



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

CARLA ROBERTA MACEDO DE SOUSA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES METABÓLICAS, PROTEÍNA C REATIVA
ULTRASSENSÍVEL E DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL
EM PACIENTES USUÁRIAS DE ANTICONCEPCIONAL HORMONAL
COMBINADO: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

SOBRAL

2023

CARLA ROBERTA MACEDO DE SOUSA

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES METABÓLICAS, PROTEÍNA C REATIVA
ULTRASSENSÍVEL E DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL EM
PACIENTES USUÁRIAS DE ANTICONCEPCIONAL HORMONAL COMBINADO: UM
ESTUDO TRANSVERSAL

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências médico-cirúrgicas, da Universidade Federal do Ceará como requisito para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros.

Coorientador: Prof. Dr. José Juvenal Linhares.

Área: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse.

Linha de pesquisa: Mediadores e metabólitos envolvidos na resposta ao estresse.

SOBRAL

2023

CARLA ROBERTA MACEDO DE SOUSA

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES METABÓLICAS, PROTEÍNA C REATIVA
ULTRASSENSÍVEL E DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL EM
PACIENTES USUÁRIAS DE ANTICONCEPCIONAL HORMONAL COMBINADO: UM
ESTUDO TRANSVERSAL

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências médico-cirúrgicas, da Universidade Federal do Ceará como requisito para a obtenção do título de Doutor.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – (UFC)

Prof. Dr. José Juvenal Linhares (1º Avaliador)
Universidade Federal do Ceará – (UFC)

Prof.(a) Dr. José Eleutério Junior (2º Avaliador)
Universidade Federal do Ceará – (UFC)

Prof.(a) Dr. Anderson Weiny Barbalho Silva (3º Avaliador)
Universidade Federal do Ceará – (UFC)

Prof.(a) Dra.Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar (4º Avaliadora)
Universidade Federal do Ceará – (UFC)

À minha mãe e irmãos, meus exemplos e alicerce de vida.

Ao meu esposo, pelo carinho, compreensão e apoio constante.

Aos meus filhos, por serem minha maior motivação diária.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S696a Sousa, Carla Roberta Macedo de Sousa.
Associação entre alterações metabólicas, proteína C reativa ultrasensível e dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em pacientes usuárias de anticoncepcional hormonal combinado : Um estudo transversal / Carla Roberta Macedo de Sousa. – 2023.
151 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2023.
Orientação: Profª. Dra. Francisco das Chagas Medeiros.
Coorientação: Profª. Dra. José Juvenal Linhares.
1. Contraceptivos Hormonais. 2. Inflamação. 3. Endotélio. I. Título.

CDD 610

AGRADECIMENTOS

Agradeço aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração e execução desta pesquisa:

À Secretaria de Saúde e Ação Social de Sobral, representada pela gestão 2017-2022, pelos gestores Gerardo Cristino Filho e Regina Célia de Carvalho, pelo apoio na realização deste trabalho.

Ao professor e orientador Francisco das Chagas Medeiros, pelo modelo de integridade, conhecimento e trabalho.

Às residentes de ginecologia atuantes na captação de mulheres para a minha pesquisa, Liana Gonçalves Aragão Rocha e Aline Felismino Lima.

Aos secretários da coordenação da pós-graduação, em especial ao Marcelo Igor Barbosa da Paixão, pela disponibilidade e satisfação em ajudar sempre que precisei.

Ao professor da graduação, residência e coorientador deste trabalho Jose Juvenal Linhares sempre disponível. Agradeço a compreensão nos momentos difíceis, estímulo e a preciosa inspiração nos momentos de transpiração acadêmica.

Aos professores Manoel Ricardo Alves Martins e Francisco José Costa Eleutério pelas minuciosas contribuições no momento de qualificação do projeto de doutorado.

A minha família, que acreditou, investiu em mim e sempre vibrou com minhas conquistas.

Ao meu esposo Anderson, que apesar de trabalhar na área das ciências exatas, ouviu pacientemente por diversas vezes minhas indagações e angústias.

Agradeço, especialmente, a todas as mulheres que se dispuseram a participar desta pesquisa.

“O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder o entusiasmo”.

(Abraham Lincoln)

RESUMO

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) orais correspondem a um dos métodos contraceptivos mais utilizados em todo o mundo e seu uso pode possuir efeitos acessórios que podem gerar alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares. A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) medida através de ultrassom é um método não invasivo e de baixo custo que permite avaliar a função endotelial e seus danos. O objetivo desta pesquisa é avaliar a associação dos fatores de risco cardiovasculares, proteína C reativa ultrasensível (PCRus) e dilatação fluxo mediada da artéria braquial em pacientes usuárias de contraceptivos hormonais comparada com as que não fazem uso. Foi realizado um estudo transversal, realizado entre agosto de 2017 a janeiro de 2020. Foram incluídas 109 voluntárias entre 18 e 40 anos distribuídas em dois grupos de acordo com o uso de CHC. As voluntárias foram submetidas a avaliação clínica, laboratorial e da medida da DILA. As análises foram realizadas no software estatístico JAMOVI 1.6.8. A análise estatística dessas variáveis evidenciou entre os grupos quanto ao colesterol total ($p < 0.01$), HDL ($p = 0.01$), TG ($p < 0.01$), PCRus ($p < 0.01$). A medida da DILA, demonstrou alteração em 5,66% ($n=03$) das mulheres que utilizavam CHC e em 14,28% ($n=08$) do grupo que não utilizavam CHCs ($p=0,148$) (OR=2,78, IC 95% 0,69-11,10). As usuárias de CHC apresentaram níveis mais elevados de colesterol total, HDL e triglicérides comparado as que não faziam uso. Não houve alterações significativas entre circunferência abdominal, níveis pressóricos e índices glicêmicos entre usuárias e não usuárias. A PCRus apresentou elevação significativa entre as usuárias de CHC, mas não houve alteração entre os valores da DILA.

Palavras-chave: Contraceptivos Hormonais; Inflamação; Endotélio.

ABSTRACT

Oral combined hormonal contraceptives (CHCs) are one of the most used contraceptive methods worldwide, however, their use may have accessory effects that can generate metabolic, inflammatory, and vascular alterations. Flow-mediated dilation (FMD) measured using ultrasound is a non-invasive and low-cost method that allows assessing endothelial function and its damage. To evaluate the association of cardiovascular risk factors, Ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP), and brachial artery flow-mediated dilation in patients using hormonal contraceptives. This was a cross-sectional study including 109 women (18 to 40 years old) conducted between August 2017 and January 2020 who were assisted at the Brazilian Public Health System in countryside city in northeastern of Brazil. The volunteers were divided into two groups according to the use of CHCs and submitted to measurement evaluations of clinical, laboratory, and flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery parameters. The statistical analysis of results between groups showed the following results as total cholesterol ($P = < 0.01$), high-density lipoprotein, HDL ($P = 0.01$), triglycerides, TG ($P < 0.01$), and US-CRP ($P = < 0.01$). The FMD measurement showed changes in 5,66% ($n = 03$) of women who were not using CHCs and in 14,28% ($n = 08$) of women using CHCs ($P = 0,148$) (odds ratio, OR = 2,78, CI 95% 0,69-11,10). There were no significant changes between glycemic indexes and parameters clinicals. Users of CHCs showed higher levels of total cholesterol, HDL, and triglycerides compared to those who did not use it. The US-CRP results showed a significant increase among CHCs users, however, no change between the FMD values was observed.

Key words: Contraceptive Agents; Inflammation; Endothelium.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Remodelação endotelial na doença cardiovascular	51
Figura 2 -	Visão longitudinal da artéria braquial localizada com auxílio da dopplerfluxometria	70
Figura 3 -	Alterações do colesterol total de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados	76
Figura 4-	Alterações do HDL de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados	76
Figura 5 -	Alterações dos triglicérides de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados	77
Figura 6 -	Alterações da PCR-us de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados	77

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e a variação de peso corporal 22
.....
- Tabela 2 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e o metabolismo de carboidratos 27
- Tabela 3 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e as alterações do HDL 33
.....
- Tabela 4- Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e as alterações dos triglicérides 37
.....
- Tabela 5 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e as alterações da pressão arterial 42
.....
- Tabela 6 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e as alterações da PCR 48
.....
- Tabela 7 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a disfunção endotelial na doença cardiovascular 52
.....
- Tabela 8 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a disfunção endotelial no uso de CHC 55
.....

Tabela 9 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a utilização de CHC e o risco cardiovascular	60
.....	
Tabela 10 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a utilização do DILA na função endotelial	64
.....	
Tabela 11 - Parâmetro para a avaliação da PCR-us	71
.....	
Tabela 12 - Dados antropométricos de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados	74
Tabela 13 - Repercussões clínicas e laboratoriais de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados	75
.....	
Tabela 14 - Frequência de DILA alterado de acordo com a dosagem de EE e tipo de progestágeno associado ao CHC	78
.....	
Tabela 15 - Componentes da síndrome metabólica segundo o NCE/ATP III	79
.....	

ABREVIATURAS

CHC	Contraceptivos hormonais combinados
DCV	Doença cardiovascular
DILA	Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial
DIU	Dispositivo intrauterino
DP	Desvio padrão
DP	Desvio padrão
E2	Estradiol
EE	Etinilestradiol
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	High densitylipoprotein
HOMA-IR	Avaliação modelo homeostase para resistência à insulina
IAM	Infarto agudo do miocárdio.
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corpórea
LARC	Anticoncepcionais de alta eficácia, reversíveis e de longa duração.
NO	Óxido nítrico
OR	<i>oddratio</i>
PAD	Pressão arterial diastólica.

PAS	Pressão arterial sistólica.
PCRus	Proteína C reativa ultrasensível
RR	Risco relativo
SOP	Síndrome de ovários policísticos.
TG	Triglicerídeo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	Impacto dos CHC nos parâmetros de peso corporal, IMC e circunferência abdominal.....	20
2.2	CHC e alterações no metabolismo dos carboidratos.....	24
2.3	CHC e alterações do HDL	31
2.4	CHC e alterações dos triglicerídeos	35
2.5	Influência dos CHC nos níveis pressóricos	40
2.6	CHC e alterações da proteína C reativa.....	45
2.7	O papel da disfunção endotelial na doença cardiovascular	50
2.8	Influência do CHC na função endotelial	53
2.9	O uso de CHCs e o risco cardiovascular	57
2.10	A utilização da DILA na avaliação da função endotelial.....	63
3	OBJETIVOS	67
3.1	Objetivo geral.....	67
3.2	Objetivos específicos.....	68
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	68
4.1	Tipo, período e local do estudo	68
4.2	População e amostra.....	69

4.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	69
4.4	Coleta de dados	69
4.5	Análise estatística.....	72
4.6	Aspectos éticos	73
5.2	Dados antropométricos	74
5.3	Repercussões clínicas e laboratoriais.....	75
5.4	Repercussão do uso de CHC no endotélio.....	78
6	DISCUSSÃO	80
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	87
8	CONCLUSÃO.....	88
	REFERÊNCIAS	89
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	102
	APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS	104
	APÊNDICE C - DADOS COLETADOS.....	108
	APÊNDICE D - PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA	121
	APÊNDICE E – ARTIGO PUBLICADO - REVISTA FOCO CURITIBA (PR) V.15.N.7 E609 P.01-16 2022	123
	APÊNDICE F - ARTIGO PUBLICADO - INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SCIENCE ISSN 2764-0159.....	139

1 INTRODUÇÃO

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) são usados por mais de 20% das mulheres em todo o mundo, sendo o mais comum em todas as faixas etárias (FURU *et al.*, 2021). Na composição dos CHCs está presente um estrogênio e um progestágeno, sendo o etinilestradiol (EE) o estrogênio presente na maioria das composições. (FINOTTI, 2015; BRITO *et al.*, 2011). Os CHCs podem ser classificados pela dose estrogênica, denominados pílulas de alta ou baixa dose, ou pelo progestagênio, denominados de primeira, segunda ou terceira geração (FINOTTI, 2015).

Por sua vez, os CHCs desde a década de 1960, quando começaram a ser utilizados, surgiram preocupações relacionadas aos seus possíveis efeitos metabólicos e risco de eventos tromboembólicos. Mudanças consideráveis foram feitas na composição dos CHCs em termos de dose de estrogênio e tipo de progestágeno empregado com o objetivo de melhorar a segurança de seu uso (SITRUK-WARE *et al.*, 2013).

O principal mecanismo de ação dos CHCs está relacionado à inibição da ovulação, mas alguns efeitos metabólicos relacionados ao metabolismo dos carboidratos, proteínas hepáticas e fatores de coagulação têm sido relacionados ao seu uso (BARROSet *al.*, 2022; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; FINOTTI, 2015; SITRUK-WARE *et al.*, 2013). O uso de CHC está relacionado ao risco de eventos tromboembólicos e cardiovasculares (LØKKEGAARD, 2016; FINOTTI, 2015; BRITO *et al.*, 2011), além do desenvolvimento de hipertensão arterial (HAS) (KASAL *et al.*, 2020), mas ainda são considerados uma opção segura e eficaz de planejamento familiar, devendo ser avaliado os riscos e benefícios envolvidos em cada caso (SITRUK-WARE, 2016; BRITO *et al.*, 2011).

O endotélio, um órgão endócrino único, desempenha um papel essencial em diferentes vias vitais, incluindo hemostasia, regulação de transporte vascular-celular de metabólitos, angiogênese, e controle do tônus vascular (AHMADI *et al.*, 2014), desempenhando um papel essencial na homeostase vascular por secretar fatores como óxido nítrico (NO) (ZHONG *et al.*, 2018). A ativação inflamatória endotelial relatada na doença arterial coronariana foi associada a dependência da função vasodilatadora do endotélio, sendo a hiperglicemia e diabetes mellitus tipo 2 possíveis influenciadoras do comprometimento da produção e atividade de NO (SINIARSKY *et al.*, 2018).

Nesse contexto, diversos distúrbios metabólicos têm sido associados a disfunção endotelial, como a hiperinsulinemia, hiperglicemia, aumento dos níveis de ácidos graxos, hipertrigliceridemia e alterações do colesterol (AHMADI *et al.*, 2014).

O comprometimento da função endotelial é o passo inicial tanto na progressão da aterosclerose quanto na hipertensão arterial (MEDEIROS *et al.*, 2018). Os estrogênios, em particular o estradiol (E2), desempenham um papel importante tanto no desenvolvimento sexual, como em processos fisiológicos do sistema cardiovascular, como a preservação da vasodilatação dependente do fluxo sanguíneo, podendo, dessa forma, atuar como fator protetor da doença aterosclerótica (ARNAL *et al.*, 2010). Apesar da sugestão da influência do estrogênio como protetor da função endotelial, o que pode ser evidenciado pela relativa proteção de doença arterial coronariana em mulheres pré-menopausa, os resultados de ensaios clínicos de suplementação exógena de estrogênio ainda parecem controversos (ZHONG *et al.*, 2018). A influência do E2 no endotélio vascular é influenciada fatores genéticos, fisiológicos e patológicos (CHAKRABARTI *et al.*, 2014).

A saúde cardiovascular das mulheres é uma questão importante e, muitas vezes, esquecida. A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em mulheres no Brasil e no mundo (KASAL *et al.*, 2020).

O risco de doença cardiovascular e tromboembolismo venoso encontra-se aumentado entre usuárias de CHC (KASAL *et al.*, 2020; FRUZZETTI *et al.*, 2018; LØKKEGAARD, 2016), uma vez que o efeito adverso mais importante está associado aos efeitos pró-coagulantes (KASAL *et al.*, 2020). A doença aterosclerótica está relacionada a um complexo processo associado a distúrbios metabólicos, como alterações do colesterol, diabetes e obesidade (VELDEN *et al.*, 2021; KANONIDOU, 2021).

A PCR ultrasensível (PCRus) é um marcador de aterosclerose, bastante estudado para mensurar o risco de aterosclerose e doença cardiovascular (HORVEI *et al.*, 2016; BARBALHO *et al.*, 2015; COZLEA *et al.*, 2013).

Nas últimas décadas, uma série de marcadores vêm sendo estudados com o objetivo de diagnosticar e avaliar a severidade da lesão endotelial presente em coronariopatas, diabéticos, hipertensos, mulheres pós-menopausa e gestantes (VAN DEN HEUVEL, M. *et al.*, 2018; MASI *et al.* 2018; BRANDÃO *et al.*, 2010). Em relação à saúde da gestante, algumas morbidades como pré-eclâmpsia e diabetes gestacional demonstram apresentar alteração da função endotelial (MEDEIROS *et al.*, 2018; BRANDÃO *et al.*, 2010).

A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) foi descrita pela primeira vez em humanos há três décadas (ANDERSON, E. A; MARK, A. L, 1989) e representa atualmente um método atrativo por ser não-invasivo e de baixo custo para o estudo da função endotelial, evidenciando-se como um importante marcador prognóstico para prevenção cardiovascular na população assintomática (SINIARSKY *et al.*, 2018; ZHONG, Q. *et al.*,

2018). Considerando a longa fase latente da progressão aterosclerótica antes que os sintomas se manifestem, a capacidade de avaliar a função arterial antes do desenvolvimento de uma placa aterosclerótica mensurável por angiografia é um importante aspecto na detecção precoce e classificação de risco (LIZARELLI *et al.*, 2009).

A medida da DILA consiste em uma isquemia transitória provocada por uma pressão aplicada no membro superior provocando a liberação de NO pelo endotélio vascular, causando vasodilatação compensatória. O endotélio normal produz NO em resposta a hipóxia tecidual, sendo que no endotélio lesado, a quantidade de NO liberada não é capaz de provocar a vasodilatação, promovendo aumento no lúmen vascular em proporção menor que o esperado (MEDEIROS *et al.*, 2018).

Os CHCs foram relacionados a alteração da função endotelial em um estudo transversal comparando a DILA entre usuárias e grupo controle, sugerindo que a contracepção hormonal poderia promover disfunção endotelial (LIZARELLI *et al.*, 2009). Porém, poucas publicações se dispuseram a estudar a influência dos CHC na função endotelial (GIRIBELA, 2011; MEENDERING *et al.*, 2010; LIZARELLI *et al.*, 2009; TORGRIMSON *et al.*, 2007; BUCHNER *et al.*, 2003, MERKI-FELD *et al.*, 2002), mostrando resultados controversos.

A DILA, quando realizada sob técnica rigorosa e por examinador adequadamente treinado, pode ser uma ferramenta útil para o diagnóstico de lesão endotelial, sendo útil na condução da terapêutica clínica e no acompanhamento de diversas alterações em ginecologia e obstetrícia e relacionada a doenças sistêmicas (MEDEIROS *et al.*, 2018; CALIXTO *et al.* 2014).

A questão do risco cardiovascular em usuárias de contraceptivos hormonais é algo considerado desde a década de 1960. Embora o desenvolvimento de CHCs de baixa dosagem contendo EE e diferentes progestágenos tenha reduzido esse risco, ainda é algo importante a ser considerado (KASAL *et al.*, 2020; PETITTI, 2013). Alguns trabalhos relacionam o uso de CHC ao aumento risco cardiovascular (ROSANO *et al.*, 2022; LØKKEGAARD, 2016; LEE *et al.*, 2013). É importante ressaltar que o risco absoluto de eventos tromboembólicos associados ao uso de CHC são baixos e parecem estar relacionados a dose de EE (ROSANO *et al.*, 2022).

A grande incidência de mulheres em uso de CHC, sinaliza a necessidade de pesquisas que visem compreender os fatores relacionados ao risco de desenvolvimento dessas morbidades, bem como o estabelecimento de estratégias acessíveis para o diagnóstico e disponibilidade de tratamento precoce.

Consoante isso, o ponto de partida de nossa pesquisa é a pergunta: **Anticoncepcionais hormonais combinados orais podem estar relacionados a alterações metabólicas, PCRus e lesão endotelial medida através da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial que aumentem o risco cardiovascular?**

A contribuição para o programa de doutorado em ciências médico - cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará na área de concentração sobre metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse será de grande relevância científica, dada a escassez de temas na literatura que relacionem CHCs, alterações metabólicas e alteração da função endotelial medida através da DILA.

Além disso, poderemos ter uma noção objetiva do impacto das alterações metabólicas em usuárias de CHCem nossa região para podermos traçar estratégias que visem melhorar a saúde e qualidade de vida de nossas mulheres. Sendo, portanto, uma temática bastante promissora para contribuição na literatura científica e utilização de ferramentas tecnológicas em saúde.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Para responder à questão de pesquisa **“Anticoncepcionais hormonais combinados orais podem estar relacionados a alterações metabólicas, PCRus e lesão endotelial medida através da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial que aumentem o risco cardiovascular?”**, foi realizada uma revisão de literatura para fomentar a fundamentação teórica desta pesquisa.

Foi realizada busca automática no Portal CAPES a partir dos descritores “contraceptive” or “hormonal contraceptive” and “cardiovascular risk” or “metabolicsyndrome”, “endothelium” and “cardiovascular disease”, “contraceptive” and “endothelium”, “contraceptive” and “cardiovascular risk”, “flowmediatedvasodilation” and “endothelium”, “contraceptive” or “hormonal contraceptive” and “C-reactiveprotein”. Foram recrutados artigos entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022. Os artigos foram inicialmente dispostos em uma planilha que os selecionavam por ano de publicação, nome do periódico publicado, objetivo e conclusão do estudo. Para a seleção das publicações primárias, foram descartados os trabalhos que não estavam diretamente relacionados a temática em estudo ou não puderam ser disponibilizados integralmente para leitura. Em seguida, foi realizado uma busca manual nos principais periódicos identificados na área temática em questão e, posteriormente, realizado *snow-balling* a partir das referências dos artigos analisados.

Sendo que para a construção da fundamentação teórica, a revisão foi desenvolvida e dividida didaticamente nos seguinte tópicos: (01) Impacto dos CHC nos parâmetros de peso corporal, IMC e circunferência abdominal; (02) CHC e alterações no metabolismo dos carboidratos; (03) CHC e alterações do HDL; (04) CHC e alterações dos triglicérides; (05) Influência dos CHC nos níveis pressóricos; (06) CHC e alterações da proteína C reativa; (07) O papel da disfunção endotelial na doença cardiovascular; (08) A influência dos CHC na função endotelial; (09) O uso de CHC e o risco cardiovascular; (10) A utilização da DILA na avaliação da função endotelial.

2.1 Impacto dos CHC nos parâmetros de peso corporal, IMC e circunferência abdominal

Alguns estudos transversais correlacionaram o uso de CHCs com alterações no peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (Tabela 01). Porém, a amostra de alguns desses estudos não foi expressiva entre usuários e não usuários de CHCs, tinha pequeno número de participantes ou utilizou faixas etárias grandes e não homogêneas (HAMIDAH *et al.*, 2021; MANZOOR *et al.*, 2019; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; SANTA *et al.*, 2016; CURSINO *et al.*, 2016; VILLAS-BOAS *et al.*, 2016; YILDIZHAN *et al.*, 2015; ASARE *et al.*, 2014; GALLO *et al.*, 2014; MOHAMAD *et al.*, 2013; PILTONEN *et al.*, 2012).

No entanto, estudos com amostras grandes, sendo em sua maioria de desenho transversal, também se dispuseram a relacionar as variações do peso, IMC ou aumento da circunferência abdominal (BARROS *et al.*, 2022; ZAREEI *et al.*, 2022; BHUVA *et al.*, 2016; NGUYEN *et al.*, 2015; KOHN *et al.*, 2015; KHARBANDA *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2013).

ZAREEI *et al.* (2022) em um estudo transversal com 5.849 mulheres entre 35 e 70 anos relacionou o uso prévio de CHC ao aumento da circunferência abdominal. ASARE *et al.*, (2014) em um estudo transversal com 95 mulheres usuárias de contraceptivos hormonais, associou o uso de CHC por via oral e injetável ao aumento do IMC ($p = 0,003$ e $p = 0,008$, respectivamente), bem como relacionado ao tempo de uso do método ($p=0,001$).

Em relação ao aumento de variações ponderais em adolescentes, um estudo de coorte que avaliou 510 adolescentes entre 14 e 17,9 anos que estavam iniciando o uso de CHC e 912 adolescentes sem o uso de CHC, evidenciou um aumento do IMC de $0,04$ (kg/m^2) entre as usuárias ($p=0,09$) (KHARBANDA *et al.*, 2014). Enquanto que uma coorte transversal onde avaliou 22.682 adolescentes para avaliar o risco cardiovascular e de síndrome metabólica, não encontrou associação do uso de CHC e o aumento da circunferência da cintura (BARROS *et al.*, 2022).

No entanto, estudos com grandes amostras não encontraram associação entre o uso de CHC e alterações do peso, IMC e circunferência abdominal (BARROS *et al.*, 2022; BHUVA *et al.*, 2016; GIRIBELA *et al.*, 2015; KOHN *et al.*, 2015; NGUYEN *et al.*, 2015).

KOHN *et al.* (2015) realizou um estudo transversal onde avaliou o IMC e a prevalência de obesidade entre usuárias de CHC em 231 centros de saúde dos EUA. Foram avaliadas consultas realizadas por 147.336 mulheres com idades entre 15 e 44 anos, sendo que 46,1% das clientes tinham $IMC \geq 25$.

NGUYEN *et al.* (2015) avaliou 10.331 mulheres entre 20 e 44 anos em relação ao uso de CHC e não encontrou relação entre a escolha contraceptiva a relação com o índice de massa corpórea (IMC). Um estudo incluindo 2.225 mulheres, das quais 85% não eram usuárias de CHC, procurou correlacionar mudanças que demonstram aumento na circunferência da cintura e tempo de uso e também não encontrou correlação (LEE *et al.*, 2013).

Uma revisão da Cochrane, cujo objetivo foi avaliar a possível associação entre o uso de CHC e alterações ponderais, concluiu que as evidências disponíveis eram insuficientes para determinar o efeito do CHC sobre o peso (GALLO *et al.*, 2014). Além disso, os tipos de vias de administração (oral, transdérmico ou vaginal) não afetou o IMC (PILTONEN *et al.*, 2012), bem como quando observado por tipo de progesterona (YILDIZHAN *et al.*, 2015).

Quanto ao uso de progestágeno exclusivo, HAMIDAH *et al.* (2021) em um estudo longitudinal com 385 mulheres que avaliou a influência do contraceptivo composto por acetato de medroxiprogesterona, não encontrou relação com a variação de peso ($p=0,174$) entre as participantes e nem com o tempo de uso do método ($p=0,467$).

BHUVA *et al.* (2016) realizou um estudo transversal com 987 mulheres entre 18 e 40 anos sexualmente ativas, sendo divididas em três grupos: um grupo de usuárias de anticoncepcionais de alta eficácia, reversíveis e de longa duração (LARC), representado pelo implante contraceptivo de etonogestrel e o dispositivo intra-uterino de levonogestrel; outro de usuárias de métodos hormonais que não fosse LARC e outro grupo sem utilização de método hormonal. Oitenta e três (8,4%) das mulheres usavam LARC, 490 (49,6%) usavam outro método hormonal e 414 (42,0%) não usavam método. Mulheres sobrepeso (OR 3,84, IC 95% 1,85-7,98) e mulheres obesas (OR 2,82, IC 95% 1,18-6,72) foram mais propensas a utilizar LARCs em comparação com mulheres de peso normal. O autor sugere que este achado estaria relacionado a importância da escolha do método contraceptivo das mulheres baseado no perfil de risco. Portanto, pode-se considerar que mulheres com sobrepeso ou obesas optam menos a utilização de CHC com receio do ganho de peso.

Assim, a maioria dos artigos relevantes relacionados a grandes amostras ou revisões de literatura sinalizou para não haver uma relação clara entre o uso de CHC e alterações do peso, IMC e circunferência abdominal (Tabela 01).

Tabela 01 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e a variação de peso corporal

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Barros et al., 2022	Estudo transversal. N=22.682 adolescentes.	Investigar a associação do uso de CHC e risco cardiovascular e síndrome metabólicas em adolescentes.	O uso de CHC não foi associado ao aumento da circunferência da cintura. (p=0,68).
Zareei et al. 2022.	Estudo transversal. N=5.489 mulheres entre 35 e 70 anos.	Investigar a relação de CHC e o desenvolvimento de síndrome metabólica.	Mulheres em uso de CHC tiveram maior circunferência abdominal. (p=0,03).
Hamidahet al., 2021	Estudo longitudinal. N=385 mulheres.	Avaliar o ganho de peso em uso de anticoncepcional contendo acetado de medroxiprogesterona.	Não houve relação entre o uso do contraceptivo trimestral e o ganho de peso (p=0,174) e nem em relação ao tempo de uso (p=0,467).
Manzooret al., 2019.	Estudo transversal. N=100 mulheres (sendo 50 usuárias e 50 no grupo controle).	Avaliar o impacto do uso de CHC no perfil metabólico, hormonal, inflamatório e de coagulação em mulheres com SOP.	Portadoras de SOP que estavam em uso de CHC apresentaram maior peso corporal (p=0,083) e IMC (p=0,041).
Fakhraddeen et al., 2016.	Estudo transversal. N=246 (123 usuárias e 123 controles).	Avaliar o risco de síndrome metabólica em usuárias de anticoncepcionais.	As usuárias de CHC eram significativamente mais obesas do que as não usuárias (p <0,001).
Santa et al., 2016.	Estudo longitudinal e randomizado. N=71 (20-40 anos).	Observar se o uso de CHC aumenta o risco cardiovascular em mulheres de Gana.	A comparação dos grupos estudados mostrou que as usuárias de CHC apresentaram IMC significativamente aumentado (p <0,001).
Bhuvaret al., 2016	Estudo transversal. N=987 (83 usavam LARC, 490 usuárias de CHC e 414 não usuárias).	Examinar o papel do peso e da percepção do peso no uso de CHC.	Mulheres obesas (OR 2,82, IC 95% 1,18-6,72) ou com sobrepeso (OR 3,84, IC 95% 1,85-7,98) foram mais propensas a usar LARC.
Cursino et al., 2016.	Estudo longitudinal prospectivo. N=56 mulheres (sendo 31 usuárias de progesterona e 25 usuárias de DIU de cobre).	Avaliar os parâmetros de resistência a insulina em usuárias saudáveis de acetado de medroxiprogesterona.	Usuárias de progestágeno de depósito apresentaram maior IMC (p=0,002) e maior circunferência abdominal (p=0,004).
Villas-Boas et al., 2016.	Estudo de coorte prospectivo. N=231 mulheres saudáveis e usuárias de implante contraceptivo.	Verificar alterações no perfil metabólico de usuárias de implantes contraceptivos de etonogestrel.	Houve uma tendência a aumento das variáveis de peso (63,3-66,1) e IMC (24-7-25,7). p=0,70.

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Giribelaet al., 2015	Estudo longitudinal. N=81 mulheres (49 usando CHC e 32 no grupo controle).	Avaliar o impacto de um CHC contendo 20 mcg EE/3mg de drospirenona na PA, sistema renina-angiotensina-aldosterona, resistência à insulina e perfil androgenico de mulheres jovens saudáveis.	Sem alterações significativas do IMC entre as usuárias de CHC. p=0,247.
Nguyen et al., 2015.	Estudo transversal. N=10.331 (sendo que 13,1% não eram usuárias de CHC).	A análise prévia desse estudo não identificou relação entre IMC e uso de CHC. O objetivo deste trabalho foi relação de dados do estudo prévio.	A ocorrência de obesidade não foi associada ao uso de CHC, mas foi associada a utilização de métodos altamente eficazes (DIU e implante contraceptivo) OR 1,82, IC 95% 1,02-3,25).
Kohn et al., 2015.	Estudo transversal. N=147.336 mulheres entre 15 e 44 anos.	Avaliar as diferenças no uso dos métodos contraceptivos por status de obesidade.	46,1% das usuárias de AHC tinham IMC \geq 25, sendo o IMC médio de 26,1 (DP=6,6). Metade das mulheres foram classificadas como portadoras de sobrepeso ou obesidade.
Yildizhanet al., 2015	Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado. N=106 mulheres usuárias de CHC, sendo 56 de drospirenona e 50 de clomardinona.	Comparar o efeito de dois CHC contendo clomardinona e drospirenona quanto aos efeitos metabólicos em pacientes com SOP.	Não houve diferenças entre os dois grupos em relação às variações do IMC em até 12 meses de uso. (p=0,55).
Kharbandaet al., 2014.	Estudo de coorte. N=1.422 adolescentes entre 14 e 17,9 anos (sendo 510 iniciando o uso de CHC e 912 sem o uso de CHC).	Descrever as mudanças na pressão PAS e PAD e IMC associado ao início e uso continuado de CHC em adolescentes saudáveis.	Houve um aumento do IMC de 0,04 (kg/m ²) entre as usuárias (p=0,09).
Asareet al., 2014.	Estudo transversal. N = 95 (47 usuárias de CHC, 19 de anticoncepcional injetável, 05 de implantes subdérmico e 24 controles).	Determinar o padrão dos perfis lipídicos e o risco de doenças cardiovasculares em usuários de CHC na comunidade de Ghanaiancommunity.	A associação entre o uso de CHC, por via oral e injetável, com o aumento do IMC foi significativamente diferente dos resultados do grupo controle (p = 0,003 e p = 0,008, respectivamente). Houve variação de aumento do peso relacionada ao tempo de uso de contraceptivo hormonal (p=0,001).

conclusão

REFERÊNCIA	TIPO DE	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
------------	---------	----------	---------------------

	ESTUDO		
Galloet <i>et al.</i>, 2014.	Revisão da literatura (Cochrane). (49 artigos atenderam aos critérios de inclusão).	Avaliar a potencial associação entre o uso de CHC e alterações de peso.	A evidência disponível foi insuficiente para determinar o efeito dos CHCs nas mudanças de peso. Nenhum efeito relevante foi observado.
Mohamad <i>et al.</i>, 2013.	Estudo transversal. N = 200 (100 usuárias e 100 controles).	Avaliar o efeito dos CHCs no perfil lipídico, pressão arterial e IMC em mulheres em idade reprodutiva.	Mulheres em uso de CHC apresentaram aumento do IMC (p = 0,0004).
Lee <i>et al.</i>, 2013.	Estudo transversal. N = 2.225 (301 usuárias e 1.924 controles).	Avaliar os efeitos dos CHCs nos fatores de risco cardiovascular de acordo com a duração do uso.	O uso prolongado de CHC não foi associado a circunferência abdominal anormal (p = 0,159).
Piltonenet <i>et al.</i>, 2012.	Estudo prospectivo e randomizado. N = 54 (18 uso oral, 18 uso adesivo e 18 uso vaginal).	Avaliar o efeito das vias de administração de CHC na secreção de androgênios, inflamação crônica, tolerância à glicose e perfil lipídico.	Os valores de IMC não se alteraram considerando as diferentes vias de administração (oral, transdérmica e vaginal) (p = 0,637).

Fonte: Elaborada pela autora.

2.2 CHC e alterações no metabolismo dos carboidratos

Os CHC têm sido associados ao agravamento da tolerância à glicose, particularmente em preparações contendo altas doses de EE, mesmo em usuárias não obesas (GIRIBELA *et al.*, 2015; CORTÉS *et al.*, 2014; SITRUK-WARE *et al.*, 2013; OLATUNJI *et al.* 2012; PILTONEN *et al.*, 2012)(Tabela 02).

MOSORIN *et al.* (2020) realizou um estudo de coorte longitudinal prospectivo de base populacional com 1879 mulheres, sendo 153 usuárias de CHC, 842 usuárias de progestágeno exclusivo e 884 não usuárias de contracepção hormonal.

O uso de CHC foi associado a pré-diabetes (OE 2,0; 95% IC 1,3-3,2) e diabetes (OR 3,3, IC 95% 1,1-9,7) em comparação com não usuárias de CHC. Após cinco anos de uso, o risco de pré-diabetes aumentou 2,2 vezes (IC 95% 1,3-3,7) e o risco de diabetes mellitus tipo 2 aumentou 4,5 vezes (IC 95% 1,5-3,5).

Um estudo prospectivo randomizado incluindo 54 mulheres em uso de contraceptivos hormonais por via oral, transdérmica e vaginal mostrou efeitos no metabolismo da glicose, porém, independente da via de administração (PILTONEN *et al.*, 2012). No entanto, além do pequeno tamanho da amostra, o estudo foi baseado em um tempo de observação de somente nove semanas, o que não foi suficiente para embasar a conclusão do estudo.

GIRIBELA *et al.* (2015) em um estudo longitudinal com 81 mulheres saudáveis, onde 49 mulheres fizeram uso de CHC contendo EE e drospirenona foi observado que não houve aumento da glicemia de jejum entre as usuárias ($p=0,374$), mas houve aumento da insulina ($p=0,018$) e do índice de HOMA-IR ($p=0,024$).

Acresce que há uma escassez na literatura de trabalhos que avaliem as repercussões no metabolismo da glicose e risco para desenvolvimento de resistência a insulina a longo prazo, mas dois grandes estudos transversais associaram o uso prévio de CHC ao risco de desenvolvimento de diabetes (ZARREI *et al.*, 2022; KIM *et al.* 2016).

ZARREI *et al.* (2022), em um estudo transversal com 5.849 mulheres entre 36 e 70 anos que haviam realizado previamente CHC para investigar a ocorrência de síndrome metabólica também percebeu uma relação de ocorrência de diabetes entre as usuárias de CHC ($p=0,01$).

KIM *et al.* (2016) em um estudo transversal com 6554 mulheres para avaliar a associação entre o uso anterior de CHC e o desenvolvimento de diabetes e resistência a insulina em mulheres na pós menopausa, evidenciou que a prevalência de diabetes foi significativamente maior entre as mulheres pós-menopausa que usaram CHC por pelo 06 meses. (OR 1,379, IC 95% 1,115-1,707).

Embora alguns estudos relacionem uma menor tendência a alteração no metabolismo da glicose em combinações contendo valerato de estradiol, o progestágeno associado também parece exercer influência (SITRUK-WARE *et al.*, 2013). Um estudo envolvendo preparados de EE e valerato de estradiol, utilizando-se a mesma composição de progestágeno, administrados durante nove semanas não mostrou diferenças significativas entre eles (HAVERINEN *et al.* 2021).

O progestágeno associado ao estrogênio estaria associado ao aumento da resistência à insulina, sendo a via de administração oral mais influente do que a via não oral (SITRUK-WARE *et al.*, 2013). O progestagênio, quando administrado isoladamente, não

parece interferir no metabolismo dos carboidratos (ODERICH *et al.*, 2012) ou até diminuir os níveis de insulina circulante (VILLAS-BOAS *et al.*, 2016).

Em virtude das diversas combinações hormonais presentes nos CHC, bem como a variedade de dosagens entre eles, torna-se difícil estabelecer nos trabalhos encontrados na literatura a influência hormonal isolada sobre o perfil metabólico de cada uma das combinações. SILVA-BERMUDEZ *et al.* (2020) em uma revisão sistemática em que avaliou 82 trabalhos para estimar os efeitos metabólicos dos diferentes progestágenos, concluiu que a ciproterona elevou discretamente a glicose plasmática e nenhum dos progestágenos afetou o índice de resistência à insulina.

Estudos que não relataram influência do uso de CHCs no metabolismo de carboidratos corresponderam a grandes revisões da literatura ou usaram amostras grandes e randomizadas (BARROS *et al.* 2022; SILVA-BERMUDEZ *et al.*, 2020; DOKRAS, 2016; LOPEZ *et al.*, 2014; JANTIEN *et al.* 2013; LEE *et al.* 2013; GOURDY *et al.*, 2012). Mas alguns estudos transversais com amostras menores também chegaram a mesma conclusão (MARALA *et al.* 2020; MANZOOR *et al.*, 2019; MELHADO-KIMURA *et al.* 2015; GUAZZELLI *et al.*, 2012).

BARROS *et al.* (2022) em um estudo transversal com 22.682 adolescentes que procurou avaliar a associação do uso de CHC e risco cardiovascular e de desenvolvimento de síndrome metabólicas em adolescentes, não encontrou relação com o aumento dos níveis de glicemia ($p=0,55$).

Um estudo transversal comparativo com 123 mulheres (25 usuárias e 98 controles) mostrou que não houve diferenças entre os grupos na glicemia de jejum (MARALA *et al.* 2020). Uma revisão conduzida pela Cochrane avaliou o efeito dos CHC no metabolismo de carboidratos e não mostrou diferenças importantes em diferentes combinações hormonais e vias de administração em mulheres sem diabetes (LOPEZ *et al.*, 2014). Outra revisão da Cochrane (JANTIEN *et al.*, 2013) que avaliou publicações relacionadas a influência do uso de CHC no metabolismo de carboidratos de pacientes diabéticas também não encontrou trabalhos suficientes para se estabelecer uma relação. Portanto, o número de estudos sobre o assunto foi considerado escasso para essas conclusões e, portanto, o uso de CHCs parece oferecer um impacto modesto no metabolismo de carboidratos (GOURDY *et al.*, 2012).

Destaca-se um estudo transversal comparativo com 246 mulheres mostrou um risco significativo de 45,5% de desenvolver diabetes em comparação com 4,9% entre não usuárias (FAKHRADDEEN *et al.*, 2016). Porém, o grupo de usuários de CHC também

apresentou maior prevalência de história familiar para diabetes, sugerindo que outros fatores de risco devem ser considerados na avaliação. O tempo de uso também não apresentou correlação com a influência na glicemia de jejum (LEE *et al.* 2013).

OLIVEIRA *et al.* (2019) realizou um estudo transversal em ratas utilizando-se 30 fêmeas em administração de CHC por 35 dias e 32 no grupo controle evidenciou glicemia ($p=0,68$) e tolerância a glicose normais ($p=0,44$) nos dois grupos e hiperinsulinemia ($P<0,01$) e menor relação pertídeo C/insulina plasmática ($p<0,003$), indicando depuração de insulina reduzida no grupo em que foi administrado o CHC.

CURSINO *et al.* (2016) em um estudo longitudinal e prospectivo de 56 mulheres para avaliar os parâmetros de resistência à insulina em usuárias saudáveis de acetado de medroxiprogesterona. Não houve diferenças na glicemia de jejum entre usuárias e não usuárias ($p=0,475$). A dosagem de insulina de jejum mostrou-se mais elevadas entre as usuárias ($p=0,051$), mas quando calculado o índice de resistência à insulina, (HOMA-IR) não foi evidenciado alteração entre os grupos ($p=0,112$). Assim, o cálculo da HOMA-IR representou uma ferramenta mais sensível para avaliar mudanças no metabolismo dos carboidratos, principalmente quando associados a outros parâmetros clínicos, como IMC e circunferência da cintura.

Portanto, a maioria dos artigos não encontrou relação entre o uso de CHC e influência no metabolismo dos carboidratos. Porém, a maioria destes artigos considerou a avaliação da glicemia de jejum (Tabela 02).

Tabela 02 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e o metabolismo de carboidratos.

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Barros <i>et al.</i> , 2022	Estudo transversal. N=22.682 adolescentes.	Investigar a associação do uso de CHC e risco cardiovascular e síndrome metabólicas em adolescentes.	O uso de CHC não foi associado a aumento dos níveis de glicemia ($p=0,55$).
Zareei <i>et al.</i> 2022.	Estudo transversal. N=5.489 entre 35 e 70 anos.	Investigar a relação de CHC e o desenvolvimento de síndrome metabólica.	Uma relação significativa entre o uso de CHC e a ocorrência de diabetes foi encontrada. ($p=0,01$).
Haverinen <i>et al.</i> 2021.	Ensaio clínico randomizado. N= 59 usuárias de CHC.	Comparar os efeitos em relação a tolerância de glicose de duas formulações de CHC.	Não houve diferenças significativa entre os grupos estudados. ($p=0,27$).
Marala <i>et al.</i> , 2020.	Estudo transversal. (N = 123 (25 usuárias e 98 controles).	Analisar o cortisol sanguíneo e outras variáveis bioquímicas em usuárias e não usuárias ativas de CHC.	Não houve diferenças na glicemia entre os grupos.

