



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

**DANIELL LIMA COSTA MUNIZ**

**USO DE CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO NOS NÍVEIS DE  
LIPOPROTEINA DE BAIXA DENSIDADE OXIDADA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SALVADOR-BAHIA**

**2022**

**DANIELL LIMA COSTA MUNIZ**

**USO DE CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO NOS NÍVEIS DE  
LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE OXIDADA**

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: Dr. Jefferson Petto

Coorientador: Prof. Antônio Marcos Andrade da Costa

**SALVADOR –BA**

**2022**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

M966 Muniz, Daniell Lima Costa

Uso de contraceptivo oral combinado nos níveis de lipoproteína de baixa densidade oxidada. /Daniell Lima Costa Muniz. – 2022.  
52f.: 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Petto

Coorientador: Antônio Marcos Andrade da Cota  
Mestre em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Anticoncepcionais. 2. Estresse oxidativo. 3. Perfil lipídico. 4. Saúde da mulher  
I.Petto, Jefferson. II. Uso de contraceptivo oral combinado nos níveis de lipoproteína de baixa densidade oxidada.

CDU: 613.888

**DANIELL LIMA COSTA MUNIZ**

**“USO DE CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO NOS NÍVEIS DE LIPOPROTEINA DE BAIXA DENSIDADE OXIDADA”**

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 3 de junho de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr. Bruno Gil de Carvalho Lima  
Doutor em Saúde Pública  
Universidade Federal da Bahia, UFBA

---

Dr. Giulliano Gardenghi  
Doutor em Ciências  
Centro de Estudos Avançados e Formação Integrada, CEAFI

---

Prof. Dr. Ciro Oliveira Queiroz  
Doutor em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

Dedico este trabalho à minha mãe, Leila, ao meu Pai, Milton, ao meu irmão, Gabriell e a minha namorada, Verena.

## AGRADECIMENTOS

Embora eu esteja em um lugar privilegiado, meus primeiros agradecimentos e reconhecimentos são para todos os professores, que lutam diariamente por uma educação de qualidade para o nosso país, a despeito do baixo investimento.

Meu muito obrigado aos meus professores de base da Creche Escola Nossa Senhora da Conceição, do meu ensino fundamental ao médio, na Escola Santa Maria Eufrásia (Bom Pastor), chegando à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública com o bacharelado e dando continuidade ao mestrado até este momento. Deixo aqui alguns nomes que mais me fortaleceram no quesito estudar: Prof.<sup>a</sup> Grazi; Prof. Clarson; Prof. Ciro; Prof. Rodrigo; Prof. João; Prof. Francisco.

Agradeço imensamente ao meu orientador, Prof. Dr. Jefferson Petto, e aos meus colegas da turma pelo companheirismo e pela parceria ao longo desse tempo, em especial a Josias Melo, Priscilla Araújo e Juliane Santos, pela disponibilidade e pelas experiências, dificuldades e vitórias compartilhadas. Com certeza, sem vocês nada teria acontecido!

Obrigado a todos os estudantes e docentes da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública pela caminhada do mestrado, em que todas as aulas, experiências, interações foram prazerosas e leves, principalmente para a turma de 2020.1. Não posso me esquecer de minha amiga e colega de pesquisa da iniciação científica desde o primeiro semestre no Grupo de Pesquisa em Saúde e Performance Humana, Ariani França, obrigado pela parceria.

Agradeço novamente à Bahiana, lugar por quem eu sou apaixonado, pela grande oportunidade, mais uma vez, de continuar meus estudos nessa casa maravilhosa, humanizada, acolhedora. Por fim, agradeço a minha família, principalmente aos meus pais, ao meu irmão e a minha namorada que me deram a base para ser e estar onde estou hoje e dizer: valeu a pena!

Gratidão a todos!

“As pessoas não decidem seu futuro, elas  
decidem seus hábitos, e seus hábitos decidem  
seu futuro.”

F. Matthias Alexander



## RESUMO

**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 os efeitos do uso do COC nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade oxidada. **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 no período de maio a julho de 2021 e atualizadas em fevereiro de 2022, assim como consultas 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). **Resultados:** foram selecionados dois estudos depois da aplicação dos critérios de elegibilidade, somando-se 104 participantes, dos quais 53 utilizavam contraceptivo oral. Ambos os estudos apresentaram valores elevados de LDL-ox em mulheres que utilizam COC em comparação às que não utilizam. **Conclusão:** segundo os resultados dos estudos avaliados, existe relação entre o uso de COC e a elevação da LDL-ox. Essa associação pode estar relacionada a maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em médio e longo prazo nessa população.

**Palavras-Chave:** Anticoncepcionais; Estresse Oxidativo; Perfil Lipídico; Saúde da Mulher.

## ABSTRACT

**Introduction:** the use of combined oral contraceptives (COC) has been associated with increased cardiovascular risk. One of the main reasons for this is its association with the activation of inflammatory biomarkers, such as oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL). **Objective:** to review the literature to describe the association between COC use and ox-LDL mechanisms and possible mechanisms that trigger this condition. **Methods:** this is a systematic literature review according to the definition of the Transparent Reporting of System Reviews and Meta-analyses – PRISMA, registered in PROSPERO under id: CRD42021265279. The searches were carried out between May and July 2021 and updated in February 2022 in the following databases: Medline via Pubmed, Cochrane Central Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO), and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs) via Virtual Library in Health (BVS). **Results:** two studies were selected after applying the eligibility criteria, totaling 104 participants, of which 53 participants of the Oral Contraceptive. Both studies have high levels of ox-LDL in women who use COCs compared to those who do not. **Conclusion:** according to the studies there are and determine the use of COC among the results of LDL-ox. This long population may be related to a higher risk of developing cardiovascular diseases in the medium and term.

**Key words:** Contraceptives; Oxidative stress; Lipid Profile; Women's Health.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Fluxograma de seleção dos estudos .....	19
<b>Figura 2</b> - Possíveis mecanismos da elevação da lipoproteína de baixa densidade - oxidada em mulheres que usam contraceptivo oral combinado.....	25
<b>Quadro 1</b> - Qualidade das evidências pela escala <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> .....	21

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados.....</b>	<b>22</b>
---	-----------

## **LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS**

<b>COC</b>	Contraceptivo Oral Combinado
<b>CO</b>	Contraceptivo Oral
<b>DCV</b>	Doenças Cardiovasculares
<b>HDL-c</b>	Lipoproteína de Alta Densidade – colesterol
<b>LDL-c</b>	Lipoproteína de Baixa Densidade – colesterol
<b>LDL-ox</b>	Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>TEV</b>	Tromboembolismo Venoso

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	15
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b>	16
<b>3.1</b>	<b>Critérios de elegibilidade</b>	16
<b>3.2</b>	<b>Estratégia de busca e seleção dos estudos</b>	16
<b>3.3</b>	<b>Síntese dos dados</b>	17
<b>3.4</b>	<b>Qualidade das evidências e risco de viés</b>	17
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	18
<b>4.1</b>	<b>Resultados da pesquisa</b>	18
<b>4.2</b>	<b>Projeto e configurações dos estudos</b>	18
<b>4.3</b>	<b>Participantes</b>	18
<b>4.4</b>	<b>Tipos de contraceptivo oral combinado</b>	20
<b>4.5</b>	<b>Comparação</b>	20
<b>4.6</b>	<b>Desfecho LDL-ox</b>	20
<b>4.7</b>	<b>Qualidade das evidências e risco de viés</b>	20
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	23
<b>6</b>	<b>LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS</b>	27
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	28
<b>8</b>	<b>RELATO DE EXPERIÊNCIA DO MESTRADO</b>	29
	<b>REFERÊNCIAS</b>	31
	<b>APÊNDICES</b>	35
	<b>ANEXOS</b>	52

## 1 INTRODUÇÃO

Os contraceptivos hormonais são amplamente utilizados em todo o mundo. Eles consistem na associação entre um estrogênio, em geral o etinilestradiol, e um progestagênio. Sua ação é inibir a secreção de hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante, o que bloqueia a ovulação e espessa o muco cervical, tornando-o mais impenetrável para o espermatozoide, além de alterar o endométrio, dificultando a nidação e reduzindo o transporte ovular nas trompas de falópio (1,2).

São diversas as formulações e vias de administração dos contraceptivos hormonais, tais como: intramuscular, implantes subdérmicos, transdérmica, vaginal e oral. Entre eles, 100 milhões de mulheres em todo o mundo utilizam o contraceptivo oral combinado (COC) com o intuito principal de evitar gestações. No entanto, seu uso tem sido atribuído a muitos benefícios extraconcepção como na atenuação à dismenorreia, prevenção de enxaquecas menstruais e nos tratamentos de síndromes pré-menstruais (2).

Os efeitos adversos dos hormônios sintéticos dos COCs na saúde de usuárias e principalmente sobre o sistema cardiovascular têm ganhado bastante interesse científico em virtude de existir, nos vasos sanguíneos, receptores de estrogênio e progesterona (3). Estudos vêm demonstrando associação do uso contínuo de COC ao aumento de risco para doenças cardiovasculares (DCV), assim como para tromboembolismo venoso e arterial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, doença arterial periférica e morte súbita cardíaca (4–7).

As vias fisiológicas e os biomarcadores associados aos efeitos colaterais do uso de COC, tal como para o desenvolvimento das DCVs, ainda geram forte discussão no meio científico. O avanço das pesquisas demonstra que mulheres usuárias de COC na pré-menopausa apresentam maior estado inflamatório de baixo grau (4–7) e estresse oxidativo, (8–11), dois fatores que contribuem de forma independente para o desenvolvimento da doença aterosclerótica (12–14).

Entre os biomarcadores utilizados para identificar estado inflamatório e estresse oxidativo o de maior destaque é a Proteína C reativa (PCR) (7,15). Santos et al., 2016, demonstraram que mulheres em idade reprodutiva que utilizam COC, tanto em curto quanto em longo prazo, apresentam valores de PCR mais elevados quando comparadas às mulheres que não o utilizam, o que sugere maior risco de eventos cardiovasculares nessa população (8).

