



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

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

SIDNEY DE SOUZA OLIVEIRA

**RENINA PLASMÁTICA EM MULHERES QUE UTILIZAM E QUE NÃO UTILIZAM
CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SALVADOR – BA
2019

SIDNEY DE SOUZA OLIVEIRA

**RENINA PLASMÁTICA EM MULHERES QUE UTILIZAM E QUE NÃO UTILIZAM
CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Dr^a. Ana Marice Teixeira Ladeia

Co-orientador: Dr. Jefferson Petto

**Salvador - BA
2019**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

O48 Oliveira, Sidney de Souza

Renina plasmática em mulheres que utilizam e que não utilizam contraceptivo oral combinado. / Sidney de Souza Oliveira. – 2018.

66f.: il. Color; 30cm.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia

Co-orientador: Dr. Jefferson Petto

Doutora em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Saúde da mulher. 2. Anticoncepcionais. 3. Hipertensão. 4. Metabolismo. 5. Inflamação
I. Título.

CDU: 618

SIDNEY DE SOUZA OLIVEIRA

**“RENINA PLASMÁTICA EM MULHERES QUE UTILIZAM E QUE NÃO
UTILIZAM CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO”**

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

Salvador, 14 de setembro de 2018.

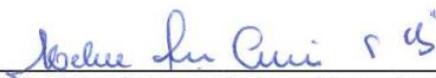
BANCA EXAMINADORA



Prof.^a. Dr.^a. Milena Bastos Brito
Doutora em Ciências Médicas
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.^a. Dr.^a. Márcia Sacramento Cunha Machado
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.^a. Dr.^a. Helena França Correia dos Reis
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Universidade Federal da Bahia, UFBA

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP

Faculdade Social da Bahia - FSBA

FONTES DE FINANCIAMENTO

Laboratório de Patologia Clínica - LPC

Dedico este trabalho à minha querida esposa, Ana Paula Silva dos Santos, que está ao meu lado desde a adolescência, enfrentando todas as adversidades desta vida e sempre motivou-me a conquistar meus objetivos, sem esse apoio, essa conquista não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente Deus, por dar-me saúde, sabedoria e paciência e por permitir a conclusão com êxito de mais essa missão.

Um agradecimento muito mais que especial à minha querida esposa, Ana Paula, por me apoiar ao longo desses 23 anos, foram várias noites em claro, dias de tormentos, mas sempre estive ao meu lado, apoiando, incentivando e às vezes até ajudando.

Agradeço á minha humilde família, mãe, irmãs, sobrinhos e sobrinhas, ao meu querido e único cunhado, que mesmo não sabendo a importância dessa conquista, contribuíram de forma significativa para o êxito.

Aos colegas, sinceros e valiosos, pela compreensão, apoio e incentivos durante toda essa jornada. Obrigado por me impulsionar a seguir sempre em frente.

À minha querida turma do mestrado, turma sempre atenciosa, cooperativa, humilde, porém demais inteligente, sempre disse “estou no meio de gigantes”, todos sempre preocupados em ajudar uns aos outros. Obrigado a cada um de vocês que fizeram dessa turma, a melhor de todas as turmas.

Agradeço também aos queridos professores do curso por todos os momentos vividos nessa jornada e todo o aprendizado. Profissionais como vocês, fazem com que nós queiramos crescer cada vez mais e mais e sempre alcançar o melhor.

Grato a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e todos os funcionários da mesma, pelo carinho do acolhimento e empenho em tornar nossa jornada neste período a mais prazerosa e eficiente possível.

Agradecer em especial a minha orientadora Ana Marice Teixeira Ladeia, por aceitar me orientar, mesmo sem me conhecer, permitiu que eu mostrasse meu valor, concedendo-me um crescimento imensurável, muito obrigado Dra. Ana Marice.

Um agradecimento muito mais que especial ao meu grande mestre e colega Dr. Jefferson Petto, pela motivação, inspiração, conselhos e ensinamentos dispensados, não só durante o mestrado, mas desde o primeiro contato ainda na graduação.

Ao laboratório de análises patológicas e clínicas – LPC, onde foram realizadas todas as análises laboratoriais, pelo apoio, investimento e disponibilidade cedidos, fundamentais para realização desse estudo.

Agradeço ao grupo de fisioterapia e pesquisa cardiovascular (GFPEC), com o qual tive o prazer e privilégio de participar por um longo tempo, por todo empenho e ajuda em todo processo metodológico.

“...Para ter sucesso, é necessário amar de verdade o que se faz. Caso contrário, levando em conta apenas o lado racional, você simplesmente desiste. É o que acontece com a maioria das pessoas”.

(Steve Jobs)

RESUMO

Introdução: Estudos recentes mostram que mulheres em uso de contraceptivo oral combinado (COC) apresentam aumento da pressão arterial (PA) quando comparadas a mulheres que não utilizam COC. Apesar do grande impacto dessa doença no sistema de saúde, os fatores determinantes da hipertensão arterial (HA) ainda permanecem obscuros na maioria dos pacientes que se apresentam na prática clínica diária e que recebem o diagnóstico de HA. Evidências recentes apontam que nessa população o uso de COC de baixa dosagem altera de forma desfavorável o perfil lipídico de jejum, aumenta a lipemia pós-prandial e os valores plasmáticos de Proteína C Reativa de alta sensibilidade (PCRas). **Objetivos:** Verificar se os valores de renina plasmática em mulheres que utilizam COC são maiores do que em mulheres que não utilizam COC, bem como verificar se existe correlação entre a renina plasmática e as PCRas dessas mulheres. **Métodos:** Estudo transversal que incluiu mulheres aparentemente saudáveis, com idade entre 18 e 30 anos, eutróficas, classificadas como irregularmente ativas e com triglicerídeos de jejum <150mg/dL. A amostra foi estratificada em dois grupos, sendo o GSCO (Grupo sem Uso de Contraceptivo Oral Combinado) formado por mulheres que não utilizavam nenhum tipo de contraceptivo a base de hormônios e o grupo GCOC (Grupo em Uso de Contraceptivo Oral Combinado) formado por mulheres que estavam em uso continuado de COC de baixa dosagem há no mínimo um ano. Após jejum de 12 horas foram coletados 5 ml de sangue para dosagem de renina e PCRas. **Resultados:** Avaliadas 44 mulheres distribuídas igualmente entre os grupos, idade $23 \pm 1,2$ anos, IMC $21,0 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$. A mediana e o desvio interquartil da renina do GSCO e do GCOC foram respectivamente de 0,5 (0,1 - 1,0) e 3,0 (2 - 6), ($P < 0,01$). Não foi verificada correlação entre a renina plasmática e PCRas. **Conclusão:** Neste estudo os valores da renina plasmática das mulheres que utilizam COC foram maiores que as das mulheres que não utilizam COC, não havendo correlação com nível de PCRas.

Palavras-chave: Hipertensão. Metabolismo. Anticoncepcionais. Inflamação. Saúde da Mulher.

ABSTRACT

Introduction: Recent studies show that women on combined oral contraceptives (COC) have increased blood pressure (BP) when compared to women who do not use COC. Despite the great impact of this disease on the health system, the determinants of arterial hypertension (HA) still remain obscure in the majority of patients who present in daily clinical practice and who are diagnosed with AH. Recent evidence suggests that in this population the use of low-dose COC adversely alters the fasting lipid profile, increases postprandial lipemia, and high-sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) plasma values. **Objectives:** To verify if the plasma renin values in women using COC are higher than in women who do not use COC, as well as to verify if there is a correlation between the plasma renin and the hsCRP of these women. **Methods:** This was a cross-sectional study that included apparently healthy women, aged between 18 and 30 years, eutrophic, classified as irregularly active and with fasting triglycerides <150mg / dL. The sample was stratified into two groups, the GSCO (Group without Use of Combined Oral Contraceptive) being composed of women who did not use any type of hormonal contraceptive and the GCOC group (Group in Use of Combined Oral Contraceptive) who were in continuous use of low dosage COC for at least a year. After a 12-hour fast, 5 ml of blood was collected for renin and hsCR. **Results:** 44 women equally distributed between groups, age 23 ± 1.2 years, BMI 21.0 ± 3.2 kg / m² were evaluated. The median and the interquartile deviation of the GSCO and GCOC renin were respectively 0.5 (0.1 - 1.0) and 3.0 (2-6), (P0.01). No correlation was found between plasma renin and hsCRP. **Conclusion:** In this study, the plasma renin values of women using COC were higher than those of women who did not use COC, and there was no correlation with the level of hsCRP.