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Mosorinet <i>et al.</i>, 2020.	Estudo de coorte prospectivo de base populacional longitudinal. (N=1879 mulheres, sendo 153 usuárias de CHC, 842 usuárias de progestágeno exclusivo e 884 não usuárias de contracepção hormonal).	Avaliar a influência dos contraceptivos hormonais na tolerância a glicose.	O uso de CHC foi associado a pré-diabetes (OE 2,0; 95% IC 1,3-3,2) e diabetes (OR 3,3, IC 95% 1,1-9,7) em comparação com não usuárias de CHC.
Silva-Bermudez <i>et al.</i>, 2020	Revisão sistemática. 82 ensaios clínicos.	Estimar o efeito dos CHC com diferentes progestágenos nos parâmetros do metabolismo de lipídios e carboidratos.	A ciproterona reduziu ligeiramente a glicose plasmática. Nenhum dos progestágenos afetou o índice de resistência à insulina.
Manzooret <i>et al.</i>, 2019.	Estudo transversal. N=100 mulheres (sendo 50 usuárias e 50 no grupo controle).	Avaliar o impacto do uso de CHC no perfil metabólico, hormonal, inflamatório e de coagulação em mulheres com SOP.	Os níveis de glicemia de jejum (p=0,21) e TOTG (p=0,38) não variaram entre usuárias e não usuárias.
Oliveira <i>et al.</i>, 2019.	Estudo transversal. N=62 ratas (sendo 30 administradas CHC e 32 controles).	Avaliar os efeitos da administração contínua de CHC em ratas na tolerância a glicose.	As ratas apresentaram glicemia (p=0,68) e tolerância a glicose normais (p=0,44), mas foi evidenciado hiperinsulinemia (P<0,01) e menor relação pertídeo C/insulina plasmática (p<0,003), indicando depuração de insulina reduzida.
Cursino <i>et al.</i>, 2016.	Estudo longitudinal prospectivo. N=56 mulheres (sendo 31 usuárias de progesterona e 25 usuárias de DIU de cobre).	Avaliar os parâmetros de resistência a insulina em usuárias saudáveis de acetado de medroxiprogesterona.	Não houve diferenças na glicemia de jejum entre usuárias e não usuárias (p=0,475). A dosagem de insulina de jejum mostrou-se mais elevadas entre as usuárias (p=0,051), mas quando calculado o HOMA-IR, não foi evidenciado alteração entre os grupos (p=0,112).
Dokras, 2016.	Revisão da literatura.	Discutir o impacto do uso de CHCs em relação aos efeitos androgênicos, perfil metabólico e risco cardiovascular em pacientes com síndrome do ovário policístico (SOP).	O risco de DM2 não aumenta nas mulheres usuárias de CHC. Nenhuma mudança significativa no metabolismo de carboidratos foi observada com o uso de CHC em mulheres com SOP.
Fakhraddeen <i>et al.</i>, 2016.	Estudo transversal. N = 246 (123 usuárias e 123 controles).	Avaliar o risco de síndrome metabólica em usuárias de anticoncepcionais.	45,5% das usuárias de CHC estavam em alto ou muito alto risco de desenvolver diabetes em comparação com 4,9% entre as não usuárias (p <0,001).
Kim <i>et al.</i>, 2016	Estudo transversal. N=6.554 mulheres.	Avaliar a associação entre o uso anterior de CHC e o desenvolvimento de diabetes e resistência à insulina em mulheres na pós menopausa.	A prevalência de diabetes foi significativamente maior entre as mulheres pós-menopausa que usaram CHC por pelo 06 meses. (OR 1,379, IC 95% 1,115-1,707).
Villas-Boas <i>et al.</i>, 2016.	Estudo de coorte prospectivo. N=231 mulheres saudáveis e usuárias de implante contraceptivo.	Verificar alterações no perfil metabólico de usuárias de implantes contraceptivos de etonogestrel.	Houve redução dos níveis de insulina entre as usuárias. (9,65 vs. 8,4 mU/dL, p=0,03).

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Giribelaet al., 2015	Estudo longitudinal. N=81 mulheres (49 usando CHC e 32 no grupo controle).	Avaliar o impacto de um CHC contendo 20 mcg EE/3mg de drospirenona na PA, sistema renina-angiotensina-aldosterona, resistência à insulina e perfil androgênico de mulheres jovens saudáveis.	Não houve aumento da glicemia de jejum entre as usuárias (p=0,374), mas houve aumento da insulina (p=0,018) e do índice de HOMA-IR (p=0,024).
Melhado-Kimura et al., 2015	Estudo transversal. N=47 mulheres entre 18 e 40 anos de idade.	Avaliar a prevalência de resistência à insulina e fatores associados entre usuárias de CHC utilizando-se um clamp de glicemia.	Não foi associado a presença de resistência insulina entre usuárias de CHC. (p=0,7).
Cortés et al., 2014.	Revisão sistemática da literatura.	Discutir os principais efeitos dos CHCs na regulação glicêmica.	Os anticoncepcionais hormonais exercem alguma influência nos mecanismos que modulam a glicemia.
Lopez et al., 2014.	Revisão Cochrane. (31 artigos atenderam aos critérios de inclusão).	Avaliar o efeito dos CHCs no metabolismo dos carboidratos em mulheres saudáveis e o risco de diabetes devido ao excesso de peso.	Não há grandes diferenças no metabolismo de carboidratos em mulheres sem diabetes usando diferentes CHCs. Poucos estudos, o que dificulta uma conclusão baseada em evidências fortes.
De Leo et al. 2013.	Estudo longitudinal. N=20 mulheres portadoras de SOP e resistência à insulina.	Avaliar o efeito de um tratamento de 03 meses com CHC contendo valerato de estradiol e dienogeste sobre o metabolismo dos carboidratos em pacientes com SOP.	Os valores médios da insulina entre usuárias de CHC contendo valerato de estradiol foi reduzido em 54,6% (p<0,001). Os níveis médios de glicemia de jejum permaneceram estáveis (p=0,895).
Jantienet al., 2013	Revisão da literatura (Cochrane). (04 ensaios clínicos randomizados)	Investigar se os contraceptivos contendo somente progesterona e CHC diferem em termos de eficácia e influência no metabolismo dos carboidratos e lipídios em mulheres com diabetes mellitus.	A revisão sistemática forneceu dados insuficientes para avaliar influência do uso de CHC no metabolismo dos carboidratos em pacientes portadoras de diabetes.
Lee et al., 2013.	Estudo transversal. N = 2.225 (301 usuárias e 1.924 controles).	Avaliar os efeitos dos CHCs nos fatores de risco cardiovascular de acordo com a duração do uso.	O uso de CHC e a duração do uso não foram associados a alterações na glicemia de jejum (p = 0,505).
Sitruk-Ware et al., 2013.	Revisão narrativa da literatura.	Discutir os efeitos dos contraceptivos hormonais na modificação de marcadores, como lipoproteínas, resposta à insulina e fatores de coagulação associados a doenças cardiovasculares.	Os progestágenos estão relacionados ao aumento da resistência à insulina. As progestinas anti-androgênicas têm efeito mínimo no metabolismo dos carboidratos. A via de administração não oral não parece ter o mesmo efeito que a administração oral, os resultados foram piores no grupo de uso oral.
Gourdy et al., 2012.	Guia elaborado por especialistas da Sociedade Francesa de Endocrinologia.	Discutir o uso de CHCs em mulheres com fatores de risco vascular ou metabólico com base nas diretrizes internacionais publicadas pela OMS (2009), adaptadas ao contexto dos Estados Unidos.	A revisão concluiu que, após o início da administração de CHC, não há aumento da glicemia de jejum ou há apenas um ligeiro aumento dependendo do estudo. A maioria dos estudos não mostrou alterações na glicemia de jejum.

conclusão

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Guazzelli et al., 2012.	Estudo de coorte prospectiva. N=75 mulheres.	Avaliar as mudanças nos níveis de glicose plasmática em jejum e na concentração de insulina em mulheres em uso de anel vaginal contraceptivo.	Não houve mudanças nos níveis médios de glicemia de jejum (79,3 e 78,9 mg/dL) e insulina(9,6 e 10,1 mg/dL) no início e após 12 meses.
Oderichet al., 2012.	Estudo prospectivo e controlado, não randomizado. N=40 mulheres saudáveis.	Investigar a influência de um implante liberador de etonogestrel e de um dispositivo intrauterino de cobre no metabolismo dos carboidratos.	O metabolismo dos carboidratos não foi afetado pelo implante de levonogestrel na linha de base de 06 e 12 meses. Glicemia de jejum: 85,9±5,13; 87,05±5,36; 88,19±5,05; Insulina: 7,77±2,42; 10,64±9,4; 8,82±3,73; TOTG: 94,8±25,28; 96,5±19,67; 99,47±2,46; HbA1c: 5,27±0,34; 5,55±0,39; 5,7±0,37.
Olatunjiet al., 2012.	Um estudo experimental em animais. (N = 50 animais divididos em cinco grupos).	Avaliar a tolerância à glicose e o perfil lipídico associado ao uso de CHC em ratas e se essas manifestações estavam relacionadas à dose de estrogênio ou progesterona.	Quando comparados aos controles, os animais que usaram a combinação de EE e norgestrel pioraram a tolerância à glicose (p <0,05). Os efeitos na tolerância à glicose foram dependentes da dose.
Piltonenet al., 2012.	Estudo prospectivo e randomizado. N = 54 (18 uso oral, 18 uso adesivo e 18 uso vaginal).	Avaliar o efeito das vias de administração de CHC na secreção de androgênios, inflamação crônica, tolerância à glicose e perfil lipídico.	Os CHCs têm efeitos desfavoráveis no metabolismo da glicose, independente da via de administração (p <0,008).

Fonte: Elaborada pela autora.

2.3 CHC e alterações do HDL

O uso de CHC foi associado à piora dos níveis de HDL em algumas publicações (SUFA *et al.*, 2019; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; SANTA *et al.*, 2016; VILLAS-BOAS *et al.*, 2016 LEE *et al.*, 2013; OLATUNJI *et al.*, 2012). Sendo a maioria dos estudos de desenho transversal (SUFA *et al.*, 2019; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2013; OLATUNJI *et al.*, 2012).

LEE *et al.* (2013) em um estudo transversal com 2.225 mulheres, sendo 301 usuárias de CHC e 1.924 controles associou a piora dos níveis de HDL ao uso de CHC. Outro estudo transversal com 246 mulheres (sendo 123 usuárias de CHC e 123 controles) encontrou uma prevalência de mulheres com HDL < 40 mg/dl de 47,2% entre as usuárias e 8,1% entre as não usuárias ($p < 0,001$) (FAKHRADDEEN *et al.*, 2016).

VILLAS-BOAS *et al.* (2016) em um estudo de coorte prospectivo sobre os efeitos metabólicos em usuárias de implantes de etonogestrel, mostrou uma redução dos níveis de HDL entre as usuárias (51 vs. 46 mg/dl, $p = 0,009$).

Um estudo experimental em animais que procurou avaliar a tolerância à glicose e o perfil lipídico associado ao uso de CHC em ratas e se essas manifestações estavam relacionadas à dose de estrogênio ou progesterona, observou que os animais submetidos ao uso da combinação de EE e norgestrel apresentaram níveis de HDL piorados em relação aos controles. O uso de CHC, mas não o uso de progestagênio isolado, resultou na diminuição dos níveis de HDL. Os efeitos do HDL foram dependentes da dose ($p < 0,05$) (OLATUNJI *et al.*, 2012).

Em uma revisão sistemática que considerou a avaliação dos diferentes tipos de progestágenos associado ao CHC, evidenciou que a maioria das progesteronas está associada ao aumento do HDL, com maior efeito observado para a clomadinona (+9,6mg/dl, $p < 0,001$) e drospironona (+7,4mg/dl, $p < 0,001$). Enquanto que o levonogestrel diminuiu o HDL em 4,4mg/dl ($p < 0,001$) (SILVA-BERMUDEZ *et al.*, 2020). Em outra publicação em que foi comparado dois tipos de progesterona, clomadinona e drospironona, as usuárias de CHC contendo clomadinona tiveram níveis de HDL mais elevados, mas ainda assim os dois grupos tiveram níveis normais (YILDIZHAN *et al.* 2015).

KIM *et al.* (2012) em um estudo transversal com 1541 mulheres entre 35 e 55 anos para avaliar os efeitos das pílulas contraceptivas no perfil lipídico, evidenciou que a

duração de uso de CHC foi associado a níveis mais elevados de HDL (OR 0,36, IC 95% 0,24-0,52).

Um estudo prospectivo e randomizado que comparou usuárias de CHC via oral, vaginal e transdérmica também observou aumento dos níveis de HDL independente da via de administração, sendo dose-dependente do estrogênio e não relacionado ao uso de progestagênio exclusivo (PILTONEN *et al.*, 2012) CAUCI *et al.*, 2017 utilizando-se CHC em atletas também observou aumento significativo de HDL entre as usuárias ($p=0,018$).

Não obstante, em outras publicações não foi evidenciado efeito significativo sobre os níveis de HDL (Tabela 03). (BARROS *et al.*, 2022; ZARREI *et al.*, 2022; MOMENI *et al.* 2021; SURATI *et al.*, 2021; KHATUN *et al.*, 2019; GIRIBELA *et al.*, 2015; MES-KROWINKEL *et al.*, 2014; JANTIEN *et al.*, 2013; MOHAMAD *et al.*, 2013; SITRUK-WARE *et al.*, 2013; GOURDY *et al.*, 2012).

BARROS *et al.* (2022) em um estudo transversal com 22.682 adolescentes não encontrou relação entre o uso de CHC e alterações do HDL ($p=0,49$). Outro grande transversal com 5.489 mulheres entre 35 e 70 anos que já havia realizado uso prévio de CHC, relacionou o uso a piora de todos os parâmetros de colesterol, exceto o HDL (ZAREEI *et al.*, 2022).

Um estudo transversal para avaliar a relação entre a longa duração do uso de CHC e os perfis de lipídios séricos, os níveis de colesterol total e triglicérides evidenciou que os parâmetros não variaram significativamente com a longa duração (mais de 5 anos) de uso de pílulas anticoncepcionais orais (KHATUN *et al.*, 2019).

Em pacientes com SOP, os níveis de HDL não diferiram entre usuárias e não usuárias de CHCs em um estudo de coorte retrospectivo com 1.297 mulheres com SOP que nunca tinham realizado uso prévio de CHC (MES-KROWINKEL *et al.*, 2014).

Algumas revisões de literatura (JANTIEN *et al.*, 2013; SITRUK-WARE *et al.*, 2013; GOURDY *et al.*, 2012) que se dispuseram a avaliar a associação de alterações do metabolismo lipídico em usuárias de CHC, foram pouco conclusivas em relação a influência nas alterações do HDL. Sendo o componente estrogênico associado a um impacto mínimo (SITRUK-WARE *et al.*, 2013), mesmo em mulheres diabéticas (JANTIEN *et al.*, 2013) e o progestagênio isolado não estaria associado a alterações no perfil lipídico (GOURDY *et al.*, 2012).

Portanto, os artigos que relacionaram o uso de CHC a alterações no HDL foram heterogêneos entre demonstrar aumento ou diminuição, reforçando a importância de se

realizar maiores estudos considerando a dosagem de EE e tipo de progestágeno associado ao CHC (Tabela 03).

Tabela 03 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e as alterações do HDL

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Barros <i>et al.</i>, 2022	Estudo transversal. N=22.682 adolescentes.	Investigar a associação do uso de CHC e risco cardiovascular e síndrome metabólicas em adolescentes.	O uso de CHC não foi associado a variação do HDL (p=0,49).
Zareei <i>et al.</i>, 2022.	Estudo transversal. N=5.489 entre 35 e 70 anos.	Investigar a relação de CHC e o desenvolvimento de síndrome metabólica.	O uso de CHC não foi associado a alterações do HDL (p=0,785).
Suratiet <i>al.</i>, 2021.	Estudo descritivo com desenho observacional. (N=73 mulheres em uso de contraceptivo injetável trimestral).	Observar alterações no metabolismo do colesterol entre mulheres usuárias de contraceptivos injetável trimestral.	63% das mulheres apresentaram níveis de HDL normais e 37% anormais.
Maralaet <i>al.</i>, 2020.⁽²⁴⁾	Estudo transversal. (N = 123 (25 usuárias e 98 controles).	Analisar o cortisol sanguíneo e outras variáveis bioquímicas em usuárias e não usuárias ativas de CHC.	As usuárias de CHC apresentaram aumento significativo de HDL em relação as não usuárias (p <0,040). Mas nos dois grupos os níveis estavam dentro da normalidade.
Momeniet <i>al.</i>, 2020.	Estudo de coorte. N=100 mulheres entre 20 e 35 anos.	Determinar os impactos das CHC de baixa dosagem nos níveis plasmáticos de óxido nítrico, homocisteína e perfil lipídico em mulheres expostas.	Para o HDL 56,46±8,42 entre as usuárias e 56,18±8,91 entre as não usuárias. P=0,87.
Silva-Bermudez <i>et al.</i>, 2020	Revisão sistemática. 82 ensaios clínicos.	Estimar o efeito dos CHC com diferentes progestágenos nos parâmetros do metabolismo de lipídios e carboidratos.	A maioria dos progestágenos aumentou o HDL, com o maior efeito observado para a clomardinona(+9,6mg/dl, p<0,001) e drospirenona (+7,4mg/dl, p<0,001). Enquanto que o levonogestrel diminuiu o HDL em 4,4mg;dl (p<0,001).
Khatunet <i>al.</i>, 2019.	Estudo transversal. N = 40 (20 usando CHC por até 5 anos e 20 usando CHC por mais de 5 anos).	Avaliar a relação entre o uso prolongado de CHC e o perfil lipídico sérico.	O nível de HDL não varia significativamente com o uso de CHC de longa duração (mais de 5 anos). (p = 0,5)
Sufaet <i>al.</i>, 2019.	Estudo transversal. N = 365 (usuárias CHC).	Determinar a prevalência de dislipidemia e seus fatores predisponentes em mulheres que usam CHCs.	As usuárias de CHC apresentam alto índice de dislipidemia (34,8%). O desvio padrão do nível médio de HDL 45,21 ± 7,7.
Guedes <i>et al.</i>, 2018	Estudo transversal. N=154 mulheres.	Analisar a associação entre o uso de diferentes tipos de CHC orais com o perfil lipídico e níveis séricos de PCRus e D-dímero plasmático.	As usuárias de CHC apresentaram maior HDL em relação a não usuárias de CHC. (p<0,001).
Cauciet <i>al.</i>, 2017	Estudo transversal. N=205 mulheres (sendo 53 usuárias de CHC e 152 não usuárias).	Avaliar o impacto do uso de CHC em atletas quanto a PCR, haptoglobina, triglicérides e colesterol.	O uso de CHC em mulheres atletas esteve associado a aumento do HDL (p=0,018).

Fakhraddeen et al., 2016.	Estudo transversal. N = 246 (123 usuárias e 123 controles).	Avaliar o risco de síndrome metabólica em usuárias de anticoncepcionais.	As usuárias de CHC apresentaram níveis de HDL mais baixos do que os não usuárias (p <0,001).
----------------------------------	--	--	--

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Villas-Boas et al., 2016.	Estudo de coorte prospectivo. N=231 mulheres saudáveis e usuárias de implante contraceptivo.	Verificar alterações no perfil metabólico de usuárias de implantes contraceptivos de etonogestrel.	Houve redução dos níveis de HDL (51 vs. 46 mg/dl, p=0,009) entre as usuárias.
Santa et al., 2016.	Estudo longitudinal e randomizado. N = 71 (20-40 anos).	Observar se o uso de CHC aumenta o risco cardiovascular em mulheres de Gana.	A comparação dos grupos estudados mostrou que as usuárias de CHC apresentaram alteração significativa do HDL (p = 0,09).
Giribela et al., 2015	Estudo longitudinal. N=81 mulheres (49 usando CHC e 32 no grupo controle).	Avaliar o impacto de um CHC contendo 20 mcg EE/3mg de drospironona na PA, sistema renina-angiotensina-aldosterona, resistência à insulina e perfil androgênico de mulheres jovens saudáveis.	Houve um aumento significativo níveis de colesterol total (de 169 ± 4,7 a 180 ± 4,7; p=0,038), elevação não significativa dos níveis de HDL (de 55 ± 2,1 para 60,2 ± 2,3; p=0,087) e sem alterações significativas nos níveis de LDL.
Yildizhan et al., 2015	Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado. N=106 mulheres usuárias de CHC, sendo 56 de drospironona e 50 de clomadinona.	Comparar o efeito de dois CHC contendo clomadinona e drospironona quanto aos efeitos metabólicos em pacientes com SOP.	O aumento dos níveis de colesterol total foi estatisticamente significante maior 6,12 e 24 meses nas usuárias de clomadinona quando comparadas a drospironona. O HDL foi maior no grupo usuário de clomadinona. (p=0,025), mas os níveis estavam normais nos dois grupos.
Mes-Krowinkel et al., 2014.	Estudo de coorte retrospectivo. N = 1.297. Todos as pacientes tinham SOP e nunca tinham feito uso de CHC.	Avaliar a influência do CHC nos parâmetros antropométricos, endócrinos e metabólicos em pacientes com SOP.	O perfil lipídico, incluindo HDL, não diferiu entre usuárias e não usuárias (p <0,05).
Jantien et al., 2013	Revisão da literatura (Cochrane). (04 ensaios clínicos randomizados)	Investigar se os contraceptivos contendo somente progesterona e CHC diferem em termos de eficácia e influência no metabolismo dos carboidratos e lipídios em mulheres com diabetes mellitus.	A revisão sistemática forneceu dados insuficientes para avaliar influência do uso de CHC no metabolismo dos lipídeos em pacientes portadoras de diabetes.
Lee et al., 2013.	Estudo transversal. N = 2.225 (301 usuárias e 1.924 controles).	Avaliar os efeitos dos CHCs nos fatores de risco cardiovascular de acordo com a duração do uso.	O uso de CHC foi associado à piora dos níveis de HDL (p = 0,038).
Mohamad et al., 2013.	Estudo transversal. N = 200 (100 usuárias e 100 controles).	Avaliar o efeito dos CHCs no perfil lipídico, pressão arterial e IMC em mulheres em idade reprodutiva.	O colesterol total (p = 0,0001), o LDL-C (p = 0,002) aumentaram entre as usuárias. Alterações do HDL não foram significativas (p = 0,833).
Sitruk-Ware et al., 2013.	Revisão da literatura.	Discutir os efeitos dos contraceptivos hormonais na modificação de marcadores, como lipoproteínas, resposta à insulina e fatores de	O componente estrogênico foi correlacionado a uma influência mínima no perfil lipídico.

		coagulação associados a doenças cardiovasculares.	
--	--	---	--

conclusão

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Piltonenet <i>et al.</i>, 2012.	Estudo prospectivo e randomizado. N = 54 (18 uso oral, 18 uso adesivo e 18 uso vaginal).	Avaliar o efeito das vias de administração de CHC na secreção de androgênios, inflamação crônica, tolerância à glicose e perfil lipídico.	Os níveis de HDL foram aumentados em todas as vias de administração (oral, transdérmica e vaginal) em relação aos controles (p = 0,037, p <0,001, p = 0,002)
Gourdyet <i>et al.</i>, 2012.	Guia elaborado por especialistas da Sociedade Francesa de Endocrinologia.	Discutir o uso de métodos anticoncepcionais hormonais em mulheres com fatores de risco vascular ou metabólico com base nas diretrizes internacionais publicadas pela OMS (2009), adaptadas ao contexto dos Estados Unidos.	A revisão conclui que a contracepção hormonal tem apenas um impacto modesto no metabolismo lipídico. Os dados disponíveis sugerem que não há risco excessivo no uso de anticoncepcionais à base de progestagênio.
Kim <i>et al.</i>, 2012.	Estudo transversal. N= 1.541 participantes entre 35 e 55 anos	Avaliar o efeito sobre o metabolismo dos lipídios entre usuárias de anticoncepcionais.	A duração de uso de CHC foi associado a níveis mais elevados de HDL (OR 0,36, IC 95% 0,24-0,52).
Olatunji <i>et al.</i>, 2012.	Um estudo experimental em animais. (N = 50 animais divididos em cinco grupos).	Avaliar a tolerância à glicose e o perfil lipídico associado ao uso de CHC em ratas e se essas manifestações estavam relacionadas à dose de estrogênio ou progesterona.	Animais submetidos ao uso da combinação de EE e norgestrel apresentaram níveis de HDL piorados em relação aos controles. O uso de CHC, mas não o uso de progestagênio sozinho, resultou na diminuição dos níveis de HDL. Os efeitos do HDL foram dependentes da dose (p <0,05).

Fonte: Elaborada pela autora.

2.4 CHC e alterações dos triglicerídeos

O uso de CHC pode estar associado ao aumento dos níveis de TG em várias publicações (BARROS *et al.*, 2022; ZAREEI *et al.*, 2022; MARALA *et al.* 2020; MOMENI *et al.*, 2020; SILVA-BERMUDEZ *et al.*, 2020; SUFA *et al.*, 2019; GUEDES *et al.*, 2028; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; SANTA *et al.*, 2016; GIRIBELA *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2013; MOHAMAD *et al.*, 2013; PILTONEN *et al.* 2012; OLATUNJI *et al.*, 2012). A maioria dos estudos foi de desenho transversal, com significância estatística e mostraram relações entre o uso de CHC e o aumento dos níveis de triglicerídeos (Tabela 04).

Alguns estudos de desenho transversal e utilizando-se grandes amostras, se propuseram a investigar a ocorrência de síndrome metabólica entre usuárias de CHC

(BARROS *et al.*, 2022; ZAREEI *et al.*, 2022; LEE *et al.*, 2013). BARROS *et al.* 2022 estudando 22.682 adolescentes associou o uso de CHC a elevação dos níveis de TG ($p < 0,0001$). Da mesma forma, ZARREI *et al.*, 2022 estudando 5.489 mulheres entre 35 e 70 anos que haviam feito uso prévio de CHC, percebeu uma maior predisposição a elevação dos TG entre as usuárias ($p = 0,058$).

LEE *et al.* (2013) estudando 2.225 mulheres associou a elevação dos TG ao maior tempo de uso de CHC. O mesmo resultado foi encontrado em um estudo prospectivo e randomizado com 54 mulheres em uso de CHC em diferentes vias de administração, observou elevação dos TG em todos os grupos e associado ao maior tempo de uso da medicação (PILTONEN *et al.* 2012).

FAKHRADDEEN *et al.* (2016) em um estudo transversal com 246 mulheres, sendo 123 usuárias de CHC e 123 no grupo controle para avaliar o risco de síndrome metabólica associado ao uso de CHC, encontrou entre as usuárias 75,6% com $TG \geq 150$ mg/dl enquanto que no grupo das não usuárias 14,6% apresentava alteração dos TG.

O progestágeno associado a combinação do CHC pode ter influência no perfil dos triglicerídeos. SILVA-BERMUDEZ *et al.*, 2020 em uma revisão sistemática, encontrou que todos os progestágenos, exceto o dienogeste, aumentaram os triglicerídeos plasmáticos, variando de 12,1 mg/dl para o levonogestrel ($p < 0,001$) a 35,1 mg/dl para a clomardinona ($p < 0,001$). Em outra publicação em que comparou dois CHC, utilizando-se como progesterona a drospirenona ou a clomardinona, não observou alteração dos níveis de triglicerídeos ($p = 0,627$) (YILDIZHAN *et al.* 2015).

Algumas publicações não associaram o uso de CHC a alterações dos TG (SURATI *et al.*, 2021; KHATUN *et al.* 2019; MANZOOR *et al.*, 2019; YILDIZHAN *et al.*, 2015; MES-KROWINKEL *et al.*, 2014), sendo que a maioria utilizava amostras pequenas (SURATI *et al.*, 2021; KHATUN *et al.* 2019; MANZOOR *et al.*, 2019; YILDIZHAN *et al.*, 2015) ou estudavam grupos específicos de mulheres portadoras de síndrome de ovários policísticos (MANZOOR *et al.*, 2019; YILDIZHAN *et al.*, 2015; MES-KROWINKEL *et al.*, 2014).

MANZOOR *et al.* (2019) realizou um estudo transversal com 100 mulheres, sendo 50 usuárias de CHC e 50 no grupo controle com o objetivo de perfil metabólico, hormonal e inflamatório e de coagulação entre portadoras de SOP, não encontrou alterações significativas em relação aos triglicerídeos nos dois grupos ($p = 0,48$).

Um estudo de coorte transversal e retrospectivo incluindo 1.297 mulheres jovens com síndrome dos ovários policísticos (SOP) que nunca tomaram CHC mostrou que os níveis

de triglicerídeos não diferiram entre os grupos controle e experimental, incluindo o uso de curto prazo (menos de um ano) e uso de longo prazo (mais de 10 anos) (MES-KROWINKEL *et al.*, 2014).

VILLAS-BOAS, *et al.* (2016) em um estudo de coorte prospectivo com 231 mulheres usuárias de implante contraceptivo de etonogestrel percebeu, no entanto, uma tendência a redução dos níveis de triglicerídeos entre as usuárias do contraceptivo subdérmico (79 mg/dL (57,7-115,2) vs. 73 mg/dL (63-95). $p=0,70$.

A maioria dos estudos relacionou o uso de CHC a alterações dos triglicerídeos, sendo inclusive muitos estudos relevantes e com grandes amostras (Tabela 04). Portanto, é uma influência importante a ser considerada principalmente em mulheres de alto risco cardiovascular.

Tabela 04 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e as alterações dos triglicerídeos.

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Barros <i>et al.</i> , 2022	Estudo transversal. N=22.682 adolescentes.	Investigar a associação do uso de CHC e risco cardiovascular e síndrome metabólicas em adolescentes.	O uso de CHC foi associado elevação dos triglicerídeos ($p<0,0001$).
Zareei <i>et al.</i> 2022.	Estudo transversal. N=5.489 entre 35 e 70 anos.	Investigar a relação de CHC e o desenvolvimento de síndrome metabólica.	O uso de CHC foi associado a piora dos níveis de triglicerídeos. $P=0,058$.
Suratiet <i>et al.</i> , 2021.	Estudo descritivo com desenho observacional. (N=73 mulheres em uso de contraceptivo injetável trimestral).	Observar alterações no metabolismo do colesterol entre mulheres usuárias de contraceptivos injetável trimestral.	66% das mulheres apresentaram níveis de triglicerídeos normais e 34% anormal.
Maralaet <i>et al.</i> , 2020.	Estudo transversal. (N = 123 (25 usuárias e 98 controles).	Analisar o cortisol sanguíneo e outras variáveis bioquímicas em usuárias e não usuárias ativas de CHC.	As usuárias de CHC apresentaram aumento significativo de triglicérides em relação as não usuárias ($p <0,001$).
Momeniet <i>et al.</i> , 2020.	Estudo de coorte. N=100 mulheres entre 20 e 35 anos.	Determinar os impactos das CHC de baixa dosagem nos níveis plasmáticos de óxido nítrico, homocisteína e perfil lipídico em mulheres expostas.	Houve impactos significativos em relação aos níveis de colesterol ($p<0,05$). Para os triglicerídeos 129,82±47,92 entre as usuárias e 93,60±44,01 entre as não usuárias.
Silva-Bermudez <i>et al.</i> , 2020	Revisão sistemática.	Estimar o efeito dos CHC com diferentes	Todos os progestágenos (exceto o dienogeste aumentaram os triglicerídeos plasmáticos.

	82 ensaios clínicos.	progestágenos nos parâmetros do metabolismo de lipídios e carboidratos.	
Khatunet <i>et al.</i>, 2019.	Estudo transversal. N = 40	Avaliar a relação entre o uso prolongado de CHC e o perfil lipídico sérico.	O nível de triglicérides não varia significativamente com o uso de pílulas anticoncepcionais orais de longa duração (mais de 5 anos) ($p = 0,1$).

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Manzooret <i>et al.</i>, 2019.	Estudo transversal. N=100 mulheres (sendo 50 usuárias e 50 no grupo controle).	Avaliar o impacto do uso de CHC no perfil metabólico, hormonal, inflamatório e de coagulação em mulheres com SOP.	O nível de triglicérides não apresentou alteração significante entre usuárias de CHC e não usuárias ($p=0,48$).
Sufaet <i>et al.</i>, 2019.	Estudo transversal. N = 365 (usuárias CHC).	Determinar a prevalência de dislipidemia e seus fatores predisponentes em mulheres que usam CHCs.	As usuárias de CHC apresentam alto índice de dislipidemia (34,8%). O desvio padrão do nível médio de triglicérides $108 \pm 3,45$.
Guedes <i>et al.</i>, 2018	Estudo transversal. N=154 mulheres.	Analisar a associação entre o uso de diferentes tipos de CHC orais com o perfil lipídico e níveis séricos de PCRus e D-dímero plasmático.	As usuárias de CHC apresentaram maior nível de triglicérides em relação a não usuárias de CHC. ($p<0,001$).
Cauciet <i>et al.</i>, 2017	Estudo transversal. N=205 mulheres (sendo 53 usuárias de CHC e 152 não usuárias).	Avaliar o impacto do uso de CHC em atletas quanto a PCR, haptoglobina, triglicérides e colesterol.	O uso de CHC em atletas esteve associado a elevação significativa dos níveis de TG ($p<0,001$).
Fakhraddeen <i>et al.</i>, 2016.	Estudo transversal. N = 246 (123 usuárias e 123 controles).	Avaliar o risco de síndrome metabólica em usuárias de anticoncepcionais.	O uso de CHC foi associado ao aumento dos TG ($p<0,001$).
Villas-Boas <i>et al.</i>, 2016.	Estudo de coorte prospectivo. N=231 mulheres saudáveis e usuárias de implante contraceptivo.	Verificar alterações no perfil metabólico de usuárias de implantes contraceptivos de etonogestrel.	Houve uma tendência de redução dos níveis de triglicérides entre as usuárias de implantes de etonogestrel (79 mg/dL (57,7-115,2) vs. 73 mg/dL (63-95). $p=0,70$.
Santa <i>et al.</i>, 2016.	Estudo longitudinal e randomizado. N = 71 (20-40 anos).	Observar se o uso de CHC aumenta o risco cardiovascular em mulheres de Gana.	A comparação dos grupos estudados mostrou que as usuárias de CHC tinham triglicérides significativamente aumentados ($p < 0,001$).
Giribelaet <i>et al.</i>, 2015	Estudo longitudinal. N=81 mulheres (49 usando CHC e 32 no grupo	Avaliar o impacto de um CHC contendo 20 mcg EE/3mg de drospirenona na PA, resistência à insulina	Os níveis de triglicérides aumentaram significativamente entre as usuárias (de $96 \pm 5,7$ para $133 \pm 7,7$; $p=0,0001$).

	controle).	e perfil androgenico de mulheres jovens.	
Yildizhanet al., 2015	Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado. N=106 mulheres usuárias de CHC, sendo 56 de drospirenona e 50 de clomadinona.	Comparar o efeito de dois CHC contendo clomadinona e drospirenona quanto aos efeitos metabólicos em pacientes com SOP.	Não houve diferença entre os níveis de triglicérides em usuárias de CHC contendo drospirenona ou clomadinona. p=0,627.

conclusão

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Mes-Krowinkelet al., 2014.	Estudo de coorte, transversal e retrospectivo. N = 1.297. Todos as pacientes tinham SOP e nunca fizeram uso de CHC.	Avaliar a influência do CHC nos parâmetros antropométricos, endócrinos e metabólicos em pacientes com SOP.	Os níveis de triglicérides não diferiram entre não usuárias de CHC e aquelas que o usaram por curto (menos de um ano) ou longo prazo (mais de 10 anos).
Lee et al., 2013.	Estudo transversal. N = 2.225 (301 usuárias e 1.924 controles).	Avaliar os efeitos dos CHCs nos fatores de risco cardiovascular de acordo com a duração do uso.	Os níveis de TG aumentados estiveram associados ao tempo de uso de CHC (p=0,05).
Mohamad et al., 2013.	Estudo transversal. N = 200 (100 usuárias e 100 controles).	Avaliar o efeito dos CHCs no perfil lipídico, pressão arterial e IMC em mulheres em idade reprodutiva.	As usuárias de CHC apresentaram aumento significativo de triglicérides em relação as não usuárias (p = 0,0001).
Kim et al., 2012.	Estudo transversal. N= 1.541 participantes entre 35 e 55 anos	Avaliar o efeito sobre o metabolismo dos lipídios entre usuárias de anticoncepcionais.	O uso de CHC não foi associado a alteração dos TG (p=0,896).
Piltonenet al., 2012.	Estudo prospectivo e randomizado. N = 54 (18 uso oral, 18 uso adesivo e 18 uso vaginal).	Avaliar o efeito das vias de administração de CHC na secreção de androgênios, inflamação crônica, tolerância à glicose e perfil lipídico.	Os níveis de triglicérides aumentaram significativamente em todos os grupos ao longo do tempo. (p<0,001).
Olatunji et al., 2012.	Um estudo experimental em animais. (N = 50 animais divididos em cinco grupos).	Avaliar a tolerância à glicose e o perfil lipídico associado ao uso de CHC em ratas e se essas manifestações estavam relacionadas à dose de estrogênio ou progesterona.	Ambos os grupos, um usando EE e norgestrel e um usando EE e levonogestrel tiveram níveis de triglicérides mais elevados do que aqueles no grupo controle. O uso de CHC, mas não o uso de progestagênio sozinho, resultou em níveis aumentados de triglicérides. Este efeito dos triglicérides não foi dependente da dose (p <0,05).

Fonte: Elaborada pela autora.

2.5 Influência dos CHC nos níveis pressóricos

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica caracterizada pela elevação sustentada dos níveis de pressão arterial (PA) ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Frequentemente está associada a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais em órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus (DM),(MALACHIAS *et al.*, 2016).

O desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição multifatorial e resultante de fatores genéticos e ambientais, sendo a associação com o uso de CHC ainda pouco compreendidos(LIU *et al.* 2017).

A HAS está associada de forma independente a eventos como morte súbita, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica fatal e não fatal (MALACHIAS *et al.*, 2016).

O uso de CHC pode estar associado a valores cronicamente aumentados de renina plasmática, o que pode estar envolvido na elevação pressórica observada entre as usuárias, mesmo que ainda dentro dos valores normais (LIU *et al.* 2017). O componente estrogênico, em especial o EE, presente na maioria dos CHCs, está associado à produção de angiotensinogênio, podendo influenciar na elevação da pressão arterial por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Os estrogênios sintéticos aumentam a síntese hepática do substrato da renina pela indução da expressão do mRNA do angiotensinogênio. Com o aumento da atividade da renina, há um aumento da produção de angiotensina II que age como um vasoconstrictor ao induzir a produção de vasopressina. Além disso, a angiotensina II, ao ser convertida em angiotensina III, induz a produção de aldosterona pelas adrenais que aumenta a reabsorção de água pelos túbulosrenais. Esses fatores em conjunto corroboram para o aumento da pressão arterial (LIU *et al.* 2017).

O estrogênio, tanto o natural como o sintético exercem influência sobre o comportamento da pressão arterial. EAGAN *et al.* (2022) estudou o comportamento da rigidez arterial como determinante da pressão arterial em mulheres usuárias de CHC e não usuárias em diferentes fases do ciclo menstrual, constatando que os hormônios exógenos e endógenos têm influência semelhante na PA e na rigidez arterial.

A relação entre o uso de CHC e alterações da pressão arterial permanecem controversa na literatura científica, sendo muitos trabalhos reforçando a associação (BARROS *et al.*, 2022; KALENGA *et al.*, 2022; ZAREEI *et al.*, 2022; RIBEIRO *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2017; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; SANTA *et al.*, 2016; YILDIZHAN *et al.*, 2015; ASARE *et al.*, 2014; MOHAMAD *et al.*, 2013) . Porém, alguns correspondem a desenho de estudo transversal e amostras pequenas (FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; ASARE *et al.*, 2014; MOHAMAD *et al.*, 2013) (Tabela 05).

ZAREEI *et al.* (2022) em um estudo transversal com 5.489 mulheres encontrou uma relação significativa em relação a elevação pressórica entre usuárias de CHC. YILDIZHAN *et al.*, 2015 comparou usuárias de CHC contendo a progesteronaclomardinaedrospirona e encontrou elevação pressórica significativa entre as usuárias de CHC drospirona. BARROS *et al.* (2022) em um estudo transversal com 22.682 adolescentes também encontrou relação entre o uso de CHC e o desenvolvimento de hipertensão arterial ($p < 0,0001$).

LIU *et al.* (2017) em uma meta-análise que incluiu 17 artigos contendo 24 estudos e envolveu 270.284 mulheres e buscou avaliar o risco de desenvolvimento de HAS entre usuárias de CHC, sendo o risco de desenvolvimento de HAS aumentou em 13% para cada 05 anos de uso. RR 1,13, IC 95% 1,03-1,25.

KALENGA *et al.* (2022) em uma revisão de literatura que incluiu 25 estudos acerca do efeito dos CHC não orais comparando-se com os CHC orais e métodos não hormonais, associou aumento da pressão arterial do CHC injetável comparado aos outros métodos (PAS: 3,24 mmHg, 95% CI 2,49 a 3,98 mmHg; PAD: 3,15 mmHg, 95% CI 0,09 a 6,20 mmHg). O DIU de levonogestrel (PAS: -4,50 mmHg, IC 95% -8,44 a -0,57 mmHg; PAD: -7,48 mmHg, 95% -14,90 a -0,05 mmHg) e o anel vaginal (-3,90 mmHg, IC 95% -6,67 a -1,13 mmHg) foi associado a diminuição dos níveis pressóricos. Portanto, o uso de CHC não orais também podem estar associados a alterações pressóricas, sugerindo a necessidade de maiores estudos observacionais.

Entrementes, vários estudos não encontraram relação entre o uso de CHC e alterações da pressão arterial (EAGAN *et al.*, 2022; MOMENI *et al.*, 2020; SUFA *et al.*, 2019;

VILLAS-BOAS *et al.*, 2106; CHIU *et al.*, 2015; GIRIBELA *et al.*, 2015; KHARBANDA *et al.*, 2014; MES-KROWINKWL *et al.*, 2014; NISENBAUM *et al.*, 2014; CAGNACCI *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2013; PILTONEN *et al.*, 2013).

CHIU *et al.* (2015) em um estudo transversal com 34.289 mulheres que havia feito uso prévio de CHC tinha como objetivo determinar a associação entre o uso anterior de CHC e HAS em mulheres australianas na pós-menopausa, não encontrou relação entre o uso de CHC e o desenvolvimento de HAS.