No entanto, não há relação de causa e efeito perfeita visto que, nesta revisão, a metodologia transversal foi a empregada na maioria dos estudos incluídos.

Nesse mesmo sentido, compreender as vias fisiológicas para o desenvolvimento de DCV, o biomarcador lipoproteína de baixa densidade – oxidada (LDL-ox) tem ganhado destaque por associar três elementos cernes da doença aterosclerótica – o perfil lipídico, inflamatório e o estresse oxidativo (4,12–14,16). A LDL-ox tem grande potencial fisiopatológico aterogênico, visto que ela ativa os monócitos circulantes, aumentando sua capacidade de infiltrar a parede vascular. Essa infiltração aumentada é um estágio primário na aterogênese. Além disso, a LDL-ox apresenta várias ações na fisiologia vascular, entre elas, redução da produção do óxido nítrico, variável antiaterosclerótica por conta da inibição da expressão do RNAm da enzima óxido nítrico, sintase endotelial e, assim, favorece o processo aterosclerótico (17). A LDL-ox também influencia de forma negativa a proliferação, motilidade celular e ação das células-tronco endoteliais, mecanismos que fazem parte na endotelização das áreas lesadas no processo aterosclerótico (18,19). Entretanto, ainda não está clara a relação do uso de COC nos níveis de LDL-ox.

Dessa forma, entender a associação entre o uso de COC e a elevação da LDL-ox é ponto emergente da pesquisa científica que impacta diretamente a assistência clínica dessa população.



## **2 OBJETIVO**

Descrever os efeitos do uso do COC nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade oxidada.

### 3 MÉTODO

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo os critérios e as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (20). As buscas ocorreram no período de maio a julho de 2021 e foram atualizadas em fevereiro e março de 2022 nas bases de dados: MEDLINE via *Pubmed*, *Cochrane Library*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). O Google Scholar e as referências dos trabalhos selecionados também foram verificados com o objetivo de encontrar outros estudos relacionados ao tema. Esta revisão possui registro no PROSPERO sob id: CRD42021265279.

#### 3.1 Critérios de elegibilidade

Nesta revisão foram incluídos somente estudos observacionais cuja variável de desfecho fosse a dosagem da LDL-ox. Ademais, necessariamente foram incluídos artigos nos quais as mulheres estivessem em uso de COC ou sem uso de qualquer contraceptivo à base de hormônios e com idade de 18 a 60 anos. Estudos entre mulheres grávidas ou com algum tipo de doença metabólica, cardiovascular, hepática ou renal diagnosticada com IMC > 30 e circunferência abdominal maior que 80 centímetros e estudos atualmente em desenvolvimento não foram considerados elegíveis.

#### 3.2 Estratégia de busca e seleção dos estudos

A estratégia de pesquisa usou palavras-chave, *Medical Subject Headings* (MeSH) e operadores booleanos, incluindo: *(Oral Contraceptive Users[Title/Abstract]) OR (Combined Oral Contraceptives[Title/Abstract]) AND (Oxidized Lipoprotein Low Density[Title/Abstract]) OR (oxidized LDL[Title/Abstract]) OR (ox-LDL[Title/Abstract])*. Nas bases de dados de idioma português as mesmas buscas foram repetidas utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Além disso, as referências dos estudos foram revisadas para identificar mais pesquisas que atendessem aos critérios de inclusão. As buscas foram sem restrições para o período de publicação e idioma.

### 3.3 Síntese dos dados

As buscas e a triagem dos artigos foram realizadas por dois revisores de modo independente, inicialmente pelos títulos e resumos. As divergências foram discutidas e julgadas por um terceiro autor. Posteriormente, todos os artigos que atenderam aos critérios de seleção foram levados para leitura do texto completo. As duplicatas foram identificadas e removidas manualmente pelos mesmos revisores.

Os dados relacionados às características dos participantes, tipo de contraceptivo e desfechos de interesse, sendo a LDL-ox a principal variável de resultado para este estudo, foram sistematicamente revisados de forma independente (Tabela 1). Essas informações seguiram para um banco de dados criado por cada autor no Microsoft Excel 2016.

### 3.4 Qualidade das evidências e risco de viés

O risco de viés em cada estudo foi analisado por meio da escala *Newcastle-Ottawa scale* de avaliação para estudos não randomizados (21). Os resultados dos seus diferentes domínios podem ser observados no Quadro 1. Foi avaliado por dois autores independentes e as discrepâncias foram discutidas e julgadas por um terceiro autor. Esta escala é uma lista de verificação válida apropriada para avaliar estudos observacionais, em que fornece uma pontuação geral para a qualidade do estudo, validade externa, interna e poder do estudo. São oito perguntas de múltipla escolha divididas entre os tópicos de seleção, comparabilidade e exposição. Para cada item numerado dentro dos tópicos seleção e exposição é permitido receber no máximo uma estrela e um máximo de duas estrelas para o tópico comparabilidade. Em caso de não descrição, nenhuma estrela é fornecida.

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Resultados da pesquisa**

Com base nas definições metodológicas, ao realizar a estratégia de busca, identificamos 178 publicações por meio de pesquisas em bancos de dados eletrônicos e quatro estudos a partir da literatura cinzenta. Depois da aplicação dos critérios de elegibilidade da pesquisa, foram selecionados dois artigos observacionais transversais compondo os seus estudos. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados que contemplassem os critérios de elegibilidade desta revisão. A Figura 1 expõe os dados detalhados da seleção dos artigos.

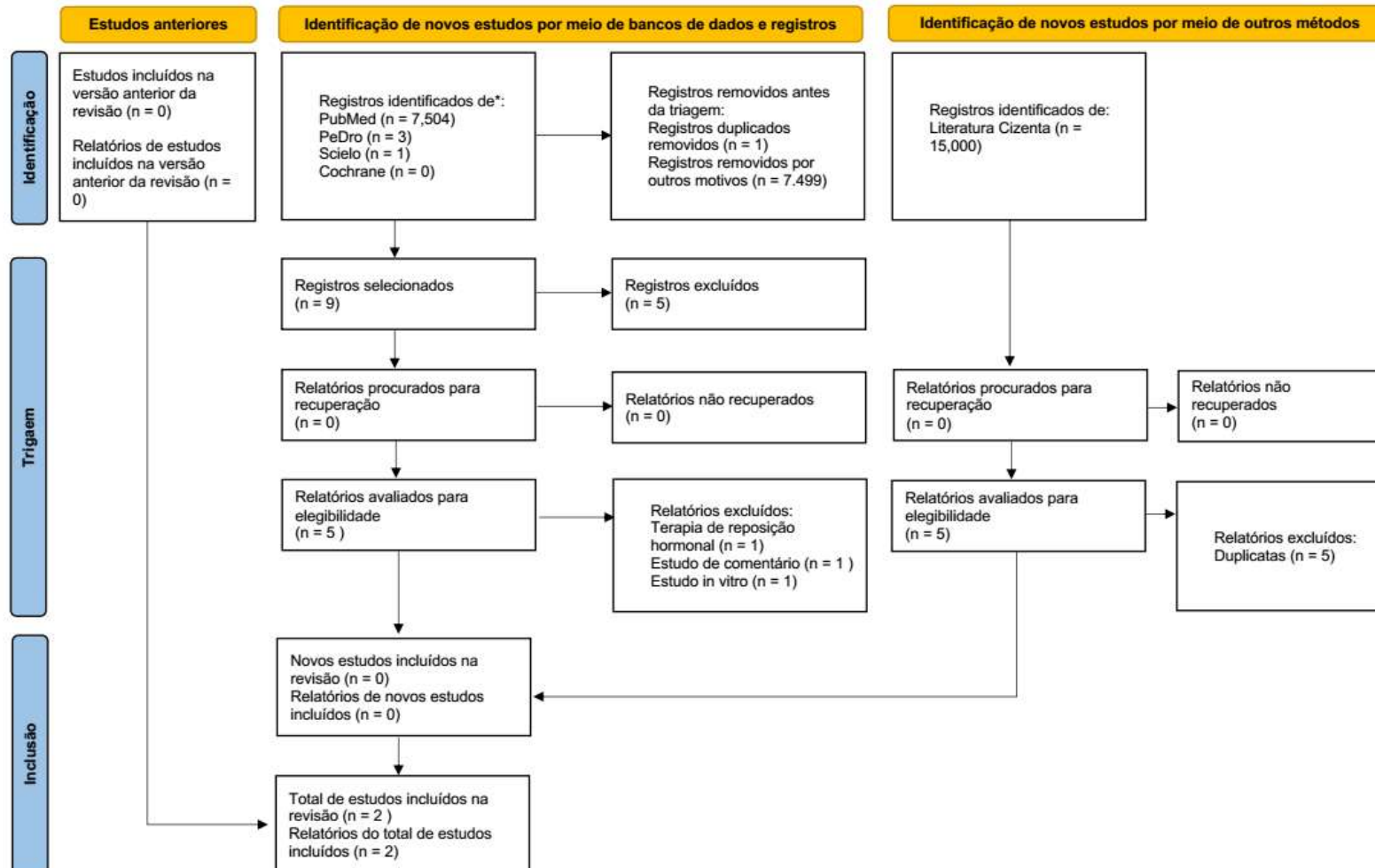
### **4.2 Projeto e configurações dos estudos**

A pesquisa identificou dois estudos observacionais, um feito no Brasil, Salvador (22) conduzido em um Laboratório de Patologia Clínica, sendo a amostra composta de mulheres discentes de uma faculdade privada. Em outro estudo (23) realizado no Hospital Universitário de Liège, na Bélgica, as participantes eram mulheres que estavam em rotina de consulta ginecológica do hospital.