Keywords: Hypertension. Metabolism. Contraceptives. Inflammation. Women's Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação do nível de atividade física segundo o IPAQ – versão longa e suas respectivas descrições.....	32
Figura 1 - Medianas e Intervalos quartis da Renina Plasmática dos grupos estudados.....	39

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Características clínicas e antropométricas da população (n=44).....38
Tabela 2 - Comparação dos lipídeos de jejum (mg/dL) entre os grupos estudados. 40

LISTA DE ABREVIATURAS

Ang 1	Angiotensina 1
Ang 2	Angiotensina 2
Ang 3	Angiotensina 3
Ang 4	Angiotensina 4
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CO	Contraceptivo Oral
COC	Contraceptivo Oral Combinado
DCV	Doença Cardiovascular
DIC	Doença Isquémica do Coração
DRSP	Drospirenona
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EE	Etinilestradiol
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
GCOC	Grupo em uso de COC
GSCOC	Grupo sem uso de COC
H₂O₂	Peróxido de Hidrogênio
HA	Hipertensão Arterial
HAD	Hipertensão Arterial Diastólica
HAS	Hipertensão Arterial Sistólica
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
IT	Injetável Trimestralmente
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LNG	Levonorgestrel
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NO	Óxido Nítrico
O₂⁻	Superóxido

OH-	Radical Hidroxila
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VMF	Vasodilatação Mediada por Fluxo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	19
2.1	Primário.....	19
2.2	Secundário.....	19
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
3.1	Contraceptivo Oral Combinado e Pressão Arterial	20
3.2	O Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).....	22
3.3	Inflamação e estresse oxidativo	25
3.4	Proteína C Reativa de alta sensibilidade e Elevação da Renina Plasmática	27
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	30
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
6	RESULTADOS.....	38
7	DISCUSSÃO	41
8	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	44
9	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS.....	46
	APÊNDICES	54
	ANEXOS	56

1 INTRODUÇÃO

É de conhecimento dos profissionais de saúde e do público em geral que a hipertensão arterial (HA) é um agravo à saúde de grande importância. Dados da Sociedade Internacional de Hipertensão estimam que a HA esteja relacionada com cerca de metade dos óbitos causados pelas doenças cardiovasculares, o que representa em torno de 8 milhões de óbitos por ano no mundo⁽¹⁾.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial que se caracteriza por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Está frequentemente associada a alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais^(2,3).

Com alta prevalência e baixas taxas de controle, a HAS é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública. A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) tem aumentado progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente⁽²⁾.

Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por acidente vascular encefálico - AVE e 47 % por doença isquêmica do coração - DIC)⁽³⁾, sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos. No Brasil, as DCV têm sido a principal causa de morte. Em 2007 ocorreram 308.466 óbitos por doenças do aparelho circulatório⁽⁴⁾. Entre 1990 e 2006, observou-se uma tendência lenta e constante de redução das taxas de mortalidade cardiovascular.

Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos vinte anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30%. Considerando-se valores de PA > 140/90 mmHg, 22 estudos encontraram prevalências entre 22,3% e 43,9%, (média de 32,5%), com mais de 50% entre 60 e 69 anos e 75 % acima de 70 anos^(5,6).

Entre os gêneros, a prevalência foi de 35,8% em homens e de 30% em mulheres, semelhante à de outros países⁽⁷⁾. Uma revisão sistemática quantitativa de 2003 a 2008, de 44 estudos em 35 países, revelou uma prevalência global de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres⁽⁷⁾.

Diversos fatores desencadeantes de doenças cardiovasculares são compartilhados pelas mulheres: histórico familiar, tabagismo, dislipidemia, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, inatividade física e especificamente o uso de contraceptivos orais combinados (COC)⁽⁸⁾.

Alguns estudos têm sido realizados com o objetivo de conhecer a utilização dos métodos contraceptivos nas populações. Nos Estados Unidos, cerca de 84% das mulheres em idade reprodutiva utilizam algum método de contracepção e cerca de um terço dessas mulheres utilizam contraceptivos orais⁽⁹⁾.

Evidências recentes apontam que nessa população o uso de COC de baixa dosagem altera de forma desfavorável o perfil lipídico de jejum, aumenta a lipemia pós-prandial e aumenta os valores plasmáticos de Proteína C Reativa de alta sensibilidade (PCRas)⁽¹⁰⁻¹²⁾. Acredita-se também que essas alterações lipídicas provoquem alterações na reatividade vascular elevando os níveis pressóricos^(13,14).

Pesquisadores da década de 90 mostraram que mulheres que utilizavam COC tinham maiores chances de desenvolver HA quando comparadas a mulheres que não utilizam COC⁽¹⁵⁾. Em um estudo prospectivo de coorte de aproximadamente 70 mil enfermeiras norte-americanas, com seguimento de quatro anos (entre 1989 e 1993) o risco relativo de desenvolver HA foi 50% maior para usuárias atuais de COC, comparado a novas usuárias e 10% maior comparado a usuárias de longa data⁽¹⁶⁾. Traduzindo-se em números absolutos esse aumento significou 41 casos em 10 mil mulheres/ano em uso de COC. No entanto, nessa época os COC de baixa dosagem ainda não eram utilizados.

Novas fórmulas com baixa dosagem de hormônios foram desenvolvidas no intuito de evitar os efeitos adversos, porém mesmo esses COC de baixa dosagem parecem continuar a causar efeitos indesejáveis às usuárias⁽⁸⁾, que originou os contraceptivos orais de terceira geração⁽¹⁷⁾ utilizados pelas mulheres do grupo em uso de contraceptivo oral combinado (GCOC) deste estudo.

Os COC de baixa dosagem, são medicamentos que combinam as progestinas ao etinilestradiol (menor que 30mcg). Essas modificações nos COC reduziram drasticamente a incidência de tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e as elevações de todas as variáveis do perfil lipídico de jejum. No entanto, evidências recentes apontam que mulheres que utilizam COC, apresentam triglicerídeos de jejum, lipemia pós-prandial e PCRas mais elevados do que mulheres que não fazem uso desse medicamento⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Apesar desses resultados, estudos ainda não avaliaram a resposta subclínica hormonais que influenciam nos valores pressóricos de mulheres em uso de COC. Existem mecanismos que caminham em paralelo e interagem entre si, resultando no fenótipo hipertensivo. Esses mecanismos são representados pela contribuição dos mediadores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), polimorfismos genéticos, disfunção endotelial e o estresse oxidativo. Dentre esses mecanismos proposto para elevação da PA em mulheres normotensas “está a associação do estímulo do etinilestradiol (EE) à síntese hepática de angiotensina que pode causar elevação dos níveis plasmáticos de aldosterona por meio da ativação do SRAA”⁽²¹⁻²⁴⁾.

O SRAA é descrito como um eixo endócrino no qual cada componente de uma cascata é produzido por diferentes órgãos. Um arranjo que é exemplo de interação de vários sistemas orgânicos, engajados todos na luta para manter a estabilidade hemodinâmica. Pesquisas sobre as ações do SRAA consolidam como esse sistema é capaz de forma expressiva contribuir na regulação da pressão arterial⁽²⁵⁾. É considerado um sistema endócrino cujos metabólitos ativos têm uma ampla variedade de funções em diferentes órgãos e tecidos. Em circulação, uma protease altamente específica chamada renina, é capaz de converter angiotensinogênio de origem hepática em um decapeptídeo angiotensina I (Ang I), que por sua vez é convertido em angiotensina II (Ang II) pela ação da Enzima conversora de angiotensina (ECA)⁽²⁶⁾, que é altamente expressa nas membranas das células endoteliais da circulação pulmonar e tem a capacidade de também inativar o sistema bradicinina⁽²⁷⁾.

