QCRI (Rayyan Systems Inc. Cambridge, MA, EUA) web/mobile application.⁷ In case of disagreement about the selection of studies, the decision was discussed among the researchers.

The data from the selected studies were combined by means of qualitative synthesis. Therefore, after confirming the selected articles, the data were assigned to a spreadsheet previously prepared by the authors. Disagreements about the extracted data were discussed among the researchers.

The risk of bias assessment of clinical trials was performed by the Cochrane Collaboration Tool (Cochrane Collaboration, London, UK),⁸ This tool critically assesses the risk of bias in studies through 7 domains, namely: random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and professionals, blinding of outcome evaluators, incomplete outcomes, selective outcome reporting, and other sources of bias.

The quality of evidence from observational studies was assessed using the **Downs and Black⁹** scale whose assessment includes communication (reporting), external validity, internal validity (bias, confounding variables), and statistical power. In each evaluation (except for question 5, in which the maximum value is 2) a score of 0 was assigned for conditions not presented in the study and 1 for identified criteria. Two researchers participated in this step and any differing results would be evaluated by a third researcher, but there was no need.

Results

The selection in the databases resulted in 875 articles. Two articles were identified through the references, resulting in 877 articles; of these, ten studies met the eligibility criteria and were included in this review. **Figure 1** shows the flowchart of study selection.

The samples of the selected studies comprised 18 to 137 women, with a total of 500 patients throughout all studies, aged 18 to 49 years. Of the ten studies included, four were clinical trials and six were observational studies. The characterization of the studies is presented in **Chart 1**.

The risk of bias of clinical trials was assessed using the Cochrane Collaboration Tool,⁸ as shown in **Chart 2**. The

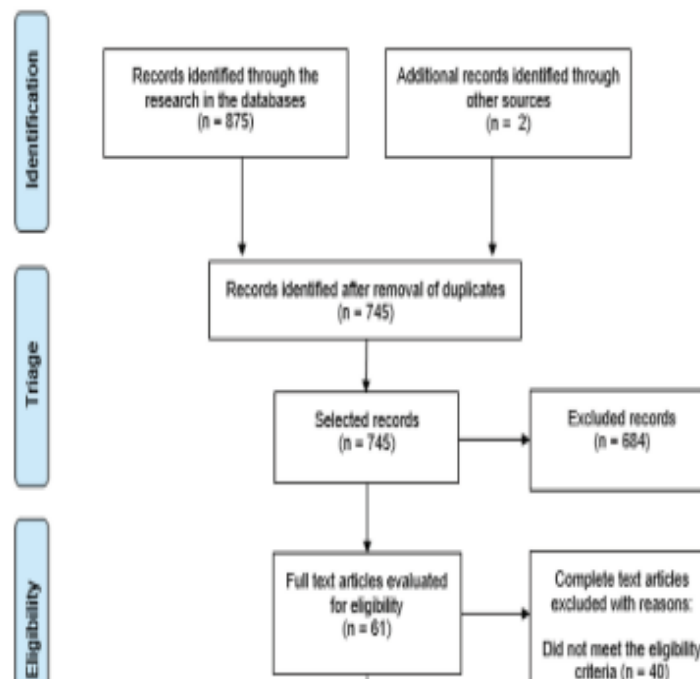


Chart 1 – Qualitative synthesis of the selected studies

Author, year	Objective	Study design	Sample	Intervention or exposure protocol	Method (RAAS)	Results
Strawhecker et al. (1998) ¹⁰	To prospectively investigate the interaction effects of COC use and short-term dietary fat intake on 24-hour ambulatory BP, cardiovascular reactivity, and glucose tolerance.	Randomized and Crossover Clinical Trial	Total: 31 women Age: 18–45 years old	Experimental diets were designed to produce maximal changes in plasma low-density lipoprotein cholesterol concentration. Investigations were carried out on the last 2 days of each diet, which were scheduled to coincide with days 15–21 of the menstrual cycle (for the 16 COC users) or days 21–27 of the menstrual cycle (for the 16 nonusers in the control group).	PRAs measured by incubating plasma for 3h in with both the presence of converting p=0.02) and enzyme inhibitors and 1.3 ± 0.3h by dietary phenylmethylsulfonyl fluoride).	PRAs were 4 highest at baseline), doubled (0 reduced 0 p < 0.001. Changes in systolic was 20–30 in mmHg.
Briggs and Briggs (1992) ¹¹	To compare the metabolic impact of different oral contraceptive formulations on new oral contraceptive acceptors in healthy young women.	Prospective Randomized Clinical Trial	Total: 137 women Age < 30 years old	Study 1: The volunteers were randomized to 6 cycles of treatments in one of 4 groups: Group 1: 0.15mg LNG + 3.00mg EE; Group 2: 0.50mg NET + 35µg EE; Group 3: 1.00mg NET + 35µg EE; Group 4: 2.00mg EDV + 30µg EE. Ten blood samples were taken on consecutive days during the late pre-treatment cycle (days 25–28) and during each treatment cycle on any of the last two days of tablet ingestion. Study 2: Participants were randomized to receive the following formulations: Single-phase – (0.21) 0.150mg LNG and 30µg EE; Single-phase – (0.21) 0.250mg LNG and 50µg EE; Biphasic – (0.10) 0.050mg LNG and 50µg EE; (0.11) 0.125mg LNG and 50µg EE; Three-phase – (0.67) 0.050mg LNG and 30µg EE; (0.5) 0.075mg LNG and 40µg EE; (0.11) 0.125mg LNG and 30µg EE. Measurements of PRA, PRS, and renin concentration were performed pre-treatment and every 6 cycles.	With the 2 highest at baseline), doubled (0 reduced 0 p < 0.001. Changes in systolic was 20–30 in mmHg.	
Gain et al. (1975) ⁸	Evaluate the levels of angiotensin II, PRA, PRS, and renin concentration during treatment with estrogen and progestin oral contraceptives.	Clinical Trial	Total: 27 women Age: 19–47 years old	Study 1: blood levels of angiotensin II were measured at intervals during the menstrual cycle in 3 women not treated with COC and during a single treatment cycle in 7 women who received 1 mg of ethynodiol diacetate and mestranol daily. Blood samples were collected after at least three hours of normal activity. Study 2: angiotensin II levels of 17 normal young women were measured before, during and after treatment with ethynodiol diacetate and mestranol, or ethinyl estradiol and lynestradiol. There were 10 women being studied for two months and 7 women for three months. In addition, the levels of PRS, PRA, and plasma renin concentration were measured in thirteen subjects before, during, and after COC therapy.	Study 1: PRA increased after starting COC. PRS, PRA, and renin concentration returned to the levels of normal activity after 3 months of treatment. In the 7 months of the third treatment cycle, the levels of PRA, PRS, and renin concentration were identical to the levels of normal activity (mean PRA 2.6 ± 1.4 nmol/L, PRS 1.4 nmol/L, and renin 1.4 nmol/L). Study 2: PRA and aldosterone increased during treatment with COC. PRS, PRA, and renin concentration returned to the levels of normal activity after 3 months of treatment. In the 7 months of the third treatment cycle, the levels of PRA, PRS, and renin concentration were identical to the levels of normal activity (mean PRA 2.6 ± 1.4 nmol/L, PRS 1.4 nmol/L, and renin 1.4 nmol/L).	
De Leo et al. (2001) ¹³	To evaluate the clinical and hormonal effects of a new extra-low dose oral contraceptive, 15mg EE and 60mg gestodene, on RAAS in a group of 10 healthy women treated for 3 months, compared to a formulation containing the	Clinical Trial	Total: 18 women Age: 35–39 years old	Group 1: 10 women used 15µg EE and 60µg gestodene. Group 2: 8 women used 20µg EE and 75µg gestodene. Blood samples were obtained before the study and after 3 months of contraceptive use for renin and aldosterone assays. In the first group, the sample was collected between days 18 and 21 of the menstrual cycle, between 8:30 and 9:30 am, after an hour of rest in the sitting position. In the second group, the sample was obtained during the third month of contraceptive use.	PRA and aldosterone: insignificant. Diastolic blood pressure: slight increase. Aldosterone: no change.	