### **4.3 Participantes**

As amostras dos estudos selecionados compreenderam um total de 104 participantes (22): 42 mulheres, (23): 62 mulheres e, desse total, 53 delas utilizavam COC. A idade média da amostra que fazia uso do COC variou de  $23 \pm 3,1$  (22) a  $29 \pm 4,3$  (23) anos; o Índice de Massa Corporal (IMC) médio  $20 \pm 2,1$  (22) e  $21,3 \pm 2,9$  (23)  $\text{kg/m}^2$ . Nos grupos-controle a idade e o IMC foram de  $23 \pm 3,4$  (22) e  $29 \pm 4,3$  (23) anos e  $19 \pm 2,8$  (22) e  $23,7 \pm 2,8$  (23)  $\text{kg/m}^2$ , respectivamente.

**Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos**



#### **4.4 Tipos de contraceptivo oral combinado**

O tempo mínimo de uso do COC foi de três meses e o tipo de COC variou de pílula anticoncepcional, contendo 0,03 mg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona (23), a COC de baixa dosagem de etinilstradiol (15 a 30 mcg) (22). A Tabela 1 apresenta os aspectos metodológicos e os resultados dos dois estudos que compõem a presente revisão.

#### **4.5 Comparação**

Em ambos os estudos o grupo-controle não usava nenhum tratamento hormonal ou qualquer outro medicamento há pelo menos um ano.

#### **4.6 Desfecho LDL-ox**

Foi feita em ambos os estudos a coleta de sangue para mensuração da LDL-ox em que foi usado o Kit ELISA (19) e o Kit Immunodiagnostik (20). Foram encontrados valores plasmáticos de LDL-ox em mediana e intervalo interquartil para o grupo em uso de COC 384 (198-410) versus 283 (208-250) mU/mL no grupo-controle ( $p < 0,01$ ) (19) e em média e desvio padrão para o grupo COC  $1.236,3 \pm 1023,8$  versus  $503,9 \pm 536,3$  ng/mL para o grupo controle ( $p < 0,002$ ) (20).

#### **4.7 Qualidade das evidências e risco de viés**

Na avaliação da qualidade metodológica foi encontrada uma pontuação máxima para o estudo Dos Santos et al., 2018 (19), no qual o tópico de seleção recebeu quatro estrelas, o de comparabilidade duas e três estrelas para o tópico de exposição, obtendo-se nove estrelas e considerando assim um estudo com alta qualidade metodológica e baixo risco de viés. O estudo De Groote et al., 2009 (20) obteve três estrelas no tópico seleção, uma no tópico comparabilidade e três no tópico exposição, somando sete estrelas totais o que também é classificado dentro da escala como estudo de alta qualidade metodológica e baixo risco de viés.

**Quadro 1** – Qualidade das evidências pela escala *Newcastle-Ottawa Scale*

Estudo	Seleção				Comparabilidade		Exposição			Total
	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Dos Santos et al., 2018 (22)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
De Grootte et al., 2009 (23)	*	*	-	*	*	-	*	*	*	7

**Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos selecionados**

Autor, Ano	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Método	Resultados
Dos Santos et al., 2018 (22)	Testar a hipótese de que existe diferença nos valores plasmáticos da LDL-oxidada entre mulheres que utilizam e não utilizam COC, bem como foi avaliada a correlação entre a LDL-oxidada e as variáveis de perfil lipídico e proteína c reativa	Observacional transversal	Total: 42 mulheres  GCOC: 21 (23 ± 3,1 anos)  GC: 21 (23 ± 3,4 anos)	LDL-ox: Kit ELISA  Variáveis secundárias (HDL-c, colesterol total, triglicerídeos, Glicemia): Enzimático colorimétrico de Reitman-Frankel	GCOC apresentou maiores níveis de LDL-Oxidada em comparação ao GC (p< 0,01)  Correlação moderada e positiva da LDL-ox com colesterol total (p<0,001)
De Groote et al., 2009 (23)	Efeitos sobre marcadores bioquímicos e moleculares de estresse oxidativo dos contraceptivos orais de última geração	Observacional transversal	Total: 62 mulheres  GCOC: 32 (23,0 ± 3,9 anos)  GC: 30 (29,4 ± 4,3 anos)	Determinação de marcadores antioxidantes: vitamina E, Beta caroteno, cobre e zinco  Marcadores de peroxidação lipídica: LDL-OX	GCO apresentou maiores níveis de peroxidacao lipídica e LDL-ox (p<0,002)  Correlação positiva LDL-ox e níveis de cobre

**LDL-ox**= Lipoproteína de baixa densidade oxidada; **COC**= Contraceptivo oral combinado; **GCOC**= Grupo de Contraceptivo Oral Combinado; **GC**= Grupo Controle; **IPAQ**= Questionário de Atividade Física;



## 5 DISCUSSÃO

Embora tenham sido encontrados dois estudos observacionais com amostras pequenas que atendessem aos critérios de elegibilidade, esta revisão apresenta dados que sugerem associação entre o uso de COC e a elevação dos valores de LDL-ox. Essa ideia é reforçada pelas características da amostra dos estudos selecionados, que não apresentavam fatores clássicos que provocassem aumento nos valores de LDL-ox. Também, deve-se notar que ambos os estudos obtiveram classificação alta para qualidade de evidência e para mais baixo risco de viés em que o estudo Santos et al. (22) recebeu 100% de pontuação para todos os tópicos: seleção, comparabilidade e exposição.

Um dos estudos encontrados, o de Santos et al. (22), pertence ao nosso grupo de pesquisa para o qual ele foi selecionado dentro dos parâmetros íntegros da busca e seleção dos estudos.

O estudo ELAN (24) não corrobora os achados desta revisão, uma vez que ele não identificou diferença significativa entre os valores plasmáticos de LDL-ox em mulheres que utilizam e não utilizam COC. Porém, as características das amostras diferem das selecionadas nesta revisão, a exemplo da formulação dos contraceptivos orais e dos fatores como o tabagismo, doença intestinal e atividade física. No entanto, foi observado nesse estudo que as mulheres que faziam uso de COC tinham níveis de peróxidos lipídicos 1,7 vezes maior do que mulheres que não utilizavam. Segundo os autores, essa diferença pode ser explicada pelo maior estresse oxidativo induzido pelo etinilestradiol (21).

A formulação do COC é um ponto importante quando se trata de efeitos adversos. Tem sido observado que diferentes tipos de COC podem estar associados a um maior risco de desenvolvimento aterotrombose. Dosagens > 50 µg de estrogênio foram relacionadas a um risco de infarto do miocárdio cinco vezes maior. Vale ressaltar que esse efeito está intimamente ligado à presença de fatores de risco clássicos como o tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemias e obesidade (25). Ademais, mulheres em uso de COC com dosagens de 30 a 40 µg apresentaram risco 1,3 a 2,3 vezes para trombose arterial (25).

A fim de evitar os efeitos colaterais nocivos e trombóticos dos COC, a sua dose do estrogênio foi gradualmente reduzida de 150 µg, nas primeiras formulações para ≤ 30 µg. Entretanto, doses mais baixas de COC como 20 µg também demonstraram risco de 0,9 a 1,7 vezes maior quando comparado com mulheres que não utilizam COC (26,27). Esses resultados sugerem que, mesmo em baixas dosagens, ele pode aumentar o risco de

aterotrombose, assim como de eventos cardiovasculares. Todavia, os mecanismos fisiológicos que explicam essa relação ainda são controversos e não há um consenso no meio científico.

A elevação dos níveis de LDL-ox em usuárias de COC, encontrada nesta revisão, pode ser um fator de interesse científico, visto que a LDL-ox é um dos biomarcadores centrais na aterogênese (4,12–14,16). Os mecanismos do efeito do uso de COC na elevação de LDL-ox ainda não estão claros, no entanto, três teorias têm sido aceitas (Figura 1).

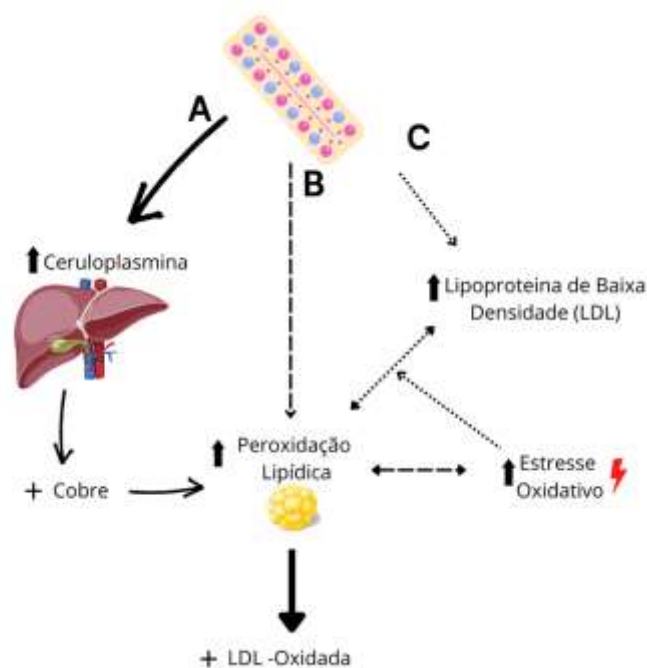
O estresse oxidativo pode ser o fator central em mulheres usuárias de COC. As suas propriedades parecem agir no endotélio vascular, agredindo as paredes dos vasos, o que pode ocasionar uma disfunção endotelial, causada por maior estado de estresse oxidativo (24,28). É discutida, também, a relação do COC no aumento dos níveis de cobre cujo excesso provocará maior peroxidação lipídica elevando o estado de estresse oxidativo (29).

A relação do uso de COC com o aumento de cobre no fígado pode ser um fator-chave para a produção de estresse oxidativo. Sugere-se que as propriedades dos COCs induzem a síntese hepática da proteína de fase aguda ceruloplasmina, a principal proteína carreadora de cobre. Dessa forma, níveis altos de cobre podem provocar aumento de peróxidos lipídicos e de LDL-ox (29). No entanto, os mecanismos biológicos acerca desses achados ainda não chegaram a um consenso. Porém, estudos demonstram uma relação do aumento de cobre sérico com o estresse oxidativo e as DCV em diferentes populações(30,31).