Com base nos resultados dessa pesquisa, é possível deduzir que o uso de COC pode, de forma crônica, alterar os valores da renina plasmática em mulheres que fazem o uso de COC. No entanto, não encontramos estudos que avaliassem se esse grupo de mulheres apresentam renina plasmática maior que mulheres que não utilizam COC. Até o presente, há pouco estudos recentes prospectivos controlados com grande número de participantes avaliando os efeitos dos COC de baixa dose sobre a pressão arterial (PA), o SRAA e outras variáveis hemodinâmicas como (resistência total periférica, débito cardíaco e frequência cardíaca) em mulheres jovens saudáveis.

Portanto, diante do exposto o objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que mulheres em uso de COC apresentam valores de renina plasmática mais elevados que mulheres que não utilizam COC.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Testar a hipótese de que mulheres em uso de COC apresentam valores de renina plasmática mais elevados que mulheres que não utilizam COC.

2.2 Secundário

Verificar se existe associação entre os valores da Proteína C Reativa de alta sensibilidade e renina plasmática em mulheres que utilizam COC.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Contraceptivo Oral Combinado e Pressão Arterial

Os efeitos dos contraceptivos orais sobre a PA foi estudado em 74 mulheres jovens casadas durante um período que variava de 3 meses a 2 anos. Observou-se aumento da pressão arterial sistólica (PAS) média de 7 mmHg e da pressão arterial diastólica (PAD) média de 8 mmHg. O aumento da PAS foi significativo. Além disso, a relação entre a PAS e a idade tornou-se significativa durante o uso do contraceptivo oral. Três das 74 mulheres desenvolveram hipertensão arterial sistólica (HAS) e hipertensão arterial diastólica (HAD) sustentada durante a terapia contraceptiva oral. Mulheres com história de HA na gravidez ou com história de hipertensão parental apresentaram maior incidência de consultas hipertensivas durante o uso do contraceptivo oral⁽²⁸⁾.

De maneira geral, os estrogênios são vasodilatadores e têm ação antiaterogênica. Os progestogênios apresentam ação de relaxamento na musculatura vascular lisa. Essas influências hormonais parecem ser mediadas por vários mecanismos envolvendo produção de prostaglandinas, metabolismo lipídico entre outros⁽¹⁹⁾. Em mulheres normotensas, mesmo com pílulas monofásicas que contenham até 30µg de EE, o uso de COC pode levar ao aumento discreto e detectável na PA⁽²⁹⁻³⁶⁾. “Um dos mecanismos propostos para a elevação da PA em mulheres normotensas associa-se ao estímulo do EE à síntese hepática de angiotensina que, por sua vez, pode causar aumento dos níveis plasmáticos de aldosterona por meio da ativação do SRAA”⁽²¹⁻²⁴⁾.

Recentemente, um estudo transversal comparou a função endotelial arterial entre usuários de COC contendo 30µg de EE e 150µg de levonorgestrel (LNG), de injeção trimestral (IT) contendo acetato de medroxiprogesterona na dose de 150 mg e, como grupo controle, usuárias de métodos não hormonais de contracepção. Os resultados obtidos mostraram menos vasodilatação mediada por fluxo (VMF) entre as usuárias de COC e IT, sugerindo que estes métodos contraceptivos poderiam promover a disfunção endotelial⁽³⁷⁾.

O efeito de novas formulações de COC nos parâmetros da saúde cardiovascular reveste-se de grande importância, visto que são medicações muitas

vezes utilizadas por longos períodos de tempo⁽³⁸⁾. Há poucos estudos recentes com os COC de baixa dose avaliando especificamente seu efeito sobre a PA, a função endotelial e outras variáveis hemodinâmicas em mulheres jovens e saudáveis.

A PA poderá ser elevada numa pequena porcentagem das mulheres que fazem o uso de COC contendo estrogênio, apesar da maioria se manter normotensa. Dados epidemiológicos também sugerem que esse tipo de COC induz a um pequeno aumento na incidência da hipertensão⁽¹⁹⁾. Foi encontrado um risco aumentado de hipertensão entre os usuários atuais de COC que foi maior entre as usuárias de longo prazo e diminuiu logo após a cessação de uso do COC. O risco de hipertensão aumentou com o aumento da potência da progestina. A maioria dos estudos sobre a PA em mulheres normotensas tem mostrado um aumento da PAS associada ao uso de COC⁽¹⁶⁾. Em outros estudos foi encontrado aumento na pressão arterial sistólica em 7-8 mmHg em média, em comparação com aqueles que não usam COC, enfatizando a importância de monitorar os valores da PA durante o tratamento com COC^(18,39).

As progestinas mais recentes, como a drospirenona (DRSP), com efeito diurético anti-mineralocorticoide, produzem PA mais baixa. Num estudo de 120 mulheres randomizadas com (DRSP e EE) x (LNG e EE), o grupo da DRSP e EE demonstrou diminuição média da PAS (de 107,4 para 103,5 mmHg) bem como diminuição da pressão arterial média (PAM) em comparação com o grupo (LNG e EE)⁽⁴⁰⁾.

Outro estudo de 80 mulheres saudáveis randomizadas em grupos de 3 mg de drospirenona combinado com doses de 30 µg, 20 µg ou 15 µg EE encontrou que a PAS aos seis meses caiu em um intervalo de 1-4 mmHg nos grupos, em comparação com uma elevação da PA de 4 mmHg no grupo controle de levonorgestrel / EE⁽⁴¹⁾. Wilson et al relataram um aumento significativo na pressão sanguínea ao longo de um período de um ano em mulheres que tomaram COC que continham 30 µg de estrogênio, independentemente da dose de progestina combinada⁽³³⁾.

Evidências sugerem que as mudanças na PA relacionadas com os COC são reversíveis em um curto espaço de tempo⁽⁴²⁾. Weir e cols. encontraram que a PA retornou aos níveis de pré-tratamento em 3 meses em um estudo prospectivo controlado de 32 mulheres que interromperam a combinação de COC após 1 a 3 anos de uso; A PAS média caiu 9,7 mmHg ($P < 0,001$) e a PAD 2,9 mmHg ($P < 0,05$)

em comparação com as medidas feitas um mês antes do uso de COC ter sido interrompido. Isso pode explicar a ausência de associação entre o tempo decorrido desde o último uso, passado e incidência de hipertensão neste estudo⁽⁴³⁾.

O potencial de um novo COC contendo DRSP para evitar os aumentos moderados no peso corporal e PA, muitas vezes associado com o uso de COC existentes foi investigado em um estudo de quatro grupos de 20 mulheres alemãs cada. O grupo A recebeu 30 mcg de EE e 3 mg de DRSP, o grupo B recebeu 20 mcg de EE e 3 mg de DRSP, o grupo C recebeu 15 mcg de EE e 3 mg de DRSP e o grupo D recebeu a dose padrão contendo 30 mcg de EE e 150 mcg de LNG. Entre o ciclo de pré-tratamento e o último (sexto) ciclo de tratamento, o peso corporal médio caiu 0,8-1,7 kg nos Grupos A, B e C, mas subiu 0,7 kg no Grupo D. As PAS e PAD diminuíram 1-4 mmHg nos Grupos A, B e C e aumentou em 1-2 mmHg no Grupo D. O substrato de renina aumentou igualmente em todos os quatro grupos, enquanto a atividade plasmática da renina, a aldosterona plasmática e o colesterol lipoproteico de alta densidade aumentaram significativamente apenas nos três grupos DRSP e os níveis séricos de triglicérides foram significativamente maiores no Grupo D do que nos três grupos DRSP⁽⁴¹⁾.