Chart 1 (Continued)

Author, year	Objective	Study design	Sample	Intervention or exposure protocol	Method (RAAS)	Results
Kang et al. (2003) ¹⁴	Verify the effects of synthetic estrogens on RAAS activity and test the hypothesis that the use of COC decreases renin secretion.	Comparative observational cross-section	Total: 54 women Age: 25 ± 1 years	Study 1: 34 volunteers participated in the study. 15 COC users and 19 non-users. All were advised to adhere to diet that maintained their normal caloric intake (sodium intake > 190mmol/day, protein intake 1–1.5g/kg/day) for 7 days prior to the study. Volunteers who were not COC users were studied in the follicular phase of menstruation. All COC users were studied between days 7 and 21 of their cycle, a period when they were ingesting 30mg EE. Study 2: 20 volunteers participated in the study. 10 COC users and 10 non-COC users. Lower body negative pressure was used to activate RAAS by discharging arterial baroreceptors. Blood was collected at baseline for plasma renin concentration, angiotensinogen, angiotensin II, plasma norepinephrine, angiotensinogen, angiotensin II, plasma renin concentration, PRA, and aldosterone. Lower body negative pressure was incremental starting at 2.15 mmHg for 15 min, evolving to 22.5mmHg for 15 min, and 24.0 mmHg for 15 min.	Angiotensin II: radioimmunoassay. In pre-cooled tubes containing EDTA and angiotensinase inhibitor (0.1ml Bestatin solution, Bihmann Laboratories). Aldosterone: radioimmunoassay, using the Coat-A-Count system. Angiotensinogen: measured indirectly by converting endogenous angiotensinogen to angiotensin I, then quantifying the amount of angiotensin I by radioimmunoassay. PRA: two-site immunoradiometry, where monoclonal antibodies to human active renin are used.	Angiotensin II: increased Contractility: increased Renin: increased Aldosterone: increased Significant
Galbada et al. (2013) ¹⁵	Evaluate the impact of a COC containing 20 mg EE and 3mg Drospirenone on BP, RAAS, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women using this COC.	Comparative observational	Total: 81 women Age: 18–40 years (average 30 ± 1)	49 healthy volunteers used COC containing 20mg of EE and 3mg of drospirenone in a 24 day regimen of active pills followed by a 4 day break. 32 women with the same clinical characteristics who depend on male preservatives or non-hormonal intrauterine device were part of the control group.	PRA, and aldosterone: enzymatic kinetic radioimmunological assay. 4.2 ± 0.4;	Significant 20.8 ± 2.1
Zakheim et al. (1976) ¹⁶	Studying the serum conversion of angiotensin I to enzymatic activity in women taking COC.	Comparative observational	Total: 22 women Age: 23.7 ± 1.1 for COC users; 26.5 ± 2.8 for non-COC users.	Enzyme conversion of angiotensin I, plasma angiotensin II, and BP were measured in 11 healthy women receiving oral estrogens (norethindrone/mestranol, 0.02mg/0.17-hydroxy-5(10)-estren-3-one and ethinyltestradol (3-methyl ether), 5 mg per day, for at least one year. The same measurements were performed in 11 healthy women who were not COC users, and 11 healthy men of similar ages.	Enzymatic conversion of angiotensin I: modified Guilmann and Chusang method. Plasma angiotensin II: radioimmunoassay kit provided by Schwartz-Mann Co. (Orangeburg, NY) with the Boyd, Landin, and Peart procedure.	Plasma renin activity (p < 0.05) enzymatic
Heldring et al. (1976) ¹⁷	To test the hypothesis that the use of COC is related to activation of the renin-angiotensin system, and that the responsiveness of the renal vasculature to angiotensin II provides an index of endogenous angiotensin II concentration in the vicinity of the renal vascular receptor.	Observational	Total: 86 women Age: < 49 years old	Data were available on renal blood flow and urinary sodium excretion for all volunteers. PRA measurements and angiotensin II levels were obtained for 19 subjects taking COC and 54 normal subjects not taking COC in identical clinical conditions.	Angiotensin II: measured by a dual antibody radioimmunoassay method. PRA: angiotensin radioimmunoassay.	PRA: increased renin: increased angiotensin II: increased excretion: increased
Cheney et al. (2007) ¹⁸	To examine the mechanisms by which	Observational	Age: 18–48 years old	COC users were studied during the first 21 days of the menstrual cycle, and non-COC users were studied during	PRA: Two-site immunoradiometric assay.	Baseline (p < 0.05)

Chart 1 (Continued)

Author, year	Objective	Study design	Sample	Intervention or exposure protocol	Method (RAAS)	Results
Olveira et al. (2020) ¹⁹	<p>women who are COCs users maintain normal renal and systemic hemodynamic function, given the activation of RAAS.</p> <p>To test the hypothesis that there is a difference between plasma renin levels in women who use and do not use COC, as well as determine its relationship to C-reactive protein.</p>	<p>Comparative observational cross-section</p>	<p>Total: 44 women Age: 20–30 years old</p>	<p>the first 7 days of the menstrual cycle. Each study was performed after 7 days of a controlled diet consisting of 130mmol/day of sodium and 1.5 g/kg/day of protein. Compliance was determined by measuring 24-hour urinary sodium, potassium, and urea excretion on the 7th day. Blood samples were collected for insulin, blank and for basal values of renin, PRA, angiotensin II, and aldosterone.</p> <p>Participants answered a standard questionnaire and underwent physical examination and blood collection. For the fasting blood test, 5 mL of venous blood was collected to measure C-reactive protein, total cholesterol and fractions, triglycerides, glycemia, and glutamic pyruvic transaminase. The collection of the control group was carried out between the 5th and 10th day of the menstrual cycle, considering the smallest hormonal variations, and/or on the 28th day without medication (inactive phase).</p>	<p>where two monoclonal antibodies to active human renin are used. Angiotensin II: radioimmunoassay. Aldosterone: radioimmunoassay, using the Coat-A-Count system. Angiotensinogen: measured indirectly by the endogenous conversion of angiotensinogen to angiotensin I. Plasma renin kinetic radioimmunoassay with EDTA plasma.</p>	<p>Women (ng/ml)</p>

Abbreviations: BP, blood pressure; COC, combined oral contraceptive; EE, ethinyl estradiol; PRA, plasma renin activity; PRS, angiotensin aldosterone system.