Ademais, KHARBANDA *et al.* (2014) realizou um estudo de coorte que avaliou 510 adolescentes entre 14 e 17,9 anos que estavam iniciando o uso de CHC e 912 adolescentes sem o uso de CHC, evidenciou uma diminuição da PAS de 0,07 mmHg/mês ($p=0,65$) e da mesma forma a PAD diminuiu 0,007 mmHg/mês em usuárias versus 0,006 mmHg/mês no grupo controle ($p=0,99$). Uma vantagem desse estudo foi a avaliação de uma grande população ambulatorial, possibilitando detectar pequenas alterações dos níveis pressóricos. Outro ponto importante foi a exclusão de adolescentes com causas estabelecidas de hipertensão secundária ao longo do estudo. Uma desvantagem do estudo foi não dividir as usuárias pelos diferentes usos de progestágenos nas combinações hormonais. Portanto, o uso de CHC foi considerado seguro nesta população em virtude das pequenas alterações encontradas.

Em um estudo com 2.225 mulheres, das quais 301 usuárias de CHC, não evidenciou alteração da pressão arterial entre as usuárias, mesmo naquelas que o usavam há mais de 12 meses (LEE *et al.* 2013). Entre usuárias com SOP, um estudo transversal com 1.297 mulheres também não encontrou associação entre o uso de CHC e o desenvolvimento de HAS (MES-KROWINKWL *et al.*, 2014).

Tabela 05 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e as alterações da pressão arterial

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Barros <i>et al.</i> , 2022	Estudo transversal. N=22.682 adolescentes.	Investigar a associação do uso de CHC e risco cardiovascular e síndrome metabólicas em adolescentes.	O uso de CHC foi associado ao risco de HAS ($p<0,0001$).
Eaganet <i>et al.</i> , 2022	Estudo transversal. N= 22 mulheres	Investigar os efeitos das flutuações hormonais naturais e exógenas na	Não houve diferenças nas medidas de PA braquial ou aórtica, rigidez arterial ou índices de formas de onda de PA entre usuários de CHC e

	(sendo 12 usuárias de CHC).	determinação da pressão arterial.	não usuárias ($P \geq 0,05$).
Kalengaet al., 2022	Revisão de literatura.	Investigar o efeito do uso de CHC não orais sobre o risco de HAS e alterações na PA, em comparação com o uso de CHC oral e contracepção não hormonal.	O uso de CHC injetável foi associado ao aumento da PA (PAS: 3,24 mmHg, 95% CI 2,49 a 3,98 mmHg; PAD: 3,15 mmHg, 95% CI 0,09 a 6,20 mmHg). O uso de CHC não oral está associado a alterações na PA que diferem por tipo e via de administração.
Zareeiet al. 2022.	Estudo transversal. N=5.489 entre 35 e 70 anos.	Investigar a relação de CHC e o desenvolvimento de síndrome metabólica.	Uma relação significativa foi encontrada entre usuárias de CHC e HAS ($p=0,002$).

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Momeniet al., 2020.	Estudo de coorte. N=100 mulheres entre 20 e 35 anos.	Determinar os impactos das CHC de baixa dosagem nos níveis plasmáticos de óxido nítrico, homocisteína e perfil lipídico em mulheres expostas.	Não houve diferenças nos níveis pressóricos sistólicos e diastólicos entre usuárias e não usuárias. ($p=0,27$ e $p=0,14$, respectivamente).
Sufaet al., 2019.	Estudo transversal. N = 365 (usuárias CHC).	Determinar a prevalência de dislipidemia e seus fatores predisponentes em mulheres que usam CHCs.	Apenas 12 (3,3%) participantes apresentaram pressão arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg e 23 (6,3%) apresentaram pressão arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg.
Ribeiro et al., 2018.	Revisão integrativa da literatura.	Identificar evidências na literatura da relação entre o uso de diferentes CHC e as alterações nos valores da pressão arterial em mulheres.	Existem evidências na literatura de alterações pressóricas associadas a diferentes anticoncepcionais hormonais e que antecedentes pessoais de morbidades devem ser considerados na tentativa de reduzir os efeitos no sistema cardiovascular.
Liuet al., 2017	Meta-análise. 17 artigos contendo 24 estudos e 270.284 mulheres.	Avaliar o risco de uso de CHC e o desenvolvimento de HAS.	A duração de uso de CHC foi associada ao desenvolvimento de HAS. O risco de HAS aumentou em 13% para cada 05 anos de uso. RR 1,13, IC 95% 1,03-1,25.
Fakhraddeen et al., 2016.	Estudo transversal. N = 246 (123 usuárias e 123 controles).	Avaliar o risco de síndrome metabólica em usuárias de anticoncepcionais.	A hipertensão foi mais prevalente em usuárias de CHC ($p = 0,34$).
Santa et al., 2016.	Estudo longitudinal e randomizado. N = 71 (20-40 anos).	Observar se o uso de CHC aumenta o risco cardiovascular em mulheres de Gana.	A comparação dos grupos estudados mostrou que as usuárias de CHC apresentaram aumento significativo da pressão arterial ($p < 0,001$).
Villas-Boas et al., 2016.	Estudo de coorte prospectivo. N=231 mulheres saudáveis e usuárias de implante contraceptivo.	Verificar alterações no perfil metabólico de usuárias de implantes contraceptivos de etonogestrel.	Não houve incremento na PAS e PAD entre usuárias e não usuárias de CHC. $p=0,44$ e $p=0,97$, respectivamente.
Chiu et al., 2015	Estudo transversal.	Determinar a associação entre o uso anterior de	Nenhuma associação entre o uso anterior de anticoncepcionais hormonais e a probabilidade

	N=34.289 mulheres.	CHC e HAS em mulheres australianas na pós-menopausa.	de ter pressão alta foi observada em nenhuma das faixas etárias (<58 anos: razão de chances (OR) 1,1, intervalo de confiança (IC) de 99% 0,8 a 1,5, p = 0,36; 58-66 anos: OR 0,9, 99% CI 0,7 a 1,1, p = 0,11; e [maior que ou igual a] 67 anos: OR 0,9, 99% CI 0,8 a 1,0. p = 0,06).
Giribelaet al., 2015	Estudo transversal. N=81 mulheres.	Avaliar o impacto de um CHC contendo 20 mcg EE/3mg de drospirenona na PA, sistema renina-angiotensina-aldosterona, resistência à insulina e perfil androgenico de mulheres jovens saudáveis.	Sem aumento significativo da pressão arterial sistólica e diastólica entre as usuárias. (p=0,87 e p=0,524, respectivamente).

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Yildizhanet al., 2015	Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado. N=106 mulheres usuárias de CHC, sendo 56 de drospirenona e 50 de clomadinona.	Comparar o efeito de dois CHC contendo clomadinona e drospirenona quanto aos efeitos metabólicos em pacientes com SOP.	A pressão arterial diastólica foi significativamente maior entre as usuárias de CHC contendo drospirenona. (p=0,025).
Asareet al., 2014.	Estudo transversal randomizado. N = 95 (47 usuárias de CHC, 19 de anticoncepcional injetável, 05 de implantes subdérmico e 24 controles).	Determinar o padrão dos perfis lipídicos e o risco de doenças cardiovasculares em usuárias de CHC na comunidade de Ghanaiancommunity.	As diferenças na pressão arterial sistólica elevada não foram significativas entre os grupos, entretanto, a pressão diastólica foi maior entre as usuárias do que as não usuárias (p = 0,025).
Haroonet al., 2014	Estudo transversal. N=90 mulheres (sendo 30 usuárias de CHC oral, 30 usuárias de CHC injetável e 30 no grupo controle).	Avaliar os eletrólitos séricos e a pressão arterial entre mulheres usuárias de CHC.	A pressão arterial foi maior entre usuárias de CHC oral e injetável em relação a grupo controle (p<0,05).
Kharbandaet al., 2014.	Estudo de coorte. N=1.422 adolescentes entre 14-17,9 anos (sendo 510 iniciando o uso de CHC e 912 sem o uso).	Descrever as mudanças na pressão PAS e PAD e IMC associado ao início e uso continuado de CHC em adolescentes saudáveis.	Em todos os períodos de tempo a elevação pressórica foi rara nos dois grupos estudados durante os 18 meses de acompanhamento. As usuárias de CHC tiveram uma diminuição na PAS de 0,07 mm Hg/mês, e os controles tiveram um aumento de 0,02 mm Hg/mês (P = 0,65).
Mes-Krowinkelet al., 2014.	Estudo de coorte, transversal e retrospectivo. N = 1.297. Todos as pacientes	Avaliar a influência do CHC nos parâmetros antropométricos, endócrinos e metabólicos em	Não houve diferenças significativas nos parâmetros entre usuárias e não usuárias (p <0,05).

	tinham SOP e nunca fizeram uso de CHC.	pacientes com SOP.	
Nisenbaum, 2014.	Tese de doutorado. Estudo prospectivo controlado. N = 69 (36 usuárias CHC e 33 controles).	Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, pressão arterial e sensibilidade barorreflexa entre usuárias de 30 mcg EE e drospironona em comparação ao grupo controle.	Não houve diferenças entre usuárias e não usuárias (p = 0,312).
Cagnacciet al., 2013	Estudo longitudinal. N=18 mulheres saudáveis em uso de CHC.	Avaliar se um CHC contendo EE e drospironona influencia na pressão arterial em mulheres normotensas.	O uso de CHC não induziu modificação na pressão arterial. A frequência cardíaca aumentou cerca de 4 batimentos/min nas medições de 24 horas (p<0,05) e durante o dia (p<0,02)

conclusão

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Lee et al., 2013.	Estudo transversal. N = 2.225 (301 usuárias e 1.924 controles).	Avaliar os efeitos dos CHCs nos fatores de risco cardiovascular de acordo com a duração do uso.	O uso de CHC de longo prazo não foi associado a uma mudança dos níveis pressóricos (p <0,2).
Mohamad et al., 2013.	Estudo transversal. N = 200 (100 usuárias e 100 controles).	Avaliar o efeito dos CHCs no perfil lipídico, pressão arterial e IMC em mulheres em idade reprodutiva.	As usuárias apresentaram aumento da PA sistólica (p = 0,0007) e da PA diastólica (p = 0,009).
Piltonenet al., 2012.	Estudo prospectivo e randomizado. N = 54 (18 uso oral, 18 uso adesivo e 18 uso vaginal).	Avaliar o efeito das vias de administração de CHC na secreção de androgênios, inflamação crônica, tolerância à glicose e perfil lipídico.	Não houve relação de alteração nos níveis pressóricos sistólicos e diastólicos em nenhum dos grupos (p=0,419 e p=0,533).

Fonte: Elaborada pela autora.

2.6 CHC e alterações da proteína C reativa

A proteína C reativa (PCR) é um reagente de fase aguda usado como um marcador sistêmico de inflamação e dano tecidual. Concentrações elevadas de PCR também estão associadas a um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes mellitus (PILTONEN *et al.*, 2012). Ao avaliar o risco de DCV em mulheres saudáveis, são considerados os limiares de PCR <0,5 mg (protetor), 0,5–1,0 mg (sem risco), 1,0–3,0 mg (risco intermediário), 3,0–10,0 mg (alto risco) e >10,0 mg. (risco muito alto)(CAUCI *et al.*, 2017).

A inflamação desempenha um papel fundamental no risco cardiovascular em indivíduos obesos. Na obesidade, o tecido adiposo visceral é infiltrado por macrófagos, que

secretam substâncias inflamatórias como fator de necrose tumoral e interleucina-6. Acredita-se que a produção hepática de PCR no fígado seja conduzida pela interleucina – 6 e o tecido adiposo inflamado pode participar da produção de PCR. (HORVEI *et al.* 2016).

Entre as mulheres no menacme, o uso de CHC é um preditor de inflamação. Embora a alteração da PCR possa não estar diretamente envolvida na patogênese da ocorrência da DCV, o uso de CHC deve ser considerado em populações de risco (SORENSEN *et al.* 2014).O uso de CHC tem sido associado ao aumento das concentrações de PCR em mulheres saudáveis em algumas publicações (PILTONEN *et al.*, 2012; SORENSEN *et al.*, 2014; CAUCI *et al.*, 2017; LARSEN *et al.*, 2020).

HORVEI *et al.* (2016) que investigou a associação entre medições repetidas de PCR e o risco de eventos tromboembólicos em indivíduos obesos mostrou associações mais fortes de alteração da PCR em mulheres do que em homens (RR 1,84; IC 95% 1,53-2,44).A inflamação de baixo grau é uma causa subjacente de várias doenças crônicas, incluindo DCV, e o papel da PCR-us como um biomarcador para essa inflamação tem sido relatado para esta associação (PARK, 2022).

SORENSEN *et al.* (2014) em um estudo transversal com 15.684 indivíduos entre homens e mulheres saudáveis para identificar possíveis preditores de inflamação encontrou PCR elevada foi mais comum em mulheres que faziam uso de CHC (29,1%) do que em homens e mulheres que não faziam uso de CHC (7,9%). Entre mulheres na pré-menopausa o uso de CHC foi o preditor mais forte de PCR elevada (oddsratio = 8,98, p<0,001).

O aumento da PCR tem sido associado ao uso de CHC e diretamente relacionado ao aumento dos níveis de triglicerídeos, independente da via de administração utilizada (PILTONEN *et al.*, 2012).SORENSEN *et al.* 2014 considera o uso de CHC também como relacionado a ocorrência de dislipidemia, elevação pressórica e dos fatores de coagulação, o que poderia aumentar o risco de desenvolvimentos de DCV.

A maioria dos estudos correlacionou o uso de CHC com aumento estatisticamente significativo da PCR (PARK, 2022; CAUCI *et al.*, 2021; LARSEN *et al.*, 2021; GUEDES *et al.*, 2018; CAUCI *et al.*, 2017; DIVANI *et al.*, 2015; SORENSEN *et al.*, 2014; HERNANDEZ-JUAREZ *et al.*, 2015; YILDIZHAN *et al.*, 2015; PILTONEN *et al.*, 2012; RAD *et al.*, 2012). Em outras publicações, não foi considerado a correlação do aumento da PCR em usuárias de anticoncepcionais (DOKRAS, 2016; SANTOS *et al.*, 2018).(Tabela 06).

PARK (2022), em um estudo transversal de base populacional com 5.332 mulheres na pré-menopausa com idade a partir de 19 anos, onde 13,1% eram usuárias de CHC, a elevação dos níveis de PCRus foram associados ao uso de CHC. Níveis de risco (>1,0

mg/L) de PCRus foram encontrados em 26,9% das usuárias de CHC e 20,2% das não usuárias de CO ($p < 0,001$). Níveis de PCR-as que representam alto risco de DCV ($>3,0$ mg/L), foram encontrados em 9,0% das usuárias de CHC e 6,4% das não usuárias de CHC ($p = 0,011$). Esses achados demonstram que o uso de CHC altera a concentração de PCRus, um biomarcador de inflamação crônica de baixo grau, e sugere que o uso prolongado de CHC é um fator de risco na patogênese de doenças inflamatórias, incluindo doenças cardiovasculares.

CAUCI *et al.* (2021) em um estudo transversal com 290 mulheres, sendo 100 usuárias de CHC e 190 no grupo controle para avaliar as alterações de PCRus entre as usuárias de CHC, encontrou níveis elevados de PCRus $\geq 2,0$ mg/L, considerados de risco para DCV em 41,0% das usuárias de CHC e 9,5% das não usuárias de CHC, OR = 6,6 (IC 95% 3,5–12,4, $p < 0,001$).

YILDIZHAN *et al.* (2015) comparou usuárias de CHC contendo a progesteronaclomardinona e a drospirenona e encontrou elevação de PCRus maior entre usuárias de CHC contendo clomardinona.

HERNANDEZ-JUAREZ *et al.* (2015) estudando 80 mulheres em uso de adesivo contraceptivo combinado ou implante subdérmico de progestágenos isolado para avaliar as alterações de PCRus e marcadores de ativação endotelial, observou que nas usuárias de combinado contraceptivo apresentava níveis mais elevados de PCRus após 04 meses de uso, porém sem alteração relativa à ativação endotelial.

RAD *et al.* (2012) em um estudo transversal com 45 mulheres comparando os níveis de PCR entre usuárias de um combinado contraceptivo via oral e outro via vaginal, encontrou níveis mais elevados de PCR entre as usuárias de contraceptivo via vaginal. A alteração foi sugerida mais em relação a combinação contraceptiva do que a via de administração, reforçando que estes fatores devem ser melhor estudados.

Nesse sentido, SANTOS *et al.* (2018) em um estudo transversal com 41 mulheres, sendo 21 usuárias de CHC e 21 controles, com o objetivo de avaliar a correlação do perfil lipídico e alterações da PCR entre usuárias de CHC, observou uma correlação positiva com as alterações do colesterol ($p < 0,01$), mas não encontrou correlação com a PCRus entre as usuárias. DOKRAS, 2016 em uma revisão de literatura que discutiu os aspectos metabólicos do uso de CHC entre usuárias portadoras de SOP, considerou a alteração da PCR relacionada

a adiposidade e que mais estudos seriam necessários para avaliar a correlação com o uso de CHC.

Portanto, a maioria dos estudos relacionou o uso de CHC a alterações da PCR (Tabela 06), sendo importante considerar a influência sobretudo em mulheres que tenham outros fatores de risco cardiovascular.

Tabela 06 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e as alterações da PCR

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Park, 2022.	Estudo transversal de base populacional. N=5.332 mulheres na pré-menopausa.	Avaliar a associação entre o uso de CHC e a elevação de PCRus em mulheres coreanas.	A PCR-us de alto risco (>3,0 mg/L) em usuárias CHC em comparação com não usuárias foi de 1,51 (IC 95% 1,06–2,16).
Cauciet <i>et al.</i>, 2021.	Estudo transversal. N=290 (100 usuárias de CHC e 190 não usuárias).	Investigar a relação entre estresse oxidativo e PCRus em mulheres em idade fértil pelo uso de CHC.	Níveis elevados de PCRus $\geq 2,0$ mg/L, considerados de risco para DCV, foram encontrados em 41,0% das usuárias de CHC e 9,5% das não usuárias de CHC, OR = 6,6, IC95% 3,5–12,4, p <0,001.
Larsen <i>et al.</i>, 2020.	Estudo transversal. N=53 mulheres atletas (sendo 25 usando CHC e 28 no grupo controle).	Investigar a associação entre o uso de CHC e PCR basal, subconjuntos de células imunes do sangue periférico e concentrações circulantes de citocinas pró e anti-inflamatórias em mulheres atletas.	As concentrações de PCR foram elevadas (p < 0,001) em nas usuárias de CHC (mediana = 2,02, IQR = 3,15) em comparação com não usuárias (mediana = 0,57, IQR = 1,07).
Guedes <i>et al.</i>, 2018	Estudo transversal. N=154 mulheres.	Analisar a associação entre o uso de diferentes tipos de CHC orais com o perfil lipídico e níveis séricos de PCRus e D-dímero plasmático.	As usuárias de CHC apresentaram maior PCRus em relação a não usuárias de CHC. (p<0,001).
Santos <i>et al.</i>, 2018.	Estudo transversal. N = 42 (21 usuários e 21 controles).	Testar a hipótese de que existe diferença nos valores plasmáticos de LDL oxidado entre mulheres que usam e não usam CHC, bem	Foi observada correlação positiva entre o LDL oxidado e o LDL-colesterol (p <0,05), com o colesterol total (p <0,01), não havendo correlação com a PCR-us.

		como avaliar a correlação entre este e o perfil lipídico e PCRus	
Cauciet al., 2017	Estudo transversal. N=205 mulheres (sendo 53 usuárias de CHC e 152 não usuárias).	Avaliar o impacto do uso de CHC em atletas quanto a PCR, haptoglobina, triglicérides e colesterol.	Níveis de PCRus de 3,0 a <10,0 mg (com alto risco de eventos cardiovasculares futuros) foram encontrados em 26,4 % (14/53) das usuárias de CHC e apenas em 2,6 % (4/153) das não usuárias (OR 13,3, 95 % CI 4,14–42,6, P < 0,001).
Dokras, 2016.	Revisão da literatura.	Discutir o impacto do uso de CHCs em relação aos efeitos androgênicos, perfil metabólico e risco cardiovascular em pacientes com síndrome do ovário policístico (SOP).	A PCR foi relacionada à adiposidade em pacientes com SOP; no entanto, poucos estudos avaliaram o risco associado ao uso de CHC.

conclusão

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Divaniet al., 2015.	Estudo transversal. N=79 mulheres (sendo 29 usuárias de CHC oral, 20 CHC vaginal e 30 não usuárias).	Avaliamos o efeito do uso de CHC em citocinas inflamatórias, incluindo a PCR.	As usuárias de anticoncepcionais orais e vaginais apresentaram níveis mais elevados de PCR (P < 0,0001), em comparação com as não usuárias.
Sorenseet al., 2014	Estudo transversal. N=15.684 participantes.	Identificar preditores de aumento dos níveis de PCR em indivíduos saudáveis.	Entre mulheres na pré-menopausa o uso de CHC foi o preditor mais forte de PCR elevada (oddsratio = 8,98, p<0,001).
Hernandez-Juarez et al., 2015	Estudo longitudinal, prospectivo e não randomizado. N=80 mulheres entre 18 e 35 anos que usavam CHC adesivo ou implante subdérmico.	Avaliar os efeitos do adesivo de CHC e implante subdérmico nos marcadores inflamatórios e função endotelial.	Foi observado um aumento significativo na PCRus (0,29–0,50 mg/dL; P=0,012) entre as usuárias de adesivo de CHC, mas não houve aumento de ativação endotelial.
Yildizhanet al., 2015	Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado. N=106 mulheres usuárias de CHC, sendo 56 de drospirenona e 50 de clomadinona.	Comparar o efeito de dois CHC contendo clomadinona e drospirenona quanto aos efeitos metabólicos em pacientes com SOP.	Os níveis de PCR-us foram mais elevados em relação a CHC contendo clomadinona em relação a drospirenona.
Piltonenet al., 2012.	Estudo prospectivo e randomizado. N = 54 (18 uso oral, 18 uso adesivo e 18 uso vaginal).	Avaliar o efeito das vias de administração de CHC na secreção de androgênios, inflamação crônica, tolerância à glicose e perfil lipídico.	A PCR estava aumentada em todos os grupos (p <0,002).
Radet al., 2012	Estudo transversal. N=45 mulheres	Comparar os níveis plasmáticos de PCR e outros marcadores de	O uso de CHC via vaginal causou níveis mais elevados de PCR quando comparados a via oral (p<0,0001).

	(23 usando CHC via oral e 22 via vaginal).	inflamação entre usuárias de CHC via oral e vaginal.	
--	--	--	--

Fonte: Elaborada pela autora.

2.7 O papel da disfunção endotelial na doença cardiovascular

O endotélio regula o tônus vascular respondendo a uma variedade de estímulos. Este processo envolve uma interação complexa entre os receptores intracelulares, a síntese e, em seguida, a liberação de uma variedade de substâncias relaxantes e constritoras derivadas do endotélio (FAVERO *et al.*, 2014).

A disfunção endotelial implica na produção prejudicada dos diferentes mensageiros derivados do endotélio que resulta em um fenótipo vasoconstritor, pró-inflamatório e pró-aterotrombótico, levando a uma regulação prejudicada da perfusão e/ou do tônus vascular. Entre os compostos vasoativos mais importantes produzidos pelas células endoteliais estão o óxido nítrico (NO) (DAIBER *et al.*, 2017).

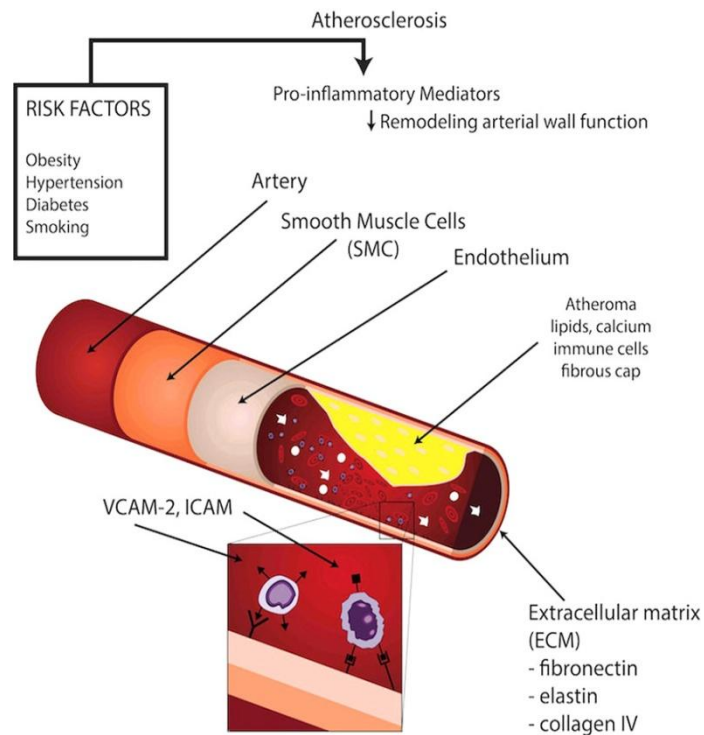
O desequilíbrio da função endotelial interrompe o mecanismo de regulação da homeostase vascular, predispondo a parede do vaso à vasoconstrição, adesão leucocitária, ativação plaquetária, estresse oxidativo, trombose, coagulação e inflamação, levando à patogênese de doenças cardiovasculares, sendo a aterosclerose um marcador precoce de disfunção endotelial (FAVERO *et al.*, 2014).

Vários fatores fisiopatológicos podem contribuir para a ativação inflamatória do endotélio vascular presente na doença arterial coronariana (SINIARSKY *et al.*, 2018). Segundo GULASOVÁ *et al.* (2020), a aterosclerose é uma doença que afeta a parede arterial por adição e retenção de colesterol em lipoproteínas de baixa densidade para o lúmen do vaso levando a lesões ateroscleróticas. Essas lesões iniciam-se no revestimento interno das artérias, denominada íntima e alteram gradativamente a média seguindo a adventícia e toda a parede arterial (Figura 01). Presença de HAS, sedentarismo, idade avançada, obesidade, tabagismo, dieta inadequada, hiperlipidemia são exemplos de fatores de risco cardiovascular, que têm uma influência desfavorável no endotélio e levar a inflamação (GULASOVÁ *et al.* 2020; HORVEI *et al.* 2016). O processo inflamatório crônico presente na disfunção endotelial predispõe a trombose ou estenose arterial presente na gênese da doença cardiovascular (GULASOVÁ *et al.* 2020).

O papel do NO inclui a proliferação de células da musculatura lisa vascular, diminuição da adesão plaquetária, além da manutenção da capacidade de dilatação vascular

(CHU, 2011). MATTHIES et al. (2022) em um estudo experimental que avaliou a resposta de vasodilatadora em pacientes portadores de doença cardiovascular sugeriu que a vasodilatação arterial não é mediada exclusivamente pelo NO, mas este está envolvido no processo.(Tabela 07)

Figura 01 - Remodelação endotelial na doença cardiovascular



Fonte: J of Cellular Biochemistry, Volume: 121, n. 2, páginas: 938-945, Publicado em: 06 de setembro de 2019, DOI: (10.1002/jcb.29379)

HORVEI *et al.* (2016) em um estudo que avaliou 15.135 indivíduos de ambos os sexos associando medições seriadas de PCR e o riscos de ocorrência de DCV, relacionou a inflamação mensurada a partir da elevação da PCR ao risco de ocorrência de eventos cardiovasculares.

FATIMA *et al.* (2018) em um estudo caso-controle onde verificou a ativação endotelial em gestantes hipertensas comparando com gestantes sem doença hipertensiva, percebeu que a ativação anormal do endotélio permanece aumentada mesmo após o parto, o que predispõe a paciente a distúrbios cardiovasculares. O risco de complicações cardiovasculares, incluindo doenças isquêmicas do coração, hipertensão crônica e acidente vascular cerebral, é mais comumente observado em mulheres que apresentam distúrbios hipertensivos específicos da gestação, como a eclampsia.

A compreensão dos mecanismos que desencadeiam a disfunção endotelial é importante para o desenvolvimento de estratégias que visem prevenir, minimizar ou tratar a alteração com o objetivo de reduzir a ocorrência de eventos cardiovasculares (WUSTMANN *et al.*, 2012).

Tabela 07 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a disfunção endotelial na doença cardiovascular

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Matthies <i>et al.</i> 2022.	Estudo experimental.	Testar a hipótese de que nas artérias de pacientes com DCV, a vasodilatação dependente do endotélio é mediada por uma espécie oxigênio reativo e não prejudicada pelo estresse oxidativo.	Em artérias de de pacientes com DCV, os relaxamentos dependentes do endotélio parecem não ser mediados por NO ou H2O2, possam estar envolvidos.
Fatima <i>et al.</i>, 2018	Estudo Caso-controle. N=120 mulheres gestantes.	Verificar a persistência da ativação endotelial em gestantes hipertensas em comparação com mulheres com gestações normais.	A ativação anormal do endotélio permanece aumentada mesmo após o parto, o que predispõe o paciente a distúrbios cardiovasculares.
Siniarsky <i>et al.</i>, 2018.	Estudo prospectivo randomizado, duplo cego. N=74.	Avaliar o impacto do tratamento com ômega 3 na função endotelial de pacientes com DM2.	A utilização de ômega 3 por três meses não alterou a função endotelial (p=0,15).
Daiberet <i>et al.</i>, 2017	Revisão de literatura.	Revisar o valor prognóstico da obtenção de medidas da função endotelial, os mecanismos que levam à disfunção endotelial e o tratamento terapêutico.	A avaliação da função vascular, incluindo a do músculo liso e mesmo do tecido adiposo perivascular, pode ser um parâmetro apropriado para investigações clínicas.
Horveiet <i>et al.</i>, 2016	Estudo transversal. N=15.135 indivíduos de ambos os sexos.	Investigar as associações entre medições repetidas de proteína PCR e os riscos de infarto do miocárdio e TEV.	Níveis elevados de PCR (≥ 3 mg) foram associados a riscos aumentados de infarto do miocárdio (taxa de risco [HR] 1,73; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,32–2,26).
Favero <i>et al.</i>, 2014	Revisão de literatura.	Discutir a função das células endoteliais em	A aterosclerose é um evento precoce na disfunção endotelial.

		processos fisiopatológicos.	
Wustmann et al., 2012	Estudo longitudinal, prospectivo, randomizado e duplo-cego. N=36 pacientes com DCV.	Avaliar o efeito da rosuvastatina e vitaminas do complexo B na função endotelial em pacientes de alto risco cardiovascular.	Os tratamentos com rosuvastatina e complexo B, melhoraram a função endotelial em pacientes de alto risco cardiovascular ($p < 0,0001$).

Fonte: Elaborada pela autora.

2.8 Influência do CHC na função endotelial

Os papéis dos androgênios na fisiologia e fisiopatologia cardiovascular são controversos, pois efeitos benéficos e prejudiciais foram relatados. Embora as razões para essa discrepância não sejam claras, vários fatores, como variação genética e epigenética, especificidade do sexo, interações hormonais, preparação do medicamento e via de administração, podem contribuir (WILLIAMNS *et al.*, 2021; CAI *et al.*, 2016).

O endotélio que reveste a parede interna da vasculatura regula funções hemostáticas essenciais, como tônus vascular, circulação de células sanguíneas, inflamação e atividade plaquetária. A disfunção endotelial é um preditor precoce de aterosclerose e eventos cardiovasculares futuros (DAIBER *et al.*, 2017). Então, torna-se essencial conhecer estratégias para avaliar e prever o risco de disfunção endotelial.

A disparidade de gênero na incidência e progressão da DCV indica um dimorfismo sexual intrínseco no sistema cardiovascular, que é determinado não apenas por diferenças relacionadas ao gênero nos níveis de esteroides sexuais, mas também por diferenças teciduais, celulares e moleculares específicas de gênero que medeiam o gênero com respostas fisiológicas específicas. O efeito dos esteroides sexuais no sistema cardiovascular é complexo por meio de influências diretas ou indiretas em uma variedade de processos biológicos cardiovasculares, geralmente de maneira específica de gênero (CAI *et al.* 2016).

Segundo a tríade de Virchow, os estados de hipercoagulabilidade podem explicar alguns dos eventos trombóticos observados em usuárias de anticoncepcionais hormonais; no entanto, algumas anormalidades vasculares também podem ser induzidas por esses métodos contraceptivos. O endotélio é, talvez, o componente mais importante do sistema de coagulação sanguínea, e sua disfunção pode permitir um estado pró-coagulante e pró-inflamatório (HERNANDEZ-JUAREZ *et al.* 2015).

Os receptores de estrogênio estão presentes no endotélio vascular e parecem ativar diferentes cascatas que induzem efeitos biológicos. Embora os receptores clássicos sejam tipicamente intracelulares, há evidências crescentes da presença de receptores presentes na superfície das células endoteliais. Os efeitos são influenciados por fatores genéticos, condições fisiológicas existentes (por exemplo, idade, menopausa e gravidez), patológicas (por exemplo, hipertensão, diabetes e obesidade (CHAKRABARTI et al., 2014).

O aumento da produção de renina entre usuárias de CHC pode estar relacionado ao aumento de inflamação subclínica e estresse oxidativo, afetando os mecanismos de reparo tecidual e estimulando a hiperplasia, hipertrofia e apoptose, bem como o desenvolvimento de fibrose vascular arterial (LIU *et al.* 2017; OLATUNJI *et al.*, 2016). As alterações inflamatórias presentes no endotélio vascular estão associadas a fisiopatologia da doença aterosclerótica e suas complicações, como o IAM e o acidente vascular cerebral (AVC). (CHAKRABARTI et al., 2014).

Ao aumentar a produção endotelial de óxido nítrico (NO) e prostaciclina, o estrogênio pode atuar como fator vasoprotetor. Além disso, também atuaria potencializando a diminuição da resposta inflamatória no endotélio e estimulando a angiogênese. Esses fatores, em conjunto, atuam como fator protetor na doença aterosclerótica (ARNAL *et al.*, 2010). Em condições fisiológicas, os receptores de estrogênio participam da modulação que envolve a liberação de NO, o que torna o principal papel vascular do estrogênio a dilatação vascular. Na pré-menopausa as mulheres estão relativamente mais protegidas da doença cardiovascular em relação aos homens, sendo, muitas vezes atribuído ao E2, mas o mecanismo de proteção ainda parece obscuro (CHAKRABARTI *et al.*, 2014).

Em mulheres em idade reprodutiva, os estrogênios protegem contra o desenvolvimento de aterosclerose, mas níveis elevados de estrogênios podem induzir a dislipidemia secundária, podendo ser observada entre as usuárias de CHC, mesmo de baixa dosagem (SORENSEN *et al.* 2014). A administração de estrogênio sintético parece demonstrar melhora na função endotelial em mulheres na pós-menopausa em uso de terapia de reposição hormonal (MEDEIROS *et al.*, 2018; VITALE *et al.*, 2017).

SHENOUDA *et al.* (2018) em um estudo longitudinal com 53 adultos saudáveis, entre homens e mulheres, onde investigou a influência dos hormônios sexuais, em especial o estrogênio, na função endotelial, foi evidenciado que as alterações hormonais fisiológicas cíclicas não influenciam na função endotelial, mas o uso de CHC estaria associado a piora da função endotelial ($p=0,04$). (Tabela 08).

O estudo randomizado Women's Health Initiative (WHI) demonstrou efeitos deletérios em relação a administração de terapia hormonal contendo estrogênio, com morbidade e mortalidade devido a doença coronariana, acidente vascular cerebral e tromboembolismo. No entanto, a grande variação na faixa etária, bem como a presença de outros fatores de riscos no grupo estudado foram criticados em relação aos resultados. (CHAKRABARTI *et al.*, 2014).

FALLAH *et al.* (2012) em um estudo longitudinal prospectivo com 100 mulheres, sendo 50 usuárias de CHC de baixa dose, evidenciou após três meses de utilização um aumento nos níveis de homocisteína ($p=0,027$) e uma diminuição da liberação de NO, o que pode estar relacionado ao aumento do risco cardiovascular. FRANCESCHINI *et al.* (2013) também percebeu uma redução da DILA 7,5 vezes maior em usuárias de CHC contendo levonogestrel do que no grupo controle.

O uso de CHC parece impactar tanto a função endotelial macrovascular quanto microvascular, com diferenças físicas em algumas combinações hormonais, tipo de progestágeno associado, dosagem de E2 e da via de administração. No entanto, os contraceptivos hormonais não parecem afetar a função do músculo liso na macro ou microvasculatura, rigidez arterial ou estrutura vascular (WILLIAMS *et al.*, 2021).

GIRIBELA *et al.* (2012) em um estudo longitudinal com 71 mulheres para avaliar o impacto da função endotelial durante o uso de 06 meses de CHC não encontrou associação. Porém, HEIDARZADEH *et al.* (2014) em um estudo transversal com usuárias crônicas de CHC (superior a 03 anos de uso) encontrou associação entre piora da função endotelial e o uso de CHC.

Portanto, a influência do uso de CHC na homeostase do endotélio ainda permanece como uma lacuna na literatura (Tabela 08). Necessitando, portanto, de mais estudos para elucidação.

Tabela 08 - Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a disfunção endotelial no uso de CHC

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Williams <i>et al.</i> 2021	Revisão de literatura.	Resumir o impacto de diferentes CHC na função e estrutura vascular, incluindo a consideração de diferenças de fase	O uso de CHC parece impactar tanto a função endotelial macrovascular quanto microvascular, com diferenças na dosagem, combinação hormonal e via de administração.

		dentro de um ciclo contraceptivo e propor direções futuras para pesquisas.	
Medeiros et al., 2018.	Revisão bibliográfica	Revisar a utilização do DILA em ginecologia e obstetria.	A administração de estrogênio sintético parece demonstrar melhora na função endotelial em mulheres na pós-menopausa em uso de terapia de reposição hormonal.
Shenouda et al., 2018	Estudo longitudinal e prospectivo. N=53 adultos.	Investigar como os hormônios sexuais influenciam a função endotelial em homens e mulheres.	A função endotelial não é afetada por alterações hormonais cíclicas, mas pode ser impactada negativamente em usuárias de CHC na pré-menopausa (p=0,04).
Daiberet et al., 2017	Revisão de literatura.	Revisar o valor prognóstico da obtenção de medidas da função endotelial, os mecanismos que levam à disfunção endotelial e o tratamento terapêutico.	A avaliação da função vascular, incluindo do músculo liso e mesmo do tecido adiposo perivascular, pode ser um parâmetro apropriado para investigações clínicas.
Liu et al., 2017	Meta-análise. 17 artigos contendo 24 estudos e 270.284 mulheres.	Avaliar o risco de uso de CHC e o desenvolvimento de HAS.	O uso de CHC pode estar associado a ocorrência de HAS e propiciar um microambiente inflamatório vascular.

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Vitale et al., 2017	Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado. N=24 mulheres.	Comparar o efeito de terapia com E2 e drospirenona com os de tibolona na função endotelial, rigidez arterial e perfil lipídico de mulheres na pós-menopausa.	A associação de E2 e drospirenona como terapia de reposição hormonal melhora significativamente os parâmetros vasculares para a proteção vascular em mulheres normotensas no início da pós-menopausa. (p<0,001).
Cai et al., 2016	Revisão de literatura	Discutir a regulação androgênica da função endotelial, a especificidade do sexo das ações androgênicas e suas aplicações clínicas no sistema cardiovascular.	O efeito dos androgênios no endotélio vascular é complexo e envolve diferenças teciduais e moleculares específicas.
Olatunji et al., 2016	Estudo experimental	Testar a hipótese de que o uso de CHC causa HAS associado a disfunção endotelial.	O uso de CHC induz a HAS acompanhado de disfunção endotelial e expressão renal aumentada de biomarcadores pró-inflamatórios.
Hernandez-Juarez et al., 2015	Estudo longitudinal, prospectivo e não randomizado. N=80 mulheres entre 18 e 35 anos que usavam CHC adesivo ou implante subdérmico.	Avaliar os efeitos do adesivo de CHC e implante subdérmico nos marcadores inflamatórios e função endotelial.	O uso de CHC nas diferentes vias de administração quando usados por 04 meses não induzem ativação endotelial.

Chakrabartiet al., 2014.	Revisão de literatura.	Fornecer uma visão geral dos recentes avanços na compreensão dos efeitos do estrogênio no endotélio vascular	Discussão acerca da complexidade e a diversidade das respostas endoteliais do estrogênio e sua modulação por fatores fisiológicos e patológicos existentes.
Heidarzadehet al., 2014.	Estudo transversal. N=60 mulheres na pré-menopausa.	Avaliar o uso crônico de CHC e disfunção endotelial.	O uso prolongado de CHC está associado a alteração endotelial mensurada pela DILA.
Sorensenet al., 2014	Estudo transversal. N=15.684 participantes.	Identificar preditores de aumento dos níveis de PCR em indivíduos saudáveis.	O uso de CHC está associado a alta prevalência de inflamação de baixo grau entre mulheres na pré-menopausa.
Franceschini et al., 2013	Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado. N= 64 mulheres	Avaliar os efeitos no endotélio de mulheres saudáveis em uso de CHC contendo EE ou clomardinona.	Usuárias de CHC contendo EE tiveram uma redução da DILA 3 vezes maior que em usuárias de CHC com clomardinona (p=0,01) e 7,5 vezes maior que o grupo controle (p=0,02).
Sitruk-Wareet al., 2013.	Revisão da literatura.	Discutir os efeitos dos contraceptivos hormonais na modificação de marcadores, como lipoproteínas, resposta à insulina e fatores de coagulação associados a doenças cardiovasculares.	O CHC pode induzir ao aumento de fatores pró-coagulantes e diminuição da atividade anti-trombina.

conclusão

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Fallahet al., 2012.	Estudo longitudinal prospectivo. N= 100 mulheres, sendo 50 usuárias de CHC e 50 no grupo controle.	Avaliar os efeitos dos CHC de baixa dose nos níveis de homocisteína e óxido nítrico que podem influenciar no risco cardiovascular.	O uso de CHC foi associado ao aumento de homocisteína (p=0,027) e diminuição de NO (p=0,048), podendo estar implicado no aumento do risco cardiovascular.
Giribelaet al., 2012.	Estudo longitudinal prospectivo. N=71 mulheres (sendo 43 em uso de CHC e 28 no grupo controle).	Avaliar o impacto do uso de CHC na função endotelial.	O uso de CHC não alterou a função endotelial entre as usuárias de CHC.

Fonte: Elaborada pela autora.

2.9 O uso de CHCs e o risco cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo e no Brasil, levando também ao aumento da morbidade. Fatores de risco clássicos (hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes e história familiar) elevam o risco

de DCV e torna-se essencial o estudo de fatores que possam contribuir para o incremento do risco (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

A ocorrência de TEV foi associado ao uso de CHC foi relatado pela primeira vez por JORDAN (1961), e desde então os vários estudos passaram a relacionar o risco cardiovascular ao uso de CHC (BARROS *et al.*, 2022; BRABAHARAN *et al.*, 2022; ROSANO *et al.*, 2022; JIMOH *et al.*, 2021; MOMENI *et al.* 2020; SITRUK-WARE *et al.*, 2016; ASARE *et al.*, 2014; PETITTI, 2013; STEGEMAN *et al.*, 2013; FALLAH *et al.*, 2012), sendo o risco atribuído a alterações da hemostasia (SANDSET, 2013).

A TEV é uma entidade clínica comum, com incidência de 1 a 3 casos por 1.000 indivíduos/ano. A prevalência dessa doença aumenta devido a vários fatores de risco hereditários e adquiridos. Um dos fatores de risco adquiridos mais importantes é o uso de contraceptivos hormonais, sendo os CHC orais os medicamentos mais estudados (HERNANDEZ-JUAREZ *et al.*, 2015).