Somada a essa ideia, outra hipótese explica os níveis elevados de LDL-ox em usuárias de COC como sendo a maior biodisponibilidade de subfração mais aterogênicas da LDL-colesterol associada com o estresse oxidativo (31). Tem sido observado que usuárias de COC parecem apresentar perfil lipídico alterado (32,33). São observados menores níveis de HDL-c e níveis elevados de LDL-c, assim como níveis aumentados de colesterol total e triglicérides, importantes fatores de risco cardiovascular. De acordo com dados da literatura, os níveis de LDL-ox apresentam correlação com variáveis lipídicas e os níveis de triglicérides podem predizer valores elevados de LDL-oxidada (34–36). Parece que um aumento de 1mg/dL nos níveis séricos do colesterol total ou da LDL-colesterol, bem como de uma unidade na relação colesterol total para HDL-colesterol, pode predizer incrementos de 0,22, 12,21 e 15,78U/L nas concentrações da LDL-oxidada, respectivamente. Assim, uma maior disponibilidade de LDL-c associada a um estado de estresse oxidativo parece promover maior formação de LDL-oxidada (28,34).

Ademais, dados do estudo de Zang et al. (37) demonstraram que a exposição cumulativa ao LDL-c durante a idade adulta jovem e meia-idade foi associada ao risco de eventos futuros de doença coronariana, independentemente do nível de LDL-c na meia-idade. Portanto, identificar fatores que elevem os níveis de LDL-c como o uso contínuo de COC pode contribuir para a tomada das decisões clínicas em atingir níveis lipídicos ideais no início da vida e mantê-los durante a vida adulta e, assim, prevenir eventos cardiovasculares.

**Figura 2** – Possíveis mecanismos da elevação da lipoproteína de baixa densidade – oxidada em mulheres que usam contraceptivo oral combinado.



Esquema geral dos mecanismos que podem explicar os maiores níveis plasmáticos de LDL-ox em mulheres com uso de COC combinado. Os mecanismos podem seguir três caminhos: a) o uso de COC com estrogênios induz à síntese hepática da proteína de fase aguda ceruloplasmina, a principal proteína carreadora de Cu que, por sua vez, irá aumentar os níveis de peróxidos lipídicos aumentando o estresse oxidativo; b) Propriedades do COC aumentam os níveis de peróxidos lipídicos que provocam aumento do estresse oxidativo; c) Propriedade do COC elevam a produção de lipoproteínas de baixa densidade na corrente sanguínea. O aumento do estresse oxidativo em a) e b), somado ao da LDL em c), provoca a oxidação lipídica aumentando a disponibilidade de lipoproteínas de baixa densidade oxidada.

Somados a outros achados, como a relação do COC com a PCR (1), valores de renina plasmática (38), lipemia pós-prandial (5), perfil lipídico (34) e marcadores trombóticos (39) tem-se discutido sobre as vias fisiológicas da relação do COC e as DCVs. Em mulheres que usam COC foi visto que elas podem apresentar inflamação subclínica. Na revisão de Santos et al.(4), foi observado que as mulheres que fazem uso de COC tinham níveis de PCR

maiores do que aquelas que não fazem. É importante ressaltar que nessas amostras as mulheres não tinham outros fatores que pudessem contribuir de forma direta com o aumento da PCR. Então, o uso contínuo do COC parece elevar os níveis da PCR e, assim, podem contribuir para o desenvolvimento de doença arterial (13).

Além disso, o uso de COC está associado a alterações pró-coagulantes, o que eleva o risco de trombose arterial (3,40–44). Dessa forma, o COC pode ter relação com um risco aumentado de doenças cardiovasculares como doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral isquêmico, visto que a disfunção endotelial e o perfil pró-coagulante são mecanismos iniciais no desenvolvimento dessas doenças (45,46.).

Um dado que chama a atenção é que pacientes com doenças cardiovasculares apresentam altos níveis de ambas as variáveis (PCR e LDL-ox). Esses achados podem implicar indiretamente que a LDL-ox e a PCR não estão completamente envolvidas nas mesmas vias fisiopatológicas no processo de aterogênese. Além disso, os pacientes com níveis elevados de LDL-ox e PCR eram mais propensos a sofrer IAM ou morte do que aqueles com LDL-ox ou PCR em níveis mais baixos. Ademais, pesquisas apontam que usuárias de COC apresentam ambas as variáveis com níveis elevados quando comparadas com as mulheres que não utilizam. Portanto, a LDL-ox e a PCR devem fazer parte da triagem médica para verificar risco cardiovascular tanto em pessoas aparentemente saudáveis com doenças diagnosticadas quanto em mulheres que utilizam COC.

Nesse sentido, a união desses achados, somando-se ao resultado desta revisão, sugere que mulheres usuárias de COC podem apresentar risco cardiovascular aumentado quando comparadas às mulheres que não utilizam esse grupo de medicamentos. Os mecanismos para essa alteração ainda não são claros, mas há hipóteses, como o maior aumento de cobre, maior estresse oxidativo e a biodisponibilidade de LDL-c. Essas observações são baseadas em uma comparação transversal. Elas precisarão ser confirmados em estudos longitudinais nos quais as mulheres atuam como seu próprio controle ou, melhor ainda, com a randomização para contracepção não esteroideal ou tratamento ativo.

## **6 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS**

Neste estudo, identificam-se as seguintes limitações e perspectivas:

Limitações do estudo:

- Quantidade escassa de estudos encontrados e desenho de estudo.

Perspectivas deste estudo:

- Lacuna de estudo para a área do contraceptivo oral combinado;
- Primeira revisão que descreveu a relação do uso de COC com a variável LDL-ox;
- Desenvolvimento do trabalho original por algum membro do grupo de pesquisa.

## **7 CONCLUSÃO**

Conclui-se que o uso contínuo de contraceptivo oral combinado pode elevar os níveis de lipoproteína de baixa densidade – oxidada. São necessários mais estudos longitudinais e/ou ensaios clínicos para verificar seu efeito direto e esclarecer essa lacuna.

## 8 RELATO DE EXPERIÊNCIA DO MESTRADO

“Onde há ciência, há futuro e que todo profissional, não importa qual seja, será um melhor profissional se tiver mentalidade científica que vislumbramos.”

Essa frase do Prof. Gilson Volpato expressa o meu atual sentimento nesse término de mestrado da Escola Bahiana. Não por achar que sou melhor do que outros profissionais, mas é que hoje estou melhor do que antes. Entrei na Educação Física da Escola Bahiana em 2016 e desde os primeiros minutos queria compreender tudo acerca da profissão. Com o apoio dos professores fui incentivado a entrar no grupo de pesquisa desde o primeiro semestre e foi a partir daí que descobri um mundo de possibilidades. Comecei a participar de coletas de dados dos projetos de pesquisas até conseguir ter meu próprio projeto na iniciação científica e publicar meu primeiro artigo como autor principal. Fiz questão de relatar esse histórico, pois, se não fosse essa base que tive para com a ciência não estaria onde estou neste exato momento. Compreender o pensamento científico tornou-se um meio para eu entender melhor como funciona o mundo e seus fenômenos, o que me motivou cada dia para ingressar no mestrado.

Com apoio do orientador Jefferson Petto e o grupo de pesquisa fomos discutindo nossos pensamentos e nossas lacunas do conhecimento dentro da linha de pesquisa do grupo. Assim surgiu uma importante pergunta de investigação: “qual o efeito do uso contínuo de contraceptivo oral combinado nas variáveis de perfil lipídico e inflamatórias?”. Debruçamo-nos em viabilizar essa linha de pesquisa e chegamos ao objetivo do trabalho original “descrever o efeito do uso de contraceptivo oral combinado nos níveis de Lipoproteína de baixa densidade oxidada”. Com a entrada no programa de mestrado da Bahiana, nas primeiras aulas fui me encantando ainda mais com esse mundo da ciência. Cada aula era uma motivação e uma inquietação em aprender mais e mais. Porém, um fenômeno fez desandar toda a nossa energia para o trabalho original, a pandemia da COVID-19. Tentamos dar continuidade à procura de participantes para a pesquisa, fazendo a triagem inicial, mas sem poder levá-los ao laboratório para fazer a coleta de sangue, um dos procedimentos mais importantes para o nosso trabalho. No formato virtual, demos seguimento ao referencial teórico do trabalho original e fomos formulando o trabalho de revisão sistemática. Com o passar do tempo e da pandemia as coisas foram reabrindo e surgiu novamente a oportunidade de continuarmos com a coleta de dados das participantes. No entanto, o medo (de contrair COVID-19) de várias

participantes em ter que coletar o sangue foi um dos pilares pelo qual não conseguimos ter sucesso nas coletas, além da falta de comunicação das voluntárias com os nossos contatos. Mas isso tudo não nos impediu de continuar tentando fazer ciência. Foi publicado o protocolo de pesquisa, apresentado em eventos científicos, outros trabalhos de revisão também foram feitos e discutidos em eventos científicos como mostram os apêndices. No intuito de concluir o programa de mestrado, sem poder ter os dados do trabalho original, usamos esta revisão sistemática, que traz resultados interessantes e pertinentes para a área da linha de pesquisa saúde da mulher.

O programa de mestrado, para além de publicações, me fez amadurecer como pessoa, por ter convivido com professores que realmente se preocupam com a formação de qualidade dos seus discentes. A escuta, o acolhimento, mesmo que virtual, foram processos importantes para meu crescimento. Hoje vejo que a pesquisa/ciência/mestrado me fez um ser mais acolhedor e racional, sem perder a emoção e entender que o papel de professor vai além do conhecimento.