Chart 2 – Risk of bias by the Cochrane Collaboration Tool

Author, year	Random Sequence Generation	Allocation concealment	Blinding of participants and professionals	Blinding of outcome assessors	Incomplete outcomes	Selection of participants
Straznický et al. (1998) ¹⁰	High risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias
Briggs and Briggs (1982) ¹¹	High risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias
Cain et al. (1971) ¹²	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias
De Leo et al. (2001) ¹³	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias	Uncertain risk of bias

Source: Carvalho et al. (2013).⁹

Chart 3 – Quality of evidence by the Downs and Black⁹ scale

Author (year)	Communication (11 points)	External validity (3 points)	Internal validity: bias (7 points)	Confusion variable (6 points)	Power (1 point)	Total (28 points)
Kang et al. (2001) ¹⁴	9	1	3	3	1	17
Gribela et al. (2015) ¹⁵	8	1	4	2	1	16
Zakheim et al. (1976) ¹⁶	7	1	4	2	1	15
Hollenberg et al. (1976) ¹⁷	8	2	4	3	1	18
Cherney et al. (2007) ¹⁸	9	1	5	2	1	18
Oliveira et al. (2020) ¹⁹	10	3	4	3	1	21

Source: Adapted from Downs and Black (1998).⁹

quality of evidence from observational studies, assessed by the scale proposed by Downs and Black,⁹ can be seen in its different domains in **Chart 3**.

Discussion

This literature review concluded that the use of COC is associated with increased PRA, PRS, angiotensin II, and aldosterone in healthy women. This promotes increased activity of the RAAS, which may explain the prevalence of SAH in this population.^{3,4}

The RAAS is an important hormonal system, regulator of BP and electrolyte homeostasis of the organism.²⁰ The physiology of this system begins with the secretion of renin, an enzyme released by the renal juxtaglomerular apparatus that cleaves PRS, favoring the production of angiotensin I, later converted into angiotensin II by the action of the angiotensin converting enzyme (ACE). The results observed in studies point to an increase in PRS and PRA in women using COC.^{10-12,14,15,17,19} One of the mechanisms that justify these findings is that ethinyl estradiol (EE), the synthetic estrogen that composes the COCs, is responsible for inducing the expression of angiotensinogen mRNA.²¹ It also has the potential to increase the hepatic production of angiotensinogen,²¹ which is accompanied by increased PRA.⁴ Moreover, the elevated plasma renin and, consequently, angiotensin II values stimulate the central nervous system and increase sympathetic discharge. This increased sympathetic activity stimulates renal beta-adrenergic cells and favors a higher production of renin.²² Thus, the mechanism of stimulation of the central nervous system feedbacks the

COC, with an increase of 20 to 30% in PRA, 12 to 20% of PRS, and a decrease of 15 to 20% in renin concentration. The decrease in renin concentration is justified by an increase in the levels of angiotensin II that decreases the production of renin through negative feedback, determining the balance of this system.²³ Despite this, the study developed by our research group found a median 2-fold higher renin concentration in women who use COC compared with women who do not.¹⁹ The reasons that justify this opposition between the aforementioned studies are unknown. One hypothesis is the sample selected. Possibly, the elevation of PRA is accompanied by a decrease in its concentration. It is also possible that in our sample the plasma renin concentration was higher while its activity was still normal. It is difficult to know because this has not been verified. This is a fertile field for future investigations.

Complementing the findings of the study by Briggs and Briggs,¹¹ evidence points out that PRS and PRA levels in women taking COC show elevations comparable to angiotensin II levels.^{12,14,16,17} Cain et al.¹² evaluated 17 women taking COCs over a period of 2 to 3 months. Mean blood levels of PRS, PRA, and angiotensin II increased to 330%, 363%, and 314%, respectively, while renin concentration fell to 52% of the control value.¹² In this study, positive correlations were observed between PRA and angiotensin II (PRA = 0.69, angiotensin II + 0.16, $r = 0.91$), and between PRS and angiotensin II (PRS = 0.59, angiotensin II + 1.13, $r = 0.73$).¹² These correlations reinforce the idea that changes in the components of the RAAS during COC treatment are interdependent on the elevation of the PRS.

Angiotensin II is the molecule responsible for the majority

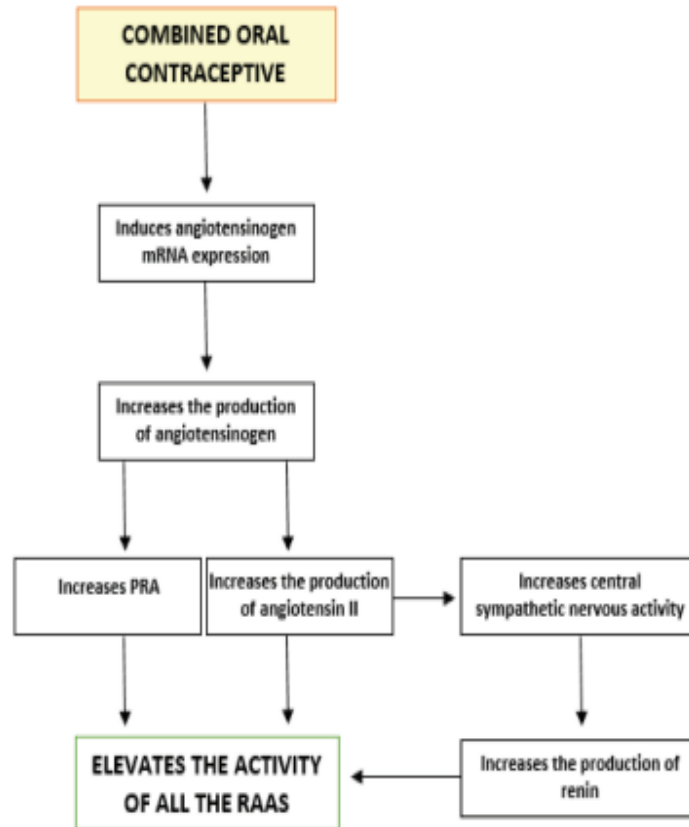


Fig. 2 Mechanisms of action of the combined oral contraceptive on the renin-angiotensin-aldosterone system.

binding to the mineralocorticoid receptor on the epithelial cells, recruits sodium channels to the surface of renal epithelial cells, increasing sodium reabsorption, potassium excretion, and plasma volume expansion, culminating in BP elevation.²³ Furthermore, COCs with high dosages of EE (> 30 mg) have been pointed as precursors of SAH, and a high effect of sodium retention was noted in this population.⁵

In this regard, so-called low-dose COCs (≤ 30 mg of EE) have been formulated in an attempt to decrease the effects of EE on sodium retention. Additionally, the progestogenic components of COC have been recognized to antagonize the action of aldosterone (antimineralocorticoid effect) in the distal tubule of the kidney and, thus, increase sodium excretion. However, even in low-dose formulations and with

cardiac function, vasomotor tone, and vascular permeability, in addition to preserving blood fluidity.^{25,26} In this aspect, the age of the volunteers is a relevant factor, since age is associated with the quality of the endothelial function.²⁵ However, only cohort studies or randomized clinical trials of a longitudinal nature will be able to confirm this hypothesis. So far, cohort studies have not found an association between COC use and risk of stroke,²⁷ myocardial infarction,²⁷ and all-cause mortality.²⁸

Finally, despite the observational studies in this review showing good methodological quality (Chart 3), the clinical trials had uncertain methodological quality (Chart 2). Future works that investigate this topic should seek to minimize the risk of bias so that the evidence is more

Conflicts to Interest

None to declare.