Não se sabe ao certo como os COC causam hipertensão, se causam ou se simplesmente fazem surgir uma pré disposição à hipertensão. O mecanismo que desenvolve a hipertensão provocada pelos COC ainda é desconhecido, embora alterações hemodinâmicas, no SRAA, na sensibilidade à insulina e no transporte eritrócito-cátion já tenham sido identificadas. Tanto o componente estrogênico quanto progestogênico podem ser responsáveis⁽¹⁹⁾. Sabe-se, ainda, que os estrogênios aumentam a síntese hepática do substrato de renina por induzirem a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do angiotensinogênio⁽⁴⁴⁾. O aumento no substrato é acompanhado não por aumento na atividade total da renina, mas por queda na concentração de renina⁽²⁰⁾.

3.2 O Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Na década de 60, já se conhecia a atuação do SRAA sobre o parênquima renal absorvendo sódio e água, além dos efeitos vasoconstritores da angiotensina, período esse, que estava apenas começando as primeiras investigações associando inflamação e HA. O sistema renina-angiotensina (SRA) corresponde a um complexo

sistema hormonal, cujo papel fundamental está relacionado com a homeostasia hidroeletrólítica do organismo e o controle da PA⁽⁴⁵⁾. Estimulando também a liberação de aldosterona pelo córtex da supra renal. No entendimento clássico do SRAA, a substância ativa angiotensina II (Ang II) é a responsável pela maioria dos efeitos fisiológicos observados e exercem suas ações em órgãos-alvo, distantes do local de produção⁽⁴⁶⁾.

O papel mais conhecido dos componentes do SRAA está associado desde sua descrição inicial em 1898 da ação hipertensora da administração em um extrato de córtex renal em ratos, aos seus efeitos hemodinâmicos e pressóricos⁽⁴⁷⁾.

O SRAA é um regulador crítico do volume sanguíneo e da resistência vascular sistêmica. Enquanto o reflexo barorreceptor responde de maneira rápida à diminuição da PA, o SRAA é responsável por alterações mais crônicas. É formado por três componentes principais: renina, angiotensina II e aldosterona. Esses três agem para elevar a pressão arterial em resposta à diminuição da pressão arterial renal, diminuição da liberação de sal para o túbulo contornado distal e / ou beta-agonismo. Através destes mecanismos, o corpo pode elevar a pressão arterial de maneira prolongada⁽⁴⁸⁾.

Estudos apontam que o uso de contraceptivos orais aumentam os níveis da PAS⁽³⁶⁾. O SRAA tem efeitos poderosos no controle da PA e na homeostase do sódio. Essas ações são coordenadas por meio de ações integradas nos rins, no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central. Juntamente com o seu impacto na pressão arterial, o SRAA também influencia uma série de processos, desde a inflamação e as respostas imunes à longevidade, nesse sistema clássico, o substrato angiotensinogênio é processado em duas etapas pela renina e pela enzima conversora de angiotensina, resultando na geração sequencial de angiotensina I e angiotensina II, o principal peptídeo do SRAA biologicamente ativo, que exerce suas ações via receptores tipo 1 e tipo 2 de angiotensina⁽⁴⁹⁾.

Os rins desempenham um papel fundamental no controle da PA em longo prazo, regulando o balanço de sódio e o volume de líquido extracelular. O SRAA está no centro da regulação da hipertensão e da lesão renal progressiva. Tornou-se gradualmente claro que não apenas o SRAA sistêmico, mas também o SRAA intrarrenal, tem efeitos específicos na patogênese e progressão da hipertensão e do dano renal. Todos os componentes do SRAA estão expostos no rim e a angiotensina II intra-renal (Ang II) é formada por múltiplos mecanismos⁽⁵⁰⁾.

A importância do rim na hipertensão surgiu após os primeiros experimentos, realizados por Robert Tigerstedt e Peter Bergman, em 1898, demonstrando que o extrato renal possuía uma substância capaz de elevar a pressão arterial⁽⁵¹⁾. O envolvimento da PA no controle da liberação de renina foi mostrado pela primeira vez pelo grupo de Goldblatt, em 1934⁽⁵²⁾, quando ficou estabelecido que uma substância vasopressora era liberada pelo rim em resposta a hipovolemia e/ou hipotensão. Esta substância foi posteriormente identificada como sendo a renina liberada pelo aparelho justaglomerular⁽⁵³⁾.

A renina é uma enzima proteolítica sintetizada como pré-prórenina, que é clivada em pró-renina, e posteriormente em renina ativa, a qual é armazenada e liberada de imediato após estímulo. Quando é liberada na circulação, a renina cliva o angiotensinogênio, formando a angiotensina I. Esta, por sua vez é clivada pela enzima de conversora da angiotensina I (ECA), produzindo a angiotensina II, que é um hormônio biologicamente ativo⁽⁵⁴⁾. Apesar da angiotensina II ser a substância ativa mais importante do SRAA, outras angiotensinas produzidas têm ações específicas e, entre as melhores caracterizadas até o momento, estão as angiotensinas III e IV⁽⁵⁵⁾. Todas estas angiotensinas podem ser produzidas a partir do mesmo precursor, o angiotensinogênio, por ação da renina e outras reações enzimáticas.

A renina, uma protease produzida exclusivamente pelas células justaglomerulares dos rins, hidrolisa o angiotensinogênio, um substrato de renina produzido pelo fígado, para Ang I, um decapeptídeo, que é convertido pela ECA para o octapeptídeo Ang II. Além da ECA, outra protease, a quimase, pode proporcionar uma via alternativa para conversão da Ang I para Ang II. Também tem sido descrito que a partir da Ang I ou da Ang II, outros metabólitos como a Ang III, Ang IV e Ang 1-7 podem ser gerados. A interação da Ang II com os receptores AT1 ativa numerosos processos celulares induzindo a vasoconstrição, a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO), a inflamação vascular, o remodelamento cardíaco e vascular e a produção de aldosterona que contribuem não somente para a gênese da HA, mas também para acelerar os danos nos chamados “órgãos-alvo”. O rim⁽²⁵⁾ é o único sítio conhecido, onde é convertido pró renina em renina e a única fonte de renina no plasma⁽⁵⁶⁾.

Estudos do sistema renina-angiotensina revelaram um aumento na atividade da renina plasmática que pode ser atribuída em parte a um aumento induzido pelo

estrogênio no substrato sobre o qual a enzima atua. Mas a concentração plasmática de renina, uma aproximação aproximada da quantidade real de enzima, foi significativamente maior naqueles cuja pressão sanguínea aumentou enquanto eles estavam tomando contraceptivos orais. De acordo com a compreensão atual do sistema renina-angiotensina, um aumento no substrato deve levar a um aumento na quantidade de angiotensina gerada e, por sua vez, a uma supressão por retroalimentação da liberação de renina. A hipertensão induzida por contraceptivos orais pode estar relacionada à diminuição da supressão da liberação de renina⁽⁵⁷⁾.

Medidas seriadas da PA foram feitas em 415 mulheres normotensas. Eles receberam dispositivos intra-uterinos (controle), contraceptivos orais, estrogênios ou progestágenos. Nos grupos testados, os estrogênios tendiam a aumentar enquanto os progestágenos diminuía a PA. A incidência de HAS de 140/90mmHg em desenvolvimento após 6 meses dependeu do esteróide que foi usado. Nenhuma das mulheres tratadas com controle, progestogênio ou estrogênio conjugado com estrogênio desenvolveu HAS. A frequência de HAS após 6 meses nos grupos tratados com contraceptivos orais e estrogênio mestranol e etinilestradiol foi de 5, 6 e 7%, respectivamente, mas essas diferenças não foram significativas. O desenvolvimento de hipertensão diastólica durante o uso de contraceptivos orais foi significativamente maior se as mulheres tivessem hipertensão em uma gravidez anterior. Com o tratamento contraceptivo oral, a importância da seleção do paciente e dos esteróides e a observação contínua do paciente são enfatizadas⁽⁵⁸⁾.