## REFERÊNCIAS

1. Armstrong C. ACOG guidelines on noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *American Family Physician*. 2010;82(3):288–95.
2. FEBRASGO. Manual de Critérios Médicos de Elegibilidade da OMS para uso de Métodos Anticoncepcionais. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. 2010;
3. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Atualização Clínica Contraceção Hormonal e Sistema Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2011;81–9.
4. Santos ACN dos, Petto J, Oliveira FTO de, Diogo DP, Ladeia AMT. Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular. *International Journal Of Cardiovascular Sciences*. 2016;29(4):320–5.
5. Petto J, Silveira DW, Santos ACN dos, Seixas CR, Santo DGC do E, Oliveira FTO de, et al. Postprandial Lipemia and Subclinical Inflammation on Active Women Taking Oral Contraceptive. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2015;28(3):215–23.
6. Petto J, Pereira LS, Santos ACN dos, Giesta B de A, Melo TA de, ladeia AMT. Inflamação subclínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral. *Rev bras cardiol (Impr) [Internet]*. 2013;26(6):465–71.
7. Sørensen CJ, Pedersen OB, Petersen MS, Sørensen E, Kotzé S, Thøerner LW, et al. Combined oral contraception and obesity are strong predictors of low-grade inflammation in healthy individuals: Results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS ONE*. 2014;9(2).
8. Cauci S, Buligan C, Marangone M, Francescato MP. Oxidative Stress in Female Athletes Using Combined Oral Contraceptives. *Sports Medicine - Open [Internet]*. 2016;2(1):1–9.
9. Chen JT, Kotani K. Oral contraceptive therapy increases oxidative stress in premenopausal women. *International Journal of Preventive Medicine*. 2012;3(12):893–6.
10. Chen JT, Kotani K. Different Effects of Oral Contraceptive and Dydrogesterone Treatment on Oxidative Stress Levels in Premenopausal Women. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2018;10(2):146–53.
11. Finco A, Belcaro G, Cesarone MR. Assessment of the activity of an oral contraceptive on the levels of oxidative stress and changes in oxidative stress after co-treatment with two different types of physiological modulators with antioxidant action. *Contraception*. 2011;84(4):418–22.
12. Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Proteína C reativa: Aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013;59(1):85–92.
13. Silva D, Pais De Lacerda A. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2012;31(11):733–45.

14. Zhao X, Zhang HW, Xu RX, Guo YL, Zhu CG, Wu NQ, et al. Oxidized-LDL is a useful marker for predicting the very early coronary artery disease and cardiovascular outcomes. *Personalized Medicine*. 2018;15(6):521–9.
15. van Rooijen M, Hansson LO, Frostegård J, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(1):77–82.
16. Alessandra, Celise Sobral Denardi; Cassella, Antonio Filho; Palandri CC. A Proteína C-Reativa na Atualidade. *REV SOCERJ*. 2008;21(5):329–34.
17. Liao JK, Wee Soo Shin, Wen Yee Lee, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. Vol. 270, *Journal of Biological Chemistry*. 1995. p. 319–24.
18. Yang H, Mohamed ASS, Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*. 2012;11:1–9.
19. Xavier HT, Parra Abdalla DS, da Rocha Martinez TL, Franchini Ramires JA, de Toledo Gagliardi AR. Effects of oxidized LDL on in vitro proliferation and spontaneous motility of human coronary artery endothelial cells. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004;83(6):488–97.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372.
21. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(9):603–5.
22. dos Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, de Souza LH, Araújo WS, et al. Elevation of oxidized lipoprotein of low density in users of combined oral contraceptives. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;111(6):764–70.
23. de Groote D, d'Hauterive SP, Pintiaux A, Balteau B, Gerday C, Claesen J, et al. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18-35 years old. *Contraception*. 2009;80(2):187–93.
24. Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, Collette G, Haleng J, Cheramy-Bien JP, et al. Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40-48 years from the ELAN study in the province of Liège, Belgium. *Human Reproduction*. 2007;22(8):2335–43.
25. N.R. P. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: Results of an international multicentre case-control study. *Lancet*. 1997;349(9060):1202–9.
26. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(7):3863–70.

27. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2012;67(10):640–1.
28. Andozia MB, Vieira CS, Franceschini SA, Torqueti Tolloi MR, Silva De Sá MF, Ferriani RA. Ethinylestradiol and estradiol have different effects on oxidative stress and nitric oxide synthesis in human endothelial cell cultures. *Fertility and Sterility*. 2010;94(5):1578–82.
29. Berg G, Kohlmeier L, Brenner H. Effect of oral contraceptive progestins on serum copper concentration. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1998;52(10):711–5.
30. Ferns GAA, Lamb DJ, Taylor A. The possible role of copper ions in atherogenesis: The Blue Janus. *Atherosclerosis*. 1997;133(2):139–52.
31. Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Molecular Aspects of Medicine*. 2005;26(4-5 SPEC. ISS.):268–98.
32. Santos M, Rebelo A, Zuttin R, César M, Catai A, Silva E, et al. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology: X*. 2008;7(3):100108.
33. Swinkels W, Stalenhoef FH, Demacker NM, Medicine GI, Nijmegen H. Differences in the Low Density Lipoprotein Profile between Oral- Contraceptive Users and Controls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1993;76:1.
34. Barbosa KBF, Volp ACP, Hermsdorff HHM, Navarro-Blasco I, Zulet MÁ, Martínez JA, et al. Relationship of oxidized low density lipoprotein with lipid profile and oxidative stress markers in healthy young adults: A translational study. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10:1–8.
35. Holvoest P, de Keyzer D, Jacobs Jr DR. Oxidized LDL and the metabolic syndrome Paul. *Future Lipidol*. 2008;6(3):637–49.
36. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, et al. Risk of Myocardial Infarction in Well-Functioning Composition Cohort. *Health (San Francisco)*. 2004;53(June 1998).
37. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR, Allen NB, et al. Association between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure during Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiology*. 2021;10032:1–8.
38. de Souza Oliveira S, Petto J, Passos Diogo D, Nery dos Santos AC, de Santana do Sacramento M, Teixeira Ladeia AM. Plasma Renin in Women Using and not Using Combined Oral Contraceptive. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2019;33(3):208–14.
39. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2010;126(1):5–11.

40. Dragoman M v., Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018;141(3):287–94.
41. Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: The risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(8).
42. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015;350:h2135.
43. Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *Journal of Headache and Pain*. 2017;18(1):1–20.
44. Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research*. 2015;136(1):52–60.
45. Hansson GK, Robertson AKL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annual Review of Pathology*. 2006;1:297–329.
46. Michael A. GJ, Guillermo GC. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;176(1):139–48.
47. Huang Y, Wu Y, Hu Y. Correlation of Oxidized Low-Density Lipoprotein and C-Reactive Protein in Patients with Coronary Artery Disease. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2013;65(2):285–6.
48. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-Reactive Protein and Other Emerging Blood Biomarkers to Optimize Risk Stratification of Vulnerable Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 SUPPL.).

## APÊNDICES

### Produção científica diretamente relacionada ao tema da dissertação

#### Apêndice 1 – Artigo publicado intitulado: Protocolo de estudo para comparar a influência do uso de contraceptivo injetável nos níveis de proteína C reativa e lipoproteína de baixa densidade oxidada

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 Muniz<sup>1</sup>**   
**Priscilla Araujo dos Santos<sup>2</sup>**   
**Juliane Santos Barbosa<sup>2</sup>** 

**Josias Melo Leite<sup>4</sup>**   
**Jefferson Petto<sup>3</sup>** 

<sup>1</sup>Autor para correspondência. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador), Bahia, Brasil. [danielmuniz.pos@bahiana.edu.br](mailto:danielmuniz.pos@bahiana.edu.br)  
<sup>2</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador), Bahia, Brasil. [priscillaaraujo.pos@bahiana.edu.br](mailto:priscillaaraujo.pos@bahiana.edu.br), [julianebarbosa.pos@bahiana.edu.br](mailto:julianebarbosa.pos@bahiana.edu.br), [josiasleite.pos@bahiana.edu.br](mailto:josiasleite.pos@bahiana.edu.br)  
<sup>3</sup>Centro Universitário UNIFTC (Salvador), Bahia, Brasil. [petto@cardiol.br](mailto: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.

Submetido 23/03/2021, Aceito 17/11/2021, Publicado 13/01/2022  
 J. Evid-Based Healthc., Salvador, 2022;4:e3744  
<http://dx.doi.org/10.17267/2675-021Evidencia.2022.e3744>  
 ISSN: 2675-0218  
 Editor responsável: Luis Claudio Correia

**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.

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 Evid-Based Healthc. 2022;4:e3744. <http://dx.doi.org/10.17267/2675-021Evidencia.2022.e3744>



## Introdução

O uso de Contraceptivos Hormonais (CH) por cerca de 40 milhões de mulheres em todo o mundo tem como principal objetivo prevenir gestações indesejadas.<sup>1</sup> Além disso, o uso de CH também é indicado para benefícios não-contraceptivos, como melhora de dor secundária a endometriose e tratamento de acne.<sup>2,3</sup> Entretanto, seus efeitos colaterais foram observados e sugerem que seu uso contínuo vem influenciando em processos fisiológicos, como na formação de placa arterioscleróticas.<sup>4-6</sup>

Pesquisas do nosso grupo observou alterações nos níveis de Lipemia pós-prandial<sup>7</sup>, da proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as)<sup>8</sup>, no perfil lipídico e no marcador de Lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox)<sup>9</sup> em mulheres que utilizam Contraceptivos Orais Combinado (COC) em comparação a mulheres que não utilizam. Ademais, outros pesquisadores observaram associações entre o uso contínuo de COC com diversos desfechos, como alterações no humor e composição corporal.<sup>1</sup>

Sobre contraceptivo hormonal injetável (CHI), foram encontrados estudos que avaliaram sua relação com aumento de gordura central, proteção ao câncer e alterações no libido<sup>10</sup>; entretanto, a relação do uso contínuo de CHI com parâmetros inflamatórios, como PCR e LDL-ox, não foi encontrada em estudos durante nossa revisão de literatura.

Diante do exposto, o objetivo do estudo é testar a hipótese de que o uso contínuo de CHI altera o nível dos marcadores de PCR e LDL-ox de mulheres aparentemente saudáveis e irregularmente ativas.

## Métodos

### Desenho do Estudo

A pesquisa se caracteriza como observacional comparativo de corte transversal.

### População Alvo

Mulheres que utilizam ou não de Contraceptivo Injetável.