References

- Fischl IR, Frank J. Oral contraceptives and blood pressure. *JAMA*. 1977; 237(23):2499-2503. Doi: 10.1001/jama.1977.03270500051024
- Task Force on Oral Contraceptives, World Health Organization. The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives: comparison with IUD. *Contraception*. 1989; 40(02):129-145. Doi: 10.1016/0010-7824(89)90001-2
- Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial - Capítulo 1 Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3, Supl 3):1-83
- Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(10):1032-1041. Doi: 10.1111/jch.13042
- Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids*. 1996;61(04):166-171. Doi: 10.1016/0039-128x(96)00007-4
- Galvão TF, Pansani TS, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saude*. 2015;24(02):335-342. Doi: 10.5123/S1679-49742015000200017
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(01):210. Doi: 10.1186/s13643-016-0384-4
- Carvalho AP, Silva V, Grande A. Avaliação do risco de vies de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(01):38-44
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(06):377-384. Doi: 10.1136/jch.52.6.377
- Straznicky NE, Barrington VE, Branley P, Louis WJ. A study of the interactive effects of oral contraceptive use and dietary fat intake on blood pressure, cardiovascular reactivity and glucose tolerance in normotensive women. *J Hypertens*. 1998;16(03):357-368. Doi: 10.1097/00004872-199816030-00013
- Briggs MH, Briggs M. Randomized prospective studies on metabolic effects of oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1982;105:25-32. Doi: 10.3109/00016348209155314
- Cain MD, Walters WA, Catt KJ. Effects of oral contraceptive therapy on the renin-angiotensin system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;33(04):671-676. Doi: 10.1210/jcem-33-4-671
- De Leo V, la Marca A, Morgante G, et al. Evaluation of plasma levels of renin-aldosterone and blood pressure in women over 35 years treated with new oral contraceptives. *Contraception*. 2001;64(03):145-148. Doi: 10.1016/S0010-7824(01)00237-2
- Kang AK, Duncan JA, Catran DC, et al. Effect of oral contraceptives on the renin angiotensin system and renal function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(03):R807-R813. Doi: 10.1152/ajprenal.00351.2007
- Giribela CR, Consolim-Colombo FM, Nisenbaum MG, et al. Effects of a combined oral contraceptive containing 20mcg of ethinyl-estradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31(11):912-915. Doi: 10.3109/09513590.2015.1062960
- Zakheim RM, Molteni A, Mattioli L, Mullis KB. Angiotensin I-converting enzyme and angiotensin II levels in women receiving an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(03):588-589. Doi: 10.1210/jcem-42-3-588
- Hollenberg NK, Williams GH, Burger B, Chenitz W, Hoosmand I, Adams DF. Renal blood flow and its response to angiotensin II. An interaction between oral contraceptive agents, sodium intake, and the renin-angiotensin system in healthy young women. *Circ Res*. 1976;38(01):35-40. Doi: 10.1161/01.res.38.1.35
- Cherney DZ, Scholey JW, Catran DC, et al. The effect of oral contraceptives on the nitric oxide system and renal function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(05):F1539-F1544. Doi: 10.1152/ajprenal.00351.2007
- Oliveira SS, Petto J, Diogo DP, Santos AC, Sacramento MS, Ladeia AM. Plasma renin in women using and not using combined oral contraceptive. *Int J Cardiovasc Sci*. 2020;33(03):208-214. Doi: 10.36660/ijcs.20180021
- Ménard J. Anthology of the renin-angiotensin system: a one hundred reference approach to angiotensin II antagonists. *J Hypertens Suppl*. 1993;11(03):S3-S11
- Gordon MS, Chin WW, Shupnik MA. Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens*. 1992;10(04):361-366. Doi: 10.1097/00004872-199204000-00007
- Atlas SA. The renin-angiotensin system revisited: classical and nonclassical pathway of angiotensin formation. *Mt Sinai J Med*. 1998;65(02):87-96
- Petto J, Santos PH, Santos LF, Sena DS, Sacramento MS. Interação entre SARS-CoV-2 e o sistema Renina Angiotensina. *Rev Pesqui Fisioter*. 2021;11(01):198-210. Doi: 10.17267/2238-2704rpf.v11i1.3412
- Dzau VJ, Pratt RE. Renin angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In: Haber E, Morgan H, Katz A, Fozzard H, editors. *The heart and cardiovascular system*. New York: Raven Press; 1986:1631-61
- Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(07):1802-1809. Doi: 10.1016/j.bbdis.2018.08.008
- Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1455-1469. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.082
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-2266. Doi: 10.1056/NEJMoa1111840
- Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;349:g6356. Doi: 10.1136/bmj.g6356

Apêndice 2- Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em Mulheres Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado: Revisão Sistemática

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício

3º Lugar

Sistema renina-angiotensina aldosterona em mulheres usuárias de contraceptivo oral combinado: revisão sistemática

Priscilla Araújo dos Santos^{1*}, Alice Miranda de Oliveira^{2,3}, Caroline Queiroz Alves⁴, Clóvis Figueiredo Souza Filho⁴, Ana Marice Teixeira Ladeia¹, Jefferson Petto^{1,3,4}

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP, Salvador, BA – Brasil; 2. Universidade Católica do Salvador – UCSAL, Salvador, BA – Brasil; 3. Actus Cordios, Serviço de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica, Salvador, BA – Brasil; 4. Centro Universitário UNIFTC – UNIFTC, Salvador, BA – Brasil.