Um estudo prospectivo controlado de mulheres que tomavam contraceptivos orais estrogênicos e progestogênicos mostrou aumentos nas PAS e PAD médias de 14,2 mmHg e 8,5 mmHg, respectivamente, após quatro anos. Os maiores aumentos nos casos individuais foram de 36 mmHg sistólica e 20 mmHg diastólica. A pressão arterial retornou aos níveis pré-tratamento dentro de três meses após os contraceptivos orais terem sido interrompidos. Estas alterações na pressão sanguínea não estavam relacionadas com as potências progestogênicas das preparações a serem tomadas⁽⁴³⁾.

3.3 Inflamação e estresse oxidativo

Na última década, o estresse oxidativo e mecanismos inflamatórios foram reconhecidos como desempenhando papel fundamental no desenvolvimento e

progressão da HAS, mediando fatores tradicionais de risco para doenças cardiovasculares⁽⁵⁹⁾. Níveis elevados de marcadores inflamatórios como a Proteína C Reativa, está associada diretamente com a HAS⁽⁶⁰⁾. Existe uma hipótese inflamatória, de que o organismo após sofrer agressão, desencadeia mecanismos de defesa, através de ações das citocinas como Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α) e Interleucina 6 (IL-6). Causando então a substituição dos mecanismos de crescimento e desenvolvimento por outros mais urgentes e necessários à sobrevivência, demonstrando uma associação e interdependência entre os sistemas imuno e metabólico⁽⁶¹⁾.

Hoje, a inflamação é reconhecida como um fator significativo na fisiopatologia da hipertensão, tendo o SRAA desempenhado um papel chave nesse processo. Foi descrito inicialmente em relação à sua participação na homeostase de volume e eletrólitos do líquido intravascular, atualmente, está implicado com a disfunção endotelial, remodelamento vascular, estresse oxidativo, produção de citosina pró-inflamatórias e de moléculas de adesão celular na parede do vaso. Tanto a angiotensina como a aldosterona estão associadas a estes efeitos sistêmicos, ativando a imunidade inata e a adaptativa.

Estudos sobre inflamação e HA mostram estreita relação entre infiltração de células inflamatórias e estresse oxidativo nos tecidos vasculares. Um dos principais mecanismos pelo qual o SRAA provoca alterações vasculares na HA envolve a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). O superóxido (O₂⁻), radical hidroxila (OH⁻) e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), juntamente com produtos instáveis da peroxidação de lipídios, formam o grupo conhecido como espécies reativas de oxigênio⁽⁶²⁾.

Diversos estudos realizados durante a última década contribuíram para esclarecer a forma como o SRAA causa elevação na produção de ERO. Tanto a Angiotensina II como a aldosterona são capazes de induzir a expressão da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH oxidase), a principal produtora do ânion superóxido nos tecidos vasculares⁽⁶³⁾. Os resultados do excesso da produção de ERO no sistema cardiovascular são a injúria celular e a disfunção endotelial, uma vez que os radicais livres inativam o óxido nítrico (NO), convertendo-o em peroxinitrito, levando a um prejuízo na resposta vasodilatadora⁽⁶⁴⁾.

Os radicais livres, por sua vez, atuam como ativadores da inflamação. O estresse oxidativo desencadeia o início do processo inflamatório por estimular a

permeabilidade vascular, através do aumento na secreção de mediadores como as prostaglandinas e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)⁽⁶⁵⁾. Os estágios seguintes, representados pela adesão, migração e quimiotaxia das células inflamatórias na vasculatura, também são determinados pela produção de ERO. O fenômeno se amplifica com a invasão da parede vascular por células inflamatórias, ricas em NADPH oxidase, intensificando o estresse oxidativo local⁽⁶⁶⁾.

Ao final do processo, os mecanismos de reparo tissular também são afetados pelo estresse oxidativo. Tanto a Angiotensina II como a aldosterona estimulam a hiperplasia, hipertrofia e apoptose, bem como o desenvolvimento de fibrose vascular⁽⁶⁷⁾.

3.4 Proteína C Reativa (PCR) de alta sensibilidade e Elevação da Renina Plasmática

A PCR é uma proteína hepática, produzida sob estímulo da interleucina 6 (IL-6), que desempenha papel primordial na resposta imune inata humana^(68,69). O papel biológico dessa proteína ainda não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que ela é capaz de ativar o sistema complemento e que está relacionada com efeitos pró-coagulantes⁽⁷⁰⁾. Especula-se ainda que a Proteína C-Reativa (PCR) possa ter significativos efeitos pró-inflamatórios e que, ao se ligar a moléculas expostas nas células (resultantes de infecção, inflamação, isquemia e outras patologias) e desencadear a ativação do complemento, ela possa exacerbar o dano tecidual⁽⁷¹⁾. A PCR elevada pode refletir maior formação de placas ateroscleróticas, maior tendência a ruptura da placa e trombose⁽⁷²⁾. Estudos longitudinais, nos quais homens e mulheres aparentemente saudáveis foram acompanhados por três a oito anos, mostraram que a PCR está associada a risco de eventos cardíacos, independentemente de níveis lipídicos, tabagismo e índice de massa corporal (IMC)⁽⁷³⁾. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a American Heart Association (AHA) estabeleceram que indivíduos adultos com valores de PCR > 3mg/l têm risco cardiovascular duas vezes maior que pessoas com níveis < 1mg/l⁽⁷⁴⁾. Existem numerosos estudos contrários ou favoráveis à utilização da PCR como ferramenta preditiva de eventos cardiovasculares⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾.

Porém, se os níveis elevados da PCR estiverem intimamente ligados aos fatores de riscos convencionais, a mensuração desse marcador não será de grande

valor para os clínicos⁽⁷⁹⁾. Os níveis de PCR são modulados por fatores endógenos e exógenos independentemente da inflamação. O peso corporal e os contraceptivos orais são os moduladores mais importantes dos níveis séricos de PCR⁽⁸⁰⁾. A proteína C-reativa dosada pelo método de alta sensibilidade (PCRas) é o biomarcador inflamatório sistêmico subclínico cuja associação com enfermidades cardiovasculares é melhor comprovada⁽¹³⁾.

O estudo de seguimento da população total mostrou que a PCR foi forte preditor de eventos cardiovasculares, mais do que os níveis de lipoproteína de baixa densidade⁽⁸¹⁾.

Nos estudos de *Womens's Health Study*, uma coorte de 15.215 mulheres, foi examinado a relação entre PCR, PA e primeiro evento cardiovascular, no período de 8 anos. Níveis elevados de PCR e PA mostraram associação positiva e independente num futuro evento cardiovascular, tendo um valor preditivo aditivo, a combinação das duas medidas⁽⁸²⁾.

Também nos estudos realizados com mulheres como no *Womens's Health Study*, realizado com mulheres pós-menopáusicas, concluiu-se que a PCR foi o mais forte preditor de risco cardiovascular, quando comparado com outros fatores de risco, como os níveis lipídicos e de homocisteína. Análise no subgrupo de mulheres com níveis de lipoproteína de baixa densidade <130 mg/dL, tradicionalmente considerado de baixo risco, mostrou que aquelas com níveis de PCR acima de 3 mg/L tinham maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares agudos⁽⁸³⁾.

Um estudo transversal com 8.347 pacientes demonstrou que, no grupo de pacientes com HAS, os valores de PCR foram mais altos, quando comparados com o grupo sem HAS, segundo o autor, é sugerido que níveis elevados de PCR podem ser um importante fator de risco independente para o desenvolvimento da HAS⁽⁸⁴⁾.

Segundo Sesso et al. ao realizar um estudo prospectivo de coorte, randomizado, duplo-cego, placebo-controle, incluindo 20.525 mulheres americanas, com acompanhamento de 7 a 8 anos, demonstraram associação positiva entre níveis elevados de PCR e desenvolvimento da HAS, sugerindo ser a HAS uma desordem inflamatória⁽⁸⁵⁾.