A incidência de doença tromboembolismo venoso (TEV) entre usuárias de CHCs é maior do que em não usuárias, mesmo na ausência de outros fatores de riscos para DCV. A taxa de TEV idiopático em mulheres que usam CHC foi de 39,4 por 100.000 mulheres expostas ao ano (ROSANO *et al.*, 2022). Porém, estudos comparando os diversos tipos de CHCs em relação ao risco são limitados, uma vez que eventos tromboembólicos em mulheres jovens é um evento raro (PETITTI, 2013).

Embora alguns estudos relacionem o risco de tromboembolismo ao uso de CHCs, deve-se levar em consideração as limitações dos estudos observacionais principalmente em relação a consideração de fatores de riscos individuais, como sobrepeso, sedentarismo, tabagismo e história familiar (SITRUK-WARE *et al.*, 2016).

Mulheres que apresentem outros fatores de riscos para DCV, podem ter o efeito potencializado quando em uso de CHC contendo EE. Mulheres que apresentam obesidade e uso de CHC têm um risco maior (12 a 24 vezes) de desenvolver tromboembolismo venoso do que não obesas usuárias de CHC (ROSANO *et al.*, 2022).

Múltiplos fatores podem estar associados a DCV. Alguns deles são invariáveis, como idade, sexo e predisposição genética. Em contraste, outros são modificáveis, como tabagismo, sedentarismos, dieta, hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidade e possivelmente uso de CHC (ROSANO *et al.*, 2022). Portanto, torna-se complexo estabelecer um único fator causal.

BARROS *et al.* (2022) revisou os dados da pesquisa brasileira ERICA (Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes), um estudo transversal com 22.682 mulheres com

o objetivo de investigar o risco cardiovascular associado ao uso de CHC, mostrou uma relação significativa entre o uso de CHC e elevação dos níveis pressóricos ($p < 0,0001$) e elevação dos triglicerídeos ($p < 0,0001$), o que estaria relacionado ao risco aumentado de doenças cardiovasculares.

STEGEMAN *et al.* (2013) em uma revisão sistemática e meta-análise em que foram incluídos 26 estudos, afirmou que o risco relativo de trombose venosa para contraceptivos orais combinados com 30-35 μg de etinilestradiol e gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona ou drospirenona foi semelhante e cerca de 50-80% maior do que CHC com levonorgestrel. Um efeito relacionado à dose de EE foi observado para gestodeno, desogestrel e levonorgestrel, com doses mais altas sendo associadas a maior risco de trombose.

Vários outros estudos procuraram estratificar o risco cardiovascular considerando o tipo de progestágeno associado ao combinado hormonal (BARNETT *et al.*, 2020; PALACIOS *et al.* 2020; DINGER *et al.*, 2016; EL-HAGGAR *et al.*, 2015; VINOGRANOVA *et al.*, 2015; SIDNEY *et al.*, 2013), a determinantes genéticos e ambientais (PIERRE *et al.*, 2016; KAZUCO *et al.*, 2015), as vias de administração (HERNANDEZ-JUAREZ *et al.*, 2015) ou usuárias com presença de comorbidades associadas (CARMINA *et al.*, 2013) (Tabela 09).

PIERRE *et al.* (2016), avaliando os fatores determinante para risco de TEV entre usuárias de CHC, estudou 968 mulheres que tiveram um evento de TEV durante o uso de CHC comparando com 874 mulheres que faziam uso da medicação e sem histórico pessoal de TEV. Os principais determinantes ambientais para TEV foram tabagismo (oddsratio OD = 1,65, IC 95% (1,30-2,10) e um IMC superior a 35 kg/m^2 . Além disso, trombofilia hereditária grave (OR=2,13 (1,32-3,51) e grupos sanguíneos A, B ou AB foram fatores de riscos genéticos.

SIDNEY *et al.* (2013) em um estudo de coorte com 573.680 mulheres, evidenciou que em novas usuárias de CHC contendo drospirenona estava associado a maior risco de eventos trombóticos em relação a outras combinações de progesteronas. O uso de adesivo de combinado de contraceptivo e o implante de levonogestrel não foi associado a maior risco de tromboembolismo.

CARMINA (2013), em uma revisão de literatura que procurou avaliar o risco cardiovascular em mulheres portadoras de SOP e usuárias de CHC, concluiu que o risco não é o mesmo para todas as mulheres, devendo a prescrição de CHC ser individualizada a partir dos fatores de riscos pré-existentes para que não haja potencialização do risco cardiovascular.

Um estudo de caso-controle que avaliou o risco de TEV relacionado ao IMC e idade entre usuárias de CHCs, analisou 306 eventos tromboembólicos e 6423 controles, sendo evidenciado no grupo que apresentava obesidade ($IMC \geq 25$) maior risco de desenvolvimento de TEV (OD 2,32, IC 95% 1,71-3,15) (KAZUKO *et al.* 2015).

VINOGRANOVA *et al.* (2015) em uma revisão que considerou dois estudos caso-controle onde foram analisados 5.062 casos de TEV, associou a exposição atual a qualquer CHC foi associada a um risco aumentado de TEV (OR ajustado 2,97, IC de 95% 2,78-3,17) em comparação com nenhuma exposição no ano anterior, com exceção da progesterona norgestimato.

Contudo, nem todos os trabalhos associaram o uso de CHC ao aumento do risco cardiovascular. LEE *et al.* (2013) em um estudo transversal com 2.225 mulheres, sendo 301 usuárias de CHC e 1.924 no grupo controle, não encontrou relação entre uso de CHC e alteração da glicemia de jejum, aumento da circunferência abdominal ou pressão arterial. Portanto, o uso de CHC por período prolongado não estaria associado ao aumento do risco cardiovascular. HORTON *et al.*, 2013 em uma revisão sistemática que procurou avaliar o risco cardiovascular de mulheres obesas em uso de CHC, considerou a associação inconclusiva.

BARNETT *et al.* (2020) em uma revisão que considerou quatro grandes estudos de coorte estudando dois tipos de CHC de baixa dosagem, foram associados ao baixo risco de doença arterial e coronariana.

BRABAHARAN *et al.* (2022) em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte que avaliaram as associações entre o uso de CHC e resultados adversos à saúde entre as mulheres, dentre eles o risco cardiovascular, apesar dos vários estudos existentes com baseados em evidências aparentemente sugestivas, essas evidências foram rebaixadas para fracas na análise de sensibilidade.

Portanto, existem vários trabalhos que associam o uso de CHC ao risco cardiovascular (Tabela 09). Porém, os riscos são considerados baixos para a população geral. Devendo a influência ser considerada em mulheres que apresentem outros fatores de risco cardiovascular.

Tabela 09- Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a utilização de CHC e o risco cardiovascular

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Barros et al., 2022	Estudo transversal. N=22.682 adolescentes.	Investigar a associação do uso de CHC e risco cardiovascular e síndrome metabólicas em adolescentes.	O uso de CHC foi associado ao risco de HAS ($p < 0,0001$) e elevação dos triglicérides ($p < 0,0001$) que pode estar implicados no aumento do risco cardiovascular.
Brabaharanet al., 2022	Meta-análise	Classificar as evidências que avaliaram as associações entre o uso de CHC e resultados adversos à saúde entre as mulheres.	O risco de TEV entre aqueles que usam versus não usam CHC oral (OR, 2,42; IC 95%, 1,76-3,32) foi inicialmente apoiado por evidências altamente sugestivas, mas essas evidências foram rebaixadas para fracas na análise de sensibilidade.
Rosano et al. 2022.	Revisão narrativa.	Discutir as evidências sobre o efeito sinérgico da obesidade e do uso de CHC em termos de risco cardiovascular.	Mulheres que apresentam obesidade e uso CHC orais têm um risco maior (entre 12 e 24 vezes) de desenvolver TEV do que as não obesas não usuárias de CHC.
Jimohet al. 2021	Estudo prospectivo, comparativo multicêntrico. N=120 mulheres.	Determinar alterações no perfil lipídico e riscos de DCV entre usuárias de CHC.	Houve maior risco de potencial aterogênico ($p = 0,001$) entre as usuárias de CHC em comparação com as não usuárias de CHC.
Barnett et al., 2020	Revisão sistemática. N=04 estudos de coorte. (total de 235.437 mulheres)	Comparar CHC contendo levonogestrel e noretindrona sob o ponto de vista de risco cardiovascular.	Não houve diferença estatística entre o risco de TEV entre os dois CHC – RR 0,73 (95% IC 0,48-1,11). Os dois CHC de baixa dose foram associados a baixo risco de doença venosa e arterial.
Momeniet al., 2020.	Estudo de coorte. N=100 mulheres entre 20 e 35 anos.	Determinar os impactos das CHC de baixa dosagem nos níveis plasmáticos de óxido nítrico, homocisteína e perfil lipídico em mulheres.	O uso prolongado de CHC em baixas doses pode aumentar a incidência de alguns fatores de risco (HAS, níveis de homocisteína, alterações do LDL e TG) e levar ao desenvolvimento de DCV em mulheres saudáveis.

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Palacioset al., 2020.	Ensaio clínico multicêntrico. N=2.500 mulheres.	Avaliar um novo anticoncepcional sem estrogênio como método contraceptivo de alta eficácia e com perfil de baixo risco cardiovascular.	A contracepção com drospirenona no regime 24/4 demonstrou segurança em relação ao risco cardiovascular.
Dingeret al., 2016	Estudo de coorte prospectivo. N=50.203 mulheres em 5,5 anos.	Investigar o risco cardiovascular em CHC convencional com CHC contendo E2 e dienogeste.	A combinação de CHC contendo dinenogeste está associado a risco cardiovascular semelhante ou até menor em comparação com o CHC contendo levonogestrel.
Pierre et al. 2016	Estudo caso-controle. N=968 mulheres com evento de TEV e 874 no grupo controle.	Identificar os determinantes ambientais e genéticos do risco de TEV em uma grande amostra de mulheres em uso CHC.	Os principais determinantes ambientais para TEV foram tabagismo (oddsratio OD = 1,65, IC 95% (1,30-2,10) e um IMC superior a 35 kg/m ² . Além disso, trombofilia hereditária grave (OR=2,13 (1,32-3,51) e grupos sanguíneos A, B ou AB foram fatores de riscos genéticos.

Sitruk-Wareet al., 2016.	Revisão da literatura.	Discutir o risco de trombose entre usuárias de CHC.	Os CHCs continuam sendo uma escolha segura e eficaz para prevenir a gravidez indesejada, e o risco de TEV é geralmente baixo.
El-Haggaret al., 2015	Estudo transversal N= 60 mulheres (30 usuárias de CHC e 30 no grupo controle).	Avaliar o risco cardiovascular associado em diferentes tipos de CHC orais por meio da determinação de perfis lipídicos, índice de Castelli, concentrações de leptina, adiponectina e resistina como fatores de risco cardiovascular.	O CHC contendo levonorgestrel está associado a alto risco cardiovascular, uma vez que essa formulação apresentou concentração de adiponectina significativamente menor, leptina, resistina e índice aterogênico significativamente maior em comparação com outros grupos estudados. A combinação com gestodeno ou drospirenona evidenciou baixo risco cardiovascular.
Hernandez-Juarez et al., 2015	Estudo longitudinal, prospectivo e não randomizado. N=80 mulheres entre 18 e 35 anos que usavam CHC adesivo ou implante subdérmico.	Avaliar os efeitos do adesivo de CHC e implante subdérmico nos marcadores inflamatórios e função endotelial.	Não foi evidenciado ativação endotelial e associação com o risco cardiovascular, apesar da alteração da PCRus.
Kazucoet al., 2015	Estudo de caso-controle. N=306 eventos tromboembólicos e 6.423 controles.	Relacionar o risco de TEV associado a idade e IMC entre usuárias de CHC.	A obesidade (IMC \geq 25) maior risco de desenvolvimento de TEV (OD 2,32, IC 95% 1,71-3,15) entre as usuárias de CHC.
Vinogradova et al. 2015	Estudos de caso-controle. N=2 estudos.	Investigar a associação entre o uso de CHC oral e o risco de tromboembolismo venoso, considerando o tipo de progestágeno.	A exposição atual a qualquer CHC foi associada a um risco aumentado de TEV (OR ajustado 2,97, IC de 95% 2,78-3,17) em comparação com nenhuma exposição no ano anterior, com exceção do norgestimato.

conclusão

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Asareet al., 2014.	Estudo transversal. N = 95 (47 usuárias de CHC, 19 de anticoncepcional injetável, 05 de implantes subdérmico e 24 controles).	Determinar o padrão dos perfis lipídicos e o risco de doenças cardiovasculares em usuárias de CHC na comunidade de Ghanaiancommunity.	O uso de CHC está associado a aumentos significativos no IMC, pressão arterial e perfil lipídico. Estas alterações elevam o risco para desenvolvimento de DCV.
Horton et al. 2013	Revisão sistemática (03 análises agrupadas, 11 estudos caso-controle e 01 estudo de coorte).	Avaliar na literatura se o uso de CHC modifica o risco cardiovascular em mulheres obesas e avaliar evidências de uma relação dose-resposta entre IMC e	A associação do uso de CHC modificando o risco de IAM e AVC em mulheres obesas é inconclusiva. O risco absoluto de TEV em mulheres saudáveis em idade reprodutiva é pequeno.

		TEV.	
Carmina, 2013.	Revisão de literatura	Avaliar o risco cardiovascular em usuárias de CHC e portadoras de SOP.	O risco cardiovascular não é o mesmo em todas as mulheres com SOP. Devendo-se individualizar a indicação do CHC a partir da presença de fatores de riscos associados.
Franceschini et al., 2013	Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado. N= 64 mulheres	Avaliar os efeitos no endotélio de mulheres saudáveis em uso de CHC contendo EE ou clomadinona.	Usuárias de CHC contendo EE tiveram uma redução da DILA 3 vezes maior que em usuárias de CHC com clomadinona (p=0,01) e 7,5 vezes maior que o grupo controle (p=0,02).
Lee et al., 2013.	Estudo transversal. N = 2.225 (301 usuárias e 1.924 controles).	Avaliar os efeitos dos CHCs nos fatores de risco cardiovascular de acordo com a duração do uso.	O uso de CHC por mais tempo foi não associado a níveis aumentados de pressão arterial, glicemia de jejum ou cintura abdominal. Este associado somente aos aumentos dos TG. Portanto, o uso prolongado de CHC não está associado ao aumento do risco cardiovascular.
Petitti, 2013.	Revisão de literatura.	Discutir o risco de TEV em usuárias de CHC.	O risco de TEV entre usuárias de CHC é muito baixo e está presente independente da via de administração.
Sandset et al., 2013.	Revisão de literatura.	Resumir alguns dos mecanismos responsáveis pelos efeitos pró-trombóticos do uso de CHC.	O efeito é dependente da dose de EE e tipo de progesterona associada e está atribuído a alterações da hemostasia.
Sidney et al., 2013.	Estudo de coorte. N=573.680 mulheres.	Avaliar o risco cardiovascular entre usuárias de CHC de baixa dosagem.	A razão de risco para as usuárias de CHC contendo drospirenona foi de 1,77 (IC 95% 1,33-2,35) para TEV e 2,01 (1,06-3,81) para tromboembolismo arterial.
Stegeman et al. 2013.	Revisão sistemática e meta-análise de rede.	Fornecer uma visão abrangente do risco de trombose venosa em mulheres que usam diferentes CHC.	O uso de CHC oral aumentou o risco de trombose venosa em comparação com o não uso (risco relativo 3,5, intervalo de confiança de 95% 2,9 a 4,3).
Fallah et al., 2012.	Estudo longitudinal prospectivo. N= 100 mulheres, sendo 50 usuárias de CHC e 50 no grupo controle.	Avaliar os efeitos dos CHC de baixa dose nos níveis de homocisteína e óxido nítrico que podem influenciar no risco cardiovascular.	O uso de CHC foi associado ao aumento de homocisteína (p=0,027) e diminuição de NO (p=0,048), podendo estar implicado no aumento do risco cardiovascular.

Fonte: Elaborada pela autora.

2.10 A utilização da DILA na avaliação da função endotelial

Descrita a primeira vez por ANDERSON, E. A; MARK, A. L.(1989), a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) representa um método interessante por ser não-invasivo e de baixo custo para o estudo da função endotelial, evidenciando-se como um importante marcador prognóstico para prevenção cardiovascular na população assintomática (MATSUI *et al.*, 2018; DAIBER *et al.*, 2017).

Funcionalmente, as células endoteliais vasculares participam da regulação do tônus dos vasos, processos inflamatórios, antitrombose e anticoagulação. As células endoteliais afetam a vasoconstrição através da endotelina, enquanto a vasodilatação é mediada pelo óxido nítrico (NO), prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio

(EDHF)3-6. A disfunção no endotélio acontece mediante um comprometimento de qualquer um desses mediadores ALLEY *et al.* (2014).

A disfunção endotelial é um gatilho inicial no desenvolvimento da aterosclerose e aumento do risco de DCV. Como a maioria das doenças cardiovasculares está relacionada ou é uma consequência direta da aterosclerose, a disfunção endotelial é um preditor precoce de eventos cardiovasculares subsequentes ou mortalidade (DAIBER *et al.* 2017; ALLEY *et al.*, 2014).

Fatores de risco cardiovascular clássicos, como HAS, hipercolesterolemia, diabetes mellitus e tabagismo crônico são todos associados à disfunção endotelial. A presença de vários fatores de risco produz efeitos sinérgicos na função endotelial, bem como no prognóstico cardiovascular associado (DAIBER *et al.* 2017). Assim, a avaliação da disfunção endotelial pode ser um importante valor prognóstico na previsão de eventos cardiovasculares (SINIARSKY *et al.*, 2018, DAIBER *et al.* 2017).

O padrão ouro para a avaliação da função endotelial é a plestimografia. Porém esta técnica é de difícil execução por ser complexa e invasiva (MATSUI *et al.*, 2018). Atualmente, alguns parâmetros confiáveis de valor prognóstico são marcadores circulantes como peptídeo natriurético cerebral ou PCR, bem como escores de risco que são baseados em cálculos que consideram diferentes fatores/marcadores de risco, como o escore de Framingham (DAIBER *et al.* 2017). Uma associação da DILA com o escore de Framingham, por exemplo, pode fornecer informações prognósticas adicionais acima de qualquer medida isolada (ALLEY *et al.*, 2014).

Nesse contexto, a medição da DILA é um método simples, não invasivo e de baixo custo estabelecido para avaliação da função endotelial e detectar disfunção, podendo ser útil na triagem de indivíduos com aterosclerose (MATSUI *et al.*, 2018). Além da técnica adequada, alguns fatores ambientais podem influenciar alterações sazonais nos parâmetros registrados através da DILA (HONDA *et al.*, 2021).

A DILA é amplamente utilizada em estudos em várias áreas na avaliação endotelial, como em pacientes com hiperaldosteronismo (WATANABE *et al.*, 2021), em resposta a atividade física (BADROV *et al.*, 2016), hipertensão (YAO *et al.*, 2016; HODGSON *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2012), diabetes (SOLINI *et al.*, 2017), efeitos farmacológicos no endotélio vascular (SOLINI *et al.*, 2017; WANG *et al.* 2017) e em ginecologia e obstetria, como em pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e terapia hormonal na menopausa (MEDEIROS *et al.*, 2018). (Tabela 10)

A função endotelial avaliada pela DILA pode prever futuros eventos cardiovasculares, indicando que a avaliação cardiovascular é clinicamente importante para a população geral, sendo amplamente estudada para prever a doença aterosclerótica (MIKIELSKI *et al.*, 2021; SIMSEK *et al.*, 2021; MARUHASHI *et al.*, 2018; IRACE *et al.*, 2013).

Porém, em um estudo que considerou o seguimento de 2.232 indivíduos sem doença aterosclerótica acompanhados durante 10 anos através da DILA da artéria braquial, a alteração da DILA previu eventos de curto prazo, mas não previu eventos ateroscleróticos de longo prazo ou foi preditor de progressão da aterosclerose (MIKIELSKI *et al.*, 2021). Assim a avaliação da DILA seria uma importante ferramenta diagnóstica para eventos a curto prazo, podendo ser útil no seguimento de algumas condições.

Apesar de utilizada em diversas situações clínicas, a DILA ainda é pouco utilizada no estudo da função endotelial relacionada ao uso de CHC (Tabela 10).

Tabela10- Artigos publicados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022 que avaliaram a utilização da DILA na função endotelial

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Honda <i>et al.</i> , 2021	Estudo retrospectivo. N=31 adultos	Examinar a associação entre a variação sazonal da DILA e o exercício regular em adultos com DM e adultos não diabéticos com hipertensão e/ou dislipidemia.	Os valores da DILA foram menores no inverno do que nas outras estações em ambos os grupos (todos $P < 0,01$).A variação anual da DILA foi maior em 31% no grupo DM2 ($P < 0,05$).

continua

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Mikielski <i>et al.</i> , 2021	Estudo longitudinal prospectivo. N=2.232 indivíduos.	Avaliar se a alteração da DILA prediz aumento da incidência e progressão de artéria coronária calcificada, da aorta torácica calcificada e eventos ateroscleróticos.	A alteração da não foi um preditor significativo de artéria coronária calcificada (OR 0,96; 95% CI 0,74 - 1,25; $p=0,78$) ou aorta torácica calcificada (OR 1,17; 95% CI 0,92 - 1,50; $p=0,20$).A DILA alterada também não foi associada ao aumento do risco de eventos aterosclerótico.
Simseket <i>et al.</i> , 2021	Estudo transversal. N=90 indivíduos	Comparar pacientes com infarto e doença arterial coronariana em relação à DILA da artéria braquial e concentração plasmática de cardiotrofina-1.	A DILA foi significativamente menor em pacientes com infarto do que em pacientes com doença arterial coronariana ($6,45 \pm 2,65$ vs $8,94 \pm 3,32$, $P < 0,001$).

Watanabe et al., 2021	Estudo transversal. N=121 indivíduos	Determinar a função vascular e investigar as implicações das avaliações da função vascular nos pacientes com aldosteronismo primário.	A DILA foi significativamente menor no grupo com adenoma produtor de aldosterona ($4,8 \pm 2,1\%$) e no grupo hiperplasia adrenal idiopática ($4,1 \pm 1,9\%$) do que no grupo com hipertensão essencial ($5,7 \pm 2,1\%$). Este estudo forneceu uma melhor compreensão da avaliação da DILA em pacientes com aldosteronismo primário.
Maruhashiet al., 2018	Estudo longitudinal retrospectivo. N=5695 indivíduos.	Avaliar as relações entre o diâmetro de base da artéria braquial e os fatores de risco cardiovascular e comparar a precisão diagnóstica do diâmetro em indivíduos sem fatores de risco cardiovascular e pacientes com DCV e DILA alterada.	A precisão diagnóstica do diâmetro basal da artéria braquial para indivíduos sem fatores de risco cardiovascular ou pacientes com DCV foi inferior à da FMD.
Matsuiet al., 2018.	Estudo transversal. N=82 indivíduos, sendo 66 homens e 16 mulheres.	Investigar a validade de uma técnica de DILA modificada para avaliação da função endotelial em comparação com a DILA convencional.	A técnica modificada de DILA é adequada para avaliação da função endotelial. O valor de corte ideal da técnica modificada para o diagnóstico de aterosclerose foi de 7,0% (sensibilidade de 71,0% e especificidade de 85,0%)
Medeiros et al., 2018	Revisão de literatura.	Revisar a aplicação da DILA em Ginecologia e obstetrícia.	A DILA pode ter impactos relevantes em gineco-obstetrícia ao identificar grupos de risco e viabilizar medidas protetivas.
Siniarskyet al., 2018.	Estudo prospectivo randomizado, duplo cego. N=74.	Avaliar o impacto do tratamento com ômega 3 na função endotelial de pacientes com DM2.	Nenhum efeito do uso de ômega 3 foi encontrado no endotélio. Não houve efeito do uso de ômega 3 na medida do DILA. O uso do DILA foi associado a alteração da PCR-us.
Daiberet al., 2017	Revisão de literatura.	Revisar o valor prognóstico da obtenção de medidas da função endotelial, os mecanismos que levam à disfunção endotelial e o tratamento terapêutico.	Descreve a técnica da DILA, bem como outros métodos efetivos para a identificação de disfunção endotelial.

conclusão

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Soliniet al., 2017	Estudo experimental. N=26.	Investigar se a dapagliflozina é capaz de modificar agudamente a função vascular renal e sistêmica em pacientes diabéticos.	A DILA aumentou significativamente ($2,8 \pm 2,2$ a $4,0 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$) e a velocidade da onda de pulso foi reduzida ($10,1 \pm 1,6$ a $8,9 \pm 1,6$ m/s, $p < 0,05$), mesmo após a correção para PA média em uso da dapagliflozina.
Badrovet al., 2016	Estudo longitudinal prospectivo. N=20 (sendo 11 mulheres e 09 homens).	Investigar, em normotensos, se existem diferenças entre os sexos na resposta ao treinamento na função	Não observada mudança na função endotelial verificada pela DILA em resposta ao exercício em ambos os sexos. ($p > 0,05$).

		endotelial.	
Yao et al., 2016	Estudo transversal. N=208	Avaliar a função endotelial sistêmica em pacientes idosos hipertensos com neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica usando a DILA.	A DILA diminuiu significativamente no grupo portador de neuropatia óptica ($6,02 \pm 1,87$ %) em comparação com o grupo de hipertensão ($7,86 \pm 2,94$ %, $p < 0,001$) e o grupo controle ($8,99 \pm 2,44$ %, $p < 0,001$).
Alley et al., 2014	Revisão de literatura.	Apresentar um método padronizado para medir a DILA na artéria braquial na parte superior do braço.	A DILA tem valor em ambientes de pesquisa clínica. No entanto, uma série de questões fisiológicas e técnicas podem afetar a precisão dos resultados e as diretrizes apropriadas para a técnica foram publicadas.
Hodgson et al., 2014	Estudo transversal. N=163 indivíduos.	Investigar as relações das medidas de variação de PA de curto prazo com a função vasodilatadora da artéria braquial.	As relações DILA com a variação da PA não foram significativamente diferentes entre hipertensos tratados e não tratados, portanto esses grupos foram combinados para análise.
Iraceet et al., 2013	Estudo transversal. N=124 indivíduos.	Examinar os padrões de DILA associados a diferentes graus de aterosclerose carotídea.	O número de placas nas artérias carótidas e isquemia aumentou progressivamente associado a DILA ($p < 0,03$), indicando que o padrão da DILA é uma variável preditiva independente para isquemia e aterosclerose carotídea.
Wang et al., 2012	Meta-análise	Avaliar o efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 na função endotelial, medida DILA.	Em comparação com o placebo, a suplementação de ômega-3 aumentou significativamente a DILA em 2,30% (95% IC: 0,89–3,72%, $p = 0,001$).
Zhang et al., 2012	Estudo transversal. N=98 indivíduos hipertensos.	Investigar os efeitos da administração de açúcar e gordura no metabolismo da glicose e lipídios, bem como na função endotelial vascular, em pacientes hipertensos.	A DILA de 1 hora no grupo que recebeu gordura foi significativamente reduzida em comparação com a do grupo que recebeu açúcar ($5,45 \pm 0,75$ versus $9,46 \pm 1,32$, $P < 0,05$), e a DILA de 4 horas no grupo que recebeu açúcar e gordura também foi significativamente reduzida em comparação com o grupo que recebeu somente gordura ($8,56 \pm 1,09$ versus $9,76 \pm 2,00$, $P < 0,05$).

Fonte: Elaborada pela autora.

3OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação dos fatores de risco cardiovasculares, proteína C reativa ultrasensível e DILA em pacientes usuárias de CHC comparada com as que não fazem uso.

3.2 Objetivos específicos

- a) Inferir o perfil epidemiológico das pacientes usuárias e não usuárias de CHC;
- b) Relacionar os dados antropométricos das usuárias e não usuárias de CHC;
- c) Identificar a relação entre o uso de CHC orais de baixa dosagem e os parâmetros de glicemia, HDL, TG, pressão arterial e circunferência abdominal;
- d) Avaliar a relação entre o uso de CHC orais de baixa dosagem e alterações da PCR-us;
- e) Correlacionar o uso de CHC orais de baixa dosagem com o DILA, avaliando a ação dos CHC sobre o endotélio.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Tipo, período e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado entre agosto de 2017 a janeiro de 2020. O estudo foi conduzido no serviço de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral.

4.2 População e amostra

A população foi composta por mulheres entre 18 e 40 anos, que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão, divididas em dois grupos: um de usuárias de CHC de baixa dosagem (entre 20 e 35 µg de etinilestradiol), independentemente do tipo de progesterona associada há pelo menos 06 meses; o outro grupo de mulheres que não fazem uso nenhum método contraceptivo hormonal há pelo menos 06 meses.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

Inclusão:

- Mulheres entre 18 e 40 anos.
- Que aceitem o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

Exclusão:

- Mulheres em uso de contraceptivos orais com dosagem menor que 20 µg de EE ou maior que 35µg de EE.
- Mulheres em uso de CHC cujo estrogênio associado não é o EE.
- Mulheres tabagistas.
- Mulheres que utilizem contracepção hormonal com progestágenos exclusivo.
- Mulheres que utilizem método contraceptivo hormonal que não seja pela via oral.
- Gestantes.

4.4 Coleta de dados

As voluntárias foram submetidas à anamnese, exame físico geral e ginecológico, registrando-se idade, peso, altura, circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril, pressão arterial sistêmica (PA) e antecedentes pessoais, cardiovasculares, para diabetes, ginecológicos/obstétricos. Os dados foram registrados na ficha de coleta de dados (Apêndice B).

Os fatores de riscos cardiovasculares foram mensurados pela definição

do *National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP) and Adult Treatment Panel III (ATP III)* que estratifica os critérios de risco para a síndrome metabólica. Os critérios considerados foram: Aumento na circunferência abdominal; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ou tratamento para eles; HDL < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento específico; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento específico; glicemia ≥ 100 mg/dL ou DM2 conhecido (COLDUC *et al.*, 2016).

Os exames laboratoriais de glicemia de jejum (GJ), teste oral de tolerância a glicose 75g (TTOG 75g), colesterol total e frações, triglicerídeos (TG) e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) foram realizados sempre no mesmo posto de coleta e analisados sempre pela mesma equipe de laboratório.

O teste oral de tolerância a glicose foi verificado através de, no mínimo, um mililitro (mL) de plasma fluoretado através do método enzimático automatizado. As pacientes eram orientadas ao jejum entre 10 e 16 horas, sendo a coleta realizada no jejum e após a administração de 75 gramas de glicose.

O exame de colesterol total e frações, bem como os TG, foi analisado a partir de, no mínimo, três ml de soro através do método colorimétrico enzimático automatizado, sendo exigido jejum mínimo de 10 horas.

Para a dosagem da PCR-us foi utilizado o método de turbidimetria, que é uma técnica que se baseia na espectrofotometria, sendo exigido jejum mínimo de 10 horas para a sua realização.

Foi realizado a aferição da DILA, através do uso de um ultrassom com dopplerfluxometria em aparelho da marca GEHealthCare, modelo LOGIQ P3, utilizando-se transdutor linear 8L (4.0–12.0 MHz). Para a realização do exame, a paciente foi mantida em ambiente escurecido e confortável, em decúbito dorsal por no mínimo 10 minutos, com temperatura ambiente aproximadamente 25°C.

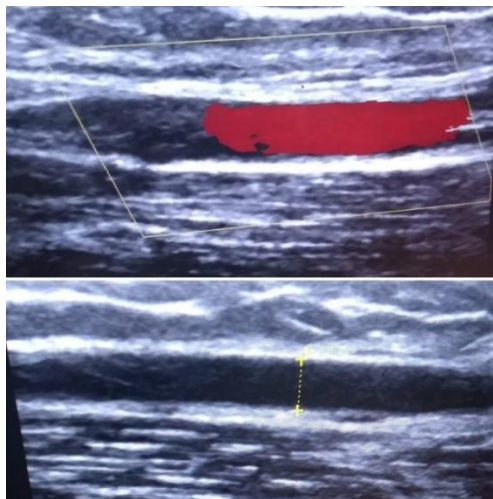
O uso de cafeína, medicamentos com efeito vasoativo, bem como o uso de tabaco e atividade física foram evitados por, pelo menos, seis horas antes da realização do procedimento. Foi recomendado um intervalo mínimo de 02 horas após a última refeição. Não foi exigido jejum prolongado, visto que a avaliação buscava registrar as condições das pacientes em seus hábitos diários.

A artéria braquial direita foi localizada com o auxílio do aparelho de ultrassonografia com doppler colorido, entre 02 e 05 centímetros proximal da fossa

antecubital, logo abaixo do bíceps e ao lado do músculo braquial. O diâmetro da artéria foi medido longitudinalmente durante a diástole do ciclo cardíaco (FIGURA2). Foram realizadas três medições em registros distintos (D_a , D_b e D_c), sendo todos durante a diástole do ciclo cardíaco. O local medido foi marcado para facilitar a medida seguinte, bem como para garantir a melhor aproximação do local das verificações.

Após a verificação das três medidas iniciais, foi posicionado um manguito de um esfigmomanômetro no mesmo braço, posicionado distalmente ao local da medida, aplicando-se uma pressão de 250 mmHg por dez minutos. O manguito foi desinsuflado lentamente e o diâmetro foi novamente medido 60 segundos após a liberação total do fluxo, sendo realizadas três medições em registros distintos (D_d , D_e e D_f), sendo todos durante a diástole do ciclo cardíaco.

Figura2 - Visão longitudinal da artéria braquial localizada com auxílio da dopplerfluxometria



Fonte: Elaborada pela autora.

As medidas foram realizadas sempre no mesmo aparelho de ultrassom e por um mesmo examinador em três pontos diferentes da artéria braquial, com a finalidade de evitar variações na medida. A resolução do transdutor, o posicionamento do manguito, o tempo de oclusão e a experiência do examinador parecem alterar a confiabilidade da DILA (MEDEIROS *et al.*, 2018).

Foram calculadas a média aritmética do diâmetro (D) nas duas ocasiões, calculando-se uma média. Sendo D_1 a média dos diâmetros iniciais e D_2 a média dos diâmetros após a desinsuflação do manguito:

$$D_1 = \frac{D_a + D_b + D_c}{3} \quad \text{e} \quad D_2 = \frac{D_d + D_e + D_f}{3}$$

A fórmula utilizada para o cálculo da variação, considerada como a DILA e expressa em porcentagem foi:

$$DILA = \frac{D_2 - D_1}{D_1} \times 100$$

Foi considerada alterada uma variação da DILA menor que 10% (MEDEIROS *et al.*, 2018).

Para a realização dos exames laboratoriais, as pacientes eram orientadas a realizar em jejum de 12 horas, na ausência de febre ou qualquer sinal de morbidade inflamatória ou infecciosa.

Para os valores da PCR-us foi considerada a seguinte estratificação de risco para doença cardiovascular (Tabela 11).

Tabela 11 - Parâmetro para a avaliação da PCR-us

Risco alto	Superior a 3,0 mg/L
Risco médio	Entre 1,0 e 3,0 mg/L
Risco baixo	Inferior a 1,0 mg/L

Fonte: Adaptado de COZLEA *et al.* (2013).

4.5 Análise estatística

As análises foram realizadas no software estatístico JAMOVI 1.6.8. Para as variáveis que cruzavam dados numéricos com dicotômicos e que apresentavam distribuição normal, de acordo com o teste de Shapiro-Wilk, optou-se por utilizar o teste T *student* para amostras independentes. Para outras variáveis que apresentaram transgressão do princípio da normalidade, a análise foi feita através do teste *U de Mann-Whitney*.

Ademais, para correlacionar duas variáveis dicotômicas, optou-se por utilizar o teste qui-quadrado. No que concerne à avaliação da relação entre o uso de CHC e alteração da DILA, a significância estatística da diferença dos resultados entre os grupos foi aferida de acordo com a *oddsRatio* (OR).

4.6 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Sobral e da Universidade Vale do Acaraú, número do parecer: 2.156.178, CAAE: 64784716.9.0000.5053.

Foram respeitados todos os princípios éticos que regem a pesquisa com seres humanos e delimitados no decreto 466/12 do CNS/Ministério da Saúde – MS, que regulamenta a pesquisa em seres humanos.

Todas as pacientes que aceitaram submeter-se ao estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

5 RESULTADOS

5.1 Perfil Epidemiológico

Foram recrutadas 109 pacientes entre 18 e 40 anos, sendo que 56 faziam uso de CHC há pelo menos seis meses e 53 não utilizavam a medicação há pelo menos seis meses. (Apêndice C).

Entre as usuárias de CHC, o tempo médio de uso era de 47.7 (± 40.3) meses. O tempo mínimo de uso foi de seis meses e o tempo máximo foi de 168 meses.

Dentre as 53 voluntárias que não estavam fazendo uso de CHC, 75.4% (n=40) já haviam utilizado método contraceptivo hormonal em algum momento da vida. Desse subgrupo, o CHC foi o método hormonal de escolha de 85% (n=34) das usuárias, enquanto 15% (n=6) optaram pelo progestágeno isolado. Essas mulheres já estavam sem utilizar as medicações em média há 23.9 (± 18.4) meses, variando de no mínimo seis meses ao máximo de 72 meses.

Em relação à idade das participantes, verificou-se que as mulheres do grupo que fazia uso de CHC apresentavam em média 24.3 (± 3.3) anos. A idade máxima desse grupo foi de 35 anos, enquanto a idade mínima foi de 20 anos. Já no grupo que não fazia uso da medicação a idade média também foi de 24.3 (± 4.00). Nesse grupo a idade mínima foi de 20 anos e a máxima de 37 anos. O teste U de Mann-Whitney não mostrou significância estatística ($p = 0.59$) quanto a variação da idade entre os grupos.

5.2 Dados antropométricos

Foram analisadas a estatura, circunferência abdominal e do quadril, relação cintura/quadril, peso e o IMC. O teste de normalidade apontou para uma distribuição não normal dos dados na maioria das variáveis, exceto quando observamos a estatura e a relação cintura quadril. Assim, optou-se por utilizar o teste U de Mann-Whitney, já que se trata da relação de variáveis dicotômicas com numéricas. Para as duas variáveis com distribuição normal utilizou-se o teste t de variáveis independentes. Tanto o teste U de Mann-Whitney quanto o teste t de variáveis independentes não mostraram significância estatística.

O IMC das usuárias de CHC obteve mediana $24 \pm 4,04$ e não usuárias $24,8 \pm 5,09$, não demonstrando alteração significativa ($p=0,36$). A circunferência abdominal entre as usuárias apresentou mediana $81,8 \pm 8,84$ e de não usuárias $83,5 \pm 12,3$ também não diferindo entre os grupos ($p=0,51$). A relação cintura/quadril entre usuárias de CHC e não usuárias não evidenciou diferença significativa entre os grupos (0.78 ± 0.06 e 0.80 ± 0.06 , respectivamente), $p= 0,64$. Os dados antropométricos foram coletados no momento do exame físico, conforme está descrito na tabela 12.

Tabela 12 - Dados antropométricos de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados

EM USO DE CHC			
	Sim n = 56	Não n = 53	p
Estatura	161 ± 6.35	161 ± 6.42	0.49 ^a
Peso	62.5 ± 11.5	64.1 ± 14.5	0.51 ^b
IMC	24 ± 4.04	24.8 ± 5.09	0.36 ^b
Circunferência abdominal	81.8 ± 8.84	83.5 ± 12.3	0.51 ^b
Circunferência do quadril	98.7 ± 8.43	99 ± 12	0.56 ^b
Relação cintura/quadril	0.78 ± 0.06	0.80 ± 0.06	0.64 ^a

^a dados submetidos ao teste t de student

^b dados submetidos ao teste U de Mann-Whitney

Fonte: Elaborada pela autora.

As voluntárias também foram observadas quanto a hábitos de vida diária, como tabagismo, alcoolismo e prática de atividade física não sendo observada diferença estatística entre os grupos.

5.3 Repercussões clínicas e laboratoriais

O teste de normalidade de Shapiro- Wilk evidenciou normalidade da distribuição nos dados referentes à glicemia em jejum, TOTG, colesterol total, HDL e LDL. Com isso, para análise de significância estatística, utilizou-se o teste t para variáveis independentes (tabela 13). O teste U de Mann-Whitney foi escolhido para as amostras com distribuição não normal.

As mulheres foram submetidas a exames laboratoriais para avaliação do níveis de glicemia em jejum, teste de tolerância a glicose (75g), colesterol total, HDL, LDL, TG e PCRus (tabela 13). Foi evidenciado níveis mais elevados de colesterol total, HDL, LDL, TG e PCR no grupo que utilizava CHC.

A glicemia de jejum entre as usuárias de CHC foi de 82.4 ± 11.8 e entre não usuárias 81.2 ± 10.2. O TOTG entre as usuárias de CHC foi 108 ± 19.2 e não usuárias 106 ± 23.4. Não apresentando alterações significativas entre dois grupos (p=0,55 e p=0,64, respectivamente).

Em relação ao colesterol total o grupo em uso de CHC apresentou níveis 189 ± 29.4 e as não usuárias 168 ± 31.6 (p < 0.01). Para o HDL, as usuárias de CHC apresentaram níveis 61 ± 12.4 e as não usuárias 53.4 ± 10.1 (p < 0.01). Para o LDL as usuárias de CHC

apresentaram níveis 99 ± 23.2 e as não usuárias 93.1 ± 23.6 ($p=0,19$). Em relação aos TG, as usuárias de CHC apresentaram níveis 120 ± 56.4 e as não usuárias 84.1 ± 40.6 ($p<0,01$).

A avaliação clínica evidenciou que as pacientes em uso de CHC apresentavam média de PAS de $115 (\pm 12,7)$, PAD $71,4 (\pm 11,7)$ e FC de $81 (\pm 8,03)$ ($p=0.54$). Já no grupo que não fazia uso da medicação, a média de PAS foi de $114 \pm 10,4$, PAD $70,4 (\pm 8,98)$ e FC de $81,1 (\pm 8,38)$ ($p=0.59$). A análise dos dados não demonstrou significância estatística das variáveis.