*priscilaaraujo10@hotmail.com

Introdução: Evidências sugerem relação do contraceptivo oral combinado com o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica. Um dos principais mecanismos que explicam essa relação é a ação dos componentes do contraceptivo oral combinado, na ativação do sistema renina angiotensina aldosterona. **Objetivo:** Descrever os efeitos do contraceptivo oral combinado no sistema renina angiotensina aldosterona e os mecanismos que sustentam esse efeito. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática de acordo com os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, registrada no PROSPERO sob

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NÃO RELACIONADA AO TEMA DA DISSERTAÇÃO

Apêndice 1 -Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em mulheres usuárias de contraceptivo hormonal injetável: protocolo de um estudo observacional comparativo de corte transversal

Revista Pesquisa em Fisioterapia



Métodos & Protocolos

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em mulheres que utilizam contraceptivo hormonal injetável: protocolo de um estudo observacional comparativo de corte transversal

Renin Angiotensin Aldosterone System in women using injectable hormonal contraceptive: protocol of a comparative observational study of cross-sectional

Priscilla Araújo dos Santos¹ 
Alice Miranda de Oliveira² 
Jefferson Petto³ 

¹Autora para correspondência. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador). Bahia, Brasil. priscillaaraujo10@hotmail.com
²Centro Universitário Social da Bahia (Salvador). Bahia, Brasil. alicemofisio@gmail.com, gfpecba@bol.com.br

RESUMO | INTRODUÇÃO: Os contraceptivos orais são a forma mais utilizada para o controle de natalidade, chegando a 200 milhões de usuárias desde sua iniciação na década de 1960. Desde 2013, nosso grupo de pesquisa tem apresentado resultados que sugerem que mulheres em uso de Contraceptivos Oraís Combinados (COC), e sem outros fatores de risco, apresentam maior valor de proteína C reativa, lipemia pós-prandial, lipoproteína de baixa densidade oxidada e diminuição da sensibilidade insulínica, quando comparadas a suas congêneres sem uso de COC. Recentemente, foi verificado que o uso de COC eleva os valores de renina plasmática em 600%, podendo explicar por que o uso desse fármaco é um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. Apesar de o uso de Contraceptivo Hormonal Injetável (CHI) estar aumentando, não encontramos estudos clínicos que abordassem o tema, demonstrando uma lacuna na literatura científica. **OBJETIVO:** Comparar os valores de renina plasmática, enzima conversora de angiotensina 1 e aldosterona de mulheres que utilizam CHI com mulheres que não utilizam nenhum contraceptivo à base de hormônio. **MÉTODOS:** Protocolo de um estudo observacional comparativo de corte transversal, composto por mulheres com idade entre 18 e 30 anos, eutróficas, irregularmente ativas pelo Questionário Internacional de Atividade Física, versão curta, que estão em uso continuado de CHI há pelo menos 6 meses ou que não fazem uso. A amostra será por conveniência, as participantes selecionadas assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido. Posteriormente, responderão a um questionário padrão, serão submetidas a um exame físico, e serão encaminhadas para coleta das amostras sanguíneas.

PALAVRAS-CHAVE: Anticoncepcionais. Sistema Renina-Angiotensina. Hipertensão. Saúde da Mulher.

ABSTRACT | INTRODUCTION: Oral contraceptives are the most widely used form of birth control, reaching 200 million users since its inception in the 1960. Since 2013, our research group has presented results that suggest that women using Combined Oral Contraceptives (COC) and without other risk factors, have a higher value of C-reactive protein, postprandial lipemia, oxidized low-density lipoprotein and decreased insulin sensitivity, when compared to their counterparts without the use of COC. Recently, it was found that the use of COC increases plasma renin values by 600%, which may explain why the use of this drug is a risk factor for the development of systemic arterial hypertension. Although the use of Injectable Hormonal Contraceptives (IHC) is increasing, we have not found clinical studies that addressed the topic, demonstrating a gap in the scientific literature. **OBJECTIVE:** Compare the values of plasma renin, angiotensin-converting enzyme 1 and aldosterone of women using IHC with women who do not use any hormone-based contraceptives. **METHODS:** Protocol of a comparative observational cross-sectional study, composed of women aged between 18 and 30 years, eutrophic, irregularly active by the International Physical Activity Questionnaire, short version, who have been in continuous use of IHC for at least 6 months or that do not use. The sample will be for convenience and the selected participants will sign the informed consent form. Subsequently, they will answer a standard questionnaire, undergo a physical examination, and be sent to collect blood samples.

KEYWORDS: Contraceptive Agents. Renin-Angiotensin System. Hypertension. Women's Health

Como citar este artigo: Santos PA, Oliveira AM, Petto J. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em mulheres que utilizam contraceptivo hormonal injetável: protocolo de um estudo observacional comparativo de corte transversal. Rev Pesqui Fisioter. 2021;11(3):xx-xx. <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v11i3.3690> | ISSN: 2238-2704

Submetido 25/02/2021, Aceito 08/06/2021, Publicado 22/07/2021
 Rev. Pesqui. Fisioter., Salvador, 2021 Agosto;11(3):xx-xx
<http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v11i3.3690> | ISSN: 2238-2704
 Editores responsáveis: Giulliano Gardenghi, Kátia Sâ e Cristiane Dias



Apêndice 2- Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em Mulheres que utilizam contraceptivo hormonal injetável

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício

Sistema renina angiotensina aldosterona em mulheres que utilizam contraceptivo hormonal injetável

Priscilla Araújo dos Santos¹, Alice Miranda de Oliveira^{2,3}, Juliane Santos Barbosa^{1,4}, Daniell Lima Costa Muniz^{1,4}, Josias Melo Leite^{1,4}, Jefferson Petto^{1,2,3,4}

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil. 2. Centro Universitário Social da Bahia. Salvador, BA, Brasil. 3. ACTUS CORDIOS Reabilitação Cardiovascular, Respiratória e Metabólica Salvador, BA, Brasil. 4. Faculdade do Centro Oeste Paulista, Bauru, SP, Brasil.

Introdução: Os contraceptivos orais é a forma mais utilizada para o controle de natalidade, chegando a 200 milhões de usuárias desde sua iniciação na década de 1960. Desde 2013, nosso grupo de pesquisa tem apresentado resultados que sugerem que mulheres em uso de Contraceptivos Orais Combinados (COC) e sem outros fatores de risco, apresentam maior valor de proteína C reativa, lipemia pós-prandial, lipoproteína de baixa densidade oxidada⁴ e diminuição da sensibilidade insulínica, quando comparadas a suas congêneres sem uso de COC. Recentemente, observamos que o uso de COC eleva os valores de renina plasmática em

Apêndice 3- Protocolo de um estudo para comparar a influência do uso do contraceptivo injetável nos níveis de proteína C reativa e lipoproteína de baixa densidade oxidada.

Journal of Evidence –Based Healthcare



Registered reports

Protocolo de estudo para comparar a influência do uso de contraceptivo injetável nos níveis de proteína C reativa e lipoproteína de baixa densidade oxidada

Study protocol to compare the influence of the use of Contraceptive Injection in the levels of C Reactive Protein and Oxidized Low-density Lipoprotein

Daniell Lima Muniz¹ 

Priscilla Araujo dos Santos² 

Juliane Santos Barbosa³ 

Josias Melo Leite⁴ 

Jefferson Petto⁵ 

¹Autor para correspondência. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador), Bahia, Brasil. daniellmuniz.pos@bahiana.edu.br

²Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador), Bahia, Brasil. priscillaaraujo.pos@bahiana.edu.br, julianebarbosa.pos@bahiana.edu.br, josiasleite.pos@bahiana.edu.br