### Critérios de Inclusão

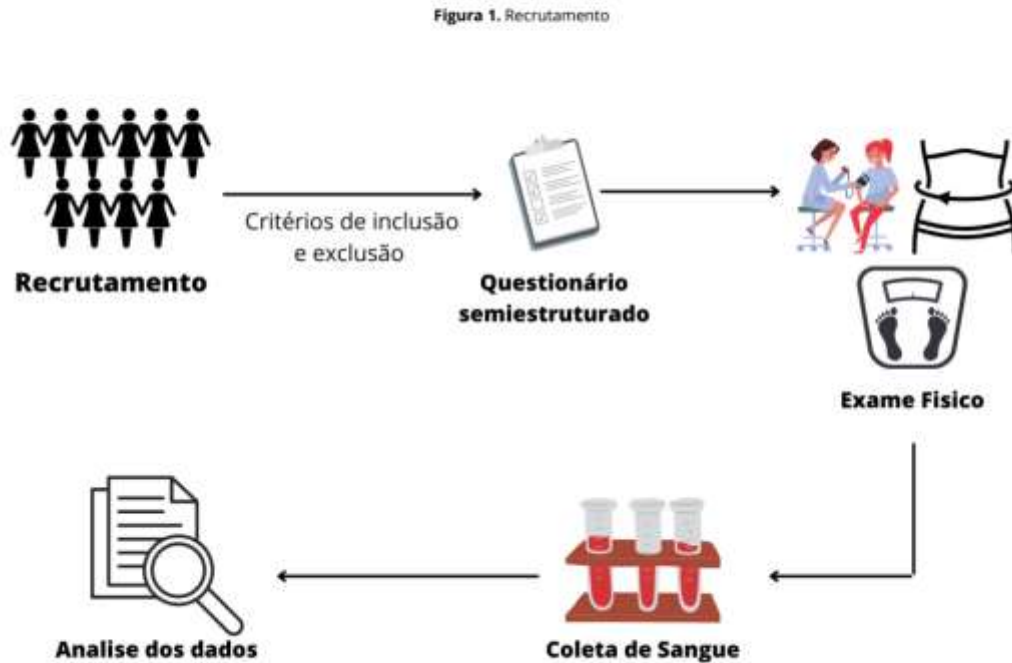
Serão incluídas mulheres em uso contínuo ou não de CI há pelo menos seis meses, irregularmente ativas, com idade entre 18 e 30 anos.

### Critérios de Exclusão

Serão excluídas as voluntárias que apresentarem condições, como dislipidemias familiar, disfunção hepática, diabetes, hipo ou hipertireoidismo, doenças renais, dieta hipo ou hiperlipídica, histórico de alcoolismo, tabagismo, uso de hipolipemiantes, corticóides, diuréticos ou beta-bloqueadores e IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup>.

## Protocolo do Estudo

O fluxo resumido do protocolo do estudo estar em Figura 1.



As participantes serão recrutadas através de convites em centros especializados como clínica, unidades básicas de saúde e através das redes sociais. As que fizerem parte do critério de inclusão as voluntárias responderão a um questionário semiestruturado, que tem função de coletar informações gerais sobre as características da amostra (ANEXO I) e passarão por exame físico para mensuração da Pressão Arterial em repouso, massa corporal e altura e circunferência abdominal (CA) e cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) que é através da equação de Quetelet:  $\text{massa(kg)/altura}^2$  (cm). A CA será obtida com fita métrica metálica e inelástica, marca Starrett®, com definição de medida de 0,1 cm na menor curvatura localizada entre a última costela e a crista ilíaca, testes que servirão para os critérios de exclusão.

Todas serão orientadas a não alterarem a dieta na semana do teste e não praticarem algum esforço físico diferente do habitual e não ingerir bebida alcoólica 24 horas antes do exame. Após um jejum de 12h, será realizada uma única coleta sanguínea por um experiente profissional do laboratório Análises Clínicas no município de Ibicaraí-Ba e Salvador-Ba, onde serão dosados glicemia, Trasmínase glutâmica pirúvica e oxidativa (TGP e TGO), além de LDL-ox e PCR. Para determinação da LDL-oxidada nas amostras de soro, será utilizado o kit ELISA. Nessa análise, os valores da LDL oxidada considerados normais serão entre 100 e 700 mU/mL. A PCR será determinada pelo método de nefelometria com soro plasmático e precisão de 0,1 mg/L.

### Cálculo do Tamanho Amostral

Para a realização do cálculo amostral foi considerado médias de 0,6 mg/L e desvios padrão de 0,73 mg/L (GCI) e no grupo controle 1,04 mg/L, ambos retirados do estudo piloto prévio (n=7). Considerado um alfa = 0,05 (bidirecional) e beta = 0,80. Dessa forma, foram estimadas 88 voluntárias, ou seja, 44 voluntárias em cada grupo. Para a realização do cálculo amostral foi usado o software BioStat.

### Plano da Análise Estatística

Será utilizado o teste t de Student bidirecional não pareado. As demais variáveis que apresentarem distribuição paramétrica serão descritas em média e desvio-padrão e as não paramétricas em mediana e desvio interquartil. Será utilizado o programa estatístico SPSS versão 22.0 for Windows.

### Hipóteses estatísticas

Hipótese Nula (HO): Mulheres que Utilizam contraceptivo Injetável não apresentam diferenças significativas de resultados nos níveis de Proteína C Reativa quando comparadas as mulheres que não utilizam.

Hipótese Alternativa (HA): Mulheres que Utilizam contraceptivo Injetável apresentam diferenças significativas de resultados nos níveis de Proteína C Reativa quando comparadas as mulheres que não utilizam.

### Aspectos éticos

Projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com CAAE: 37695620.5.0000.0042.

Todas as participantes receberão detalhadamente as informações sobre os objetivos do estudo e assinarão a um termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO II). Serão preenchidas duas vias, uma para posse da voluntária e outra para posse do pesquisador. Conforme a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, serão respeitados todos os preceitos éticos e legais de pesquisa com seres humanos.

### Riscos

Podem ser risco dessa pesquisa fatores psicológicos, intelectual e emocional das voluntárias por questão de constrangimentos, medo ou estresse ao responder os questionários. Nesse sentido, o questionário será aplicado de forma individual por profissional capacitado e com devidas seguranças para minimizar esses riscos e não causar nenhuma pressão psicológicas.

Durante a coleta de sangue, por ser procedimento invasivo, podem levar a enjoos, vertigem ou mal-estar pela voluntária, mas os profissionais serão pessoas capacitadas para que nesses casos tenham o protocolo de acolhimento da voluntária para minimizar os riscos e, assim, não causar prejuízos a voluntária.

### Benefícios

Os resultados desse estudo podem contribuir para melhores medidas de intervenção e prevenção com o uso de contraceptivos injetáveis pensando em minimizar riscos cardiovasculares. E assim levar melhor qualidade de vida para a população.

## Resultados Esperados

Os resultados desse estudo podem contribuir para outros pensamentos clínicos quando se tratando de tomadas de decisão para o uso de contraceptivos injetáveis, levando em consideração as características das mulheres que receberão o tratamento com contracepção hormonal, no intuito de minimizar os riscos cardiovasculares.

São escassos estudos que analisaram o uso de CI em marcadores inflamatórios subclínico como a Proteína C reativa. Petto<sup>5</sup> e Santos<sup>4</sup> publicaram estudos que observaram inflamação subclínica em mulheres que utilizavam Contraceptivo Oral Combinado, sugerindo um maior risco cardiovascular nessas mulheres que fazem uso contínuo.





Dessa forma, o estudo proporcionará entendimento de mais um tipo de contraceptivo hormonal, sendo este de maior carga hormonal pelo fato de seu uso ser de forma trimestral. Entretanto, esse estudo não tem a proposta de mostrar causa e efeito do uso do CI no risco cardiovascular e no custo-benefício do uso desse método de contracepção.

### Contribuições dos autores

Todos os autores contribuíram de forma efetiva na criação da ideia e estruturação da metodologia. Muniz DLC e Leite JM redigiram o manuscrito, Santos PA, Barbosa J. S. e Petto J. revisaram o manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante.

### Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não se limitando a subvenções e financiamentos, participação em conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística etc.).

### Referências

1. Armstrong C. ACOG guidelines on noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Am Fam Physician* [Internet]. 2010;82(3):288-95. Available from: <http://journals.lww.com/greenjournal/toc/2010/01000>
2. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. Geneva: WHO; 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>
3. Panisset K, Giordano MV, Giordano LA. Contracepção injetável trimestral. *Femina* [Internet]. 2015;43(suppl 1):27-30. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43nsuppl1/a4852.pdf>
4. Santos ACN, Petto J, Oliveira FTO, Diogo DP, Ladeia AMT. Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2016;29(4):320-5. Available from: <http://www.onlineijcs.org/sumario/29/pdf/v29n4a10.pdf>
5. Petto J, Pereira LS, Santos ACN, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AMT. Inflamação subclínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral. *Rev bras cardiol* [Internet]. 2013;26(6):465-71. Available from: <http://www.repositorio.bahiana.edu.br/jspui/handle/bahiana/184>
6. Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH, Araújo WS, et al. Elevation of oxidized lipoprotein of low density in users of combined oral contraceptives. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(6):764-70. <https://doi.org/10.5935/abc.20180194>
7. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RL, Giesta BA, Santos ACN, Gomes Neto M, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):245-50. <https://dx.doi.org/10.5935/abc.20140080>
8. Dianat S, Fox E, Ahrens KA, Upadhyay UD, Zlidar VM, Gallo MF, et al. Side Effects and Health Benefits of Depot Medroxyprogesterone Acetate: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):332-41. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003089>