A avaliação dos parâmetros laboratoriais encontra-se na tabela 13. A análise estatística dessas variáveis evidenciou significância estatística da diferença entre os grupos quanto aos resultados dos exames de colesterol total ($p=<0.01$), HDL ($p= 0.01$), TG ($p<0.01$), PCRus ($p=<0.01$). (Figura 02)

Tabela 13 - Repercussões clínicas e laboratoriais de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados

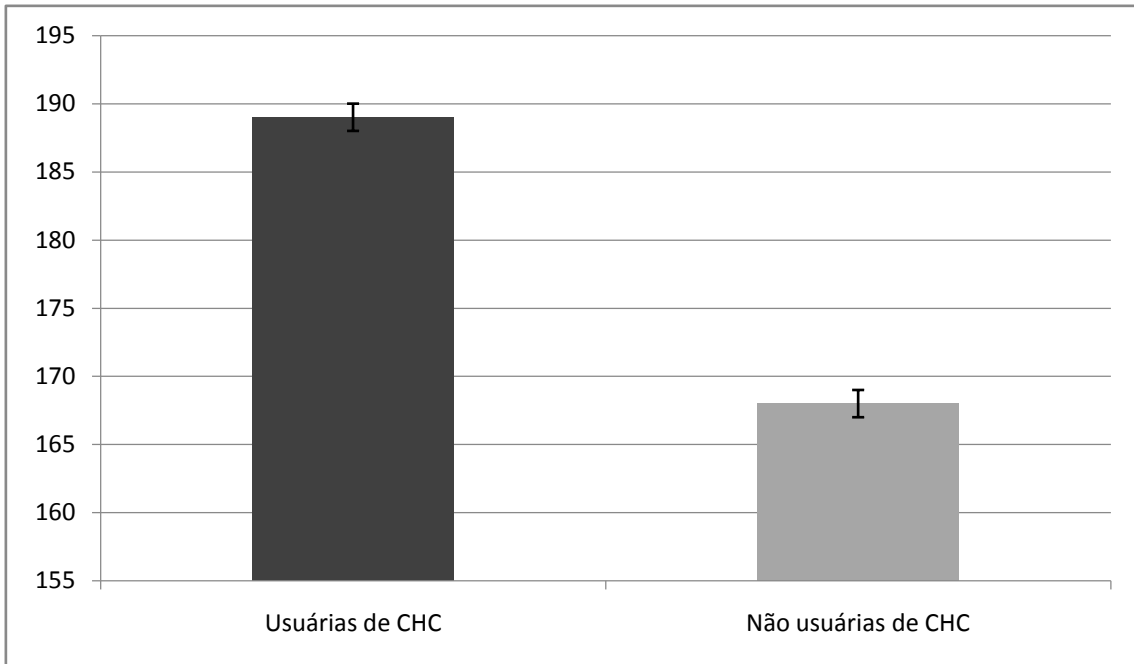
	EM USO DE CHC		p
	Sim n = 56	Não n = 53	
Glicemia em jejum	82.4 ± 11.8	81.2 ± 10.2	0.55^a
Teste oral de tolerância a glicose	108 ± 19.2	106 ± 23.4	0.64^a
Colesterol total	189 ± 29.4	168 ± 31.6	$< 0.01^a$
HDL	61 ± 12.4	53.4 ± 10.1	$< 0.01^a$
LDL	99 ± 23.2	93.1 ± 23.6	0.19^a
Triglicerídeos	120 ± 56.4	84.1 ± 40.6	$< 0.01^b$
PCRus	3.88 ± 4.56	1.67 ± 2.07	$< 0.01^b$
PAS	115 ± 12.7	114 ± 10.4	0.54^b
PAD	71.4 ± 11.7	70.4 ± 8.98	0.59^b
Frequência cardíaca	81 ± 8.03	81.1 ± 8.38	0.92^a

^a dados submetidos ao teste t de student

^b dados submetidos ao teste U de Mann-Whitney

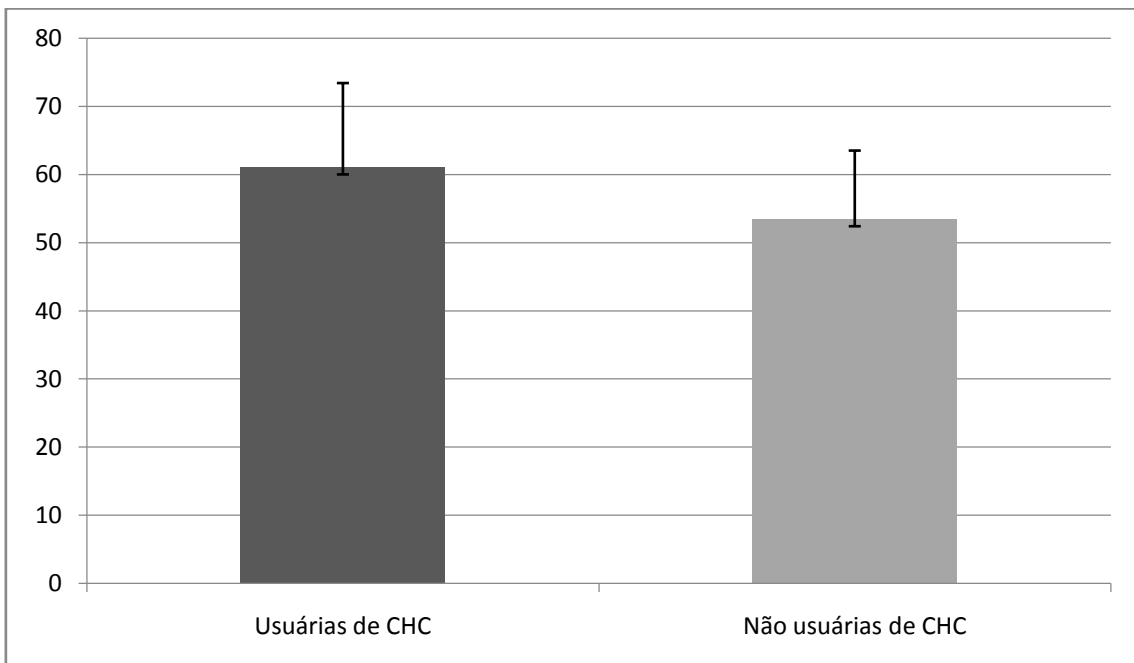
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura3 -Alterações do colesterol total de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados



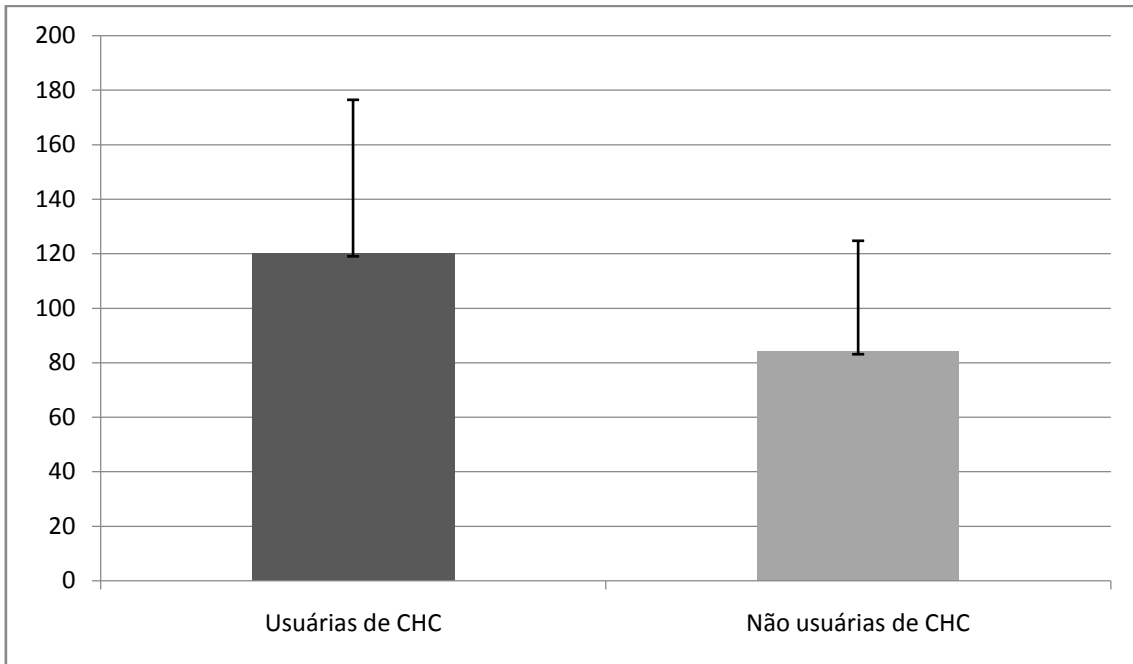
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 04 -Alterações do HDL de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados



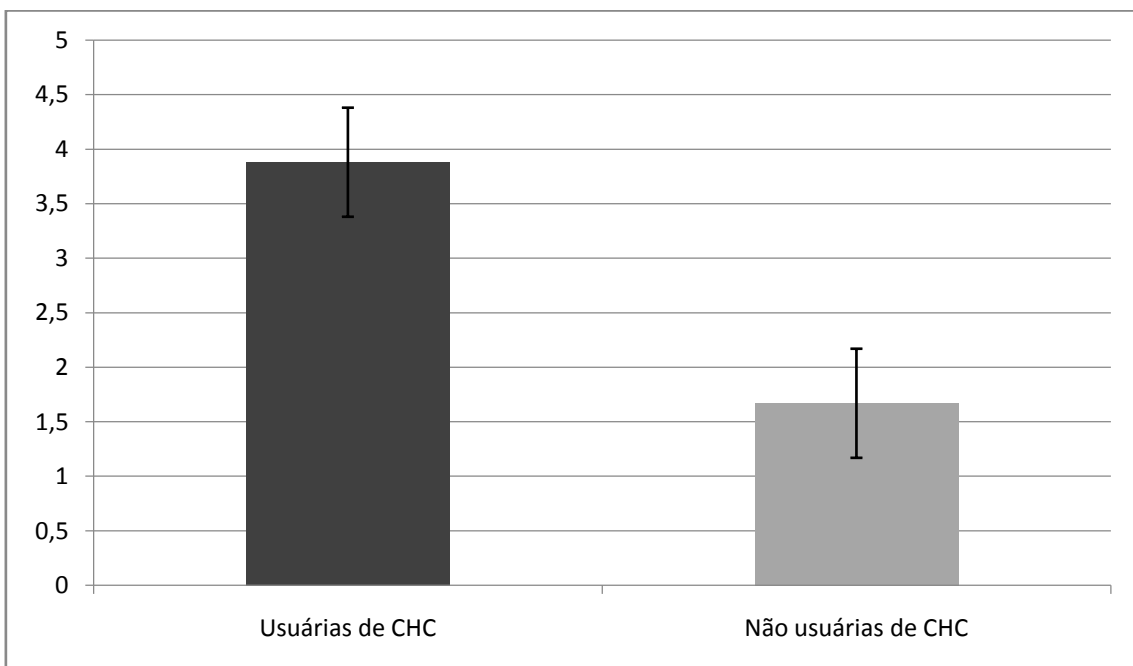
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 05 -Alterações dos triglicerídeos de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 06 -Alterações da PCR-us de acordo com o uso de contraceptivos hormonais combinados



Fonte: Elaborada pela autora.

5.4 Repercussão do uso de CHC no endotélio

No grupo de usuárias de CHC 14,28% (08) tiveram DILA alterado (valor menor que 10%) enquanto que nas não usuárias 5,66% (03) tiveram alteração da DILA. (OR=2,78, IC 95% 0,69-11,10).

Em virtude do maior número de alterações entre as usuárias de CHC, optamos por descrever os exames alterados considerando a dosagem e combinação hormonal de cada uma delas, conforme a tabela 14. Dentre as usuárias de CHC com DILA alterado 75% (06) usavam combinações com dose de EE 30 ou 35 mcg e 37,5% (03) tinham como progestágeno a ciproterona, 25% (02) a drospirenona, 25% (02) o gestodeno e 12,5% (01) o desogestrel.

Tabela 14 - Frequência de DILA alterado de acordo com a dosagem de EE e tipo de progestágeno associado ao CHC

	Dose de EE	Progestágeno	DILA
P1	30 mcg	Gestodeno	9,28%
P2	20 mcg	Gestodeno	6,70%
P3	35 mcg	Ciproterona	7,14%
P4	20 mcg	Desogestrel	6,53%
P5	30 mcg	Drospirenona	8,04%
P6	35 mcg	Ciproterona	9,29%
P7	35 mcg	Ciproterona	5,80%
P8	30 mcg	Drospirenona	6,39%

Fonte: Elaborada pela autora.

6 DISCUSSÃO

O grupo de usuárias e não usuárias de CHC apresentou semelhança no perfil quanto a faixa etária, hábitos de vida diária, como tabagismo, alcoolismo e prática de atividade física, o que demonstra que os grupos eram semelhantes.

Ao considerarmos estudar o risco cardiovascular entre usuárias de CHC, convém considerarmos os fatores de riscos envolvidos na síndrome metabólica (SM), que é caracterizada como um conjunto de fatores de riscos clínicos que envolvem alterações antropométricas e bioquímicas que resultam no aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (BARBALHO *et al.*, 2015).

A fisiopatologia da SM é um processo complexo e multifatorial, resultado da interação genética e ambiental (COLDUC *et al.*, 2016). Atualmente as definições mais comuns são as do National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP) and Adult Treatment Panel III (ATP III) e o International Diabetes Federation (IDF). (SULISTIOWATI *et al.* 2016). O diagnóstico é estabelecido através de critérios comuns (tabela 15), em que pelo menos três parâmetros estão presentes: Aumento na circunferência abdominal; triglicérides ≥ 150 mg/dL ou tratamento para eles; HDL < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento específico; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento específico; glicemia ≥ 100 mg/dL ou DM2 conhecido (COLDUC *et al.*, 2016). A SM também tem sido relacionada a indução de um processo inflamatório que pode culminar com a ocorrência de doenças cardiovasculares, sendo a proteína C reativa de ultrasensibilidade (PCRus) um marcador bastante estudado para mensurar este risco (BARBALHO *et al.*, 2015; BALINI *et al.*, 2005).

Tabela 15 - Componentes da síndrome metabólica segundo o NCE/ATP III

Glicemia de jejum	Superior a 110 mg/dL
Circunferência abdominal	Superior a 88 cm
Triglicérides	A partir de 150 mg/dL
HDL colesterol	Inferior a 50 mg/dL
Pressão arterial (*)	PA _s ≥ 130 ou PS _D ≥ 85 mmHg

Fonte: NCEP/ATP III, 2001.

(*) PA_s: pressão arterial sistólica, PS_D: pressão arterial diastólica.

A relação do IMC, bem como a circunferência abdominal, circunferência do quadril e relação cintura/quadril entre usuárias e não usuárias de CHC não mostrou uma

diferença expressiva. Os dados correspondem aos encontrados em grandes estudos transversais (BARROS *et al.*, 2022; BHUVA *et al.*, 2016; GIRIBELA *et al.*, 2015; KOHN *et al.*, 2015; NGUYEN *et al.*, 2015) que também não encontraram relação dessas variáveis com o uso de CHC.

Um estudo de coorte de análise retrospectiva utilizando-se 2089 mulheres entre 18 e 55 anos que dividiu as usuárias de CHC pelo tempo de uso, mostrou que usuárias com menos de cinco anos de uso tinham menor IMC em comparação com mulheres entre cinco e 10 anos de uso ($p < 0.02$) (HURWITZ *et al.*, 2009). Não houveram, em nosso estudo, grandes variações de IMC dentro dos grupos analisados, talvez se o desenho do estudo fosse longitudinal e prospectivo, pudessem ter sido evidenciadas diferenças a médio e longo prazo.

A circunferência abdominal entre as usuárias apresentou mediana $81,8 \pm 8,84$ e de não usuárias $83,5 \pm 12,3$ também não diferindo entre os grupos ($p=0,51$). Se considerarmos a referência do NECEP/ ATP III para o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular que considera a circunferência superior a 88 cm, não tivemos alteração expressiva nos dois grupos neste desenho de estudo.

Não houve alterações significativas na glicemia de jejum e TOTG nas mulheres avaliadas, sendo as medianas dos dois grupos consideradas normais para os parâmetros considerados de risco para SM e risco cardiovascular do NECEP/ ATP III.

Os achados foram semelhantes a revisões de literatura que buscaram avaliar a influência dos CHC no metabolismo dos carboidratos (SILVA-BERMUDEZ *et al.*, 2020; DOKRAS, 2016; LOPEZ *et al.*, 2014; JANTIEN *et al.* 2013; GOURDY *et al.*, 2012) e a trabalhos com grandes amostras (BARROS *et al.* 2022; LEE *et al.* 2013). Alguns trabalhos com amostras de tamanho semelhante a nossa pesquisa, tiveram resultados similares (MARALA *et al.* 2020; MANZOOR *et al.*, 2019; MELHADO-KIMURA *et al.* 2015; GUAZZELLI *et al.*, 2012).

GIRIBELA *et al.* (2015) estudando mulheres saudáveis em uso de CHC também não encontrou aumento da glicemia de jejum entre as usuárias ($p=0,374$), mas os resultados mostraram um aumento da insulina ($p=0,018$) e do índice de HOMA-IR ($p=0,024$). Portanto, avaliar o metabolismo dos carboidratos utilizando-se outros parâmetros poderá ser útil na interpretação da influência dos CHC no metabolismo dos carboidratos.

Alguns trabalhos relacionam o progestágeno associado ao EE, como importante para influenciar a resposta ao metabolismo dos carboidratos (SILVA-BERMUDEZ *et al.*, 2020; SITRUK-WARE *et al.*, 2013). Portanto, caso nossa amostra fosse ampliada e separada

por tipos de progesteronas, talvez os resultados pudessem evidenciar diferenças entre as combinações hormonais.

Vale ressaltar que fatores genéticos e ambientais podem estar envolvidos na influência de desenvolvimento de resistência a insulina e devem ser minuciosamente considerados para um resultado melhor conclusivo (LEE *et al.* 2013).

Em relação as alterações do HDL o grupo de usuárias de CHC apresentaram níveis mais elevados em relação a não usuárias ($p < 0,01$), porém nos dois grupos os níveis de HDL estiveram dentro da normalidade e não chegaram a configurar risco cardiovascular segundo os critérios de referência do NECEP/ ATP III que considera risco para o HDL colesterol inferior a 50 mg/dL.

Os achados em relação as alterações do HDL foram semelhantes a outros estudos encontrados na literatura (SUFA *et al.*, 2019; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; SANTA *et al.*, 2016; VILLAS-BOAS *et al.*, 2016 LEE *et al.*, 2013; OLATUNJI *et al.*, 2012). Sendo a maioria dos estudos de desenho transversal (SUFA *et al.*, 2019; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2013; OLATUNJI *et al.*, 2012).

No entanto, em várias publicações não foi evidenciado efeito significativo sobre os níveis de HDL. (BARROS *et al.*, 2022; ZARREI *et al.*, 2022; MOMENI *et al.* 2021; SURATI *et al.*, 2021; KHATUN *et al.*, 2019; GIRIBELA *et al.*, 2015; MES-KROWINKEL *et al.*, 2014; JANTIEN *et al.*, 2013; MOHAMAD *et al.*, 2013; SITRUK-WARE *et al.*, 2013; GOURDY *et al.*, 2012).

BARROS *et al.*, 2022 em uma grande amostra com adolescentes não percebeu associação do uso de CHC com alteração do HDL. ZARREI *et al.*, 2022 estudando mulheres entre 35 e 70 anos que haviam realizado previamente CHC também não encontrou associação com alteração dos níveis de HDL.

Algumas revisões de literatura que se dispuseram a avaliar a associação de alterações do metabolismo lipídico em usuárias de CHC, foram pouco conclusivos em relação a influência nas alterações do HDL (JANTIEN *et al.*, 2013; SITRUK-WARE *et al.*, 2013; GOURDY *et al.*, 2012).

O componente estrogênico dos CHCs está relacionado ao aumento de lipoproteínas, sendo a magnitude deste efeito relacionado a dose de progestagênio e ao tipo de progesterona associada. As progesteronas de maior potencial androgênicos estariam relacionadas a menores alterações dos índices de colesterol (SITRUK-WARE *et al.*, 2013).

SILVA-BERMUDEZ *et al.* (2020) em uma revisão sistemática com 82 ensaios clínicos e avaliou diferentes tipos de progestágenos associado ao CHC, evidenciou que a

maioria das progesteronas está associada ao aumento do HDL, com maior efeito observado para a clomardinona (+9,6mg/dl, $p < 0,001$) e drospirenona (+7,4mg/dl, $p < 0,001$). Enquanto que o levonogestrel diminuiu o HDL em 4,4mg/dl ($p < 0,001$).

Em relação a associação do uso de CHC e elevação dos níveis de triglicérides, nosso trabalho encontrou relação estatisticamente significativa ($p < 0,01$), assim como várias outras publicações presentes na literatura (BARROS *et al.*, 2022; ZAREEI *et al.*, 2022; MARALA *et al.* 2020; MOMENI *et al.*, 2020; SILVA-BERMUDEZ *et al.*, 2020; SUFA *et al.*, 2019; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; SANTA *et al.*, 2016; GIRIBELA *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2013; MOHAMAD *et al.*, 2013; PILTONEN *et al.* 2012; OLATUNJI *et al.*, 2012).

No entanto, algumas publicações não associaram o uso de CHC a alterações dos TG (SURATI *et al.*, 2021; KHATUN *et al.* 2019; MANZOOR *et al.*, 2019; YILDIZHAN *et al.*, 2015; MES-KROWINKEL *et al.*, 2014). Em trabalhos que avaliaram grupos de mulheres portadoras de SOP, não encontrou relação entre o uso de CHC e alterações do TG (MANZOOR *et al.*, 2019; YILDIZHAN *et al.*, 2015; MES-KROWINKEL *et al.*, 2014). Quanto a influência do progestágeno exclusivo, o seu uso sob o formato de implante subdérmico pode estar associado a melhora dos níveis de TG (VILLAS-BOAS, *et al.*, 2016).

Apesar das diferenças estatisticamente significativa encontradas nos dois grupos, tanto em relação ao HDL quanto ao TG entre usuárias e não usuárias de CHC, é importante ressaltar que os parâmetros laboratoriais de ambos se encontravam dentro do padrão de normalidade, segundo os critérios de referência do NECEP/ ATP III . Portanto, apesar da tendência de alteração metabólica, esta não repercutiu de forma negativa no risco cardiovascular.

Para as alterações da PA, não houve alterações significativas entre o grupo de usuárias e não usuárias de CHC.

BRITO *et al.* (2013) considera que o EE, presente na maioria dos CHCs, está associado a produção de angiotensinogênio, que pode influenciar na elevação da pressão arterial através do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Uma meta-análise incluindo 24 estudos e mais de 250.000 participantes encontrou uma associação significativa entre a duração do uso de CHC e o risco de hipertensão arterial (LIU *et al.*, 2017).

Porquanto, vários estudos indicaram a associação entre o uso de CHC e o aumento dos níveis pressóricos (BARROS *et al.*, 2022; KALENGA *et al.*, 2022; ZAREEI *et al.*, 2022; RIBEIRO *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2017; FAKHRADDEEN *et al.*, 2016; SANTA *et al.*, 2016; YILDIZHAN *et al.*, 2015; ASARE *et al.*, 2014; MOHAMAD *et al.*, 2013), mas em outros estudos nenhuma associação foi encontrada (EAGAN *et al.*, 2022; MOMENI *et al.*,

2020; SUFA *et al.*, 2019; VILLAS-BOAS *et al.*, 2106; CHIU *et al.*, 2015; GIRIBELA *et al.*, 2015; KHARBANDA *et al.*, 2014; MES-KROWINKWL *et al.*, 2014; NISENBAUM *et al.*, 2014; CAGNACCI *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2013; PILTONEN *et al.*, 2013). Porém, muitos estudos que associam a relação entre o uso de CHC e a hipertensão apresentam relativo pequeno número de participantes e resultados inconsistentes (LIU *et al.* 2017).

O uso de CHC evidenciou aumento significativo nos níveis de PCRus nesta pesquisa. Esse resultado é consistente com vários estudos disponíveis na literatura (PARK, 2022; CAUCI *et al.*, 2021; LARSEN *et al.*, 2021; GUEDES *et al.*, 2018; CAUCI *et al.*, 2017; DIVANI *et al.*, 2015; SORENSE *et al.*, 2014; HERNANDEZ-JUAREZ *et al.*, 2015; YILDIZHAN *et al.*, 2015; PILTONEN *et al.*, 2012; RAD *et al.*, 2012).

É importante mencionar que a PCR é amplamente, mas não exclusivamente, regulada pela interleucina-6 produzida no fígado(STORK, *et. al.* 2004). Assim, a alteração da PCR gerada pelo estrogênio pode ativar e acionar a cascata de coagulação, agravando assim o risco tromboembólico, ou pode não estar relacionado à inflamação vascular, simplesmente refletindo o metabolismo do estrogênio hepático.

Segundo COZLEA *et al.* (2013) a PCR é um marcador de aterosclerose, eficiente na avaliação do risco cardiovascular global, sendo os valores superiores a 10 mg/L correlacionados de maneira estatisticamente significativa ($p < 0,001$) com risco maior que 4% para desenvolver um evento cardiovascular fatal nos próximos 10 anos.

O aumento da PCR tem sido associado a usuárias de CHC e independente da via de administração utilizada (PILTONEN *et al.*, 2012).

Os níveis de PCR podem estar aumentados subclínicamente em indivíduos predispostos a desenvolver síndrome metabólica e costuma estar mais elevado em mulheres do que em homens portadores dessa síndrome (GARCIA *et al.*, 2016). Além disso, a PCR pode aumentar por via independente da síntese hepática (KRINTUS *et al.*, 2010).

Como em todos os estudos transversais, os resultados não podem estabelecer uma relação de causa e efeitos entre o uso de CHC e elevação da PCRus, mas podem sugerir uma associação (KASAL *et al.*, 2020).

Apesar da aparente tendência a maior alteração da DILA entre usuárias de CHC, não houve significância estatística para embasar a presença de danos endoteliais entre as usuárias. A DILA é considerada um método simples e útil para a avaliação da função endotelial, adequada para triagem de aterosclerose quando necessário medições repetidas da função vascular e em caso de ensaios clínicos com uma grande população (MATSUI, *et. al.*, 2018; ANDERSON, *et. al.* 2015).

Um estudo transversal e prospectivo que buscou avaliar o impacto do uso de CHC na função endotelial medida através da DILA em 71 mulheres jovens e saudáveis, sendo 43 usuárias de CHC e 28 controles, não evidenciou alterações significantes (GIRIBELA, 2011).

Um outro estudo utilizando 100 mulheres entre 18 e 30 anos, sendo 50 mulheres no grupo controle, 25 mulheres usuárias de CHC e 25 mulheres usuárias de progestágeno exclusivo, avaliadas quanto a DILA evidenciou uma diferença significativa entre usuárias de CHC e o grupo controle ($6.4 \pm 2.2\%$ vs. $8.7 \pm 3.4\%$, respectivamente, $p < 0.01$) (LIZARELLI, et. al. 2009).

HEIDARZADEH et al. (2014) em um estudo transversal com 60 mulheres na pré-menopausa, associou o uso prolongado de CHC a alteração endotelial mensurada pela DILA. FRANCESCHINI et al., 2013 em um estudo prospectivo e randomizado com 64 mulheres relacionou uma alteração da DILA maior entre usuárias de CHC contendo clomadinona 7,5 vezes maior em comparação com as usuárias de CHC contendo levonogestrel 3,5 vezes maior em comparação com não usuárias.

Sendo assim, os progestágenos associados ao CHC parecem interferir na resposta metabólica e no efeito endotelial, sinalizando a importância de se considerar a relação das combinações hormonais aos efeitos estudados.

McDaid et al. (2017) em um estudo transversal que buscou avaliar a predição de risco de desenvolvimento de trombose venosa entre usuárias de CHC considerando a identificação de polimorfismos genéticos associados ao risco de trombose, utilizou 1.622 mulheres onde metade delas havia apresentado um evento tromboembólico. Neste estudo foram duas variantes genéticas associadas ao risco de tromboembolismo venoso, evidenciando também a importância de consideramos outros fatores de riscos, como obesidade, hipertensão, tabagismo, hipertensão e diabetes, associados para a ocorrência do evento tromboembólico.

Embora sendo geralmente considerados seguros, os CHCs estão associados a riscos, incluindo um risco relativo estimado de 2 vezes maior de eventos cardiovasculares. Para a maioria das mulheres que tomam CHC para contracepção, o risco absoluto de DCV é baixo e os riscos gerais dos CHCs são superados pelos riscos de gravidez indesejada (DINGER, 2015; BELLER et al., 2013).

Destarte, considerando-se os inúmeros benefícios dos CHC e suas indicações em ginecologia no tratamento do sangramento uterino anormal, endometriose, adenomiose, síndrome de ovários policísticos e planejamento familiar (FINOTTI, 2015), deve-se considerar os riscos e benefícios em cada caso (CARMINA, 2013), pois as evidências

levantadas nesta pesquisa não sinalizam para o aumento do risco cardiovascular baseado nos critérios de referência do NECEP/ ATP III e nem alteração endotelial mensurada pela DILA.

Diante de um cenário de incerteza em relação ao risco em função dos benefícios do uso dos CHC, BELLER *et al.* (2013) sugere-se a utilização de calculadoras de risco cardiovascular estratificando os fatores de riscos individuais em associação as indicações formais de uso dos CHC.

Embora esses achados sejam tranquilizadores, considerando o uso mundial em larga escala de CHCs, são necessários estudos em populações de maior risco. O estudo parece promissor dada a escassez de estudos na literatura com a proposta de estudar a função endotelial e o risco de DCV em mulheres jovens e usuárias de CHC.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitações da pesquisa, podemos considerar a avaliação transversal e o pequeno número da amostra estudada tendo em vista que os eventos cardiovasculares não são comuns na faixa etária analisada. Uma proposta de avaliação longitudinal seria benéfica também para um melhor esclarecimento dos efeitos metabólicos e clínicos do uso de CHC em mulheres jovens e previamente saudáveis a longo prazo.

O estudo inicialmente foi estruturado para o desenho longitudinal, com reavaliações em 06 meses e um ano. Porém, em se tratando da faixa etária considerada entre 18 a 40 anos na temática envolvendo planejamento familiar, tivemos muita dificuldade em manter as mulheres no mesmo grupo, uma vez que elas comumente mudavam de opção contraceptiva, engravidavam ou não podiam comparecer as reavaliações por compromissos acadêmicos ou de trabalho.

Além disso, durante a coleta de dados, a partir de fevereiro de 2020, essa etapa teve que ser interrompida por conta da pandemia de Covid-19, uma vez que os exames laboratoriais eram financiados pelo sistema municipal de saúde de Sobral e, com o estado de calamidade pública, o financiamento da pesquisa foi interrompido. Os períodos de lockdown também prejudicaram o andamento dos ambulatórios eletivos em ginecologia inviabilizando a captação de interessadas em participar da pesquisa e também impossibilitou a execução dos exames ultrassonográficos para a DILA que eram realizados em ambiente disponibilizado em uma unidade de atenção terciária.

Com uma amostra maior ou uma mudança no desenho do estudo, talvez a significância estatística pudesse se tornar evidente em alguns parâmetros, bem como outras associações poderiam ser realizadas, como a estratificação da dosagem de EE e o tipo deprogestágeno associado ao CHC para avaliação dos efeitos metabólicos, disfunção endotelial e risco cardiovascular.

8 CONCLUSÃO

O grupo de usuárias e não usuárias de CHC apresentou semelhança no perfil epidemiológico e em relação aos hábitos de vida. Não houve alterações significativas entre circunferência abdominal, níveis pressóricos e índices glicêmicos entre usuárias e não usuárias. As usuárias de CHC apresentaram níveis mais elevados de colesterol total, HDL e triglicérides comparado as que não faziam uso de CHC. A PCRus apresentou elevação significativa entre as usuárias de CHC, mas não houve alteração entre os valores da DILA entre os grupos.

REFERÊNCIAS

- AHMADI, A. *et al.* The Effects of Vitamin E and Omega-3 PUFAs on Endothelial Function among Adolescents with Metabolic Syndrome. **BioMed Research International**. Article ID 906019. 6 pages. 2014. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/906019>> Acesso em: 28 jan. 2018.
- ALLEY, H.; OWENS, C.D.; GASPER, W.J. *et al.* Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery in Clinical Research. **Journal of visualized experiments**. v.92, p.e52070-e52070. 2014.
- ANDERSON, E. A.; MARK, A. L. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. **Circulation**, v. 79, n. 1, p. 93-100. 1989.
- ANDERSON, T.J.; PHILLIPS, S.A. Assessment and Prognosis of Peripheral Artery Measures of Vascular Function. **Progress in Cardiovascular Diseases**. v.57, n. 5, p. 497-509. 2015. doi: 10.1016/j.pcad.2014.11.005
- ARNAL, J.; FONTAINE, C.; BILLION-GALÉS, A.; FRAVE, J; LAURELL, H.; LENFANT, F.; GOURDY, P. Estrogen Receptors and Endothelium. **Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology**. v.30, n.8, p. 1506-1512. 2010.
- ASARÉ, G.A.; SANTA, S.; NGALA, R.A. *et al.* Effect of hormonal contraceptives on lipid profile and the risk indices for cardiovascular disease in a Ghanaian community. **International Journal of Womens Health**. v.6, p. 597-603. 2014.
- BADROV, M.B.; FREEMAN, S.R.; ZOKVIC, M.A.; *et al.* Isometric exercise training lowers resting blood pressure and improves local brachial artery flow-mediated dilation equally in men and women. **European journal of applied physiology**. v.116, n.7, p.1289-1296. 2016.
- BALINI A. *et al.* 8 hs-PCR and cardiovascular risk in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 15, p. S4. 2005.
- BARBALHO, S.M. *et al.* Metabolic syndrome, atherosclerosis and inflammation: an inseparable triad? **J Vasc Bras**, v.14, n. 4, p. 319-327, out/ dez. 2015.
- BARNETT, C.; VON STOCKUM, S.; BAUERFEIND, A. *et al.* Comparing the cardiovascular risk of norethindrone acetate – and levonogestrel – containing oral contraceptives: is there a difference? **Fertility and sterility**. v.114, n.3, p.e11-e12. 2020.
- BARROS, B.S.; KUSCHNIR, M.C.C.; KUSCHNIR, F.C. *et al.* ERICA: cardiovascular risks associated with oral contraceptive use among Brazilian adolescents. **Jornal de Pediatria**. v.98, n.1, p. 53-59. 2022.
- BAWAH, A. T. *et al.* Lipid profile and cardiovascular risk indices of women on various types of contraceptives in the Ho Municipality of Ghana. **Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol**. v. 11, n. 7, p. 4342. 2018.

BELLER, J.P.; MCCARTNEY, C.R. Cardiovascular risk and combined oral contraceptives: clinical decisions in settings of uncertainty. **American journal of obstetrics and gynecology**. v.208, n.1, p.39-41. 2013.

BENTLEY-LEWIS, R.; KORUSA, K. **The metabolic syndrome in women**. *Nature Clinical Practice* 2015; 3(10): 696–704.

BHUVA, K.; KRASCHNEWSKI, J.L. LEHMAN, E.B. CHUANG, C.H. Does body mass index or weight perception affect contraceptive use? **Contraception (Stoneham)**. v. 95, n.1, p. 59-64. 2016.

BRABAHARAN, S.; VEETTIL, S.K.; KAISER, J.E. *et al.* Association of hormonal contraceptive use with adverse health outcomes: AN umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials and cohort studies. **JAMA Network Open**. v.5, n.1, p.e2143730-e2143730. 2022.

BRANDÃO, A. *et al.* Practical applications of flow-mediated dilatation of brachial artery in Gynecology and Obstetrics. **Femina**, v. 38, n. 5, p 239-243, mai. 2010.

BRITO, M.B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C.S. Hormonal Contraception and Cardiovascular System. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 4, p. e81-e89. 2011. 2011.

BUCHNER, N.J.; RUMP, L.C. Oral contraceptives and endothelial function: harm or benefit? **Journal of Hypertension**, v.21, p. 2227-2230. 2003.

CAI, J.J.; WEN, J.; JIANG, W.H., *et al.* Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases. **J. Geriatr Cardiol**. v.13, n.2, p.183-196. 2016.

CAGNACCI, A.; FERRARI, S.; NAPOLITANO, A. *et al.* Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study. **Contraception**. v.88, n.3, p.413-417. 2013.

CALIXTO, A.C. *et al.* Predição de pré-eclâmpsia por meio da dopplerfluxometria das artérias uterinas e da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. **Radiol Bras**, v. 47, p. 14-17. 2014.

CARMINA, E. Oral contraceptives and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of endocrinological investigation**. v.36, n.5, p.358-363. 2013.

CAUCI, S.; FRANCESCATO, M.P.; CURCIO, F. Combined Oral Contraceptives Increase High-Sensitivity C-Reactive Protein but Not Haptoglobin in Female Athletes. **Sports medicine (Auckland)**. v.47, n.1, p.175-185. 2017.

CAUCI, S.; XODO, S.; BULIGAN, C. *et al.* Oxidative Stress Is Increased in Combined Oral Contraceptives Users and Is Positively Associated with High-Sensitivity C-Reactive Protein. **Molecules**. v.24, n.4, p.1.070. 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26041070>. Acessado em 21 de dezembro de 2022.

CHAKRABARTI, S; MORTON, J. S.; DAVIDGE, S. T. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: An overview. **Canadian Journal of Cardiology**. v.30, p. 705-712. 2014.

CHIU, C. L.; LIND, J. M. Past oral contraceptive use and self-reported high blood pressure in postmenopausal women. **BMC Public Health**. v.15, n. 54. 2015.

CHU, A. J. **Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview**. *Int J inflamm*. Article ID 3672284. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4061/2011/367284>.

COLDUC, R.V.; STOICA V. Metabolic Syndrome - Cardiovascular and Metabolic, Complex, Difficult to Quantify Risk Factor. **Modern Medicine**, v.23, n, 1, p. 54-59. 2016.

CORTÉS, M.E.; ALFARO, A.A. The effects of hormonal contraceptives on glycemic regulation. **The Linacre Quarterly**, v.81, n.3, p.209-218. 2014.

COZLEA, D.L. *et al.* The Impact of C Reactive Protein on Global Cardiovascular Risk on Patients with Coronary Artery Disease. **Current Health Sciences Journal**, v.39, n.4, oct./dec. 2013.

CURSINO, K.; SIDER, M.; PAVIN, E.J. Insulin resistance parameters in users of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate during one year of use. **The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care**, v.21, p. 22-29. 2016.

DAIBER, A.; STEVEN, S. WEBER, A. *et al.* Targeting vascular (endothelial) dysfunction. **Br J Pharmacol**. v. 174, n.12, p.1591-1619. 2017.

DE LEO, V.; FRUZETTI, F.; MUSACCHIO, M.C. *et al.* Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/ dienogest on carbohydrate metabolism. **Contraception**. v.88, n.3, p. 264-368. 2013.

DINGER, J.; MINH, T.; HEINEMANN, K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. **Contraception**. v.95, n.4, p.328-339. 2016.

DINGER, J. Kardiovaskularesrisikohormonellerkontrazeptiva – ein Update. Cardiovascular risk of hormonal contraceptives – an update. **Der Gynakologe**. v.48, p.643-650. 2015.

DIVANI, A.A.; LUO, X.; DATTA, Y.H. *et al.* **Effect of oral and vaginal hormonal contraceptives on inflammatory blood biomarkers**. *Mediators of inflammation*. annual. 2015.

DOKRAS, A. Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome—risks versus benefits. **Fertility and Sterility**, v.6, n.106, p.1572-1579. 2016.

EAGAN, L.E.; CHESNEY, C.A.; MASCONI, S.E. *et al.* Arterial stiffness and blood pressure are similar in naturally menstruating and oral contraceptive pill-using women during the higher hormone phases. **Experimental physiology**. v.107, n.4, p.374-382. 2022.

EL-HAGGAR, S.M.; MOSTAFA, T.M. Cardiovascular risk in Egyptian healthy consumers of different types of combined oral contraceptives pills: A comparative study. **Endocrine**. v.49, n.3, p.820-827. 2015.

Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. **JAMA**, v. 285, p. 2486–2497, 2001.

FAKHRADDEEN, R.H.; DAUOD, A.S. Prevalence of metabolic syndrome among a sample of women using hormonal contraceptive pills in Erbil city-Iraq. **Tikrit Medical Journal**. v. 21, p.1-14. 2016.

FATIMA, A.; ABBAS, Z.; SYED, S. GW29-e0041 Maternal Endothelium and Risk of Developing Cardiovascular Diseases. **Journal of the American College of Cardiology**. v.72, n.16, p. c160-161. 2018.

FAVERO, G.; PAGANELLI, C.; BUFFOLI, B. *et al.* **Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention**. BioMedResearchInternational, annual, 2014.

FINOTTI, M. **Manual de anticoncepção**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.

FRANCESCHINI, S.A.; VIEIRA, C.S.; MARTINS, S.A. *et al.* Effects of combined oral contraceptives containing levonogestrel or chlormadinone on the endothelium. **Contraception**. v.87, n.6, p.766-772. 2013.

FRUZZETTI, F, CAGNACCO, F. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptives? **Open Access Journal of Contraception**. v. 9, p. 75-79. 2018.

GARCIA, V.P. *et al.* Sex Differences in High Sensitivity C-Reactive Protein in Subjects with Risk Factors of Metabolic Syndrome. **ArqBrasCardiol**, v.106, n.3, p.182-187. 2016.

GIRIBELA, C.R.G.; MELO, N.R.; SILVA, R.C.G. *et al.* A combined oral contraceptive containing drospirenone changes neither endothelial function nor hemodynamic parameters in healthy young women: a prospective clinical trial. **Contraception** (Stoneham), v.86,n.1, p.35-41. 2012

GIRIBELA, C.R.G. Avaliação hemodinâmica e da função endotelial em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

GIRIBELA, C.R.G.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M.; NISENBAUM, M.G. *et al.* 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. **GynecolEndocrinol**. v. 31, n.11, p. 912-915. 2015.

GUAZZELLI, C.A.F.; BARREIROS, F.A.; TORLONI, M.R. *et al.* Effects of extended regimens of the contraceptive vaginal ring on carbohydrate metabolism. **Contraception**. v.85, n.3, p.253-256. 2012.

GUEDES, J.V.M.; NUNES, N.R.; FERREIRA, L. G. R. *et al.* Evaluation of lipid, high-sensitivity C-reactive protein and D-dimer in users of oral contraceptives of different types. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**. v.54, n.1, p.14-20. 2018.

HAROON, S.; NAVEED, A.K. Effect of hormonal contraceptives on serum electrolytes and blood pressure. **Journal of Postgraduate Medical Institute**. v.28, n.4. 2014.

HERNANDEZ-JUAREZ, J.; SANCHEZ-SERRANO, J.C.; MORENO-HERNANDEZ, J.A., *et al.* Effects of the contraceptive skin patch and subdermal contraceptive implant on markers of endothelial cell activation and inflammation. **Journal of clinical pharmacology**. v.55, n.7, p.780-786. 2015.

HORTON, L.G.; SIMMONS, K.B.; CURTIS, K. M. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. **International journal of women's health**. v. 6, p.597-603. 2014.

JUDGE, C.P. *et al.* Medical contraindications to estrogen and contraceptive use among women veterans. **Am J ObstetGynecol**, v. 218, n.2, p. 234. e1-9. 2018.

FALLAH, S.; NOUROOZI, V.; SEIFI, M. *et al.* Influence of Oral Contraceptive Pills on homocysteine and nitric oxide levels: As risk factors for cardiovascular disease. **Journal of clinical laboratory analysis**. v.26, n.2, p.120-123. 2012.

FARAHMAND, M., RAMEZANI, T. F. ROSTAMI, D. M. *et al.* The impact of oral contraceptives on cardiometabolic parameters. **J. Endocrinol Invest**. n.39, p. 277-283. 2016.

FINOTTI, M. **Manual de anticoncepção**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.

FURU, K. AARES, E.B., HJELLVIK, V. Hormonal contraceptive use in Norway, 2006-2020, by contraceptive type, age and county: A nationwide register-based study. **Nor J Epidemiol [Internet]**. v.29, p.1-2. 2021. Disponível em: <https://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/view/4046>

GALLO, M.F.; LOPEZ, L.M.; GRIMES, D.A. CARAYON, F. SCHULZ, K.F. HELMERHORST, F.M. Combination contraceptives: effects on weight. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Issue 1. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub5. 2014.

GIRILELA, C.R.G. Avaliação hemodinâmica e da função endotelial em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

GOURDY, P.; BACHELOT, A.; CATTEAU-JONARD, S. *et al.* Hormonal Contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. **Annales d' Endocrinologie**, v.73, p.469-487. 2012.