³Centro Universitário UNIFTC (Salvador), Bahia, Brasil. petto@cardiol.br

RESUMO | INTRODUÇÃO: Contraceptivos hormonais são amplamente utilizados em todo o mundo por mulheres para evitar gestação indesejada. Entretanto, pesquisadores sugerem que seu uso contínuo pode provocar efeitos colaterais como em alteração no perfil lipídico e níveis de Proteína C-reativa (PCR), o que leva à inflamação subclínica e, consequentemente, maior risco cardiovascular. **OBJETIVO:** Testar a hipótese de que o uso contínuo de contraceptivo injetável (CI) altera os níveis de Proteína C reativa e Lipoproteína de Baixa Densidade – Oxidada de mulheres aparentemente saudáveis. **MÉTODOS:** Estudo observacional comparativo de corte transversal, que incluirá mulheres que usam e não usam contraceptivo injetável por pelo menos 6 meses. Serão recrutadas a partir de convites por redes sociais, convites em consultórios médicos e convites em unidades de atendimento em saúde. Serão coletados dados antropométricos e sanguíneos para análise dos critérios de exclusão e a coleta de sangue para mensurar a Proteína C-reativa (PCR) e a Lipoproteína de Baixa Densidade oxidada (LDL-ox). Para as voluntárias, serão apresentadas o Termo de consentimento livre e esclarecido. Foi realizado estudo piloto em que foi obtido 14 participantes e foi feito o cálculo de suficiência amostral para o desfecho primário PCR em que foi considerado um alfa de 0,05 e beta 0,80 para relação entre amostras 1:1 e assim foi estimado 82 participantes. Projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com CAAE: 37695620.5.0000.0042. **RESULTADOS ESTIMADOS:** Este estudo poderá sugerir um redirecionamento de tomadas de decisão de trabalhadores da saúde no tocante uso de contraceptivos a mulheres com risco cardiovascular.

PALAVRAS-CHAVE: Contraceptivo Injetável. Proteína C-reativa. Lipoproteína de Baixa Densidade – Oxidada.

ABSTRACT | INTRODUCTION: Women broadly use hormonal contraceptives to avoid an unintended pregnancy. Nevertheless, researchers suggest that its continued use can cause adverse effects, as a variation in the lipid profile and levels of C-reactive Protein (CRP), which lead to subclinical inflammation and, consequently, higher cardiovascular risk. **OBJECTIVE:** Test the hypothesis that the continuous use of contraceptive injection (CI) affects C-reactive Protein levels and Oxidized Low-density Lipoprotein of apparently healthy women. **METHODS:** Comparative observational cross-sectional study, which will include women that have made (and have not made) use of contraceptive injection for at least six months. These women will be recruited by invitations on social networks, doctors' offices, and health care units. There will be collected anthropometric and blood to analyze criteria for exclusion and blood collection to measure C-reactive Protein (CRP) and Oxidized Low-density Lipoprotein (Ox-LDL). The Term of Free and Informed Consent will be given to the volunteers. A pilot study was held with 14 participants, and the calculation of sample sufficiency was done for the primary outcome CRP, in which it was considered an alpha of 0,05 and beta 0,80 for the relationship between samples 1:1 and, then, the number of 82 participants had been estimated. The Project was submitted to the Committee of Ethics in Research with the Certificate of Presentation for Ethical Consideration (CPEC): 37695620.5.0000.0042. **ESTIMATED RESULTS:** This study may suggest a redirection of health workers' decision making, regarding the use of contraceptives in women with cardiovascular risk.

KEYWORDS: Contraceptive Injection. C-reactive Protein. Oxidized low-density Lipoprotein.

Submetido 23/03/2021, Aceito 17/11/2021, Publicado 13/01/2022
 J. Évid-Based Healthc., Salvador, 2022;4:e3744
<http://dx.doi.org/10.17267/2675-021Xevidence.2022.e3744>
 ISSN: 2675-021X
 Editor responsável: Luis Claudio Correia

Como citar este artigo: Muniz DL, Santos PA, Barbosa JS, Leite JM, Petto J. Protocolo de estudo para comparar a influência do uso de contraceptivo injetável nos níveis de proteína C reativa e lipoproteína de baixa densidade oxidada. J Évid-Based Healthc. 2022;4:e3744. <http://dx.doi.org/10.17267/2675-021Xevidence.2022.e3744>



Apêndice 4- Perfil lipídico e contraceptivo injetável

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício

Perfil lipídico e contraceptivo injetável.

Juliane Santos Barbosa^{1,2}, Edna Conceição de Oliveira³, Priscila Santos Araújo², Daniell Muniz^{1,2}, Josias Melo Leite^{1,2}, Jefferson Petto^{1,2,3,4,5}.

1. Faculdade do Centro Oeste Paulista, Bauru, SP, Brasil. 2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil. 3. Faculdade Adventista da Bahia, Capoeiruçu, Ba, Brasil. 4. ACTUS CORDIOS Reabilitação Cardiovascular, Respiratória e Metabólica Salvador, BA, Brasil. 5. Centro Universitário Social da Bahia. Salvador, BA, Brasil.

Introdução: Mulheres compartilham de diversos desses fatores de riscos, sendo um deles o perfil lipídico não favorável associado ao sedentarismo, além do uso contínuo de métodos contraceptivos, orais combinados (COC) e contraceptivos Injetáveis (CI). Diante disso, pesquisadores têm se interessado nas consequências clínicas do uso contínuo desses métodos contraceptivos. Um estudo observacional investigou 44 estudantes de fisioterapia ativas e inativas em uso de COC. Neste estudo o grupo de estudantes ativas apresentou triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade de jejum, lipemia pós-prandial e valores da proteína C-reativa (PCR), significativamente menor que o grupo de estudantes irregularmente ativas. Entretanto, em nossa revisão não foi encontrado nenhum estudo observacional que avaliasse a influência do uso contínuo dos contraceptivos injetáveis na magnitude do perfil lipídicos de mulheres irregularmente ativas. **Objetivo:** Verificar se existe diferença no perfil lipídico entre mulheres que utilizam e não utilizam CI. **Métodos:** Estudo observacional comparativo de corte transversal, a

Apêndice 5 -Uso do contraceptivo injetável e marcadores inflamatórios

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício

Uso do contraceptivo injetável e marcadores inflamatórios

Daniell Lima Costa Muniz^{1,2}, Juliane Santos Barbosa^{1,2}, Josias Melo Leite^{1,2}, Priscila Santos Araújo¹, Edna Conceição de Oliveira³, Jefferson Petto^{1,2,4}.

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil. 2. Faculdade do Centro Oeste Paulista, Bauru, SP, Brasil. 3. Faculdade Adventista da Bahia, Capoeiruçu, Ba, Brasil. 4. ACTUS CORDIOS Reabilitação Cardiovascular, Respiratória e Metabólica Salvador, BA, Brasil.