## ANEXO I

<b>QUESTIONÁRIO PADRÃO E EXAME FÍSICO</b>
---

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Horário: \_\_\_:\_\_\_

**1.Momento**♥ **Identificação:**

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_ Sexo: ( )F ( )M

Grau de instrução: ( ) 1º grau ( ) 2º grau ( ) 3º grau

Outro: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Etnia: \_\_\_\_\_

**2.Momento**♥ **Fármacos**

A. ( ) Não utiliza

B. ( ) Utiliza:

➤ Qual(is): \_\_\_\_\_

➤ Finalidade: \_\_\_\_\_

➤ Dosagem: \_\_\_\_\_

♥ **Tabagismo**

A. ( ) Não fumante

B. ( ) Fumante Quantidade: \_\_\_\_\_ Tempo de uso: \_\_\_\_\_

C. ( ) Ex-fumante Tempo de uso: \_\_\_\_\_ Tempo de abstinência: \_\_\_\_\_

**3.Momento**♥ **Contraceptivo Injetável**

A. ( ) Não utiliza

B. ( ) Utiliza:

➤ Qual utiliza: \_\_\_\_\_

➤ Tempo de uso: \_\_\_\_\_

**4.Momento**♥ **Limitações ao exercício**

A. ( ) Gonorrose

C. ( ) Labirintite

B. ( ) Relatos de hipoglicemia

D. ( ) Hipotensão postural



**Anexo I. Questionário padrão e exame físico (conclusão)****Síndrome do Ovário Policístico?** Sim Não**5.Momento**

♥ Massa corpórea: \_\_\_\_\_ kg    Altura: \_\_\_\_\_ cm    IMC: \_\_\_\_\_    IC: \_\_\_\_\_

## ♥ TA em repouso:

#####	TA em supino (mmHg)	TA em sedestação (mmHg)	TA em ortostase (mmHg)
Braço D.			
Braço E.			



**ANEXO II****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto: **Perfil Inflamatório e contraceptivo injetável.**

Pesquisador Responsável: **Dr. Jefferson Petto**

Pesquisador Colaborador: **Daniell Muniz**

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**

Telefones para contato: **(71) 9 9378-8370**

Nome do voluntário:

Idade: \_\_\_\_\_ anos

R.G.

Responsável legal (quando for o caso): \_\_\_\_\_

R.G: \_\_\_\_\_

O

Sr.(<sup>o</sup>) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa "**Perfil Inflamatório e contraceptivo injetável.**", de responsabilidade do pesquisador Dr. Jefferson Petto.

**Justificativa e Objetivo**

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar se o uso do contraceptivo injetável de forma crônica tem influência na magnitude do perfil inflamatórios de. Este trabalho se justifica no fato de estar investigando a influência do uso contínuo e ininterrupto de contraceptivo injetável no perfil inflamatório e fisiológico no intuito de prevenção da arteriosclerose. Sabemos que o uso contínuo de Contraceptivos orais combinado é um potente fator de doenças relacionadas ao risco cardiovasculares, mas ainda, não se sabe o efeito do contraceptivo injetável no perfil inflamatório em mulheres.

**Passos do Estudo**

Em primeiro lugar se faz necessário dizer que todas as informações pessoais (nome, endereço, fotos e dados pessoais) não serão expostas na pesquisa. **Além disso, as participantes não terão nenhuma despesa financeira relacionada à pesquisa.**

O primeiro passo de nosso trabalho é coletar os dados clínicos através de um questionário padrão e de um exame físico. Após a coleta de dados, as participantes serão submetidas a uma



**Anexo II - Termo de consentimento livre e esclarecido (conclusão)**

coleta de sangue na qual serão dosadas PCR, LDL-ox, Posteriormente, Todos os resultados dos testes serão armazenados e repassados as voluntárias no final da pesquisa.

**Esse estudo pode apresenta risco mínimo de agravamento da condição clinica do participante quando aplicado o protocolo de coleta de sangue, por usar uma seringa como medida básica para a coleta, a participante pode sentir tontura, dessa forma a equipe estará capacitada e de prontidão para cuidar da mesma caso aconteça esse fato, tomando todas as medidas cabiveis. Todo o material utilizado é esterilizado e descartável e os exames serão realizados em laboratório especializado e por profissionais habilitados e experientes. Qualquer dúvida do voluntário em relação a algum procedimento poderá ser sanada diretamente com o pesquisador responsável.**

**Fica assegurado o direito do voluntário, a qualquer momento do estudo, desistir de participar da pesquisa.**

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_  
 declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Salvador, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2020.

---

Nome e assinatura da voluntária

---

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

**Apêndice 2 - Artigo submetido ao Jornal Vascular Brasileiro, intitulado: Contraceptivo oral e lipoproteína de baixa densidade oxidada: revisão sistemática**

**ARTIGO ORIGINAL**

The influence of oral contraceptives on the elevation of oxidized low-density lipoprotein levels: Systematic Review

Contraceptivo oral e lipoproteína de baixa densidade oxidada: Revisão Sistemática

Daniell Lima Costa Muniz – Bahiana

Josias Melo Leite – Bahiana

Priscila Araujo dos Santos – Bahiana

Clóvis Figueiredo Souza Filho - UniFTC

Ana Marice Texeira Ladeia - Bahiana

Jefferson Petto - Bahiana

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, Bahia, Brasil. Universidade FTC, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID:

**Resumo**

**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 agosto e setembro de 2020 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). **Resultados:** Foram selecionados dois estudos após a aplicação dos critérios de elegibilidade, somando-se 104 participantes, dos quais 53 utilizavam Contraceptivo Oral. Ambos estudos apresentaram valores elevados de LDL-ox em

mulheres que utilizam COC em comparação as que não utilizam. **Conclusão:** Segundo o resultado dos estudos avaliados existe correlação entre o uso de COC e a elevação da LDL-ox. Essa associação pode estar relacionada a maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares a médio e longo prazo nessa população.

**Palavra-chave:** Estresse oxidativo; Saúde da mulher; Perfil Lipídico;

## Apêndice 3 - Resumo publicado nos Anais do Segundo Congresso Baiano de Cardiologia do Exercício

### Contraceptivo oral e lipoproteína de baixa densidade oxidada: Revisão Sistemática

Daniell Lima Costa Muniz<sup>1\*</sup>, Josias Melo Leite<sup>1</sup>, Priscila Araujo dos Santos<sup>1</sup>, Clóvis Figueiredo Souza Filho<sup>2</sup>, Ana Marice Teixeira Ladeia<sup>1</sup>, Jefferson Petto<sup>1,2,3,4</sup>

1. 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) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Resultados:** Foram selecionados dois estudos após a aplicação dos critérios de elegibilidade, somando-se 104 participantes, dos quais 53 utilizavam Contraceptivo Oral. Ambos estudos apresentaram valores elevados de LDL-ox em mulheres que utilizam COC em comparação as que não utilizam. **Conclusão:** Segundo o resultados dos estudos avaliados existe correlação entre o uso de COC e a elevação da LDL-ox. Essa associação pode estar relacionada a maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares a médio e longo prazo nessa população.

**Palavras-chave:** contracepção; estresse oxidativo; saúde da mulher.



## Apêndice 4 - Resumo publicado nos Anais do Primeiro Congresso Baiano de Cardiologia do Exercício

### Uso do contraceptivo injetável e marcadores inflamatórios

Daniell Lima Costa Muniz<sup>1,2</sup>, Juliane Santos Barbosa<sup>1,2</sup>, Josias Melo Leite<sup>1,2</sup>, Priscila Santos Araújo<sup>1</sup>, Edna Conceição de Oliveira<sup>3</sup>, Jefferson Petto<sup>1,2,4</sup>

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.

*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 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.

**Palavras-chave:** contraceptivos hormonais; saúde da mulher; inflamação.

## Produções científicas não relacionadas ao tema da dissertação

### Apêndice 5 - Resumo publicado e premiado nos Anais do Segundo Congresso Baiano de Cardiologia do Exercício

#### Respostas cardiovasculares do handgrip

Josias Melo Leite<sup>1,2</sup>, Daniell Lima Costa Muniz<sup>1,2</sup>, Juliane Santos Barbosa<sup>1,2</sup>, Priscila Santos Araújo<sup>2</sup>, Edna Conceição de Oliveira<sup>3</sup>, Jefferson Petto<sup>1,2,4,5</sup>

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 forma

aguda. **Métodos:** Estudo descritivo comparativo do tipo crossover de caráter mecanicista, onde serão incluídas pessoas sedentárias ou irregularmente ativas, com idade entre 18 e 30 anos. A amostra será constituída por conveniência a partir dos estudantes do curso de Bacharelado em Educação Física da Faculdade Nobre de Feira de Santana objetivando um tamanho amostral de 30 indivíduos. Como critérios de exclusão indivíduos que a partir da avaliação preliminar de saúde, seja classificado como alto risco para doenças cardiovasculares, sintomático e/ou com 2 ou mais fatores de risco, de acordo com as diretrizes do *American college of sports medicine*, (2017) para os testes de esforço e sua prescrição, ou que relate a pré-existência de distúrbios musculoesqueléticos que impossibilitem a realização do protocolo. Depois da seleção dos voluntários, estes, serão alocados para as diferentes intervenções forma randomizada. O exercício dinâmico será aplicado a 50% FCR junto ao handgrip em dois momentos; no primeiro momento acompanhado do HG a 30% CVM, e no segundo momento com HG a 60% CVM. Estes protocolos serão realizados em quatro blocos de dois minutos, com intervalo de um minuto em descanso ativo entre os blocos. Visando minimizar a influencia dos efeitos adaptativos ao treinamento, o protocolo será aplicado de forma randomizada crossover. Durante todo o estudo serão observadas as diretrizes sobre a pesquisa com seres humanos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo será submetido à Plataforma Brasil. Todos os participantes receberão detalhadamente as informações sobre os objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos e assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido. Serão preenchidas duas vias, uma ficará em posse do voluntário e outra em posse do pesquisador.