GULASOVÁ, Z. GUERREIRO, S.G. LINK, R. *et al.* Tackling Endothelium Remodeling in Cardiovascular Disease. **Journal of Cellular Biochemistry**. v.121, n.2, p.938-945. 2020.

HAARALA, A. *et al.* Use of combined oral contraceptives alters metabolic determinants and genetic regulation of C-reactive protein. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation**, v.69, p.168-174. 2009.

HAMIDAH, H.; DAMAYANTI, D.S. The effect of 3 months contraceptive injection on the body mass index of womwn of reproductive age in the Midwifery Independent Practice of Central Jakarta. **Indonesian Journal of Nursing and Midwifery**. v.9, n.2. 2021.

HAVERINEN, A.; KANGASNIEMI, M.; LUIRO, K. *et. al.* **Ethinyl estradiol vs estradiol valerate in combined oral contraceptives** – Effect on glucose tolerance: A randomized, controlled clinical trial. v. 103, n.1, p. 53-59. 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.10.014>. Acessado em 10 de dezembro de 2022.

HODGSON, J.M.; WOODMAN, R.J.; CROFT, K.D. *et al.* Relationships of vascular function with measures of ambulatory blood pressure variation. **Atherosclerosis**, v.233, n.1, p.48-54. 2014.

HURWITZ, B.E.; HENRY, N., GOLDBERG, R.B. Long-term oral contraceptive treatment, metabolic syndrome and measures of cardiovascular risk in pre-menopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. **Gynecological Endocrinology**, v. 25, n.7, p. 441-449. 2009.

HONDA, H.; IGAKI, M.; KOMATSU, M. *et al.* Seasonal variations on endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in adults with type 2 diabetes and nondiabetic adults with hypertension and/or dyslipidaemia who perform. **Endocrinology, diabetes & metabolismo**. v.4, n.1, p.e00168-n/a. 2021.

HORVEI, L. D.; GRIMNES, G.; HINDBERG, K.; MATHIESEN, E. B. *et al.* C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. **J ThrombHaemost**. v. 14, p. 1561-1571. 2016.

IRACE, C.; CARALLO, C.; LOPRETE, A. *et al.* Delayed flow-mediated vasodilation and carotid atherosclerosis. **European journal of clinical investigation**. v.43, n.1, p.49-55. 2013.

JANTIEN, V.; MARIEKE, S.; VLIET, V. *et al.* Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. **Cochrane database of systematic review**. v.3, p.CD003990. 2013.

JIMOH, O.; BALOGUN, O.; BILIAMINU, S. *et al.* Atherogenic and cardiovascular risks of women on combined oral contraceptives: A comparative study. **Nigerian journal of clinical practice**. v.24, n.12, p.1759-1765. 2021.

JORDAN, W.M. Pulmonary embolism. **Lancet**. n. 278, p.1146-1147. 1961.

KALENGA, C.Z.; DUMANSKI, S.M.; METCALFE, A., *et al.* The effect of non- oral hormonal contraceptives on hypertension and blood pressure: A systematic review and meta- analysis. **Physiological reports**. v.10, n.9, p.e15267. 2022.

KANONIDOU, C. Small dense low-density lipoprotein: Analytical review. **Clinica Chimica Acta**. v. 520, p. 172-178. 2021. doi: 10.1016/j.cca.2021.06.012.

KARABAY, C. Y.; KOCABAY, G.; ODUNCU, V. *et al.* Drospirenone-containing oral contraceptives and risk of adverse outcomes after myocardial infarction. **Catheter Cardiovasc Interv.** n. 82, p. 387-393. 2013.

KASAL, D.A.; LORENZO, A. Oral contraceptives and cardiovascular risk: Adding clinical evidence to the pathophysiology. **Int J Cardiovasc.** v.3, n.33. 2020.
<https://doi.org/10.36660/ijcs.20200078>. Acesso em: 09 de dezembro de 2022.

KAZUKO, S.; KOBAYASHI, T; TOSHIYUKI, O. Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. **Thrombosis research.** v.137, p.11-16. 2015.

KHARBANDA, E.O.; PARKER, E.D.; SINAIKO, A.R. *et al.* Initiation of oral contraceptives and changes in blood pressure and body mass index in healthy adolescents. **The Journal of pediatrics.** v.165, n.5, p. 1029-1033. 2014.

KHATUN, K.; NAHAR, S.; SULTANA, A. *et al.* Relationship between Long Duration Use of Hormonal Contraceptive and Serum Lipid Profiles among the Women of Dhaka City. **J Curr Adv Med Res.** 2019, Vol. 6, No. 1, pp. 10-13.

KIM, S.W.; JEON, J.H.; LEE, W.K. *et al.*, Long term effects of oral contraceptives on the prevalence of diabetes in post-menopausal women: 2007-2012 KNHANES. **Endocrine.** v.53, n.3, p.816-822. 2016.

KIM, K.; PARK, H. Effect oral contraceptive use on lipid profile in Korean woman aged 35-55 years. **Contraception.** v.86, n. 5, p. 500-505. 2012.

KOHN, J.E; LOPEZ; P.M.; SIMONS,H.R. Weight and body mass index among female contraceptive clients. **Contraception** (Stoneham). v. 91, n.6, p.470-473. 2015.

KRINTUS, M.; SYPNIEWSKA, G.; KULIGOWSKA-PRUSINSKA, M. Effect of second and third generation oral contraceptives on C-reactive protein, lipids and apolipoproteins in young, non-obese, non smoking apparently healthy women. **ClinBiochem.** v.43, p.626-628. 2010.

LALUDE, O.O. Risk of cardiovascular events with hormonal contraception: insights from the Danish cohort study. **CurrCardiol Rep.** v. 15, p, 374. 2013.

LARSEN, B.; COX, A.; COLBEY, C. *et al.* Inflammation and Oral Contraceptive Use in Female Athletes Before the Rio Olympic Games. **Frontiers in physiology.** v.11, p. 497-497. 2020.

LEE, J.Y.; KUL. S.Y.; KIM, S.H. *et al.* Oral contraceptive use and measurable cardiovascular risk factors in Korean women aged 20–50 years: The Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2009 (KNHANES IV). **Gynecological Endocrinology,** v. 29, n. 7, p. 707-711. 2013.

LIU, H.; YAI, J.; WANG, W.; ZHANG, D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. **J. Clin Hypertens** (Greenwich). v. 19, n.10, p. 1032-1041. 2017.

LIZARELLI *et al.* Both a combined oral contraceptive and depot medroxyprogesterone acetate impair endothelial function in young women. **Contraception**, v.79, p. 35-40. 2009.

LØKKEGAARD, E. Low-dose second-generation oral contraceptives are associated with the lowest increased risk of cardiovascular adverse effects. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 21, p. 232. 2016.

LOPEZ, L.M.; GRIMES, D.A.; SCHULZ, K.F. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.4, n. CD006133. DOI: 10.1002/14651858.CD006133.pub5. 2014.

MALACHIAS, M.V.B.; PLAVNIK, F.L.; MACHADO, C.A. *et al.* 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. **Arq. Bras. Cardiol.** v.107, n.3. 2016. <https://doi.org/10.5935/abc.20160151>. Acessado em 20 de dezembro de 2022.

MANZOOR, S.; GANIE, M.A.G.; AMIN, S. *et al.* Oral contraceptive use increases risk of inflammatory and coagulatory disorders in women with Polycystic Ovarian Syndrome: An observational study. **Scientific Reports**. v.9, n.10182. 2019.

MARALA, M.; KESKA, A.; TKACZYK, J. *et al.* Metabolic Profile in Active Female Students Users and Non-Users Combined Oral Contraceptives. **Ann Appl Sport Sci.** v.8, p.e835. 2020.

MCD AID, A.; LOGETTE, E.; BUCHILLIER, V.; MURISSET, M.; SUCHON, P.; PACHE, T.D, *et al.* (2017) **Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users.** PLoS ONE 12 (7): e0182041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182041>. Acesso em: 05 de Jan. 2019.

MARUHASHI, T.; SOGA, J.; FIJIMURA, N. *et al.* Brachial artery diameter as a marker for cardiovascular risk assessment: FMD-J study. **Atherosclerosis**. v.268, p.92-98. 2018.

MASI, S. *et al.* Mitochondrial oxidative stress, endothelial function and metabolic control in patients with type II diabetes and periodontitis: A randomized controlled clinical trial. **International Journal of Cardiology**, v. 271, p. 263–268. 2018.

MATSUI, S.; KAJIKAWA, M.; MARUHASHI, T. New assessment of endothelial function measured by short time flow-mediated vasodilation: Comparison with conventional flow-mediated vasodilation measurement. **International Journal of Cardiology**. v. 265, p. 24-29. 2018. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.006

MATTHIES, M.; ROSENSTAND, K.; NISSEN, I. *et al.* Nitric oxide (NO) synthase but not NO, HNO or H₂O₂ mediates endothelium-dependent relaxation of resistance arteries from patients with cardiovascular disease. **British journal of pharmacology**. v.179, n.5, p.1049-1064. 2022.

MEDEIROS, E.E.C.; SOUZA, M.A.M. Flow-mediated dilatation of brachial artery: technical aspects, applicability and reproducibility in gynecology and obstetrics. **Femina**, v. 46, n.4, p. 244-251. 2018.

- MEENDERING, J.R. *et al.* A combined oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3,0 mg drospirenone does not impair endothelium-dependent vasodilation. **Contraception**, v. 82, p. 366-372. 2010.
- MELHADO-KIMURA, V.; ALEGRE, S.M. High prevalence of insulin resistance assessed by the glucose clamp technique in hormonal and non-hormonal contraceptive users. **The European journal of contraception & reproductive health care**. v.10, n.3, p.110-118. 2015.
- MERKI-FELD, G.S. *et al.* Long-term effects of combined oral contraceptives on markers of endothelial function and lipids in healthy premenopausal women. **Contraception**, v. 65, p. 231-236. 2002.
- MES-KROWINKEL, M.G. *et al.* Influence of oral contraceptives on anthropomorphometric, endocrine and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients. **Fertility and Sterility**, v. 101, n.6, p.1757-1766. 2014.
- MIKIELSKI, K.; BUDOFF, M.; KINNINGER, A. *et al.* Impaired flow-mediated dilatation (FMD) did not predict long-term cardiovascular atherosclerosis (MESA) study. **Journal of the American College of Cardiology**. v.77, n.45. 2021.
- MOHAMAD, N.; NAZLI, R.; MOHAMAD, K. Effect of oral contraceptive pills on lipid profile, BP and BMI in women of child bearing age. **Khyber medical university journal**, v. 3, n.1, p.22. 2013.
- MOMENI, Z.; DEGHANI, A.; FALLAHZADEH, H. *et al.* The impacts of pill contraceptive low-dose on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid profiles in the exposed vs. non exposed women: as the risk factor for cardiovascular diseases. **Contraception and Reproductive Medicine**. v.5, n.7. 2020.
- MOSORIN, M.E.; HAVERINEN, A.; OLLILA, M.M. *et al.* Current use of combined hormonal contraception is associated with glucose metabolism disorders in perimenopausal women. **European Journal of Endocrinology**. v.183, n.6, p.619-626. 2020.
- NGUYEN, B.; GILLIAM, M.; FABIYI, C. The relationship between body mass index (BMI) and contraceptive method choice at last intercourse: results from the 2006-2010 and 2011-2013 National Survey of Family Growth (NSFG). **Contraception**. v.92, n.4, p. 382. 2015.
- ODERICH, C.L.; WENDER, M.C.O.; LUBIANCA, J.N. *et al.* Impact of etonogestrel-releasing implant and copper intrauterine device on carbohydrate metabolism: a comparative study. **Contraception**. v.85, n.2, p.173-176. 2012.
- OLATUNJI, L.A.; SEOK, Y.M.; IGUNNU, A. *et al.* Combined oral contraceptive-induced hypertension is accompanied by endothelial dysfunction and upregulated intrarenal angiotensin II type 1 receptor gene expression. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**. v.389, n.11, p.1147-1157. 2016.
- OLATUNJI, L.A. *et al.* Combined estrogen progestogen but not progestogen-only oral contraceptive alters glucose tolerance and plasma lipid profile in female rats. **J pathophys**, v.19, p.29-34. 2012.

OLIVEIRA, S. S.; PETTO, J.; DIOGO, J. Plasma Renin in women using and not using combined oral contraceptive. **Int J. Cardiovasc.** N.33. 2020. <https://doi.org/10.36660/ijcs.20180021>. Acessado em 09 de dezembro de 2022.

OLIVEIRA, A.R.O.; ARAÚJO, T.R.; AGUIAR, G.S. Combined oral contraceptive in female mice causes hyperinsulinemia due to β -cell hypersecretion and reduction in insulin clearance. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.** v.190, p.54-63. 2019.

PALACIOS, S.; COLLI, E.; REGIDOR, PA. *et al.* Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone alone in a 24/4 regime. **BMC women's health.** v. 20, n.1, p.218-219. 2020.

PARK, H.; KIM, K. Associations between oral contraceptives use and risks of hypertension and prehypertension in a cross-sectional study of Korean women. **BMC Womens Health.** n. 13, n. 30. 2013.

PARK, H. Association between Oral Contraceptive Use and the High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Premenopausal Korean Women. **Healthcare.** v.10, n. 2, p.261. 2022. <https://doi.org/10.3390/healthcare1002036>. Acessado em 21 de dezembro de 2022.

PETITTI, D.B. Cardiovascular Risks of Hormonal contraceptives. **Current Cardiovascular Risk Reports.** v.7, p.190-195. 2013.

PIERRE, S.; FADI, AL FROUH; AGATHE, H. *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. The PILI Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) Study. **Thrombosis and Haemostasis.** v.115, n.1, p.135-142. 2016.

PILTONEN, T.; PUURUNEN, J.; HEDBERG, P. *et al.* Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study. **Human Reproduction.** v.10, n.27, p. 3046-3056. 2012.

PRÉCOMA, D.B.; OLIVEIRA, G.M.M.; SIMÃO, A.F. *et al.* Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology – 2019. Updated. **Arq. Bras. Cardiol.** v.113, n.4. 2019. <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>. Acessado em 20 de dezembro de 2022.

RAD, M.; BURGGRAAF, J.; SITRUK-WARE, R.L. *et al.* Increased impact of a contraceptive vaginal ring with ethinyl estradiol and norgestrel on C-reactive protein. **Steroids.** v.77, n.13. 2012.

RIBEIRO, C.C.M.; SHIMO, A.K.K.; LOPES, M.H.B.M. *et al.* Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values. **Rev. Bras. Enferm.** v.71, n.3. 2018.

ROSANO, G. M. C.; RODRIGUES-MARTINEZ, M. A.; SPOLETINI, I.; REGIDOR, P.A. Obesity and contraceptive use: impact on cardiovascular risk. **ESC Heart Failure.** 2022. <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1002/ehf2.14104>. Acessado em 09 de dezembro de 2022.

SANDSET, P.M. Mechanism of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb. Res.* v.131, p.s4-s7. 2013.

SANTA, S.; ASIYEDU, B.; NGALA, R. *et al.* Chronic Use of Hormonal Contraceptives and Its Impact on Cardiovascular Risk. *British journal of medicine and medical research* v.4, n.17, p.1-11. 2016.

SHENOUDA, N.; PRIEST, S.E.; RIZZUTO, V.I. *et al.* Brachial artery endothelial function is stable across a menstrual and oral contraceptive pill cycle but lower in premenopausal women than in age-matched men. *American Journal of physiology.* **Heart and circulatory physiology.** v.315, n.2, p.H366-H374. 2018.

SIDNEY, S.; CHEETHAM, T.C.; CONNELL, F.A. *et al.* Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception.* v.87, n.1, p.93-100. 2013.

SILVA-BERMUDEZ, L.S.; TOLOZA, F.J.K.; PEREZ-MATOS, M.C. *et al.* Effects of oral contraceptives on metabolic parameters in adult premenopausal women: a meta-analysis. *Endocrine Connections,* v.9, n.10, p.978-998. 2020.

SINIARSKI, A. *et al.* Treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes and very high cardiovascular risk: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (Omega-FMD). *Atherosclerosis,* v.271, p. 148-155. 2018.

SINGH, R. B.; FEDACKO, J.; PELLA, D. *et al.* Prevalence and risk factors for prehypertension and hypertension in five Indian cities. *Acta Cardiol,* n. 66, p. 29-37. 2011.

SITRUK-WARE, R.; NATH, A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* n.27, p. 13-24. 2013.

SITRUK-WARE, R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertility and Sterility,* v. 106, n. 6, p. 1289-1294. 2016.

SOLINI, A.; GIANNINI, L.; SEGHERI, M. *et al.* Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovascular diabetology.* v.16, n.1, p.138-139. 2017.

SORENSEN, C. J.; PEDERSEN, M.S.; SORENSEN, E. *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,* v.9, n.2, p.e88196. 2014.

STEGEMAN, B.H.; BASTOS, M.; ROSENDAAL, A. *et al.* Different combined oral contraceptives and the risks of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* v.347 (set.). 2013.

STORK, S.; VAN DER SCHOUW, Y. T.; GROBBEE, D. E.; BOTS, M. L. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* v.15, n.2, p. 66-72. 2004. doi: 10.1016/j.tem.2004.01.005

SUFA, B.; ABEBE, G.; CHENEKE, W. Dyslipidemia and associated factors among women using hormonal contraceptives in Harar town, Eastern Ethiopia. **BMC Res Notes**. v.1, n. 12, p. 120.

SULISTIOWATI, E.; SIHOMBING, M.; NCEP-ATP III and IDF criteria for metabolic syndrome predict type 2 diabetes mellitus. **Universa Medica**, v. 35, n.1, jan./apr. 2016.

SURATI, S.; PRIYATNO, D. Lipid profile (total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride) of injection contraceptive acceptors in Semarang. **Journal of maternal and child health** (Surakarta). v.6, n.5, p.626-631. 2021.

TORGRIMSON, B.N. *et al.*, Endothelial function across an oral contraceptive cycle in women using levonorgestrel and ethinyl estradiol. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 288, p. 103-110. 2007.

VAN DEN HEUVEL, M. *et al.* The effect of bioresorbable vascular scaffold implantation on distal coronary endothelial function in dyslipidemic swine with and without diabetes. **International Journal of Cardiology**, v. 252, p.44-51. 2018.

VELDEN, A.I.M. *et al.* Microvascular differences in individuals with obesity at risk of developing cardiovascular disease. **Obesity**. v.29, p.1439-1444. 2021.

VILLAS-BOAS, J.; VILODRE, L.C.; MALERBA, H.; *et al.* Metabolic safety of the etonogestrel contraceptive implant in healthy women over a-year period. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 202, p.51-54. 2016.

VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboelism: nested case-control studies using the QResearch and the CPRD databases. **BMJ**. n.350 (mai.). 2015.

VITALE, C. *et al.* Effect of hormone replacement therapy with the anti mineralocorticoid progestin Drospirenone compared to tibolone on endothelial function and central haemodynamics in post-menopausal women. **International Journal of Cardiology**, v. 227, p. 217-221. 2017.

WANG, Q.; LIANG, X.; WANG, L. *et al.* Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Atherosclerosis**. v. 221, n.2, p.536-543. 2012.

WATANABE, D.; MORIMOTO, S.; MORISHIMA, N. *et al.* Clinical impacts of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation assessment on primary aldosteronism. **Endocrine Connections**. v.10, n.6, p.578-587. 2021.

WEI, W.; LI, Y.; CHEN, F, *et al.* Dyslipidaemia, combined oral contraceptive use and their interaction on the risk of hypertension in Chinese women. **J. Hum Hypertens**. n.25, p, 364-371. 2011.

WHITE, K.; POTTER, J. E.; HOPKINGS, K. *et al.* Hypertension among oral contraceptive users in El Paso, Texas. **J. Health Care Poor Underserved**. v.24, p.1511-15-21. 2013.

- WILLIAMS, J.S.; MACDONALD, M.J. Influence of hormonal contraceptives on peripheral vascular function and structure in premenopausal females: a review. **American Journal of physiology**. Heart and circulatory physiology. v.320, n.1, p.H77-H89. 2021.
- WUSTMANN, K.; KLAEY, M.; BUROW, A. *et al.* Additive Effect of Homocysteine- and Cholesterol-Lowering Therapy on Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients with Cardiovascular Disease. **Cardiovascular Therapeutics**. v.30, n.5, p.277-286. 2012.
- YAO, F.; WAN, P.; SU, Y. *et al.* Impaired systemic vascular endothelial function in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. **Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology**. v. 254, n.5, p. 977-981. 2016.
- YILDIZHAN, R.; GOKCE, A. I.; Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. **Gynecol Endocrinol**. v.31, n.5, p.396-400. 2015.
- ZAREEI, S.; BEHRASI, F.; NAGHIZADEH, M.M. *et al.* Oral contraceptive pill and metabolic syndrome: Fasa Persian Cohort Study (Descriptive study). **Diabetes & metabolic syndrome clinical research & reviews**. v.12, n.2, p.102408. 2022.
- ZHANG, T.; PENG, F.; CHAI, D. *et al.* Effects of combined glucose and fat load on Endothelium-Dependent Brachial Artery Vasodilation in hypertensive patients. **The American journal of the medical sciences**. v.344, n.6. 2012.
- ZHONG, Q. *et al.* Association of Impaired Vascular Endothelial Function with Increased Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. **BioMedResearchInternational**. Article ID 3104945, 9 pages. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/3104945>. Acesso em: 28 jan. 2018.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar de uma pesquisa denominada “Avaliação de síndrome metabólica em pacientes usuárias de contraceptivos hormonais através da dilatação fluxo mediada da artéria braquial comparada a não usuárias” sob a orientação e a coordenação da médica ginecologista Carla Roberta Macedo de Sousa que tem como objetivo principal avaliar a ocorrência de síndrome metabólica em pacientes que usam pílula anticoncepcional através da possível alteração encontrada em um vaso sanguíneo (artéria braquial) que pode ser medida por ultrassom comparada com as que não fazem uso da medicação.

A finalidade deste folheto é esclarecer aberta e claramente todos os procedimentos envolvidos neste estudo, antes de sua decisão quanto à participação. O estudo será realizado na Santa Casa de Misericórdia, na cidade de Sobral, Ceará. Esse trabalho visa: comparar o uso e o não uso de pílula com o fluxo mediado da artéria braquial, avaliando a ação dos hormônios femininos nos vasos sanguíneos; conhecer o perfil das pacientes que usam pílula e das portadoras de síndrome metabólica; avaliar a relação entre a medida da dilatação do fluxo da artéria braquial e a ocorrência de síndrome metabólica; determinar relação entre o uso de pílula ou não e a síndrome metabólica.

Os exames a serem realizados durante a pesquisa (exames de sangue e de ultrassom) não trarão nenhum custo financeiro, bem como não serão prejudiciais a sua saúde.

Questões que dizem respeito a você, que será submetida ao estudo, serão anotadas, sendo importante entender que você não é obrigada a participar. Em caso de não participação ou de desistência em qualquer época, você não precisa fornecer explicações e pode ficar certa de que continuará sendo assistida e tratada da melhor forma possível. Fique à vontade para esclarecer as suas dúvidas com os pesquisadores, mesmo que a pergunta pareça simples. Você poderá conversar sobre o estudo com amigos, familiares e com os profissionais da área da saúde, caso seja de seu interesse.

Os seus dados pessoais serão abordados de maneira estritamente confidencial, ficando a sua identificação inteiramente resguardada.

A qualquer época você poderá ter acesso às informações e às conclusões do projeto em questão.

Caso você decida participar, leia e assine o formulário e uma cópia será mantida para a sua informação.

- TÍTULO DO ESTUDO: “Avaliação de síndrome metabólica em pacientes usuárias de contraceptivos hormonais através da dilatação fluxo mediada da artéria braquial comparada a não usuárias”

Investigador: _____

1. Li e entendi o informativo sobre o estudo acima e tive a oportunidade de questionar e tirar as dúvidas que me apareceram.
2. Entendi que os dados dos meus registros médicos podem ser examinados pelos responsáveis da pesquisa ou pelas autoridades regulatórias, quanto à importância da minha participação no estudo.
3. Entendo que a minha participação é voluntária e que tenho a liberdade de desistência a qualquer tempo sem explicar as razões e sem que a minha assistência médica ou os meus direitos legais sejam afetados.
4. Concedo permissão para acessar os meus registros e dados pessoais.

5. Receberei uma cópia do presente formulário de consentimento para manter sob minha guarda.
6. Concordo em participar do Projeto de Pesquisa acima descrito.

Sobral, Ceará ____/____/____.

Participante:

Contato:

Assinatura:

Nome da testemunha:

Assinatura da

testemunha: _____

Assinatura do investigador:

Pesquisador responsável (assinatura, nome e CPF)

Carla Roberta Macedo de Sousa
Coordenadora do Projeto

Contato da Coordenadora do Projeto/ Pesquisadora:

Avenida Gerardo Rangel, 436. Derby Clube

Sobral – Ceará

(88) 3613-2711

carlarobertams@yahoo.com.br

Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Vale do Acaraú:

Avenida Comandante Maurocélvio Rocha Pontes, 150, Campus Derby

Coordenadora: Prof.^a Dr.^a Maristela Inês Osawa Chagas

Telefone: 3677-4255

e-mail: cep@uvanet.br

APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE COLETA DE DADOS

PROJETO DE PESQUISA: Avaliação de síndrome metabólica em pacientes usuárias de contraceptivos hormonais através da dilatação fluxo mediada da artéria braquial comparada a não usuárias.

DADOS CLÍNICOS

Data da coleta: ____/____/____

Nome:		
Endereço:		
Idade:	Procedência:	Telefone:
<p>Está em uso Anticoncepcional (CHC): () sim () não, qual:</p> <p>Tempo de uso de CHC atual:</p> <p>Dose do Etinilestradiol: () 15 mcg () 20 mcg () 30 mcg () 35 mcg</p> <p>Tipo de Progesterona:</p> <p>() ciproterona () desogestrel () drospirenona () gestodeno () levonogestrel</p>		
<p>Já fez uso de CHC: () sim () não, qual:</p> <p>Por quanto tempo:</p> <p>Parou há quanto tempo:</p>		
<p>Fez uso de outro método contraceptivo: () sim () não, qual:</p> <p>Por quanto tempo:</p> <p>Parou há quanto tempo:</p>		
<p>Comorbidades: () sim () não, qual:</p> <p>Em uso de medicações: () sim () não, qual:</p> <p>Atividade Física: () sim () não</p> <p>Tabagismo: () sim () não</p>		
Possui alguma doença ginecológica que tenha conhecimento:		

() sim () não, qual:
Paridade: G ___ P ___ A ___
Problema obstétrico prévio: () sim () não, qual:

EXAME FÍSICO

Ectoscopia:	
Pressão arterial:	Frequência cardíaca:
Frequência respiratória:	Temperatura:
Peso:	Estatura:
IMC:	Circunferência abdominal:
Circunferência quadril:	Relação cintura / quadril:
Exame cardio-pulmonar:	
Exame do abdome:	
Extremidades:	

EXAMES COMPLEMENTARES

- Laboratório

	___/___/___
Glicemia de jejum	
TTOG 75 g (2 horas)	
Colesterol total	
HDL	
LDL	
Triglicerídeos	
PCR-us	
Ácido úrico	

- Exame de imagem

Pré-avaliação

Uso de medicações nas últimas 24 horas	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim, qual: _____
Uso de café nas últimas 06 horas	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
Uso de álcool ou tabagismo nas últimas 24 horas	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
Prática de atividade física nas últimas 24 horas	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

Ultrassom da artéria braquial

	____/____/____
Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial	Medida 01: ____/____ Medida 02: ____/____ Medida 03: ____/____ MÉDIA: ____/____ Diferença (%): _____

- AVALIAÇÃO

	____/____/____
Critérios para Síndrome Metabólica?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

OBSERVAÇÕES

--



APÊNDICE C - DADOS COLETADOS

Tabela 2 -Pacientes usuárias de CHC quanto a idade, tempo de uso,dose de estrogênio, tipo de progesterona, atividade física e tabagismo.

continua

	Idade	Tempo de uso (meses)	Dose de EE	Progesterona	Atividade física	Tabagismo
C1	25	10 meses	30 mcg	Gestodeno	Sim	Não
C2	24	20 meses	35 mcg	Ciproterona	Não	Não
C3	23	60 meses	20 mcg	Desogestrel	Não	Não
C4	23	06 meses	30 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C5	25	18 meses	30 mcg	Clomardinona	Não	Não
C6	24	13 meses	30 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C7	24	15 meses	20 mcg	Gestodeno	Sim	Não
C8	27	25 meses	20 mcg	Drospirenona	Não	Não
C9	22	48 meses	35 mcg	Ciproterona	Sim	Não
C10	24	42 meses	35 mcg	Ciproterona	Não	Não
C11	21	36 meses	30 mcg	Drospirenona	Não	Não
C12	24	08 meses	20 mcg	Gestodeno	Não	Não
C13	20	12 meses	20 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C14	30	168 meses	30 mcg	Drospirenona	Não	Não
C15	22	120 meses	35 mcg	Ciproterona	Sim	Não
C16	23	48 meses	20 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C17	21	48 meses	35 mcg	Drospirenona	Não	Não
C18	20	36 meses	35 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C19	21	21 meses	20 mcg	Gestodeno	Sim	Não
C20	26	30 meses	20 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C21	24	48 meses	20 mcg	Desogestrel	Não	Não
C22	27	144 meses	20 mcg	Drospirenona	Não	Não
C23	22	30 meses	30 mcg	Drospirenona	Não	Não
C24	25	60 meses	35 mcg	Ciproterona	Não	Não
C25	22	60 meses	20 mcg	Gestodeno	Não	Não
C26	30	12 meses	20 mcg	Drospirenona	Não	Não
C27	22	36 meses	35 mcg	Ciproterona	Sim	Não
C28	24	24 meses	30 mcg	Desogestrel	Sim	Não
C29	24	60 meses	35 mcg	Ciproterona	Não	Não
C30	22	72 meses	30 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C31	22	60 meses	30 mcg	Desogestrel	Não	Não
C32	23	72 meses	30 mcg	Drospirenona	Não	Não
C33	29	144 meses	15 mcg	Gestodeno	Não	Não
C34	24	24 meses	35 mcg	Ciproterona	Sim	Não
C35	21	72 meses	30 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C36	23	36 meses	35 mcg	Ciproterona	Sim	Não
C37	25	24 meses	20 mcg	Desogestrel	Não	Não
C38	20	12 meses	35 mcg	Ciproterona	Não	Não
C39	21	60 meses	30 mcg	Levonogestrel	Não	Não
C40	21	15 MESES	30 mcg	Levonogestrel	Sim	Não

conclusão

	Idade	Tempo de uso (meses)	Dose de EE	Progesterona	Atividade física	Tabagismo
C41	27	06 meses	30 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C42	28	60 meses	30 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C43	31	24 meses	20 mcg	Gestodeno	Sim	Não
C44	25	24 meses	20 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C45	29	12 meses	20 mcg	Desogestrel	Sim	Não
C46	28	156 meses	35 mcg	Ciproterona	Não	Não
C47	35	120 meses	30 mcg	Levonogestrel	Não	Não
C48	33	60 meses	35mcg	Ciproterona	Não	Não
C49	24	22 meses	20 mcg	Gestodeno	Não	Não
C50	25	48 meses	30 mcg	Drospirenona	Não	Não
C51	24	96 meses	35 mcg	Ciproterona	Sim	Não
C52	20	12 meses	35 mcg	Ciproterona	Não	Não
C53	28	84 meses	30 mcg	Drospirenona	Sim	Não
C54	20	15 meses	35mcg	Ciproterona	Não	Não
C55	31	72 meses	35 mcg	Ciproterona	Não	Não
C56	24	36 meses	20 mcg	Drospirenona	Sim	Não

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 3 -Pacientes usuárias de CHC quanto ao peso e pressão arterial (PA), índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA) e relação cintura-quadril (C/Q).

continua

	Peso	PA (mmHg)	IMC (Kg/ cm ²)	CA (cm)	C/Q
C1	116,0	160/120	45,3	114	0,86
C2	81,0	100/70	28,0	87	0,89
C3	60,9	100/60	23,5	74	0,80
C4	58,0	110/70	25,8	80	0,84
C5	62,0	110/60	23,4	80	0,70
C6	55,0	120/60	22,6	80	0,72
C7	53,4	100/60	23,1	72	0,81
C8	63,8	120/80	23,4	74	0,70
C9	61,9	110/60	22,2	82	0,82
C10	77,5	110/80	29,5	100	0,81
C11	69,8	110/70	26,0	92	0,85
C12	63,5	110/60	22,5	81	0,77
C13	65,5	120/80	24,7	84	0,80
C14	55,0	120/80	24,4	80	0,81
C15	56,0	110/70	19,4	73	0,75
C16	61,5	120/80	22,6	86	0,76
C17	57,0	110/70	21,4	81	0,83
C18	58,2	100/60	24,2	82	0,84
C19	72,2	110/70	29,3	95	0,80
C20	53,4	100/70	20,3	80	0,81
C21	56,9	130/80	23,4	83	0,76
C22	54,4	120/80	21,2	89	0,76
C23	63,1	120/80	25,6	87	0,82
C24	49,1	110/80	19,2	80	0,76
C25	43,4	90/60	16,2	74	0,85
C26	60,8	110/70	27,0	88	0,82
C27	58,9	110/70	23,3	80	0,73
C28	62,8	110/70	22,0	82	0,70
C29	55,0	110/60	21,7	81	0,77
C30	89,0	130/80	32,0	102	0,86
C31	61,4	100/60	23,4	76	0,75
C32	65,9	120/70	24,8	86	0,84
C33	85,3	120/80	28,4	88	0,70
C34	64,1	110/70	23,0	82	0,76
C35	66,2	110/50	27,5	80	0,71
C36	58,0	120/70	21,3	84	0,79
C37	49,3	100/50	21,9	79	0,78
C38	68,7	100/60	24,3	88	0,80
C39	63,3	120/70	21,6	87	0,83
C40	54,5	120/60	20,9	85	0,74
C41	51,5	130/80	21,7	76	0,79
C42	60,0	120/60	22,9	68	0,68
C43	63,2	150/100	23,8	80	0,81

conclusão

	Peso	PA (mmHg)	IMC (Kg/ cm ²)	CA (cm)	C/Q
C44	68,0	130/80	23,0	78	0,79
C45	59,0	130/80	23,0	72	0,72
C46	59,2	100/60	22,6	72	0,72
C47	60,0	130/80	23,7	81	0,78
C48	50,7	110/70	21,9	80	0,72
C49	53,5	123/80	24,4	90	0,82
C50	59,0	130/76	21,2	65	0,66
C51	84,0	120/85	29,1	97	0,94
C52	53,0	110/70	22,3	69	0,77
C53	62,0	110/70	22,8	74	0,73
C54	59,0	120/80	24,2	72	0,68
C55	70,5	130/70	25,6	78	0,72
C56	56,0	100/60	20,3	69	0,75

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 4 - Pacientes usuárias de CHC quanto a glicemia de jejum (GJ), TTOG (Teste oral de tolerância a glicose após 2 horas de sobrecarga de 75g de glicose), colesterol total (CT), HDL, ácido úrico (AU), PCR ultrasensível (PCR-us) e Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA).

continua

	GJ (mg/dL)	TTOG 2h (mg/dL)	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	AU (mg/dL)	PCR-us (mg/L)	DILA (%)
C1	116	144	220	52	164	2,5	4,50	9,28
C2	79	104	258	58	132	2,5	1,23	22,15
C3	81	84	172	72	63	2,1	3,88	11,56
C4	87	145	222	62	235	1,9	0,81	30,00
C5	72	103	204	81	98	2,9	3,51	22,26
C6	92	108	204	52	116	1,8	2,91	17,67
C7	92	107	199	57	94	2,2	3,01	12,09
C8	94	110	213	41	144	1,9	2,15	14,49
C9	83	85	170	53	109	1,6	1,54	16,57
C10	100	145	179	44	147	3,6	7,02	11,66
C11	76	95	233	69	56	3,4	3,96	26,01
C12	74	79	192	73	88	2,0	2,13	6,70
C13	72	121	190	62	161	2,7	6,92	16,40
C14	93	99	237	77	223	2,4	3,65	24,00
C15	88	115	150	51	121	3,3	1,00	15,35
C16	65	153	195	56	162	2,6	0,25	17,14
C17	66	95	193	53	200	2,8	4,67	15,33
C18	88	116	193	58	144	2,7	0,85	7,14
C19	74	80	166	51	59	3,5	11,43	29,33
C20	73	109	194	64	141	3,9	5,93	16,50
C21	83	108	162	69	46	2,1	0,84	6,53
C22	104	118	202	47	152	2,8	3,62	10,54
C23	89	101	189	52	110	2,1	0,21	32,96
C24	76	89	136	57	87	2,3	3,88	27,58
C25	69	116	207	60	146	3,1	1,75	15,92
C26	86	98	197	77	52	2,1	6,79	32,86
C27	74	126	162	76	62	3,5	9,10	21,20
C28	86	95	240	74	162	2,9	2,58	24,27
C29	62	97	186	67	129	1,6	32,23	20,27
C30	112	123	223	44	167	2,4	4,51	8,04
C31	76	110	181	51	78	1,7	1,42	25,79
C32	86	99	182	53	88	1,8	3,32	26,01
C33	89	103	170	63	113	3,9	7,88	22,02
C34	85	93	197	57	60	3,2	1,16	9,29
C35	75	96	226	79	105	2,6	2,80	12,84
C36	64	135	168	76	106	2,2	0,38	15,75
C37	67	86	224	72	100	1,9	3,34	15,01
C38	78	101	193	71	115	2,2	0,42	5,80

conclusão

	GJ (mg/dL)	TTOG 2h (mg/dL)	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	AU (mg/dL)	PCR-us (mg/L)	DILA (%)
C39	83	85	161	63	75	3,0	1,32	24,24
C40	89	99	188	51	99	2,2	3,01	11,38
C41	92	97	172	50	93	4,9	1,54	26,60
C42	86	109	108	64	93	1,8	2,88	19,60
C43	86	118	162	50	118	4,0	1,66	31,60
C44	78	79	196	83	143	5,1	4,01	13,60
C45	104	114	132	49	84	3,7	1,05	22,05
C46	75	102	203	36	390	4,7	5,26	22,60
C47	62	76	200	68	67	1,7	1,49	24,60
C48	78	132	164	64	72	2,4	4,95	23,07
C49	73	125	221	48	151	4,8	4,67	25,16
C50	88	98	156	67	81	2,6	5,27	6,39
C51	81	141	174	55	122	3,5	8,02	18,80
C52	92	121	132	46	75	1,6	1,89	17,85
C53	67	107	221	59	15	3,4	4,65	15,33
C54	78	101	212	92	68	2,2	1,17	11,48
C55	94	158	164	52	178	3,5	1,11	16,50
C56	83	103	183	89	101	2,7	5,81	17,08

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 5 -Pacientes não usuárias de CHC quanto a idade, tempo de uso, atividade física e tabagismo.

continua

	Idade	Tempo de não uso (meses)	Atividade física	Tabagismo
N01	26	24	Sim	Não
N02	24	24	Não	Não
N03	21	Nunca usou	Não	Não
N04	23	Nunca usou	Não	Não
N05	25	06	Não	Não
N06	28	12	Sim	Não
N07	28	18	Sim	Não
N08	29	Nunca usou	Não	Não
N09	26	09	Não	Não
N10	21	07	Não	Não
N11	23	48	Não	Não
N12	23	Nunca usou	Não	Não
N13	20	12	Não	Não
N14	23	18	Sim	Não
N15	29	06	Sim	Não
N16	22	Nunca usou	Sim	Não
N17	21	12	Não	Não
N18	21	Nunca usou	Não	Não
N19	20	Nunca usou	Não	Não
N20	21	72	Sim	Não
N21	23	Nunca usou	Não	Não
N22	20	Nunca usou	Não	Não
N23	23	48	Não	Não
N24	24	Nunca usou	Não	Não
N25	23	24	Sim	Não
N26	27	12	Não	Não
N27	24	15	Não	Não
N28	26	06	Sim	Não
N29	22	48	Não	Não
N30	20	Nunca usou	Não	Não
N31	22	24	Sim	Não
N32	25	24	Não	Não
N33	21	Nunca usou	Sim	Não
N34	21	Nunca usou	Não	Não
N35	20	24	Não	Não
N36	22	Nunca usou	Sim	Não
N37	22	12	Sim	Não
N38	27	18	Sim	Não
N39	24	11	Não	Não
N40	26	30	Não	Não
N41	22	Nunca usou	Sim	Não
N42	20	Nunca usou	Não	Não
N43	27	60	Não	Não
N44	37	24	Sim	Não
N45	36	14	Não	Não

conclusão

	Idade	Tempo de não uso (meses)	Atividade física	Tabagismo
N46	24	Nunca usou	Sim	Não
N47	33	36	Não	Não
N48	28	60	Não	Não
N49	25	36	Sim	Não
N50	23	Nunca usou	Sim	Não
N51	21	Nunca usou	Não	Não
N52	24	Nunca usou	Não	Não
N53	34	24	Não	Não

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 6 - Pacientes não usuárias de CHC quanto ao peso e pressão arterial (PA), índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA) e relação cintura-quadril (C/Q).

continua

	Peso	PA (mmHg)	IMC (Kg/ cm ²)	CA (cm)	C/Q
N01	62,0	110/80	25,2	83	0,81
N02	53,0	90/60	21,8	83	0,92
N03	43,1	120/80	18,6	64	0,83
N04	64,0	100/70	24,9	94	0,86
N05	60,3	110/70	24,8	88	0,84
N06	42,9	100/80	19,6	54	0,65
N07	60,2	110/70	23,2	83	0,8
N08	64,5	100/70	23,7	70	0,71
N09	67,3	115/70	29,5	90	0,80
N10	62,0	110/50	25,5	82	0,82
N11	56,1	120/70	21,1	80	0,75
N12	52,6	100/70	21,9	74	0,75
N13	46,0	100/60	18,9	71	0,73
N14	54,0	110/70	22,5	82	0,78
N15	64,5	120/80	24,0	84	0,73
N16	55,0	110/70	19,2	73	0,72
N17	96,5	120/80	33,3	108	0,83
N18	49,5	100/60	18,8	70	0,74
N19	59,5	90/50	21,4	81	0,76
N20	52,0	120/60	19,4	73	0,76
N21	51,2	130/60	21,3	80	0,83
N22	62,5	130/80	25,4	87	0,80
N23	72,6	140/90	27,7	95	0,83
N24	60,1	110/50	22,4	84	0,82
N25	69,3	120/70	22,9	85	0,75
N26	53,2	110/60	20,8	82	0,81
N27	59,5	110/60	24,8	86	0,80
N28	76,8	130/80	30,8	95	0,85
N29	66,1	110/70	28,6	90	0,84
N30	104,3	130/80	38,3	118	0,83
N31	69,5	110/70	25,5	92	0,81
N32	59,8	120/80	27,2	85	0,81
N33	76,9	120/80	32,0	97	0,83
N34	53,8	120/80	21,6	81	0,75
N35	41,5	100/70	17,7	68	0,78
N36	54,55	110/70	21,9	82	0,83
N37	70,75	120/70	25,4	90	0,81
N38	74,0	120/60	25,9	92	0,82
N39	52,0	130/70	22,5	81	0,83
N40	73,5	120/80	26,4	97	0,92
N41	58,0	120/80	23,5	87	0,78
N42	85,0	120/70	32,0	88	0,64

conclusão

	Peso	PA (mmHg)	IMC (Kg/ cm ²)	CA (cm)	C/Q
N43	110,9	120X80	43,3	107	0,78
N44	63,0	120/80	25,6	93	0,88
N45	58,0	110/70	23,2	75	0,71
N46	90,0	110/70	33,9	104	0,85
N47	74,5	110/70	27,0	79	0,68
N48	57,0	120/70	19,5	61	0,66
N49	47,0	100/60	19,3	62	0,73
N50	82,5	120/80	30,3	94	0,82
N51	63,5	110/60	21,8	70	0,66
N52	71,3	110/70	23,2	74	0,67
N53	71,5	120/70	24,7	76	0,74

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 7 -Pacientes não usuárias de CHC quanto a glicemia de jejum (GJ), TTOG (Teste oral de tolerância a glicose após 2 horas de sobrecarga de 75g de glicose), colesterol total (CT), HDL, ácido úrico (AU), PCR ultrasensível (PCR-us) e Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA).