Background: Contraceptivos hormonais são amplamente utilizados em todo o mundo por mulheres para evitar gestação indesejada. Entretanto, pesquisadores sugerem que seu uso contínuo pode provocar efeitos colaterais como na alteração da composição corporal e níveis de Proteína C-reativa o que leva a inflamação subclínica e consequentemente maior risco cardiovascular. **Objetivo:** Testar a hipótese de que o uso contínuo de contraceptivo injetável (CI) aumentam os níveis de marcadores inflamatórios de mulheres aparentemente saudáveis. **Métodos:** Estudo observacional comparativo de corte transversal, que incluirá mulheres que usam e não usam contraceptivo injetável por pelo menos 6 meses. Essas mulheres serão recrutadas a partir de convites por redes sociais, convites em consultórios médicos e convites em unidades de atendimento em saúde. Serão coletados dados antropométricos e sanguíneos para análise dos critérios de exclusão e a coleta de sangue para mensurar a Proteína C-reativa (PCR) e a Lipoproteína de Baixa Densidade oxidada (LDL-ox). Todas as voluntárias serão apresentadas o Termo de consentimento livre e esclarecido. **Conclusão:** apresentar o que pode ser encontrado a partir da pesquisa

Apêndice 6- Contraceptivo oral e lipoproteína de baixa densidade oxidada: Revisão Sistemática

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício

Contraceptivo oral e lipoproteína de baixa densidade oxidada: Revisão Sistemática

Daniell Lima Costa Muniz^{1*}, Josias Melo Leite¹, Priscila Araujo dos Santos¹,
Clóvis Figueiredo Souza Filho², Ana Marice Teixeira Ladeia¹, Jefferson Petto^{1,2,3,4}

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil; 2. Centro Universitário UNIFTC, Salvador, BA – Brasil; 3. Actus Cordios Serviço de Reabilitação, Salvador, BA, Brasil; 4. Centro Universitário UNIFTC – UNIFTC, Salvador, BA – Brasil.

*daniellmuniz03@gmail.com

Introdução: O uso de contraceptivos orais combinados (COC) vem sendo associado ao aumento do risco cardiovascular. Um dos principais motivos para isso é sua associação com a elevação de biomarcadores inflamatórios, como a lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox). **Objetivo:** Revisar a literatura para descrever a associação entre o uso de COC e a elevação da LDL-ox e os possíveis mecanismos que desencadeiam essa condição. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura de acordo com os critérios do Transparent Reporting of System Reviews and Meta-analyses – PRISMA, registrada no PROSPERO sob id: CRD42021265279. As buscas foram realizadas entre Maio e Julho de 2021 nas bases de dados: Medline via Pubmed, Biblioteca Cochrane Central, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs).

Apêndice 7 - Respostas cardiovasculares do handgrip

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício

3º Lugar

Respostas cardiovasculares do handgrip

**Josias Melo Leite^{1,2}, Daniell Lima Costa Muniz^{1,2}, Juliane Santos Barbosa^{1,2},
Priscila Santos Araújo², Edna Conceição de Oliveira³, Jefferson Petto^{1,2,4,5}**

1. Faculdade do Centro Oeste Paulista, Bauru, SP, Brasil. 2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil. 3. Faculdade Adventista da Bahia, Capoeiruçu, Ba, Brasil. 4. ACTUS CORDIOS Reabilitação Cardiovascular, Respiratória e Metabólica Salvador, BA, Brasil. 5. Centro Universitário Social da Bahia. Salvador, BA, Brasil.

Introdução: Atividades cotidianas envolvem contrações isométricas, que podem ser combinadas a contrações dinâmicas, fatores que promovem estresse cardiovascular, aumentando a demanda de oxigênio do miocárdio, apesar de mecanismos divergentes, tais efeitos são maiores quanto maior for a intensidade do exercício, da mesma forma, quanto maior for o volume de massa muscular envolvida em ambas as intervenções *Objetivo:* Testar a hipótese de que o handgrip (HG) realizado durante o exercício cíclico altera o comportamento do trabalho cardíaco de for-

ANEXOS

1. Escala Cochrane

Tabela 1. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
Viés de seleção	1. Geração da sequência aleatória Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	Baixo risco de viés:
		Tabela de números randômicos;
		Geração de números randômicos por computador;
		Arremesso de moeda;
		Embaralhamento de cartões ou envelopes;
		Jogando dados;
		Sorteio;
		Minimização.
		Alto risco de viés:
		Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento;
		Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão;
		Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica;
		Alocação pelo julgamento do profissional;
	Alocação pela preferência do participante;	
	Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios;	
	Alocação pela disponibilidade da intervenção.	
	Risco de viés incerto:	
	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.	

Continua..

Tabela 1. Continuação

Viés de seleção	2. Ocultação de alocação Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	Baixo risco de viés:
		Ocultação de alocação por uma central;
		Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica;
		Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.
		Alto risco de viés:
		Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números);
		Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente);
		Alternância ou rotação;
		Data de nascimento;
		Número de prontuário;
		Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.
		Risco de viés incerto:
		Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.

<p>Viés de performance</p> <p>3. Cegamento de participantes e profissionais</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento;</p> <p>Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;</p> <p>Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</p> <p>O estudo não relata esta informação.</p>
<p>Viés de detecção</p> <p>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento;</p> <p>Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento;</p> <p>Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</p> <p>O estudo não relata esta informação.</p>

Tabela 1. Continuação

<p>Viés de atrito</p> <p>5. Desfechos incompletos</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não houve perda de dados dos desfechos;</p> <p>Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse;</p> <p>Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;</p> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;</p> <p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado;</p> <p>Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;</p> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;</p> <p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.</p> <p>"As-treated" análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;</p> <p>Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p>
---	--	---

Viés de relato	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;</p> <p>O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);</p> <p>Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;</p> <p>O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>
6. Relato de desfecho seletivo		
Outros vieses	<p>Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta.</p> <p>Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou</p> <p>Foi alegado como fraudulento;</p> <p>Teve algum outro problema.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou</p> <p>Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>
7. Outras fontes de viés		

2. Checklist Downs & Black

REPORTING

1. A hipótese/objetivo do estudo está claramente descrita?
Sim 1
Não 0

2. Os desfechos a serem medidos estão claramente descritos na introdução ou na seção de métodos? Se os principais desfechos são mencionados pela primeira vez nos Resultados, a questão deve ser respondida como “não”.
Sim 1
Não 0

3. As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas?
Em estudos de coorte e ensaios, os critérios de inclusão e/ou exclusão devem ser apresentados. Em estudos de caso-controle, a definição de caso e a fonte dos controles devem ser apresentadas.
Sim 1
Não 0

4. As intervenções de interesse estão claramente descritas?
Tratamentos e placebos (quando pertinente) que serão comparados devem ser claramente descritos.
Sim 1
Não 0

5. A distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados está claramente descrita? Uma lista dos principais fatores de confusão é apresentada.
Sim 2
Parcialmente 1
Não 0

6. Os principais achados do estudo são claramente descritos?
Simples dados do desfecho (incluindo denominadores e numeradores) devem ser apresentados para os principais achados de modo que o leitor possa checar as principais análises e conclusões. (Esta pergunta não cobre testes estatísticos, que devem ser considerados abaixo)
Sim 1
Não 0

7. O estudo proporciona estimativas da variabilidade aleatória dos dados dos principais achados?

Em dados não normalmente distribuídos, o intervalo interquartil dos resultados deve ser apresentado. Em dados com distribuição normal o erro padrão, desvio padrão ou intervalo de confiança deve ser reportado. Se a distribuição dos dados não é apresentada, deve-se assumir que as estimativas usadas eram apropriadas e a questão deve ser respondida como “sim”.