## Apêndice 6 - Resumo publicado nos Anais do Segundo Congresso Baiano de Cardiologia do Exercício

### Perfil lipídico e contraceptivo injetável.

Juliane Santos Barbosa<sup>1,2</sup>, Edna Conceição de Oliveira<sup>3</sup>, Priscila Santos Araújo<sup>2</sup>, Daniell Lima Costa Muniz<sup>1,2</sup>, Josias Melo Leite<sup>1,2</sup>, Jefferson Petto<sup>1,2,4,5</sup>

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 amostra será composta por mulheres com idade entre 18 e 30 anos, eutróficas, irregularmente ativas pelo Questionário Internacional de Atividade Física, versão curta. A amostra será dividida em dois grupos: grupo contraceptivo injetável (GCI), composto por voluntárias que fazem uso de CI há pelo menos 6 meses e o grupo sem contraceptivo injetável (GSCI), formado por voluntárias que não fazem uso de qualquer contraceptivo. Serão excluídas voluntárias que apresentarem ou auto relatarem, dislipidemias, hipertensão arterial, diabetes, IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, disfunção hepática, hipo ou hipertireoidismo, síndrome de ovário policístico e em uso de corticoides ou betabloqueadores. Para cálculo de tamanho amostral, foi considerado um alfa = 0,05 (bidirecional) e beta = 0,80, adotando como significativa uma diferença de 20% entre os grupos valores, portanto, serão necessárias 44 voluntárias, ou seja, 22 voluntárias em cada grupo. O cálculo de tamanho amostral foi realizado no *GraphPad StatMate 2.0 for Windows*. Para o protocolo de coleta, as voluntárias responderão a um questionário padrão e serão submetidas a um exame físico onde será calculado o IMC de acordo com as medidas de massa e altura das voluntárias. Após um jejum de 12h, será realizado o protocolo de coleta laboratorial, onde serão dosados os triglicerídeos (TG), o colesterol total (CT), a lipoproteína de alta densidade (HDL), transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transami-

nase glutâmica pirúvica (TGP), glicemia de jejum e proteína c reativa (PCR). Já os valores da lipoproteína de baixa densidade LDL e VLDL serão calculados pela equação de Friedewald. Para verificar a distribuição dos dados, serão aplicados testes de simetria e curtose e o teste de Shapiro-Wilk. Caso os valores apresentem distribuição normal, será utilizado o teste t de Student bidirecional não pareado. Caso a distribuição seja não paramétrica, será utilizado o teste de Mann-Whitney bidirecional. As demais variáveis que apresentarem distribuição paramétrica serão descritas em média e desvio-padrão e as não paramétricas em mediana e desvio interquartil. O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Faculdade Adventista da Bahia, CAAE: 38094820.7.0000.0042 e todas as participantes receberão detalhadamente as informações sobre os objetivos, riscos e benefícios do estudo e assinarão a um termo de consentimento livre e esclarecido.

**Palavras-chave:** contraceptivos hormonais; saúde da mulher; inflamação.

---

## Apêndice 7 - Resumo publicado nos anais do Segundo Congresso Baiano de Cardiologia do Exercício

### Sistema renina angiotensina aldosterona em mulheres que utilizam contraceptivo hormonal injetável

Priscilla Araújo dos Santos<sup>1</sup>, Alice Miranda de Oliveira<sup>2,3</sup>, Juliane Santos Barbosa<sup>1,4</sup>, Daniell Lima Costa Muniz<sup>1,4</sup>, Josias Melo Leite<sup>1,4</sup>, Jefferson Petto<sup>1,2,3,4</sup>

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.

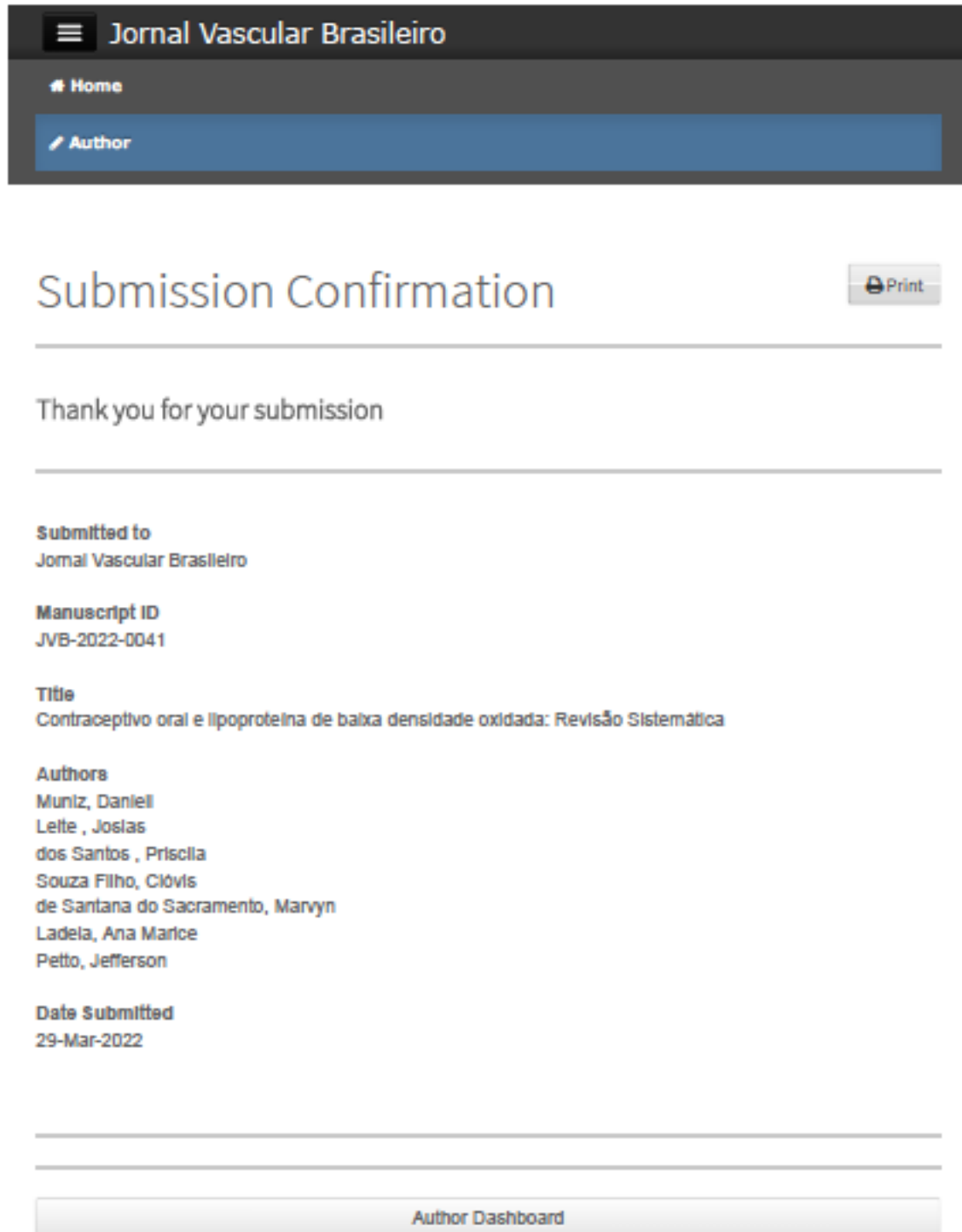
**Introdução:** Os contraceptivos orais é a forma mais utilizada para o controle de natalidade, chegando a 200 milhões de usuárias desde sua iniciação na década de 1960. Desde 2013, nosso grupo de pesquisa tem apresentado resultados que sugerem que mulheres em uso de Contraceptivos Oraís Combinados (COC) e sem outros fatores de risco, apresentam maior valor de proteína C reativa, lipemia pós-prandial, lipoproteína de baixa densidade oxidada<sup>4</sup> 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 600%<sup>7</sup>, podendo explicar o porquê o uso desse fármaco é um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. Apesar do uso de Contraceptivo Hormonal Injetável (CHI) estar aumentando, não encontramos estudos clínicos que abordasse o tema, demonstrando uma lacuna na literatura científica. **Objetivo:** Verificar se mulheres em uso de CHI tem valores de renina plasmática, enzima conversora de angiotensina 1 e aldosterona diferentes de mulheres que não utilizam. **Métodos:** 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, e que não fazem uso de CHI ou que estão em uso continuado, há pelo menos 1 ano. A amostra será por conveniência e as voluntárias selecionadas assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido. Posteriormente, responderão a um questionário padrão, serão submetidas a um exame físico, e posteriormente serão encaminhadas para coleta das amostras sanguíneas. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Adventista da Bahia. Parecer pendente/CAAE: 35292220.2.0000.5544.

**Palavras-Chave:** anticoncepcionais; sistema renina-angiotensina; hipertensão; saúde da mulher.

---

## ANEXOS

Anexo 1 – Comprovante de submissão do artigo intitulado: Contraceptivo oral e lipoproteína de baixa densidade oxidada: revisão sistemática, no Jornal Vacular Brasileiro



The image shows a screenshot of a web page from 'Jornal Vascular Brasileiro'. The page has a dark header with a hamburger menu icon and the journal name. Below the header, there are navigation links for 'Home' and 'Author'. The main content area is titled 'Submission Confirmation' and includes a 'Print' button. The text on the page reads: 'Thank you for your submission'. Below this, there are several sections of information: 'Submitted to: Jornal Vascular Brasileiro', 'Manuscript ID: JVB-2022-0041', 'Title: Contraceptivo oral e lipoproteína de baixa densidade oxidada: Revisão Sistemática', 'Authors: Muniz, Daniell; Leite, Josias dos Santos, Priscilla Souza Filho, Clóvis de Santana do Sacramento, Marvyn Ladela, Ana Marice Petto, Jefferson', and 'Date Submitted: 29-Mar-2022'. At the bottom, there is a button labeled 'Author Dashboard'.

**Jornal Vascular Brasileiro**

Home

Author

## Submission Confirmation

Print

---

Thank you for your submission

---

**Submitted to**  
Jornal Vascular Brasileiro

**Manuscript ID**  
JVB-2022-0041

**Title**  
Contraceptivo oral e lipoproteína de baixa densidade oxidada: Revisão Sistemática

**Authors**  
Muniz, Daniell  
Leite, Josias dos Santos, Priscilla Souza Filho, Clóvis de Santana do Sacramento, Marvyn Ladela, Ana Marice Petto, Jefferson

**Date Submitted**  
29-Mar-2022

---

---

Author Dashboard