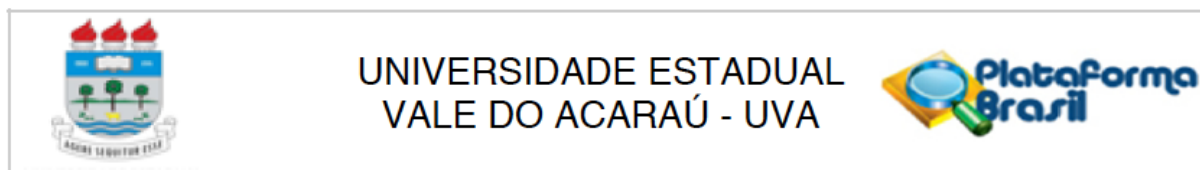
continua

	GJ (mg/dL)	TTOG 2h (mg/dL)	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	AU (mg/dL)	PCR-us (mg/L)	DILA (%)
N01	76	62	156	64	40	2,4	0,97	13,53
N02	92	140	134	45	48	2,5	1,42	14,28
N03	83	150	125	58	44	2,0	0,11	32,80
N04	75	95	181	58	87	2,5	1,70	06,70
N05	72	79	236	56	202	3,6	2,08	20,88
N06	76	88	189	50	160	3,2	2,93	26,92
N07	85	86	168	68	39	2,5	0,23	26,80
N08	89	101	189	54	92	2,1	0,28	17,90
N09	88	98	186	51	96	3,7	2,12	13,65
N10	75	126	159	61	43	3,1	0,34	14,42
N11	84	128	179	64	54	1,7	1,72	13,49
N12	81	88	121	60	55	2,9	0,37	29,66
N13	75	118	122	41	62	3,2	0,43	24,18
N14	77	114	154	51	111	2,4	0,17	18,66
N15	80	91	138	48	42	2,2	1,63	13,27
N16	86	88	116	40	50	2,8	0,25	12,00
N17	85	93	186	67	51	3,2	0,49	09,40
N18	71	94	177	51	56	2,1	0,15	26,11
N19	78	101	181	53	86	2,1	0,25	15,51
N20	79	167	159	63	55	5,5	0,15	24,60
N21	88	97	145	52	82	1,8	0,35	19,80
N22	79	103	182	47	124	2,1	0,21	19,41
N23	88	110	174	42	150	3,7	2,02	14,88
N24	62	98	154	53	68	2,7	0,22	13,91
N25	75	76	162	81	33	3,8	0,63	28,87
N26	71	79	210	61	56	2,6	0,81	29,69
N27	78	94	199	59	75	2,3	0,65	19,50
N28	75	108	191	55	95	3,8	3,19	20,41
N29	69	138	173	43	90	4,2	8,92	27,48
N30	79	102	163	50	85	6,3	3,83	16,85
N31	75	76	140	40	38	2,6	1,64	32,96
N32	67	113	123	62	49	3,0	6,21	25,00
N33	108	132	245	52	152	2,5	1,12	18,02
N34	72	99	192	74	73	2,6	0,81	15,82
N35	86	115	121	49	28	1,9	0,10	27,16
N36	72	101	158	42	69	4,1	0,43	27,70
N37	66	100	236	50	151	5,3	3,32	12,96
N38	78	96	187	52	99	2,1	0,25	13,79
N39	89	104	189	51	82	2,0	0,10	14,45

conclusão

	GJ (mg/dL)	TTOG 2h (mg/dL)	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	AU (mg/dL)	PCR-us (mg/L)	DILA (%)
N40	68	97	150	56	103	4,2	0,52	20,27
N41	79	82	156	49	30	2,3	1,09	14,83
N42	74	188	157	39	96	3,7	6,22	10,42
N43	88	119	176	49	113	4,6	8,08	03,82
N44	118	158	226	41	126	2,4	4,39	17,21
N45	98	106	196	53	107	2,2	0,71	25,00
N46	81	108	116	39	167	2,3	4,26	15,62
N47	81	119	203	60	64	4,0	0,21	15,01
N48	99	100	162	39	87	3,3	1,85	10,17
N49	90	94	115	55	34	4,3	0,03	24,18
N50	89	110	168	47	110	2,5	3,77	17,02
N51	88	96	185	85	76	3,6	3,69	13,90
N52	79	104	172	52	146	3,7	0,93	29,41
N53	85	101	141	48	126	3,6	0,29	32,23

Fonte: Elaborada pela autora.

APÊNDICE D - PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação de Síndrome Metabólica em Pacientes Usuárias de Contraceptivos Hormonais através da Dilatação Fluxo Mediada da Artéria Braquial Comparada a Não Usuárias.

Pesquisador: CARLA ROBERTA MACEDO DE SOUSA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 64784716.9.0000.5053

Instituição Proponente: Santa Casa de Misericórdia de Sobral

Patrocinador Principal: Santa Casa de Misericórdia de Sobral

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.156.178

Apresentação do Projeto:

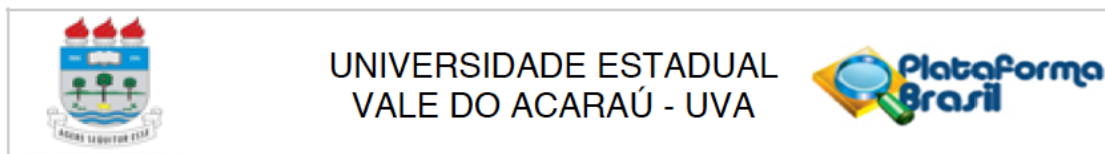
Projeto de pesquisa da Universidade Federal do Ceará e Santa Casa de Misericórdia de Sobral, sob coordenação da pesquisadora Carla Roberta Macedo de Sousa.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal do estudo é avaliar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes usuárias de contraceptivos hormonais de baixa dosagem através de critérios clínicos, laboratoriais e da dilatação fluxo mediada da artéria braquial comparada com as que não fazem uso do método. Os objetivos específicos são: Correlacionar o uso e o não uso de contracepção com o fluxo mediado da artéria braquial, avaliando a ação dos anticoncepcionais hormonais no endotélio; Avaliar a relação entre a medida da dilatação do fluxo da artéria braquial e a prevalência de Síndrome Metabólica; Determinar a relação entre o uso de contracepção e a síndrome metabólica comparando-se usuárias e não usuárias; Inferir o perfil epidemiológico das pacientes usuárias de contraceptivos hormonais e de portadoras de síndrome metabólica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Toda pesquisa envolve riscos em menor ou maior grau e que o pesquisador deverá envidar esforços para minimizá-los ao máximo e ponderar entre estes e os benefícios. Neste caso



Continuação do Parecer: 2.156.178

específico, a pesquisa envolve riscos mínimos e os benefícios embora indiretos, sobrepõe aos riscos. O estudo poderá contribuir no que concerne a noção objetiva do impacto da síndrome metabólica em usuárias de contraceptivos hormonais em nossa região, para que se possa traçar estratégias que visem melhorar a saúde e qualidade de vida das mulheres.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo a ser realizado entre julho de 2016 a junho de 2017. O estudo será conduzido no ambulatório e sala de ultrassonografia do serviço de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. As participantes do estudo serão mulheres entre 20 e 30 anos, sem comorbidades pré-estabelecidas (Hipertensão, diabetes, tromboembolismo prévio, acidente vascular encefálico prévio, lupus eritematoso sistêmico) e que aceitem participar do estudo. Serão excluídas pacientes em uso de contraceptivos orais com dosagem menor que 20 g de etinilestradiol ou maior que 30 g de etinilestradiol, Gestantes no início ou no decorrer da pesquisa, Pacientes que utilizem contracepção hormonal com progestágenos exclusivo e Mulheres que utilizem método contraceptivo hormonal que não seja pela via oral, divididas em dois grupos: um de usuárias de contraceptivos hormonais de baixa dosagem (20 e 30 g de etinilestradiol); o outro grupo de mulheres que não fazem uso de anticoncepcional. As voluntárias serão submetidas à anamnese, exame físico geral e ginecológico, registrando-se idade, peso, altura, circunferência abdominal, pressão arterial e antecedentes pessoais, cardiovasculares, para diabetes, ginecológicos/obstétricos. E serão realizados exames laboratoriais de glicemia de jejum, colesterol total e frações e triglicerídeos. Inicialmente os dados serão compilados com auxílio do Microsoft Excell. Os dados serão transferido para o software estatístico Statistical Package for Social Sciences para elaboração das análises.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes termos obrigatórios encontram-se adequados: Instrumento de Coleta de Dados, projeto detalhado, TCLE e Carta de Anuência.

Recomendações:

Enviar relatório final para este CEP. O relatório final deverá ser enviado utilizando-se do botão -Notificações-, como Notificação de Evento, no item - Enviar Notificação-, guia disponível no menu - Ajuda-, Guia De Orientação Para Inserção De Notificação De Evento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atentar para as recomendações e considerações registradas.

Endereço: Av Comandante Maurocélvio Rocha Ponte, 150	
Bairro: Derby	CEP: 62.041-040
UF: CE	Município: SOBRAL
Telefone: (88)3677-4255	Fax: (88)3677-4242
	E-mail: uva_comitedeetica@hotmail.com

**APÊNDICE E – ARTIGO PUBLICADO - REVISTA FOCO |CURITIBA (PR)|
V.15.N.7|E609| P.01-16 |2022**



**ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS,
ULTRA-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN, AND FLOW-
MEDIATED DILATION OF THE BRACHIAL ARTERY IN
PATIENTS USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES:
A CROSS-SECTIONAL STUDY**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR, PROTEÍNA C REATIVA ULTRASSENSÍVEL
E DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL EM
PACIENTES USUÁRIAS DE ANTICONCEPCIONAL HORMONAL
COMBINADO: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

**ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR, PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE
Y DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE LA ARTERIA
BRAQUIAL EN PACIENTES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS
HORMONALES COMBINADOS: UN ESTUDIO TRANSVERSAL**

Carla Roberta Macedo de Sousa ¹
Francisco das Chagas Medeiros ²
José Juvenal Linhares ³
Liana Gonçalves Aragão Rocha ⁴
Aline Felismino Lima ⁵

DOI: 10.54751/revistafoco.v15n7-004

Recebido em: 22 de Novembro de 2022

Aceito em: 26 de Dezembro 2022



ABSTRACT

BACKGROUND: Oral combined hormonal contraceptives (CHCs) are one of the most used contraceptive methods worldwide, however, their use may have accessory effects that can generate metabolic, inflammatory, and vascular alterations. **OBJECTIVE:** To

¹Mestrado Acadêmico em Saúde da Família pela Universidade Federal do Ceará. Universidade Federal do Ceará – campus Sobral. Av. Cmte. Maurocéllo Rocha Pontes, 100, Jocely Dantas de Andrade Torres, Sobral - CE, CEP: 62042-250. E-mail: carlarobertams@yahoo.com.br

²Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Universidade Federal do Ceará – Campus Fortaleza. R. Alexandre Baraúna, 949, Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, CEP: 60430-160. E-mail: prof.fcmedeiros@gmail.com

³Doutorado em Ciências Médicas e Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo. Universidade Federal do Ceará – campus Sobral. Av. Cmte. Maurocéllo Rocha Pontes, 100, Jocely Dantas de Andrade Torres, Sobral - CE, CEP: 62042-250. E-mail: juvenallinhares@gmail.com

⁴Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Ceará. Universidade Federal do Ceará – Campus Sobral. Av. Cmte. Maurocéllo Rocha Pontes, 100, Jocely Dantas de Andrade Torres, Sobral - CE, CEP: 62042-250. E-mail: lanagoncalves@hotmail.com

⁵Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (2014). Universidade Federal do Ceará – Campus Sobral. Av. Cmte. Maurocéllo Rocha Pontes, 100, Jocely Dantas de Andrade Torres, Sobral - CE, CEP: 62042-250. E-mail: lininhafl@hotmail.com



ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, ULTRA-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN, AND FLOW-MEDIATED DILATION OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

evaluate the association of cardiovascular risk factors, Ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP), and brachial artery flow-mediated dilation in patients using hormonal contraceptives. **DESIGN AND SETTING:** This was a cross-sectional study including 109 women (18 to 40 years old) conducted between August 2017 and January 2020 who were assisted at the Brazilian Public Health System in countryside city in northeastern of Brazil. **METHODS:** The volunteers were divided into two groups according to the use of CHCs and submitted to measurement evaluations of clinical, laboratory, and flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery parameters. **RESULTS:** The statistical analysis of results between groups showed the following results as total cholesterol ($P = < 0.01$), high-density lipoprotein, HDL ($P = 0.01$), triglycerides, TG ($P < 0.01$), and US-CRP ($P = < 0.01$). The FMD measurement showed changes in 37.75% ($n = 20$) of women who were not using CHCs and in 32.15% ($n = 18$) of women using CHCs ($P = 0.37$) (odds ratio, OR = 0.78). There were no significant changes between glycemic indexes and parameters clinical. **CONCLUSION:** Users of CHCs showed higher levels of total cholesterol, HDL, and triglycerides compared to those who did not use it. The US-CRP results showed a significant increase among CHCs users, however, no change between the FMD values was observed.

Keywords: Contraceptive agents; inflammation; endothelium; heart disease risk factors.

RESUMO

FUNDAMENTO: Os contraceptivos hormonais combinados orais (CHCs) são um dos métodos contraceptivos mais utilizados em todo o mundo, entretanto, seu uso pode ter efeitos acessórios que podem gerar alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares. **OBJETIVO:** Avaliar a associação de fatores de risco cardiovascular, proteína C reativa ultra-sensível (US-CRP) e dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial em pacientes que utilizam contraceptivos hormonais. **DESENHO E CONFIGURAÇÃO** Este foi um estudo transversal que incluiu 109 mulheres (18 a 40 anos de idade) conduzidas entre agosto de 2017 e janeiro de 2020 que foram assistidas no Sistema de Saúde Pública Brasileiro no interior da cidade do nordeste do Brasil. **MÉTODOS:** Os voluntários foram divididos em dois grupos de acordo com o uso de CHCs e submetidos a avaliações de medidas de dilatação clínica, laboratorial e de fluxo mediado (FMD) dos parâmetros da artéria braquial. **RESULTADOS:** A análise estatística dos resultados entre os grupos mostrou os seguintes resultados como colesterol total ($P = < 0,01$), lipoproteína de alta densidade, HDL ($P = 0,01$), triglicérides, TG ($P < 0,01$) e US-CRP ($P = < 0,01$). A medida da febre aftosa mostrou mudanças em 37,75% ($n = 20$) das mulheres que não usavam CHC e em 32,15% ($n = 18$) das mulheres que usavam CHC ($P = 0,37$) (odds ratio, OR = 0,78). Não houve mudanças significativas entre índices glicêmicos e parâmetros clínicos. **CONCLUSÃO:** Os usuários de CHCs apresentaram níveis mais altos de colesterol total, HDL e triglicérides em comparação com aqueles que não o usavam. Os resultados do US-CRP mostraram um aumento significativo entre os usuários de CHCs, entretanto, não foi observada nenhuma mudança entre os valores da febre aftosa.

Palavras-chave: Agentes; contraceptivos; inflamação; endotelium; fatores de risco de doenças cardíacas.

RESUMEN

ANTECEDENTES: Los anticonceptivos hormonales combinados orales (AHC) son uno de los métodos anticonceptivos más utilizados en todo el mundo, sin embargo, su uso puede tener efectos accesorios que pueden generar alteraciones metabólicas,



Carla Roberta Macedo de Sousa , Francisco das Chagas Medeiros , José Juvenal Linhares , Liana Gonçalves Aragão Rocha , Aline Felismino Lima

inflamatorias y vasculares. **OBJETIVO:** Evaluar la asociación de factores de riesgo cardiovascular, proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US) y dilatación mediada por flujo de la arteria braquial en pacientes usuarias de anticonceptivos hormonales. **DISEÑO Y LUGAR:** Se trató de un estudio transversal que incluyó 109 mujeres (18 a 40 años) realizado entre agosto de 2017 y enero de 2020 que fueron atendidas en el Sistema Brasileño de Salud Pública en la ciudad de Campo en el noreste de Brasil. **MÉTODOS:** Las voluntarias fueron divididas en dos grupos de acuerdo con el uso de CHC y sometidas a evaluaciones de medición de parámetros clínicos, de laboratorio y de dilatación mediada por flujo (FMD) de la arteria braquial. **RESULTADOS:** El análisis estadístico de los resultados entre los grupos mostró los siguientes resultados como colesterol total ($P < 0,01$), lipoproteína de alta densidad, HDL ($P = 0,01$), triglicéridos, TG ($P < 0,01$), y US-CRP ($P < 0,01$). La medición de la DMF mostró cambios en el 37,75% ($n = 20$) de las mujeres que no utilizaban CHC y en el 32,15% ($n = 18$) de las mujeres que utilizaban CHC ($p = 0,37$) (odds ratio, OR = 0,78). No hubo cambios significativos entre los índices glucémicos y los parámetros clínicos. **CONCLUSIÓN:** Las usuarias de CHC mostraron niveles más altos de colesterol total, HDL y triglicéridos en comparación con las que no lo utilizaban. Los resultados de US-CRP mostraron un aumento significativo entre los usuarios de CHCs, sin embargo, no se observaron cambios entre los valores de FMD.

Palabras clave: Agentes anticonceptivos; inflamación; endotelio; factores de riesgo de cardiopatías.

1. Introduction

Combined hormonal contraceptives (CHCs) are used by more than 20% of women worldwide, being the most common in all age groups.¹ The main mechanism of action of CHCs is related to ovulation inhibition, however, some metabolic effects related to the metabolism of carbohydrates, liver proteins, and clotting factors have been associated with their use.²

Metabolic disorders have been identified as possible predisposing factors for endothelial dysfunction.³

The risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism is increased among CHCs users.^{4,5} Atherosclerotic disease, associated with these morbidities, is related to a complex process associated with metabolic disorders such as cholesterol alterations, diabetes, and obesity.^{6,7} Ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP) is a marker of atherosclerosis widely studied to measure the risk of atherosclerosis and cardiovascular disease.^{8,9}

In recent decades, a series of markers have been studied aiming at diagnosing and evaluating the severity of endothelial lesions present in coronary, diabetics, and hypertensive patients, and postmenopausal women and pregnant



ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, ULTRA-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN, AND FLOW-MEDIATED DILATION OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

women.^{10,11} Flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery was first described in humans three decades ago¹² and currently represents an attractive method for being non-invasive and low-cost for the study of endothelial function; it is an important prognostic marker for cardiovascular prevention in the asymptomatic population.^{3,13}

The high incidence of women using CHCs signals the need for research with the focus of understanding the factors related to risks of developing these morbidities.

2. Objective

This study evaluated the association of cardiovascular risk factors, ultrasensitive c-reactive protein and, brachial artery flow-mediated dilation in patients using hormonal contraceptives compared to those who do not use it.

3. Methods

This was a cross-sectional study conducted between August 2017 and January 2020 with woman assisted at the Brazilian Public Health System in countryside city in northeastern of Brazil.

The study was approved by the research ethics committee of the Santa Casa de Misericórdia of Sobral and the Vale do Acaraú University on July 4th, 2017, under the opinion number 2.156.178, CAAE: 64784716.9.0000.5053.

A total of 109 volunteers, ages from 18 to 40 years old, were included and divided into two groups according to the use of CHCs. The first group included 53 patients using low-dose CHCs (15 and 35 µg of ethinylestradiol) for at least 06 months regardless of the type of associated progesterone. The second group included women who had not used hormonal contraceptives for at least 06 months. Women using progestin-only hormonal contraception or those who used CHCs by a route other than oral were excluded from this study. At the time of the initial assessment, the volunteers did not present changes in the physical examination that indicated active infectious or inflammatory disease and denied any symptoms in the last weeks.



Carla Roberta Macedo de Sousa , Francisco das Chagas Medeiros , José Juvenal Linhares , Liana Gonçalves Aragão Rocha , Aline Felismino Lima

Clinical evaluations and laboratory tests were assessed using height, weight, body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, waist-hip ratio, measurement of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), heart rate frequency (HRF), blood glucose fasting, oral glucose tolerance test (OGTT), total cholesterol, high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), triglycerides (TG), and US-CRP. All exams were carried out at the same collection point and analyzed by the same laboratory team.

The FMD was always measured by the same examiner using ultrasound with Doppler flowmetry in a GE HealthCare device (model LOGIQ P3) and an 8L linear transducer 4.0–12.0 MHz (São Paulo, Brazil). Patients were kept in a dark and comfortable environment at the room temperature of approximately 25 °C in the supine position for at least 10 minutes. The use of caffeine, medications with vasoactive effects, use of tobacco, and physical activity were avoided for at least six hours before this evaluation. A minimum of 2 hours fasting after the last meal was recommended. Prolonged fasting was not required because the test aimed at evaluating the patient's conditions in their daily habits.

The right brachial artery was located with the aid of a color Doppler ultrasonography device, between 02 and 05 centimeters proximal to the antecubital fossa, just below the biceps, and beside the brachial muscle. The artery diameter was measured longitudinally during the diastole of the cardiac cycle. Three measurements were taken in different records (D_a , D_b , and D_c), all during the diastole of the cardiac cycle.

After verifying the three initial measurements, a sphygmomanometer cuff was placed in the same arm, positioned distally to the measurement site, and applied pressure of 250 mmHg for ten minutes. The cuff was slowly deflated, and the diameter was measured again 60 seconds after full flow release; three measurements were taken (D_d , D_e , and D_f) during the diastole of the cardiac cycle.

The diameter arithmetic mean was calculated on both occasions (D_1 and D_2) with D_1 being the average of the initial diameters and D_2 the average of the diameters after cuff deflation.



ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, ULTRA-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN, AND FLOW-MEDIATED DILATION OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Thus, the FMD result, expressed as a percentage, was obtained through the following formula: $FMD = \frac{D_2 - D_1}{D_1} \times 100$. This measurement was considered altered when a variation in FMD of less than 15% was observed.¹⁴

4. Statistical Analysis

Analyses were performed using the JAMOVI 1.6.8 statistical software (2020), version 1.6 (Sydney, Australia). According to the Shapiro-Wilk test, we chose to use the T-test *student* for independent samples for variables that crossed numerical and dichotomous data showing normal distribution. For other variables showing transgression of the principle of normality, the analysis was performed using the *U* test of Mann-Whitney.

Furthermore, we chose to use the chi-square test to correlate two dichotomous variables. About the assessment of the relationship between the use of CHCs and changes in FMD, the statistical significance of the difference in results between the groups was measured according to the odds ratio (OR).

5. Results

5.1 Characterization of groups

A total of 135 women were selected according to the eligibility criteria, but 26 women were excluded because they did not collect of laboratory tests or the measurement of FMD. 109 women completed all the steps to participate in the survey, 56 had been using CHCs for at least six months and 53 had not used it for at least six months.

Among CHCs users, the average time of use was 47.7 (\pm 40.3) months. The minimum usage time was six months and the maximum was 168 months.

Among the 53 participants who were not using CHCs, 75.4% (n=40) had already used a hormonal contraceptive method at some point in their lives. In this subgroup, CHCs was the hormonal method of choice for 85% (n = 34) while 15% (n = 6) opted for isolated progestin. These women had not used CHCs for an average of 23.9 (\pm 18.4) months, ranging from a minimum of 6 to a maximum of 72 months.



In the CHCs users group, the average age was 24.3 (\pm 3.3) years with the minimum and maximum ages at 20 and 35 years. Non-users showed an average age of 24.3 (\pm 4.00) with the minimum and maximum ages at 20 and 37 years. The Mann-Whitney U test did not show a statistically significant difference ($P = 0.59$) regarding age variation between groups.

The anthropometric data collected at the physical examination is described in **Table 01**.

The participants were also observed regarding their daily life habits such as smoking, alcoholism, and physical activity, with no statistical difference, observed between the groups.

Table 1. Anthropometric data according to the use of combined hormonal contraceptives

	CHCs USERS		P
	Yes n = 56	No n = 53	
Height	161 \pm 6.35	161 \pm 6.42	0.49 ^a
Weight	62.5 \pm 11.5	64.1 \pm 14.5	0.51 ^b
BMI	24 \pm 4.04	24.8 \pm 5.09	0.36 ^b
Waist circumference	81.8 \pm 8.84	83.5 \pm 12.3	0.51 ^b
Hip circumference	98.7 \pm 8.43	99 \pm 12	0.56 ^b
Waist-hip ratio	0.78 \pm 0.06	0.80 \pm 0.06	0.64 ^a

^adata submitted to the Student's t-test; ^bdata submitted to the Mann-Whitney U test. BMI = body mass index; CHCs = combined hormonal contraceptives.

5.2 Clinical and laboratory repercussions

The clinical evaluations showed that participants using CHCs had average values of SBP as 115 (\pm 12.7), DBP as 71.4 (\pm 11.7), and HRF as 81 (\pm 8.03). Non-user participants showed average values of SBP as 114 \pm 10.4, DBP as 70.4 (\pm 8.98), and HRF as 81.1 (\pm 8.38). The data analysis did not show a statistically significant difference of these variables between the two studied groups (**Table 2**).

Table 2 shows the evaluation of these laboratory parameters; the statistical analysis showed a statistically significant difference between the groups regarding total cholesterol ($P < 0.01$), HDL ($P = 0.01$), TG ($P < 0.01$), and US-CRP ($P < 0.01$). (**Graph 1, 2, 3 and 4**)



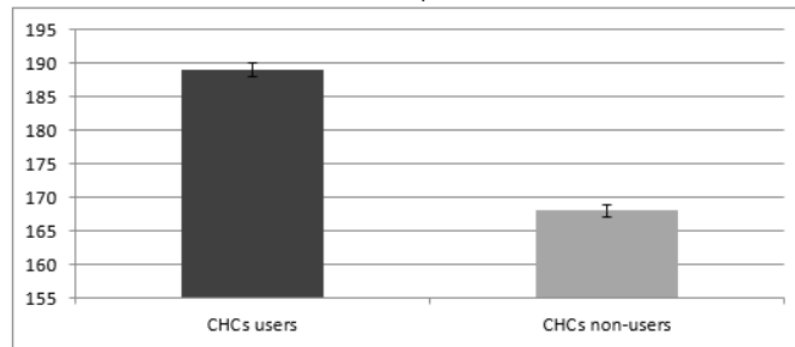
ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, ULTRA-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN, AND FLOW-MEDIATED DILATION OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Table 2. Clinical and laboratory repercussions according to the use of combined hormonal contraceptives

	CHCs USERS		p
	Yes n = 56	No n = 56	
Blood glucose fasting	82.4 ± 11.8	81.2 ± 10.2	0.55 ^a
OGTT	108 ± 19.2	106 ± 23.4	0.64 ^a
Total Cholesterol	189 ± 29.4	168 ± 31.6	< 0.01 ^a
HDL	61 ± 12.4	53.4 ± 10.1	< 0.01 ^a
LDL	99 ± 23.2	93.1 ± 23.6	0.19 ^a
Triglycerides	120 ± 56.4	84.1 ± 40.6	< 0.01 ^b
US-CRP	3.88 ± 4.56	1.67 ± 2.07	< 0.01 ^b
SBP	115 ± 12.7	114 ± 10.4	0.54 ^b
DBP	71.4 ± 11.7	70.4 ± 8.98	0.59 ^b
HRF	81 ± 8.03	81.1 ± 8.38	0.92 ^a

^adata submitted to the Student's t-test; ^b data submitted to the Mann-Whitney U test. CHCs = combined hormonal contraceptives; OGTT= oral glucose tolerance test (blood glucose 2 hour); HDL = high-density lipoproteins; LDL = low-density lipoproteins; US-CRP = Ultra-sensitive C-reactive protein; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HRF = heart rate frequency.

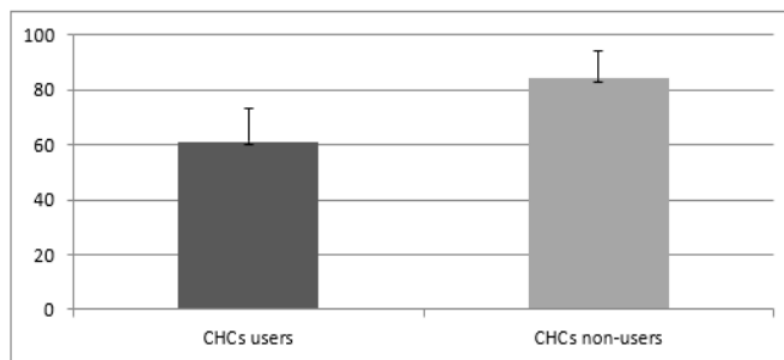
Graph 1. Total cholesterol alterations according to the use of combined hormonal contraceptives.



CHCs = combined hormonal contraceptives.

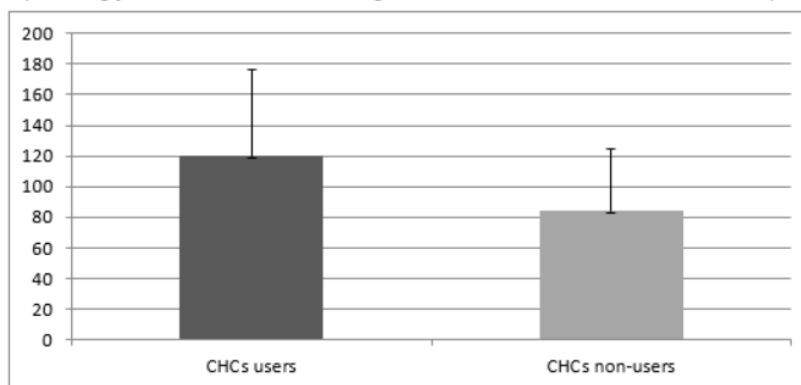


Graph 2. High-density lipoproteins (HDL) alterations according to the use of combined hormonal contraceptives.



CHCs = combined hormonal contraceptives.

Graph 3. Triglycerides alterations according to the use of combined hormonal contraceptives.

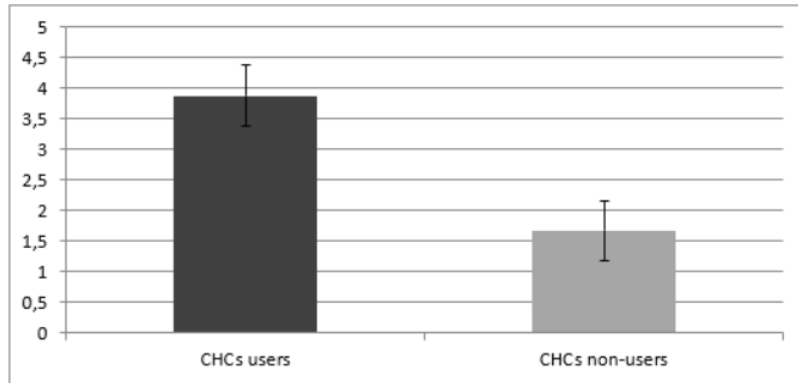


CHCs = combined hormonal contraceptives.



ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, ULTRA-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN, AND FLOW-MEDIATED DILATION OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Graph 4. Ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP) alterations according to the use of combined hormonal contraceptives.



CHCs = combined hormonal contraceptives.

5.3 The repercussion of the use of CHCs on the endothelium

The repercussion of the use of CHCs on the endothelium, evaluated using FMD, showed that this was altered in 37.75% (n = 20) among participants who were not using CHCs and in 32.15% (n = 18) among participants using CHCs. The statistical analysis using the X² test did not show a statistically significant difference (P = 0.37, OR = 0.78). (Table 3)

Table 3. Alteration in flow-mediated dilation (FMD) according to the use of combined hormonal contraceptives

	Yes n = 56 (%)	CHCs USERS		P	OR
		No n = 53 (%)			
Altered FMD	18 (32.15)	20 (37.75)		0.37 ^a	0.78 (0.32-1.85)
Unaltered FMD	38 (67.85)	33 (62.25)			

^adata submitted to the X² test. OR = odds ratio; CHCs = combined hormonal contraceptives.

6. Discussion

CHCs users and non-users show similar anthropometric data including no evident changes between BMI and waist and hip circumference measurements. A Cochrane review, which aimed to assess the potential association between the use of CHCs and changes in weight, showed that the available evidence was insufficient to determine the effect of CHCs on weight and waist circumference.¹⁵



Carla Roberta Macedo de Sousa , Francisco das Chagas Medeiros , José Juvenal Linhares , Liana Gonçalves Aragão Rocha , Aline Felismino Lima

The blood pressure levels measured did not show significant differences between CHCs users and non-users. A study using 2,225 women, with 301 CHCs users did not show changes in blood pressure among users, even among those who had been using it for more than 12 months.¹⁶

No significant changes between the two groups were observed in carbohydrate metabolism, similarly to the reports in other publications describing that the use of medication does not change fasting blood glucose or glucose tolerance test in both healthy patients and patients with Diabetes Mellitus.¹⁶⁻¹⁹

In this study, women using CHCs show higher levels of total cholesterol, HDL, and triglycerides compared to non-users. The use of CHCs has been reported associated with decreased HDL levels in some publications^{16,20-25} while other publications report non-significant effects on HDL levels.^{26,27} Elevated triglycerides among CHCs users have been widely reported.^{20,22,23,25} Despite the differences, we found in the two groups, it is important to emphasize that the laboratory results in both groups were within the normal range. Therefore, despite the trend towards metabolic alteration, a negative impact on cardiovascular risk is not demonstrated.

The use of CHCs evidenced a significant increase in US-CRP levels. This result is consistent with those reported in a study that evaluated white, non-obese, and healthy women, showing high levels of US-CRP ≥ 2.0 mg/l; that study indicated that 41.0% of CHCs users and 9.5% of non-users were considered at risk for cardiovascular disease (OR = 6.6, 95% confidence interval, CI 3.5–12.4, *for* < 0.001).²⁸ Increased US-CRP has been associated with CHCs users regardless of the route of administration.²⁴

It is important to mention that US-CRP is largely, but not exclusively, regulated by interleukin-6 produced in the liver.²⁹ Thus, the alteration of PCR-us levels generated by estrogen may activate and trigger the coagulation cascade, hence aggravating the thromboembolic risk; or it may not be related to vascular inflammation, simply reflecting the metabolism of hepatic estrogen.

No endothelial damage was evidenced by the FMD changes in women using CHCs. FMD is considered a simple and useful method for the assessment of endothelial function and is suitable for screening for atherosclerosis when



ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, ULTRA-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN, AND FLOW-MEDIATED DILATION OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

repeated measurements of vascular function are needed and in the case of clinical trials with a large population.^{30,31}

A cross-sectional and prospective study that sought to assess the impact of CHCs use on the endothelial function measured by FMD in 71 healthy young women (43 users and 28 controls) did not show significant changes between groups.³² Another study using 100 women between 18 and 30 years old (50 women in the control group, 25 CHCs users, and 25 exclusively using progestin) evaluated FMD and showed a significant difference between CHCs users and the control group ($6.4\% \pm 2.2\%$ versus $8.7\% \pm 3.4\%$, respectively, for < 0.01).³³

We consider the cross-sectional approach and the size of the studied sample as limitations in this study. With a more expressive sample, statistical significance may become evident in some parameters and other associations may be demonstrated such as the stratification of progestin associated with CHCs to assess metabolic effects and cardiovascular risk. A proposal for a longitudinal evaluation would also be beneficial to better clarify the metabolic and clinical effects of CHCs as along with the use of another methodology to evaluate endothelial damage in young healthy women.

Our study introduces the need for further research given the scarcity of studies in the literature to evaluate the endothelial function and metabolic alterations among CHCs users.

7. Conclusion

CHCs users showed higher levels of total cholesterol, HDL, and triglycerides compared to those who did not use CHCs. No significant changes between waist circumference, blood pressure levels, and glycemic indexes were observed between users and non-users. The US-CRP results showed a significant increase among CHCs users, however, no changes in the values of FMD were observed between the groups.



Carla Roberta Macedo de Sousa , Francisco das Chagas Medeiros , José Juvenal Linhares , Liana Gonçalves Aragão Rocha , Aline Felismino Lima

REFERENCES

Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989;79(1):93–100. PMID: 2910548; <https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.1.93>.

Anderson TJ, Phillips SA. Assessment and Prognosis of Peripheral Artery Measures of Vascular Function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Mar;57(5):497–509. PMID: 25460848; <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.11.005>.

Barbalho SM, Bechara MD, Quesada K, et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? *J Vasc Bras*. 2015;14(4):319–27. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.04315>.

Bawah AT, Boateng MA, Kuffour FAO, et al. Lipid profile and cardiovascular risk indices of women on various types of contraceptives in the Ho Municipality of Ghana. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018;7(11):4342. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20184475>

1. Cauci S, Xodo S, Buligan C, et al. Oxidative Stress Is Increased in Combined Oral Contraceptives Users and Is Positively Associated with High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Molecules*. 2021;26(4):1070. PMID: 33670593; <https://doi.org/10.3390/molecules26041070>.

Cozlea DL, Farcas DM, Nagy A, et al. The impact of C reactive protein on global cardiovascular risk on patients with coronary artery disease. *Curr Health Sci J*. 2013;39(4):225–31. PMID: 24778862. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945266>. Accessed in 2021 (Dec 5).

Dokras A. Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome—risks versus benefits. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1572–9. PMID: 27817838; <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.027>.

Fakhraddeen RH, Dauod AS. Prevalence of metabolic syndrome among a sample of women using hormonal contraceptive pills in Erbil city-Iraq. *Med J Tikrit Univer*. 2016;21(2):1-14. Available from: <https://www.iasj.net/iasj/download/17096fdc6627b671>. Accessed in 2021 (Nov 26).

Fruzzetti F, Cagnacci A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptives? *Open Access J Contracept*. 2018;9:75–9. PMID: 30519125; <https://doi.org/10.2147/OAJC.S179673>.

Furu K, Aares EB, Hjellvik V, Karlstad Øystein. Hormonal contraceptive use in Norway, 2006-2020, by contraceptive type, age and county: A nationwide register-based study. *Nor J Epidemiol*. 2021;29(1-2). <https://doi.org/10.5324/nje.v29i1-2.4046>.



ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, ULTRA-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN, AND FLOW-MEDIATED DILATION OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; Issue 9. Art. No.: CD003987. PMID: 21901687; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003987.pub4>.

Giribela CRG. Avaliação hemodinâmica e da função endotelial em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona [Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-13012012-161100/>. Accessed in 2021 (Dec 5).

Holder SM, Bruno RM, Shkredova DA, et al. Reference Intervals for Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation and the Relation With Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension.* 2021;77(5):1469–80. PMID: 33745297; <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15754>.
<https://doi.org/10.1002/oby.23222>.

Kanonidou C. Small dense low-density lipoprotein: Analytical review. *Clinica Chimica Acta.* 2021; 520:172–8. PMID: 34118239; <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.06.012>.

Lee J-Y, Ku S-Y, Kim SH, et al. Oral contraceptive use and measurable cardiovascular risk factors in Korean women aged 20–50 years: The Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2009 (KNHANES IV). *Gynecological Endocrinology.* 2013;29(7):707–11. PMID: 23772783; <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.797393>.

Lizarelli PM, Martins WP, Vieira CS, et al. Both a combined oral contraceptive and depot medroxyprogesterone acetate impair endothelial function in young women. *Contraception.* 2009;79(1):35–40. PMID: 19041439; <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.07.024>.

Løkkegaard E. Low-dose second-generation oral contraceptives are associated with the lowest increased risk of cardiovascular adverse effects. *Evid Based Med.* 2016;21(6):232. PMID: 27655112; <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110500>.

Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; Issue 4. Art. No.: CD006133. PMID: 31711271; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006133.pub5>.

Marala M, Keska A, Tkaczyk J, Lutoslawka JP. Metabolic Profile in Active Female Students Users and Non-Users Combined Oral Contraceptives. *Ann Appl Sport Sci.* 2020;8(2): e835. Available from : http://aassjournal.com/files/site1/user_files_dbc6fd/eng/marzenamalara-A-11-1141-1-89f1148.pdf. Accessed in 2021 (Dec 5).



Carla Roberta Macedo de Sousa , Francisco das Chagas Medeiros , José Juvenal Linhares , Liana Gonçalves Aragão Rocha , Aline Felismino Lima

Masi S, Orlandi M, Parkar M, et al. Mitochondrial oxidative stress, endothelial function and metabolic control in patients with type II diabetes and periodontitis: A randomised controlled clinical trial. *Int J Cardiol.* 2018;271:263–8. PMID: 30077530; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.019>.

Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, et al. New assessment of endothelial function measured by short time flow-mediated vasodilation: Comparison with conventional flow-mediated vasodilation measurement. *Int J of Cardiol.* 2018;265:24–9. PMID: 29754930; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.006>.

Mes-Krowinkel MG, Louwers YV, Mulders AGMGJ, et al. Influence of oral contraceptives on anthropomorphometric, endocrine, and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1757-1765.e1. PMID: 24680368; <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.039>.

Mohammad N, Nazli R, Khan Akmal, et al. Effect of combined oral contraceptive pills on lipid profile, blood pressure and body mass index in women of child bearing age. *KMUJ.* 2013;5(1):22-6. Available from : <https://www.kmuj.kmu.edu.pk/article/view/11148>. Accessed in 2021 (Dec 5).

Olatunji LA, Michael OS, Adewumi FO, Aiyegboyin IJ, Olatunji VA. Combined estrogen–progesterone but not progesterone-only oral contraceptive alters glucose tolerance and plasma lipid profile in female rats. *Pathophysiology.* 2012;19(1):29–34. PMID: 21943687; <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2011.09.001>.

Patel AR, Kuvin JT, Sliney KA, et al. Gender-Based Differences in Brachial Artery Flow-Mediated Vasodilation as an Indicator of Significant Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2005;96(9):1223–6. PMID: 16253586; <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.060>.

Piltonen T, Puurunen J, Hedberg P, et al. Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study. *Human Reproduction.* 2012;27(10):3046–56. PMID: 22811306; <https://doi.org/10.1093/humrep/des225>.

Santa S, Asiedu B, Ngala R, et al. Chronic Use of Hormonal Contraceptives and Its Impact on Cardiovascular Risk. *BJMMR.* 2016;17(4):1–11. DOI: [10.9734/BJMMR/2016/26391](https://doi.org/10.9734/BJMMR/2016/26391)

Siniarski A, Haberk M, Mostowik M, et al. Treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes and very high cardiovascular risk: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (Omega-FMD). *Atherosclerosis.* 2018;271:148–55. PMID: 29518747; <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.030>.

Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol*



ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, ULTRA-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN, AND FLOW-MEDIATED DILATION OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Metab. 2013;27(1):13–24. PMID: 23384742;
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.09.004>.