Num estudo de caso-controle em 904 pacientes de meia-idade, aparentemente saudáveis, participantes do *Prospective Army Coronary Calcium Study*, foi demonstrado associação contínua e independente entre PCR e HAS⁽⁸⁶⁾.

Ainda em 2004, Niskanen et al., em um acompanhamento por 11 anos, estudaram 379 homens que participavam do *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study*, o objetivo era avaliar a relação do valor preditivo da PCR e desenvolvimento da HAS, segundo os autores, seus resultados sugerem que um estado inflamatório crônico de baixo grau antecede o desenvolvimento da HAS⁽⁸⁷⁾.

Corroborando com o estudo de Niskanen et al, está o estudo de coorte transversal do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Mesa)*, que inclui 6.814 pacientes com idade média de 63 anos, segundo ao autor, houve a existência de uma associação independente entre HAS e inflamação, em homens e mulheres de características multi-étnicas⁽⁸⁸⁾.

Estudos com populações aparentemente saudáveis têm sugerido que o aumento da PCR é forte preditor de doença vascular. No estudo PREVEND, 8.139 indivíduos sem doença coronariana prévia foram acompanhados durante seis anos no intuito de se observar a ocorrência de sinais na angiografia coronariana e eventos coronarianos. Os níveis de PCR associaram-se às características angiográficas e às consequências clínicas da instabilidade da placa, durante o seguimento⁽⁸⁹⁾.

Um estudo investigou o impacto de contraceptivos orais, estrogênios endógenos, idade, sexo, tabagismo, IMC e níveis lipídicos nas concentrações de PCR em um coletivo saudável, foram medidos em 850 doadores de sangue (438 homens e 412 mulheres); 227 mulheres neste grupo usaram formulações anticoncepcionais orais (CO), tendo como resultado o percentil 97,5 dos níveis de PCR dos doadores de sangue foi de 4,91 mg / L em homens, 7,52 mg / L em não usuárias de CO e 11,95 mg / L em usuárias de CO. O excesso de peso causou aumento de 2 vezes dos níveis médios de PCR em homens e mulheres. A combinação de excesso de peso e uso de COC em mulheres resultou em aumento de 6 vezes sobre os níveis médios de PCR⁽⁹⁰⁾.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é parte de um projeto amplo, que vem sendo desenvolvido desde 2011, avaliando variáveis metabólicas e laboratoriais em mulheres usuárias de COC. Alguns artigos foram publicados com metodologia semelhante, diferindo as variáveis avaliadas e as voluntárias selecionadas^(11,12).

a. Desenho do Estudo

A pesquisa caracterizou-se como um estudo observacional comparativo de corte transversal.

b. População Alvo

Mulheres eutróficas entre 18 e 30 anos, irregularmente ativas, em uso ou não de COC.

c. População Acessível

Mulheres eutróficas entre 18 e 30 anos, normotensas, irregularmente ativas, em uso ou não de COC, estudantes do curso de fisioterapia da Faculdade Social da Bahia.

d. Locais das Coletas

Laboratório de Fisiologia do Exercício da Faculdade Social da Bahia, Salvador, BA e Laboratório de Patologia Clínica, Salvador, BA.

e. Critérios de Seleção da Amostra

Inicialmente, foi realizada uma divulgação da pesquisa no curso de fisioterapia da Faculdade Social da Bahia, na qual todas as mulheres que estivessem em conformidade com os critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão foram convidadas a participar.

A população foi constituída por 44 mulheres eutróficas, irregularmente ativas, com idade entre 18 e 30 anos, nulíparas, com triglicérideos de jejum abaixo de 150mg/dL e glicemia de jejum abaixo de 100mg/dL e que utilizavam e não utilizavam COC. Todas as participantes eram discentes da Faculdade Social, Salvador, BA – Brasil.

Para determinar se as participantes eram irregularmente ativas foi utilizado o IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) - versão longa, desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças Norte-Americano. **(ANEXO 1)**.

O IPAQ teve sua validade testada no Brasil por Matsudo et al⁽⁹⁰⁾. em um estudo realizado numa amostra de 257 homens e mulheres que se submeteram ao questionário (versão longa e curta). Dentre as várias conclusões observadas, o IPAQ em suas duas formas teve sua validade e reprodutibilidade comparadas com as de outros instrumentos já aceitos e utilizados internacionalmente para medir nível de atividade física. As perguntas do questionário estão relacionadas às atividades realizadas na última semana anterior à aplicação do questionário. Os alunos tiveram seus dados tabulados, avaliados e foram posteriormente classificados de acordo com a orientação do próprio IPAQ, que divide e conceitua as categorias conforme descrita no QUADRO 1. O questionário foi entregue as participantes da pesquisa, que receberam então a mesma orientação verbal. Uma orientação escrita sobre os procedimentos adequados também está presente no próprio questionário. Qualquer dúvida era esclarecida na hora do preenchimento pelos responsáveis pela aplicação do IPAQ, sendo que as participantes do estudo não se comunicavam entre si. A distribuição dos questionários foi efetuada de acordo com a disponibilidade de cada período (e/ou cursos), nos minutos finais das aulas, sendo seu preenchimento de caráter voluntário. Não houve limite de tempo para preencher o questionário.

Quadro 1 - Classificação do nível de atividade física segundo o IPAQ – versão longa e suas respectivas descrições⁽⁹⁰⁾.

NÍVEL	DESCRIÇÃO
Muito ativo	Aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.
Ativo	Aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; ou b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou c) qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).
Irregularmente ativo A	Aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade: a) Frequência: 5 dias /semana ou b) Duração: 150 min / semana.
Irregularmente ativo B	Aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.
Sedentário	Aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Os critérios de exclusão se referem à presença de dislipidemias, disfunção hepática, glicemia acima de 100mg/dL, hipertensão arterial sistêmica, com hipo ou hipertireoidismo, doenças renais, síndrome do ovários policísticos, estar em uso de suplementos alimentares ou anabolizantes, estar em dieta hipo ou hiperlipídica, histórico de alcoolismo, tabagismo, uso de hipolipemiantes, corticoides, diuréticos ou betabloqueadores.

Excluídas também, mulheres que na avaliação física apresentaram valores de pressão arterial sistêmica de 140/90mmHg, circunferência de cintura ≥ 80cm (de acordo com o grau de risco para doenças cardiovasculares)⁽⁹¹⁾ ou no exame laboratorial alteração da transaminase glutâmica pirúvica (TGP), oxidativa (TGO) ou creatinina. A TGP e TGO foram avaliadas com o intuito de identificar enfermidades pancreática e hepática e a creatinina de identificar a presença de disfunção renal.

f. Critérios Éticos

Primeiramente, foi realizada divulgação da pesquisa no curso de Fisioterapia da Faculdade Social da Bahia. Todas as mulheres que se dispuseram a participar da

pesquisa foram inicialmente avaliadas e as que estavam em acordo aos critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão, foram incluídas no estudo.

Todos os passos da pesquisa foram explicitamente detalhados em linguagem acessível às voluntárias, tais como objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. Foram preenchidas duas vias, uma ficando em posse da participante e outra em posse do pesquisador (APÊNDICE 1).

Durante todo o estudo foram observadas as diretrizes sobre a pesquisa com seres humanos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciência e Tecnologia de Salvador – BA sob o número 3390/2010 (ANEXO 3).

Todos os participantes responderam um termo de consentimento livre e esclarecido explicando os objetivos e procedimentos do estudo, autorizando sua participação voluntária na pesquisa. Foi também garantido o anonimato de todos os sujeitos da pesquisa.

g. Protocolo de Coleta de Dados

As participantes foram divididas em dois grupos. Um grupo em uso de COC (GCOC) e um grupo sem uso de COC (GSCOC).