Sim 1

Não 0

8. Todos os principais efeitos adversos que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados?

Esta deve ser respondida como “sim” se o estudo demonstra que houve uma tentativa abrangente de medir os efeitos adversos. (A lista de possíveis eventos adversos é apresentada).

Sim 1

Não 0

9. As características dos participantes perdidos foram descritas?

Esta deve ser respondida como “sim” quando não houver perdas ou quando as perdas no follow-up forem tão pequenas que os achados não seriam afetados pela sua inclusão. Deve responder “não” quando o estudo não apresenta o número de pacientes perdidos no follow-up.

Sim 1

Não 0

10. Os intervalos de confiança de 95% e/ou valores de p foram relatados para os principais desfechos, exceto quando o valor p foi menor que 0,001?

Sim 1

Não 0

VALIDADE EXTERNA

Todos os critérios a seguir têm a intenção de abordar a representatividade dos achados do estudo e se eles podem ser generalizados para a população de onde derivaram os sujeitos do estudo.

11. Os sujeitos chamados para participar do estudo foram representativos de toda a população de onde foram recrutados?

O estudo deve identificar a origem da população dos pacientes e descrever como os pacientes foram selecionados. Os pacientes seriam representativos de uma população se fossem compostos por toda a população de origem, ou por uma amostra não selecionada de pacientes consecutivos, ou por uma amostra aleatória. Amostragem aleatória só é possível quando há uma lista com todos os membros da população. Quando um estudo não apresenta a proporção da população de origem da qual os pacientes derivam, a questão deve ser respondida como “incapaz de determinar”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

12. Os sujeitos que foram preparados para participar foram representativos da população inteira de onde foram recrutados?

A proporção daqueles que concordaram deve ser apresentada. Validação de que a amostra era representativa deveria ser incluída, demonstrando que a distribuição dos principais fatores de confusão eram os mesmos da amostra do estudo e da população de origem

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

13. A equipe, os lugares e as instalações onde os pacientes foram tratados, eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe?

Para que se responda “sim” o estudo deve demonstrar que a intervenção era representativa da utilizada na população de origem. A resposta deve ser “não” se, por exemplo, a intervenção foi realizada em um centro especializado que não represente os hospitais onde a maioria da população de origem compareceria.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

VALIDADE INTERNA: VIES

14. Houve tentativa de que os participantes fossem cegados em relação ao tipo de intervenção que receberam?
 Nos estudos em que os pacientes não teriam nenhuma maneira de saber qual intervenção receberiam, a resposta é “sim”.
 Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0
15. Houve tentativa de cegar os mensuradores dos desfechos a respeito da intervenção?
 Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0
16. Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isto foi feito com clareza?
 Qualquer análise que não tenha sido planejada no início do estudo deve ser claramente indicada. Se nenhuma análise retrospectiva de subgrupo não planejada foi relatada, responda que sim.
 Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0
17. Em ensaios e estudos de coorte, as análises se ajustam para diferentes tempos de acompanhamento, ou nos estudos de caso-controle, o tempo que transcorre entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles?
 Quando o follow-up for o mesmo para todos os pacientes do estudo a resposta deve ser “sim”. Se diferentes comprimentos de follow-up forem ajustados para, por exemplo, análise de sobrevivência, a resposta de ver ser “sim”. Estudos em que diferenças no follow-up são ignoradas a resposta deve ser “não”.
 Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0
18. Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais desfechos foram apropriados?
 As técnicas estatísticas utilizadas devem ser adequadas aos dados. Por exemplo, métodos não-paramétricos devem ser utilizados para amostras pequenas. Quando é realizada pouca análise estatística, mas não há nenhuma evidência de viés, a questão deve ser respondida sim. Se a distribuição dos dados (normal ou não) não é descrita deve considerar-se que as estimativas utilizadas foram adequadas ea questão deve ser respondida sim.
 Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0

19. A adesão das intervenções foi confiável?

Quando não houver adesão ao tratamento alocado ou houve contaminação de um grupo, a questão deve ser respondida com “nao”. Nos estudos onde o efeito de qualquer erro de classificação era susceptível de viés de associação para o nulo, a questão deve ser respondida “sim”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

20. As medidas dos principais desfechos foram acuradas (validas e confiáveis)?

Para estudos onde as medidas do desfecho estão claramente descritas, a pergunta deve ser respondida com um sim. Para estudos que referem a outro trabalho ou que demonstram que as medidas do desfecho são acuradas/precisas, a questão deve ser respondida como sim.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

VALIDADE INTERNA – CONFUNDIMENTO (VIÉS DE SELECÇÃO)

21. Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaios e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados da mesma população?

Por ex, pacientes para todos os grupos de comparação devem ser selecionados do mesmo hospital. A pergunta deve ser respondida “incapaz de determinar” para estudos de coorte e estudos caso-controle onde não há nenhuma informação sobre a origem dos pacientes incluídos no estudo.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

22. Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaios e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados no mesmo período de tempo?

Para estudos que não especificam o tempo em que os pacientes foram recrutados, a resposta deve ser “incapaz de determinar”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

23. Os sujeitos do estudo foram randomizados para os grupos de intervenção?

Estudos que indicam que os indivíduos foram randomizados a resposta deve ser “sim”, exceto quando este método de randomização não garantir a alocação aleatória. Por exemplo alocação alternativa seria “não”, porque não é previsível.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

24. A intervenção randomizada foi oculta para os pacientes e para a equipe até que o recrutamento estivesse completo e irrevogável?

Para todos os estudos não-randomizados a resposta deve ser não. Se o cegamento foi para os pacientes, mas não para a equipe, a resposta deve ser não.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

25. Houve um ajuste adequado dos fatores de confusão nas análises a partir das quais os principais achados foram tirados?

Esta pergunta deve ser respondida “não” para os ensaios se: as principais conclusões do estudo foram baseadas em análises do tratamento ao invés de intenção de tratamento, a distribuição de fatores de confusão conhecido em diferentes grupos de tratamento não foi descrito, ou a distribuição de fatores de confusão conhecidos diferiu entre os grupos de tratamento, mas não foi levado em consideração nas análises. Em estudos não randomizados, se o efeito dos principais fatores de confusão não foi investigado ou o fator de confusão foi demonstrado, mas nenhum ajuste foi feito na análise final, a questão deve ser respondida “ não”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

26. As perdas dos pacientes no andamento foram levadas em conta?

Se o número de pacientes perdidos no andamento não é relatado, a questão deve ser respondida como “incapaz de determinar”. Se a proporção de perda no andamento foi pequena demais para afetar as principais conclusões, a questão deve ser respondida sim

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

PODER

27. O estudo tem poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante quando o valor de p (“probability value”) para uma diferença que é devida ao acaso é inferior a 5%?

Os tamanhos de amostra foram calculados para detectar uma diferença de x% e% y.

Tamanho do menor grupo da intervenção

A <n1 0

B n1–n2 1

C n3–n4 2

D n5–n6 3

E n7–n8 4

F n8+ 5