Störk S, van der Schouw YT, Grobbee DE, Bots ML. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal. *Trends Endocrinol Metabol.* 2004;15(2):66–72. PMID: 15036252; <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.01.005>.

Sufa B, Abebe G, Cheneke W. Dyslipidemia and associated factors among women using hormonal contraceptives in Harar town, Eastern Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):120. PMID: 30832721; <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4148-9>.

Van den Heuvel M, Sorop O, van Ditzhuijzen NS, et al. The effect of bioresorbable vascular scaffold implantation on distal coronary endothelial function in dyslipidemic swine with and without diabetes. *Int J of Cardiol.* 2018;252:44–51. PMID: 29191384; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.037>.

Velden AIM, Berg BM, Mutsert R, et al. Microvascular differences in individuals with obesity at risk of developing cardiovascular disease. *Obesity.* 2021;29(9):1439. PMID: 34338418;

APÊNDICE F - ARTIGO PUBLICADO - INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH
SCIENCE ISSN 2764-0159

v. 1, n. 4, 2021

International
Journal of
**Health
Science**

**THE USE OF COMBINED
HORMONAL
CONTRACEPTIVES
AND OCCURRENCE
OF METABOLIC
SYNDROME: A
NARRATIVE REVISION**

Carla Roberta Macedo de Sousa

Universidade Federal do Ceará, Sobral-Ceará,
doctoral student
orcid.org/0000-0002-3986-5381

Liana Gonçalves Aragão Rocha

Universidade Federal do Ceará, Sobral-Ceará,
master's student
orcid.org/0000-0002-1554-8752

Aline Felismino Lima

Universidade Federal do Ceará, Sobral-Ceará,
medical graduate
orcid.org/0000-0002-1179-5131

Antonio Lucas Albuquerque Sabóia

orcid.org/0000-0001-6685-4357

Francisco das Chagas Medeiros

Universidade Federal do Ceará, doctor
orcid.org/0000-0001-5091-6015

José Juvenal Linhares

Universidade Federal do Ceará, doctor
orcid.org/0000-0003-1356-4182

All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-Non-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).



Abstract: Objective: The goal of this revision is to explain if the use of combined hormonal contraceptives (CHCs) can be correlated to metabolic alterations that may have an association on the occurrence of metabolic syndrome. **Methods:** Articles published between January 2008 and September 2020 identified in Google Scholar, Scielo, Pubmed, and Cochrane databases were enlisted and narrowed down to 28 selected articles and one Ph.D. thesis. **Results:** The use of CHCs may influence carbohydrate metabolism, lipid profile, and changes in C-reactive protein (CRP), however, the influence of CHCs on abdominal circumference, blood pressure, and the prevalence of metabolic syndrome is unclear. **Conclusions:** The results found were controversial in most of the investigated cases of metabolic alterations. Therefore, there is no association between the use of CHCs and the occurrence of metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome, contraceptives, metabolism.

INTRODUCTION

Metabolic Syndrome (MS) is characterized as a set of clinical risk factors involving anthropometric and biochemical changes, which result in an increased risk of type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular disease.⁽¹⁾ The pathophysiology of MS is complex and multifactorial, resulting from genetic and environmental interactions. Currently, the most common definitions are those provided by the National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III) and the International Diabetes Federation (IDF).⁽²⁾

Diagnosis is established by common criteria in which at least three parameters are present: increased waist circumference; triglycerides ≥ 150 mg / dL or treatment for them; HDL <50 mg / dL in women or specific treatment; blood pressure $\geq 130/85$

mmHg or specific treatment; and fasting glucose ≥ 100 mg / dL or known DM2.⁽²⁾ MS has been implicated in the induction of an inflammatory process that can culminate in the occurrence of cardiovascular disease and ultrasensitive C-reactive protein (CRP) has been a well-studied marker to measure this risk.⁽¹⁾

Combined hormonal contraceptives (CHCs), which emerged in the 1960s, currently represent the most widely used contraceptive method in the world.⁽³⁾ It is estimated that over 80% of sexually active women in the United States use the birth control pill.⁽⁴⁾ In its composition, an estrogen and a progesterone are present, with ethinylestradiol (EE) being the most common estrogen in most formulations.^(3,5)

The main mechanism of action of HCCs is related to the inhibition of ovulation, however, some metabolic effects related to the metabolism of carbohydrates, liver proteins and clotting factors have been associated with their use.^(6,7) The use of HCCs is also related to the risk of thromboembolic and cardiovascular events, however, they are still considered a safe and effective family planning option. Regardless, the risks and benefits involved in each case must be evaluated.^(3,7,8)

The prevalence of MS has increased significantly in recent decades, ranging from 22 to 39%, and has been considered an epidemic disease, with a higher prevalence in women than in men.^(1,6) This variation can be explained according to the definition used.

The goal of this narrative revision is to understand the correlations between the use of HCCs and metabolic changes that may influence the occurrence of metabolic syndrome.

METHODS

KIND OF STUDY: This is a narrative revision of the literature.

Study project: To carry out this revision, the following order was followed: definition of the guiding question and GOAL of the research; criteria for inclusion and exclusion of publications were established; research was carried out in the literature, analysis and categorization of studies; the presentation and discussion of the results were implemented.

Search strategy: An automatic search was performed in the following databases: Google Scholar, Scielo, Pubmed, Medline and Cochrane libraries. The following keywords, in different combinations, were used to identify relevant studies: “oral contraceptives” or “hormonal contraceptive” and “cardiovascular risk” or “metabolic syndrome”.

Ethical implications: As this work only addresses data in the public domain, the approval of an institutional ethics board was not required. However, the guidelines and regulatory norms of resolution 466/2012 of the National Health Council were respected. To avoid the practice of plagiarism, the researchers gave due credit to the authors used in the study.

Inclusion criteria: Articles published between January 2008 and September 2020 that were registered in a spreadsheet, where they could be classified according to study design, GOAL and conclusion, were included. Articles that were not directly related to the subject or could not be made available for reading were discarded. Subsequently, a manual search was carried out in the main journals identified in the thematic area and a revision of the list of references of selected articles. A total of 28 articles and a doctoral thesis were selected for analysis.

RESULTS AND DISCUSSION

WEIGHT CHANGES

Some cross-sectional studies have correlated the use of HCCs with changes in body mass index (BMI) (Table 01). However,

the sample of some of these studies was not expressive among users and non-users of HCCs, had a small number of participants or used large and non-homogeneous age groups.^(6,9-12)

A retrospective analysis in a cohort study of 2,086 women aged between 18 and 55 years divided HCC users by the time of use and showed that users with less than five years of use had a lower BMI compared to users aged 5 and 10 years.⁽¹³⁾ Another study including 2,225 women, 85% of whom were not HCC users, sought to correlate changes that demonstrate increased waist circumference and duration of use and found no correlation.⁽¹⁰⁾

A Cochrane revision, whose GOAL was to assess the possible association between HCC use and weight changes, concluded that the available evidence was insufficient to determine the effect of HCC on weight.⁽¹⁴⁾ Furthermore, the types of administration routes (oral, transdermal or vaginal) did not affect the BMI.⁽¹⁵⁾

CARBOHYDRATE METABOLISM

CHCs seem to exert some degree of influence on the mechanisms that regulate blood glucose, even in non-obese users.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Estrogen-associated progestin seems to exert more influence on the increase of insulin resistance, being the oral route more influential than the non-oral route.⁽¹⁷⁾ Progestin, when administered alone, does not appear to interfere with carbohydrate metabolism.⁽¹⁹⁾

A prospective randomized study including 54 women using oral, transdermal and vaginal hormonal contraceptives showed effects on glucose metabolism, however, regardless of the route of administration.⁽¹⁵⁾ However, in addition to the small sample size, the study was based on an observation time of only nine weeks, which was not sufficient to support the conclusion of the study (Table 02).

REFERENCE	KIND OF STUDY	GOAL	RESULT/CONCLUSION
Fakhraddeen et al., 2016. ⁽⁶⁾	Cross-sectional study. N = 246 (123 users and 123 controls).	Assess the risk of metabolic syndrome in contraceptive users.	Users were significantly more obese than non-users (p <0,001).
Santa et al., 2016. ⁽⁹⁾	Longitudinal and randomized study. N = 71 (20-40 years old).	See whether the use of HCC increases cardiovascular risk in Ghanaian women.	Comparison of the studied groups showed that HCC users had significantly increased BMI (p <0,001).
Asare et al., 2014. ⁽¹¹⁾	Randomized cross-sectional study. N = 71 (47 users and 24 controls).	Determining the pattern of lipid profiles and the risk of cardiovascular disease in HCC users in the Ghanaian community.	The association between the use of HCC, orally and injectable, with the increase in BMI was significantly different from the results of the control group (p = 0.003 and p = 0.008, respectively).
Gallo et al., 2014. ⁽¹⁴⁾	Literature revision (Cochrane). (49 articles met the inclusion criteria).	Assess the potential association between the use of HCC and weight changes.	The available evidence was insufficient to determine the effect of HCCs on weight changes. No relevant effect was observed.
Mohamad et al., 2013. ⁽¹²⁾	Cross-sectional study. N = 200 (100 users and 100 controls).	Evaluate the effect of HCCs on lipid profile, blood pressure and BMI in women of reproductive age.	Women using HCC had increased BMI (p = 0,0004).
Lee et al., 2013. ⁽¹⁰⁾	Cross-sectional study. N = 2,225 (301 users and 1,924 controls).	Evaluate the effects of HCCs on cardiovascular risk factors according to duration of use.	Long-term use of HCC was not associated with abnormal waist circumference (p = 0,159).
Piltonen et al., 2012. ⁽¹⁵⁾	Prospective and randomized study. N = 54 (18 oral use, 18 adhesive use and 18 vaginal use).	Evaluate the effect of HCC administration routes on androgen secretion, chronic inflammation, glucose tolerance and lipid profile.	BMI values did not change considering the different routes of administration (oral, transdermal and vaginal) (p = 0,637).
Hurwitz et al., 2009. ⁽¹³⁾	Retrospective analysis cohort study. N = 2,086 (1,309 users and 777 controls).	Evaluate the differences in subclinical cardiometabolic measures in relation to the use of HCC, considering the duration of treatment and comparing with women who never used HCC.	Users with more than 10 years of use did not differ from those with 5 to 10 years of use (p <0.56); however, they were less likely to be obese than the other groups (p < 0.02).

Table 01 - Articles published between January 2008 and September 2020 that assessed the relationship between the use of hormonal contraceptives and weight variation.

REFERENCE	KIND OF STUDY	GOAL	RESULT/CONCLUSION
Marala <i>et al.</i>, 2020. ⁽²⁴⁾	Cross-sectional study. (N = 123 (25 users and 98 controls).	Analyze blood cortisol and other biochemical variables in HCC users and non-users.	There were no differences in blood glucose between groups.
Dokras, 2016. ⁽²⁰⁾	Literature revision.	Discuss the impact of using CHCs in relation to androgenic effects, metabolic profile and cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).	The risk of DM2 does not increase in women using HCC. No significant changes in carbohydrate metabolism were observed with the use of HCC in women with PCOS..
Fakhraddeen <i>et al.</i>, 2016. ⁽⁶⁾	Cross-sectional study. N = 246 (123 users and 123 controls).	Assess the risk of metabolic syndrome in contraceptive users.	45,5% of HCC users were at high or very high risk of developing diabetes compared to 4.9% of non-users (p <0,001).
Cortés <i>et al.</i>, 2014. ⁽¹⁶⁾	Literature revision.	Discuss the main effects of CHCs on glycemic regulation.	Hormonal contraceptives exert some influence on the mechanisms that modulate blood glucose.
Lopez <i>et al.</i>, 2014. ⁽²²⁾	Cochrane Revision. (31 articles met the inclusion criteria).	Evaluate the effect of CHCs on carbohydrate metabolism in healthy women and the risk of diabetes due to overweight.	There are no major differences in carbohydrate metabolism in non-diabetic women using different CHCs. Few studies, which makes it difficult to draw a conclusion based on strong evidence.
Lee <i>et al.</i>, 2013. ⁽¹⁰⁾	Cross-sectional study. N = 2,225 (301 users and 1,924 controls).	Evaluate the effects of HCCs on cardiovascular risk factors according to duration of use.	HCC use and duration of use were not associated with changes in fasting blood glucose (p = 0,505).
Sitruk-Ware <i>et al.</i>, 2013. ⁽¹⁷⁾	Literature revision.	Discuss the effects of hormonal contraceptives in modifying markers such as lipoproteins, insulin response and clotting factors associated with cardiovascular disease.	Progestins are related to increased insulin resistance. Anti-androgenic progestins have minimal effect on carbohydrate metabolism. The non-oral route of administration does not seem to have the same effect as oral administration, the results were worse in the oral use group.
Gourdy <i>et al.</i>, 2012. ⁽²³⁾	Guide created by experts from the French Society of Endocrinology.	Discuss the use of HCCs in women with vascular or metabolic risk factors based on international guidelines published by WHO (2009), adapted to the US context.	The revision concludes that, after starting HCC administration, there is no increase in fasting blood glucose or there is only a slight increase depending on the study. Most studies showed no changes in fasting blood glucose.
Olatunji <i>et al.</i>, 2012. ⁽¹⁹⁾	An experimental study in animals. (N = 50 animals divided into five groups).	Evaluate the glucose tolerance and lipid profile associated with the use of HCC in female rats and whether these manifestations were related to the dose of estrogen or progesterone.	When compared to controls, animals that used the combination of EE and norgestrel had impaired glucose tolerance (p < 0.05). Effects on glucose tolerance were dose dependent..
Piltonen <i>et al.</i>, 2012. ⁽¹⁵⁾	Prospective and randomized study. N = 54 (18 oral use, 18 adhesive use and 18 vaginal use).	Evaluate the effect of HCC administration routes on androgen secretion, chronic inflammation, glucose tolerance and lipid profile.	CHCs have unfavorable effects on glucose metabolism, regardless of the route of administration (p <0,008).

Frempong <i>et al.</i>, 2008. ⁽¹⁸⁾	Cross-sectional study. N = 104 (21 CHC users and 83 controls)	To evaluate the effect of using HCC on insulin resistance, glucose and triglyceride intolerance in African American women.	Fasting glucose did not differ between groups (p = 0.27). Insulin resistance was higher in the group of users (p = 0.09). Among non-obese women, users were more resistant to insulin than non-users (p <0,01).
Özdemir <i>et al.</i>, 2008. ⁽²¹⁾	Prospective and randomized study. N = 63 (women with PCOS).	To investigate the effects of treatment with medroxyprogesterone acetate (MPA) for 10 days a month or HCC on lipid and carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome (SOP).	Treatment of PCOS patients with MPA (p = 0.52) or HCC (p = 0.54) did not influence carbohydrate metabolism.

Table 02 - Articles published between January 2008 and September 2020 that evaluated the relationship between the use of hormonal contraceptives and carbohydrate metabolism.

The use of HCC appears to increase the risk of developing diabetes mellitus.^(20, 21) A comparative cross-sectional study of 246 women showed a significant 45.5% risk of developing diabetes compared to 4.9% among non-users.⁽⁶⁾ However, the group of HCC users also had a higher prevalence of family history of diabetes, suggesting that other risk factors must be considered in the assessment. The time of use also did not show any correlation with the influence on fasting glucose.⁽¹⁰⁾

Studies that correlated the use of CHCs with carbohydrate metabolism mainly reported an influence on glucose metabolism; some of these studies adopted a cross-sectional design and included small samples or were literature revisions. Studies that did not report the influence of the use of HCCs on carbohydrate metabolism corresponded to large literature revisions, used randomized samples or used a large sample and cross-sectional design.^(6,10,15-23)

A comparative cross-sectional study with 123 women (25 users and 98 controls) showed that there were no differences between groups in fasting blood glucose.⁽²⁴⁾ A revision conducted by Cochrane evaluated the effect of hormonal contraceptives on carbohydrate metabolism and showed no

important differences in different hormonal combinations and routes of administration in women without diabetes.⁽²²⁾ However, the number of studies on the subject was considered sparse for these conclusions and therefore the use of CHCs appears to have a modest impact on carbohydrate metabolism.⁽²³⁾

CHANGES IN TRIGLYCERIDES

Or the use of CHC can increase levels of triglycerides. Two more studies were of cross-sectional development, with statistical significance and showing relationships between the use of HCC and the increase of two levels of triglycerides (Table 03).^(9,12,18,19,24-26)

An experimental study using various combinations of contraceptives and exclusive progestagen showed that the group that used HCC showed significantly higher levels of triglycerides than the controlled group, or that it was not the case with exclusive progestagen use.⁽²⁶⁾

A retrospective cross-sectional cohort study including 1,297 young women with polycystic ovary syndrome (PCOS) who had never taken CHC showed that triglyceride levels did not differ between the control and

REFERENCE	KIND OF STUDY	GOAL	RESULT/CONCLUSION
Marala <i>et al.</i>, 2020. ⁽²⁴⁾	Transversal study. (N = 123 (25 users and 98 controls).	Analyze blood cortisol and other biochemical variables in HCC users and non-users.	HCC users show a significant increase in triglycerides in relation to non-users (p <0,001).
Khatun <i>et al.</i>, 2019. ⁽²⁸⁾	Cross-sectional study. N = 40 (20 using CHC for up to 5 years and 20 using CHC for more than 5 years).	Assess the relationship between prolonged use of HCC and serum lipid profile.	Triglyceride level does not vary significantly with the use of long-acting oral contraceptive pills (more than 5 years) (p = 0,1).
Sufa <i>et al.</i>, 2019. ⁽²⁵⁾	Cross-sectional study. N = 365 (CHC users).	Determine the prevalence of dyslipidemia and its predisposing factors in women using HCCs.	Users of HCC have a high rate of dyslipidemia (34.8%). The standard deviation of the mean triglyceride level 108 ± 3,45.
Santa <i>et al.</i>, 2016. ⁽⁹⁾	Longitudinal and randomized study. N = 71 (20-40 years old).	See whether the use of HCC increases cardiovascular risk in Ghanaian women..	Comparison of the studied groups showed that HCC users had significantly increased triglycerides (p <0,001).
Mes-Krowinkel <i>et al.</i>, 2014. ⁽²⁷⁾	Cohort, cross-sectional and retrospective study. N = 1,297. All patients had PCOS and never used HCC.	Evaluate the influence of HCC on anthropometric, endocrine and metabolic parameters in patients with PCOS.	Triglyceride levels did not differ between non-HCC users and those who used it for short (less than a year) or long term (more than 10 years).
Mohamad <i>et al.</i>, 2013. ⁽¹²⁾	Cross-sectional study. N = 200 (100 users and 100 controls).	Evaluate the effect of HCCs on lipid profile, blood pressure and BMI in women of reproductive age.	Users of HCC showed a significant increase in triglycerides compared to non-users (p = 0,0001).
Olatunji <i>et al.</i>, 2012. ⁽¹⁹⁾	An experimental study in animals. (N = 50 animals divided into five groups).	Evaluate the glucose tolerance and lipid profile associated with the use of HCC in female rats and whether these manifestations were related to the dose of estrogen or progesterone.	Both groups, one using EE and norgestrel and one using EE and levonogestrel had higher triglyceride levels than those in the control group. The use of HCC, but not the use of progestin alone, resulted in increased triglyceride levels. This effect of triglycerides was not dose dependent. (p <0,05).
Haarala <i>et al.</i>, 2009. ⁽²⁶⁾	Cross-sectional study. N = 1,257 women (24-39 years old).	Identify whether the metabolism, lifestyle and genetic determinants of CRP differ between women who use HCC and those who do not use any hormonal contraceptives.	Median triglyceride values were significantly higher in HCC users than in non-users; however, they revealed a significant association only in women using high doses of progestin or cyproterone (p<0.001).
Frempong <i>et al.</i>, 2008. ⁽¹⁸⁾	Cross-sectional study. N = 104 (21 CHC users and 83 controls).	To evaluate the effect of hormonal contraceptive use in relation to insulin resistance, glucose and triglyceride intolerance in African-American women.	Increased levels of triglycerides were observed in users (p <0,001).

Table 03 - Articles published between January 2008 and September 2020 that assess the relationship between the use of hormonal contraception and the alterations of two triglycerides.

experimental groups, including short-term use (less than one year) and long-term use (more than 10 years).⁽²⁷⁾ In another publication, too, triglycerides do not vary significantly with the long duration of HCC.⁽²⁸⁾

CHANGES IN HDL CHOLESTEROL

The use of HCC was associated with worsening HDL levels in most publications.^(6,9,10,12,15,18,19,24,25) This effect occurred regardless of the route of administration, being dose-dependent on estrogen and not related to the use of exclusive progestin.⁽¹⁵⁾

In other publications, however, there was no evidence of a significant effect on HDL levels (Table 04).^(17,21,23,27) In patients with PCOS, HDL levels did not differ between users and non-users of HCCs.⁽²⁷⁾

In a cross-sectional study to assess the relationship between long duration of HCC use and serum lipid profiles, total cholesterol and triglyceride levels did not significantly vary with long duration (more than 5 years) of oral contraceptive pill use.⁽²⁸⁾

CHANGES IN BLOOD PRESSURE

EE, present in most HCCs, is associated with the production of angiotensinogen, which can influence the elevation of blood pressure through the renin-angiotensin-aldosterone system.⁽²⁹⁾ This phenomenon can occur even in the presence of low doses of this hormone and has no correlation with the route of HCC administration.⁽³⁾

Some studies reported increased blood pressure levels among users compared to the control group, with some considering age matching, however, sample sizes were relatively small for data analysis. Other studies, some of them with large samples, did not show a correlation between the use of HCC and increased blood pressure (Table 05).^(3,6,9-12,30)

In a study with 2,225 women, of which 301 users of HCC, there was no evidence of change in blood pressure among users, even in those who used it for more than 12 months.⁽¹⁰⁾ Another study, which also did not consider a correlation between HCC and systemic arterial hypertension (SAH), analyzed the corrected data considering ethnicity, as the prevalence of SAH is higher in some ethnic populations..⁽²⁷⁾

CHANGES IN PCR

The increase in CRP has been associated with the use of HCC and directly related to the increase in triglyceride levels, regardless of the route of administration used..^(15,26,31)

A cross-sectional study of 1,257 women between 24 and 49 years old assessed whether the metabolism, lifestyle and genetic determinants of CRP differed between women who used HCC and those who did not use hormonal contraceptives; this study detected higher median CRP values among users than non-users, mainly associated with high doses of progesterone. In addition, the study suggests that the use of HCC alters the metabolic determinants and gene regulation of CRP (Table 06).⁽²⁶⁾

CRP levels may be subclinically increased in individuals with a predisposition to develop MS and are generally higher in women than in men with this syndrome..⁽³²⁾ In addition, CRP may increase independently of liver synthesis.⁽³¹⁾

Most studies correlated the use of HCC with a statistically significant increase in CRP.^(15,26,31) In other publications, the correlation of increased CRP in contraceptive users was not considered.^(20,33)

METABOLIC SYNDROME IN CONTRACEPTIVE USERS

The use of HCC does not significantly affect most parameters involved in the

REFERENCE	KIND OF STUDY	GOAL	RESULT/CONCLUSION
Marala <i>et al.</i>, 2020. ⁽²⁴⁾	Cross-sectional study. (N = 123 (25 users and 98 controls).	Analyze blood cortisol and other biochemical variables in HCC users and non-users.	HCC users showed a significant increase in HDL compared to non-users (p <0,040).
Khatun <i>et al.</i>, 2019. ⁽²⁸⁾	Cross-sectional study. N = 40 (20 using CHC for up to 5 years and 20 using CHC for more than 5 years).	Assess the relationship between prolonged use of HCC and serum lipid profile.	HDL level does not vary significantly with long-term (more than 5 years) HCC use. (p = 0,5)
Sufa <i>et al.</i>, 2019. ⁽²⁵⁾	Cross-sectional study. N = 365 (CHC users).	Determine the prevalence of dyslipidemia and its predisposing factors in women using HCCs.	Users of HCC have a high rate of dyslipidemia (34.8%). The standard deviation of the mean level of HDL 45.21 ± 7.7.
Fakhraddeen <i>et al.</i>, 2016. ⁽⁶⁾	Cross-sectional study. N = 246 (123 users and 123 controls).	Assess the risk of metabolic syndrome in contraceptive users.	CHC users had lower HDL levels than non-users (p <0,001).
Santa <i>et al.</i>, 2016. ⁽⁹⁾	Longitudinal and randomized study. N = 71 (20-40 years old).	See whether the use of HCC increases cardiovascular risk in Ghanaian women.	Comparison of the studied groups showed that HCC users had a significant increase in HDL (p = 0,09).
Mes-Krowinkel <i>et al.</i>, 2014. ⁽²⁷⁾	Cohort, cross-sectional and retrospective study. N = 1,297. All patients had PCOS and never used HCC.	Evaluate the influence of HCC on anthropometric, endocrine and metabolic parameters in patients with PCOS.	The lipid profile, including HDL, did not differ between users and non-users (p <0,05).
Lee <i>et al.</i>, 2013. ⁽¹⁰⁾	Cross-sectional study. N = 2,225 (301 users and 1,924 controls).	Evaluate the effects of HCCs on cardiovascular risk factors according to duration of use.	The use of HCC was associated with worsening HDL levels (p = 0,038).
Mohamad <i>et al.</i>, 2013. ⁽¹²⁾	Cross-sectional study. N = 200 (100 users and 100 controls).	Evaluate the effect of HCCs on lipid profile, blood pressure and BMI in women of reproductive age.	Total cholesterol (p = 0.0001), LDL-C (p = 0.002) and HDL-C (p = 0.833) increased in users.
Sitruk-Ware <i>et al.</i>, 2013. ⁽¹⁷⁾	Literature revision.	Discuss the effects of hormonal contraceptives in modifying markers such as lipoproteins, insulin response and clotting factors associated with cardiovascular disease.	The estrogen component was correlated with a minimal influence on the lipid profile.
Piltonen <i>et al.</i>, 2012. ⁽¹⁵⁾	Prospective and randomized study. N = 54 (18 oral use, 18 adhesive use and 18 vaginal use).	Evaluate the effect of HCC administration routes on androgen secretion, chronic inflammation, glucose tolerance and lipid profile.	HDL levels were increased in all routes of administration (oral, transdermal and vaginal) compared to controls (p = 0,037, p <0,001, p = 0,002)
Gourdy <i>et al.</i>, 2012. ⁽²³⁾	Guide created by experts from the French Society of Endocrinology.	Discuss the use of hormonal contraceptive methods in women with vascular or metabolic risk factors based on international guidelines published by the WHO (2009), adapted to the US context.	The revision concludes that hormonal contraception has only a modest impact on lipid metabolism. Available data suggest that there is no excessive risk of using progestin-based contraceptives..

Olatunji <i>et al.</i>, 2012. ⁽¹⁹⁾	An experimental study in animals. (N = 50 animals divided into five groups).	Evaluate the glucose tolerance and lipid profile associated with the use of HCC in female rats and whether these manifestations were related to the dose of estrogen or progesterone.	Animals subjected to the use of the combination of EE and norgestrel showed worse HDL levels compared to controls. The use of HCC, but not the use of progestin alone, resulted in decreased HDL levels. The effects of HDL were dose-dependent. (p <0,05).
Frempong <i>et al.</i>, 2008. ⁽¹⁸⁾	Cross-sectional study. N = 104 (21 CHC users and 83 controls).	To evaluate the effect of hormonal contraceptive use in relation to insulin resistance, glucose and triglyceride intolerance in African-American women.	Higher HDL levels were observed in female users (p = 0.02).
Özdemir <i>et al.</i>, 2008. ⁽²¹⁾	Prospective and randomized study. N = 63 (women with PCOS).	To investigate the effects of treatment with medroxyprogesterone acetate (MPA) for 10 days a month or HCC on lipid and carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome (SOP).	Patients with PCOS using MPA did not show significant changes in lipids (p = 0,080).

Table 04 - Articles published between January 2008 and September 2020 that evaluated the relationship between the use of hormonal contraceptives and changes in HDL.

REFERENCE	KIND OF STUDY	GOAL	RESULT/CONCLUSION
Ribeiro <i>et al.</i>, 2018. ⁽²⁹⁾	integrative literature revision.	Identify evidence in the literature of the relationship between the use of different HCC and changes in blood pressure values in women.	There is evidence in the literature of blood pressure changes associated with different hormonal contraceptives and that personal history of morbidities must be considered in an attempt to reduce the effects on the cardiovascular system.
Fakhraddeen <i>et al.</i>, 2016. ⁽⁶⁾	Cross-sectional study. N = 246 (123 users and 123 controls).	Assess the risk of metabolic syndrome in contraceptive users.	Hypertension was more prevalent in HCC users (p = 0,34).
Santa <i>et al.</i>, 2016. ⁽⁹⁾	Longitudinal and randomized study. N = 71 (20-40 years old).	See whether the use of HCC increases cardiovascular risk in Ghanaian women.	Comparison of the studied groups showed that HCC users had a significant increase in blood pressure (p <0,001).
Asare <i>et al.</i>, 2014. ⁽¹¹⁾	Randomized cross-sectional study. N = 71 (47 users and 24 controls).	Determining the pattern of lipid profiles and the risk of cardiovascular disease in HCC users in the Ghanaian community.	Differences in elevated systolic blood pressure (BP) were not significant between groups, however, diastolic pressure was higher among users than non-users (p = 0,025).
Mes-Krowinkel <i>et al.</i>, 2014. ⁽²⁷⁾	Cohort, cross-sectional and retrospective study. N = 1,297. All patients had PCOS and never used HCC	Evaluate the influence of HCC on anthropometric, endocrine and metabolic parameters in patients with PCOS.	There were no significant differences in parameters between users and non-users (p <0,05).
Nisenbaum, 2014. ⁽³⁰⁾	Doctoral thesis. Prospective controlled study. N = 69 (36 CHC users and 33 controls).	Evaluation of heart rate variability, blood pressure and baroreflex sensitivity among users of 30 mcg EE and drospirenone compared to the control group.	There were no differences between users and non-users (p = 0,312).
Lee <i>et al.</i>, 2013. ⁽¹⁰⁾	Cross-sectional study. N = 2,225 (301 users and 1,924 controls).	Evaluate the effects of HCCs on cardiovascular risk factors according to duration of use.	Long-term use of HCC was not associated with a change in blood pressure levels (p <0,2).
Mohamad <i>et al.</i>, 2013. ⁽¹²⁾	Cross-sectional study. N = 200 (100 users and 100 controls).	Evaluate the effect of HCCs on lipid profile, blood pressure and BMI in women of reproductive age.	Users had increased systolic BP (p = 0.0007) and diastolic BP (p = 0.009).
Brito <i>et al.</i>, 2011. ⁽³⁾	Literature Revision.	Assess the association between cardiovascular risk and use of hormone therapy.	EE exacerbated the production of hepatic angiotensinogen, which causes an increase in blood pressure by the renin-angiotensin-aldosterone system. EE alters pressure levels, even at low levels. There is no difference between the types of progesterone associated with EE in HCC

Table 05 - Articles published between January 2008 and September 2020 that assessed the relationship between the use of hormonal contraceptives and changes in blood pressure.

REFERENCE	KIND OF STUDY	GOAL	RESULT/CONCLUSION
Santos <i>et al.</i>, 2018. (33)	Cross-sectional study. N = 42 (21 users and 21 controls).	Test the hypothesis that there is a difference in plasma oxidized LDL values between women who use and do not use HCC, as well as evaluate the correlation between this and the lipid profile and hsCRP	A positive correlation was observed between oxidized LDL and LDL-cholesterol ($p < 0.05$), with total cholesterol ($p < 0.01$), with no correlation with us-CRP.
Dokras, 2016. ⁽²⁰⁾	Literature revision.	Discuss the impact of the use of CHCs in relation to androgenic effects, metabolic profile and cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).	CRP was related to adiposity in patients with PCOS; however, few studies have assessed the risk associated with the use of HCC.
Piltonen <i>et al.</i>, 2012. (15)	Prospective and randomized study. N = 54 (18 oral use, 18 adhesive use and 18 vaginal use).	Evaluate the effect of HCC administration routes on androgen secretion, chronic inflammation, glucose tolerance and lipid profile.	CRP was increased in all groups ($p < 0,002$).
Krintus <i>et al.</i>, 2010. (31)	Cross-sectional study. N = 128 (users between six months and three years duration), 94 non-users, 34 users, 14 (second generation) and 20 (third generation).	Evaluate the effects of second and third generation HCC on lipids, CRP and apolipoproteins.	CRP was significantly higher in third-generation HCC users. The main determinant of CRP in users were triglycerides ($p = 0,01$).
Haarala <i>et al.</i>, 2009. (26)	Cross-sectional study. N = 1,257 women (24-39 years old).	Identify whether the metabolism, lifestyle and genetic determinants of CRP differ between women who use HCC and those who do not use any hormonal contraceptives.	Mean values of CRP and triglycerides were significantly higher in HCC users than in non-users. However, they revealed a significant association only in women using high doses of progestin or cyproterone. PCR gene haplotypes were not significantly associated with PCR in both groups. $p < 0,001$.

Table 06 - Articles published between January 2008 and September 2020 that evaluated the relationship between the use of hormonal contraceptives and CRP alterations.

REFERENCE	KIND OF STUDY	GOAL	RESULT/CONCLUSION
Rauschert <i>et al.</i>, 2018. ⁽³⁵⁾	The subjects analyzed are from the 20-year follow-up of the Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study.	Identify sex-specific differences in metabolism and their relationship to MS components in a young adult population.	The association of these metabolites differed between sexes with MS components, which means that the development of diseases such as obesity and diabetes can differ between sexes, potentially mediated by sex hormones..
Dokras, 2016. ⁽²⁰⁾	Literature revision.	Discuss the impact of using HCCs in relation to androgenic effects, metabolic profile and cardiovascular risk in patients with PCOS (SOP).	Patients with PCOS are at increased risk for MS. However, patients with risk factors for MS are not at increased risk with the use of HCC.
Fakhraddeen <i>et al.</i>, 2016. ⁽⁶⁾	Cross-sectional study. N = 246 (123 users and 123 controls).	Assess the risk of metabolic syndrome in contraceptive users.	The prevalence of MS among users was significantly higher than among non-users (71.5% and 5.7%, respectively) (p <0,001).
Bentley-Lewis <i>et al.</i>, 2015. ⁽⁵⁾	Literature Revision.	Discuss the diagnostic and therapeutic issues that physicians must consider when caring for women at risk for MS or when diagnosing MS.	Fatores de risco metabólicos podem estar presentes em usuárias de CHC, no entanto, não há evidências para apoiá-lo como o fator causal.
Lee <i>et al.</i>, 2013. ⁽¹⁰⁾	Cross-sectional study. N = 2,225 (301 users and 1,924 controls).	Evaluate the effects of HCCs on cardiovascular risk factors according to duration of use.	The estimated proportions of MS were 10.1% in non-users, 11.5% in short-term users (less than 12 months) and 16.1% in long-term users (more than 12 months), p = 0.89.
Verhaeghe, 2010. ⁽³⁴⁾	Narrative revision.	Discuss HCC options available to women with MS in Europe.	HCC did not appear to increase glucose intolerance in women with PCOS or a history of DM; furthermore, its effects on HDL cholesterol and triglycerides are comparable to those observed in women without MS.
Hurwitz <i>et al.</i>, 2009. ⁽¹³⁾	Retrospective analysis cohort study. N = 2,086 (1,309 users and 777 controls).	Evaluate the differences in subclinical cardiometabolic measures in relation to the use of HCC, considering the duration of treatment and comparing with women who never used HCC.	Women using for more than 10 years and using up to 5-10 years had no increased risk of MS.

Table 07 - Articles published between January 2008 and September 2020 that assessed the relationship between the use of hormonal contraceptives and metabolic syndrome.

development of MS, even with prolonged use of the medication.^(13,16)

A cross-sectional study with 2,225 women, including 301 HCC users, estimated the prevalence of MS to be 10.1% in non-users, 11.5% in users for less than 12 months and 16.1% in users for more than 12 months.⁽¹⁰⁾

Patients with PCOS are at increased risk for developing MS. However, in patients with clinical records of changes in weight, blood glucose or blood pressure, no significant impact of the use of HCC was reported for the development of MS.⁽²⁰⁾

A comparative cross-sectional study with 246 women (123 HCC users and 123 controls) reports a significant prevalence of MS in HCC users represented in 71.5% of users and 5.7% of non-users.⁽⁶⁾

The use of HCC was not statistically significantly correlated with the presence of MS in most of the analyzed studies (Table 07).^(5,10,13,33,34)

A cohort study identified sex-specific differences in metabolism and their relationship to the components of MS in a population of young adults. The association of these metabolites differed between sexes with MS components, which means that the development of diseases such as obesity and diabetes can differ between sexes, potentially mediated by sex hormones.⁽³⁵⁾

CONCLUSION

The use of CHC can influence carbohydrate metabolism and increase triglyceride, HDL and CRP levels. The influence of HCCs on the parameters that determine waist circumference, blood pressure and the prevalence of MS is not clear. Therefore, there is no association between the use of HCCs and the occurrence of metabolic syndrome.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

REFERENCES

1. Barbalho SM, Bechara MD, Quesada K, Gabaldi MR, Goulart RA, Tofano RJ, Gasparini RG. Metabolic syndrome, atherosclerosis and inflammation: an inseparable triad? *J Vasc Bras*. 2015 Out -Dez.; 14(4):319-327.
2. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF. 2005. https://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Access: 03/07/2019.
3. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Hormonal Contraception and Cardiovascular System. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011; 96 (4): e81-e89.
4. Judge CP, Zhao X, Sileanu FE, et al. Medical contraindications to estrogen and contraceptive use among women veterans. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218: 234.e1-9.
5. Bentley-Lewis R, Korusa K, Seely EW. The metabolic syndrome in women. *Nature Clinical Practice*. 2015; 3(10): 696-704.

6. Fakhraddeen RH, Dauod AS. Prevalence of metabolic syndrome among a sample of women using hormonal contraceptive pills in Erbil city-Iraq. *Tikrit Medical Journal*. 2016; 21:1-14.
7. Finotti, M. *Manual de anticoncepção*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO), 2015.
8. Løkkegaard E. Low-dose second-generation oral contraceptives are associated with the lowest increased risk of cardiovascular adverse effects. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2016; 21:232.
9. Santa S, Asiedu B, Ngala RA, Adjei JK, Anyorikeya M, Amoah BY, Asare GA. Chronic Use of Hormonal Contraceptives and Its Impact on Cardiovascular Risk. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2016, 17(4): 1-11.
10. Lee JY, Kul SY, Kim SH, Hwang SS, Lee HE, Park SM. Oral contraceptive use and measurable cardiovascular risk factors in Korean women aged 20–50 years: The Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2009 (KNHANES IV). *Gynecological Endocrinology*. 2013; 29(7): 707–711.
11. Asare GA, Santa S, Ngala RA, Asiedu B, Afriyie D, Amoah AGB. Effect of hormonal contraceptives on lipid profile and the risk indices for cardiovascular disease in a Ghanaian community. *International Journal of Women's Health*. 2014; 6:597-603.
12. Mohamad N, Nazli, Rubinia, Mohamad K. Effect of oral contraceptive pills on lipid profile, BP and BMI in women of child bearing age. *Khyber medical university journal*. 2013;3(1):22.
13. Hurwitz BE, Henry N, Goldberg RB. Long-term oral contraceptive treatment, metabolic syndrome and measures of cardiovascular risk in pre-menopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Gynecological Endocrinology*. 2009; 25(7): 441-449.
14. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 1. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub5.
15. Piltonen T, Puurunen J, Hedberg P, Ruokonen A, Mutt SJ, Herzig KH, Nissinen A, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study. *Human Reproduction*. 2012; 10:27, 3046-3056.
16. Cortés ME, Alfaro AA. The effects of hormonal contraceptives on glycemic regulation. *The Linacre Quarterly*. 2014; 81:3, 209-218.
17. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 27: 13-24.
18. Frempong BA, Ricks M, Sen S, Summer AE. Effect of Low-Dose Oral Contraceptives on Metabolic Risk Factors in African-American Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008; 93 (6): 2097-2103.
19. Olatunji LA, Michael OS, Adewumi FO, Aiyegboyin IJ, Olatunji VA. Combined estrogen progestogen but not progestogen-only oral contraceptive alters glucose tolerance and plasma lipid profile in female rats. *J pathophys*. 2012; 19:29-34.
20. Dokras, A. Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome—risks versus benefits. *Fertility and Sterility*. 2016; 106:7, 1572-1579.
21. Özdemir S, Görkemli H, Gezginç K, Özdemir M, Kiyici A. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2008; 103: 44-49.
22. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 4. Art. No.: CD006133. DOI: 10.1002/14651858.CD006133.pub5.
23. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maitre S, Conard J, Fredenrich A, Gompel A, Lamiche-Lorenzini F, Moreau C, Plu-Bureau G, Vambergue A, Vèrges B, Kerlan V. Hormonal Contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Annales d' Endocrinologie*. 2012; 73: 469-487.

24. Marala M, Keska A, Tkaczyk J, Lutoslawka JP. Metabolic Profile in Active Female Students Users and Non-Users Combined Oral Contraceptives. *Ann Appl Sport Sci.* 2020, 8(2): e835.
25. Sufa B, Abebe G, Cheneke W. Dyslipidemia and associated factors among women using hormonal contraceptives in Harar town, Eastern Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2019, 12:120.
26. Haarala A, Eklund C, Pessi T, Lehtima T, Huupponen R, Jula A, Viikari J, Raitakari Olli, Hurme M. Use of combined oral contraceptives alters metabolic determinants and genetic regulation of C-reactive protein. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation.* 2009; 69: 168-174.
27. Mes-Krowinkel MG, Louwers YV, Mulders AGMGJ, Jong FH, Fauser BCJM, Laven JSE. Influence of oral contraceptives on anthropomorphic, endocrine and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients. *Fertility and Sterility.* 2014; 101:6, 1757-1766.
28. Khatun K, Nahar S, Sultana A, Chisty S, Rumanaz S, Arselan I. Relationship between Long Duration Use of Hormonal Contraceptive and Serum Lipid Profiles among the Women of Dhaka City. *J Curr Adv Med Res.* 2019, Vol. 6, No. 1, pp. 10-13.
29. Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MHBM, Lamas JLT. Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values. *Rev Bras Enferm [Internet].* 2018;71(Suppl 3):1453-9.
30. Nisenbaum MG. Avaliação do tônus autonômico em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.
31. Krintus M, Sypniewska G, Kuligowska-Prusinska M. Effect of second and third generation oral contraceptives on C-reactive protein, lipids and apolipoproteins in young, non-obese, non smoking apparently healthy women. *Clin Biochem.* 2010; 43:626-628.
32. Garcia VP, Rocha HNM, Sales, ARK, Rocha NG, Nóbrega ACL. Sex Differences in High Sensitivity C-Reactive Protein in Subjects with Risk Factors of Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(3):182-187.
33. Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH, Araújo WS, Ladeia AMT. Elevation of Oxidized Lipoprotein of Low Density in Users of Combined Oral Contraceptives. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(6):764-770.
34. Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with the metabolic syndrome: A narrative revision. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.* 2010; 15:305-313.
35. Rauschert S, Uhl O, Koletzko B, Mori AT, Beilin LJ, Oddy WH, Hellmuth C. Sex differences in the association of phospholipids with components of the metabolic syndrome in young adults. *Biology of Sex Differences.* 2017, 10 (8). DOI 10.1186/s13293-017-0131-0