Todas as participantes responderam ao questionário semiestruturado, elaborado pelos autores da pesquisa, e foram submetidas a exame físico (ANEXO 2), ambos com a função de coletar informações gerais sobre as características da amostra. O exame físico foi composto por medidas da PA em repouso, massa corporal total, estatura e circunferência abdominal.

i. Protocolo da Avaliação Física

Para a mensuração da PA, foram seguidas as recomendações da American Heart Association sendo utilizado um tensiômetro para adulto médio devidamente calibrado pelo Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO) e um estetoscópio duo-sonic, ambos da marca BD.

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

Para medida da circunferência abdominal foi utilizada fita métrica metálica e flexível, marca Starrett, com definição de medida de 0,1 cm. A circunferência abdominal foi mensurada na menor curvatura localizada entre as costelas e a crista ilíaca sem comprimir os tecidos. Quando não foi possível identificar a menor curvatura, obteve a medida dois centímetros acima da cicatriz umbilical. Os pontos de corte adotados para circunferência abdominal foram estipulados de acordo com o grau de risco para doenças cardiovasculares, sendo para mulheres (≥ 80 cm) e para homens (≥ 94 cm)⁽⁹²⁾.

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado com as medidas de massa e altura, de acordo com a seguinte equação $IMC = \text{massa (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$. Os pontos de corte de IMC adotados foram os preconizados pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽⁹²⁾, ou seja, baixo peso ($IMC < 18,5$); eutrofia ($IMC 18,5-24,9$); sobrepeso ($IMC 25-29,9$) e obesidade ($IMC \geq 30Kg/m^2$).

ii. Protocolo da Coleta Laboratorial

Todas as participantes foram encaminhadas ao Laboratório de Patologia Clínica na cidade de Salvador, BA – Brasil, para realizar as coletas sanguíneas. Foram coletados 5mL de amostra de sangue, em jejum, para a dosagem da PCR, do colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia e da transaminase glutâmica pirúvica. As coletas foram realizadas por profissional capacitado e em ambiente laboratorial próprio para esse tipo de procedimento.

A PCR foi mensurada pelo método de nefelometria com soro plasmático e precisão de 0,1 mg/L. Os valores da glicemia, triglicerídeos, colesterol total e lipoproteína de alta densidade foram obtidos pelo método enzimático colorimétrico de Trinder. Já os valores da lipoproteína de baixa densidade e de muito baixa densidade foram calculados pela equação de Friedewald⁽⁹³⁾. A transaminase

glutâmica pirúvica foi dosada pelo método colorimétrico Reitman-Frankel. A renina foi dosada pelo método de radioimunoensaio cinético em plasma em EDTA.

Todas as voluntárias foram orientadas a não alterarem sua dieta na semana da coleta e a não praticarem nenhum esforço físico diferente do habitual, bem como a não ingerirem bebidas alcoólicas nas 24 horas antecedentes ao teste. A coleta do GSCOC foi realizada entre o quinto e o décimo dia do ciclo menstrual, considerando as menores flutuações hormonais, e/ou no 28^o dia sem medicação (fase inativa) conforme recomendado por Casazza et al⁽⁹⁴⁾.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente para verificar a distribuição dos dados foram aplicados testes de simetria e curtose e o teste de Shapiro-Wilk. Os valores da renina plasmática não apresentaram comportamento normal e foram descritos em mediana e intervalo interquartil. As demais variáveis de estudo apresentaram comportamento normal e foram descritos em média e desvio padrão. As variáveis de comportamento anormal foram analisadas através do teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Já para as variáveis de comportamento normal foi utilizado o teste t de Student não pareado bidirecional.

Realizada também análises de correlação com o teste de Spearman entre a renina plasmática e as variáveis do perfil lipídico de jejum e da renina plasmática com a PCR.

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

a. Cálculo de tamanho amostral

O cálculo de suficiência amostral foi realizado tomando como referência os valores de renina plasmática. Para tanto um estudo piloto com seis mulheres, três de cada grupo, no qual a média e o desvio padrão da renina plasmática foram de $1,2 \pm 0,5$ para o GSCOC e de $2,6 \pm 2,1$ para o GCOC.

Em posse desses dados o cálculo amostral foi realizado no programa *GraphPad StatMate 2.0 for Windows*, com um alfa de 0,05 um beta de 0,8 considerando como significativa uma diferença de 0,2 entre os grupos. O cálculo resultou em 21 mulheres em cada grupo. Após a coleta dos dados foi realizado um cálculo para se verificar o poder da amostra que resultou em 0,98.

b. Categorização das Variáveis

Neste presente estudo a variável preditora foi o uso de COC e os valores da renina plasmática apresentaram-se como variável de desfecho. Também foram consideradas como variáveis de interesse do presente estudo: Idade, Medida da

circunferência abdominal, Índice de Massa Corporal, Pressão Arterial Sistêmica, Triglicerídeos, Glicemia, Colesterol Total, Lipoproteína de Baixa Densidade, Lipoproteína de Alta densidade, Lipoproteína de Muito Baixa Densidade, Transaminases glutâmica pirúvica e oxidativa, PCR.

6 RESULTADOS

As características clínicas e antropométricas da amostra, constituída por 44 mulheres, 22 em cada grupo. Nota-se a homogeneidade entre os grupos e destaca-se a diferença entre valores da pressão arterial sistólica ($P=0.02$), sendo esta, maior no GCOC. Percebe-se também maior nível da PCR no GCOC ($<0,01$). (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas e antropométricas da população (n=44)

Variáveis	GCOC (n = 22)	GSCOC (n = 22)	Valor de p
Idade (anos)	23 ± 1,3	23 ± 2,0	0,98
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	22 ± 1,4	22 ± 1,0	0,37
Circunferência da Cintura (cm)	73 ± 7,8	70 ± 5,9	0,32
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	119 ± 10,1	107 ± 5,5	0,02*
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	77 ± 6,1	70 ± 10,6	0,18
Proteína C Reativa (mg/L)	1,8 (0,5 – 2,2)	0,7 (0,5 – 0,9)	< 0,01 [#]
Glicemia (mg/dL)	82 ± 6,9	83 ± 5,7	0,57
Tempo de Uso do COC (anos)	3,7 ± 2,3	-	-

GCOC – Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC – Grupo sem Contraceptivo Oral Combinado; COC – Contraceptivo Oral Combinado. *Teste t de *Student* bidirecional para amostras independentes; [#]Teste de *Mann-Whitney* bidirecional.

Dos COC utilizados pelas voluntárias, 100% apresentavam a substância etinilestradiol associado a drospirenona 41% (9), a gestodeno 27% (6), a levonorgestrel 14% (3), a acetato de clormadinona 9% (2) e a desogestrel 9% (2).

Ao comparar os valores da renina plasmática entre o GCOC verificou-se

diferença significativa entre os grupos ($<0,01$). A mediana e o desvio interquartil da renina do GSCOC e do GCOC foram respectivamente de 0,5 (0,1 - 1,0) e 3,0 (2 - 6).

Na análise com os grupos separadamente também não houve correlação entre a PCR e a renina: GSCOC ($p=0,69$) e GCOC ($p=0,56$). Na correlação entre a renina e as variáveis do perfil lipídico do GCOC verificou-se correlação positiva moderada para LDL ($p=0,01$ $r=0,46$); e sem correlação com a HDL ($p=0,93$) e TG ($p=0,84$). No GSCOC não foi verificada correlação entre a renina e a LDL ($p=0,82$) e a HDL ($p=0,51$); e correlação negativa moderada com os TG ($p=0,02$ $r=0,43$).

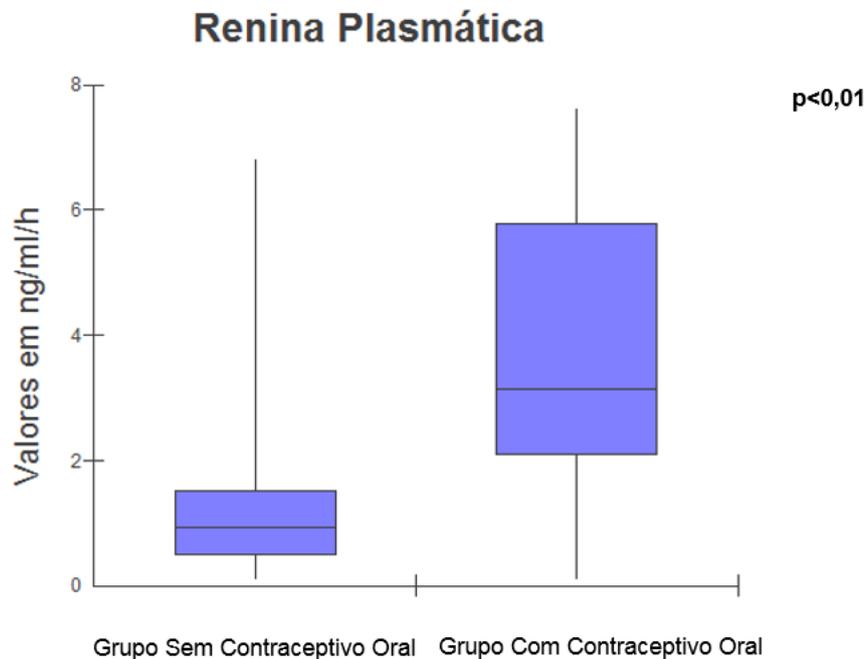


Figura 1 - Medianas e Intervalos quartis da Renina Plasmática dos grupos estudados

Ao comparar as variáveis lipídicas de jejum percebe-se que o GCOC apresenta maior valor de triglicerídeos ($P<0,01$) e colesterol total ($P=0,02$) que o GSCOC. **(Tabela 2)**

Tabela 2 - Comparação dos lipídeos de jejum (mg/dL) entre os grupos estudados.

Variáveis	GSCOC (n =22)	GCOC (n = 22)	Valor de p
Triglicerídeos (mg/dL)	49 (40 – 64)	88 (72 – 111)	< 0,01 [#]
Colesterol Total (mg/dL)	183 ± 29,7	207 ± 38,2	0,02*
HDL (mg/dL)	48 ± 11,2	54 ± 13,0	0,10
LDL (mg/dL)	125 ± 27,2	134 ± 36,4	0,34

GCOC – Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GC – Grupo Controle; HDL - *High Density Lipoprotein*; LDL - *Low Density Lipoprotein*; VLDL - *Very Low Density Lipoprotein*. *Teste *t* bidirecional para amostras independentes; [#]Teste de *Mann-Whitney* bidirecional.

7 DISCUSSÃO

Com base nos resultados desta pesquisa, é possível sugerir que o uso de COC pode, de forma crônica, elevar os valores da renina plasmática em mulheres que fazem o uso de COC. Embora não tenham sido avaliados os efeitos das variáveis sociodemográficas e nutricionais da população estudada, a homogeneidade da amostra, a eliminação de fatores confundidores na seleção das voluntárias como sobrepeso e obesidade, tabagismo, idade, doenças metabólicas e fármacos foram excluídos na formação dos grupos. Ademais, o poder obtido após as análises, afastam a possibilidade do erro estatístico tipo I, fortalecendo o achado do estudo.

Nesse estudo foram observadas as diferenças entre os valores de renina entre GCOC e GCCOC. Segundo a VII Diretriz de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽⁹⁵⁾ a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) entre mulheres em uso de COC é de 5%. Desde a década de 90 estudos apontam que a prevalência de HAS é maior nas mulheres em uso de COC do que nas que não utilizam^(16,18). Em nosso estudo visualizamos que a PAS foi maior no grupo que utiliza COC embora, os valores médios estivessem dentro dos limites de normalidade⁽⁹⁵⁾.

Os motivos pelos quais o uso de COC eleva a pressão arterial não estão bem estabelecidos. No entanto, aventa-se a possibilidade de que a chave seja alterações provocadas pelo etinilradiol e progestinas no sistema renina-angiotensina-aldosterona⁽¹⁹⁾. Os estrogênios sintéticos aumentam a síntese hepática do substrato de renina por induzirem a expressão do mRNA do angiotensinogênio⁽⁴⁴⁾. Esse aumento é acompanhado ainda por aumento na atividade da renina⁽²⁰⁾. Isso, por consequência aumenta a produção de angiotensina II, o que por sua vez é potente vasoconstritor direto e indireto ao induzir a produção de vasopressina, ao se ligar aos receptores AT1, no hipotálamo cerebral⁽²⁵⁾.

Ainda a angiotensina II ao se transformar em angiotensina III, induz a produção de aldosterona pelas suprarrenais, o que em concomitância com o aumento da produção do hormônio antidiurético (vasopressina) elevam a reabsorção de água pelos túbulos renais. Tanto a vasoconstrição como o aumento da retenção hídrica, induzidas por esse sistema, favorecem o aumento da pressão arterial sistêmica⁽²⁵⁾.

Em nosso estudo, verificamos que os valores de renina foram 3 vezes maiores no grupo que utiliza COC. No entanto, devido ao tamanho da amostra não foi possível comparar o efeito do tipo de progestina nos valores da renina plasmática.

Os aumentos dos valores de renina plasmática elevam a atividade do SRAA o que culmina no aumento da pressão arterial. Ademais, a elevação da renina plasmática não está somente associada a aumento da pressão arterial. De acordo com o Estudo Framingham, a elevação da renina plasmática além de aumentar a atividade do SRAA contribui diretamente para a disfunção vascular, elevando a taxa de mortalidade por todas as causas na população em geral⁽⁹⁶⁾.

O aumento da atividade do SRAA ativa outros processos celulares, induzindo a geração de espécies reativas de oxigênio e a inflamação vascular que contribuem não somente para a gênese da HAS, mas também para acelerar os danos nos chamados órgãos-alvo (coração, encéfalo e rins)⁽²⁵⁾.

Atualmente, a inflamação é reconhecida como um fator significativo na fisiopatologia da hipertensão, tendo o SRAA desempenhado um papel chave nesse processo. Estudos sobre inflamação e HA mostram estreita relação entre infiltração de células inflamatórias e estresse oxidativo nos tecidos vasculares. Um dos principais mecanismos pelo qual o SRAA provoca alterações vasculares na HA envolve a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). O superóxido (O₂⁻), radical hidroxila (OH⁻) e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), juntamente com produtos instáveis da peroxidação de lipídios, formam o grupo conhecido como espécies reativas de oxigênio⁽⁹⁷⁾. Alguns estudos realizados durante a última década contribuíram para esclarecer a forma como o SRAA causa elevação na produção de ERO. Tanto a Angiotensina II como a aldosterona são capazes de induzir a expressão da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH oxidase), a principal produtora do ânion superóxido nos tecidos vasculares⁽⁶³⁾.

Os resultados do excesso da produção de ERO no sistema cardiovascular são a injúria celular e a disfunção endotelial, uma vez que os radicais livres inativam o NO, convertendo-o em peroxinitrito, levando a um prejuízo na resposta vasodilatadora⁽⁶⁴⁾.

Esse prejuízo afeta os mecanismos de reparo tissular e estimulam a hiperplasia, hipertrofia e apoptose, bem como o desenvolvimento da fibrose vascular arterial⁽⁹³⁾. Os achados do nosso estudo corroboram com a ideia de que, por

aumento da atividade do SRAA, ocorre aumento da inflamação e conseqüentemente do estresse oxidativo nessa população, verificamos também que os valores de PCR das mulheres em uso de COC foram maiores que no grupo sem COC. Em dois estudos produzidos previamente por nosso grupo apontamos que mulheres em uso de COC apresentam inflamação subclínica maior que mulheres que não utilizam COC^(12,98).

Podemos aventar também a possibilidade de que os valores de renina plasmática elevados retroalimentem sua maior produção por estímulo do sistema nervoso central. O aumento dos valores da renina plasmática ao aumentarem a produção da angiotensina II, eleva a descarga simpática, já que, a angiotensina II estimula diretamente a atividade simpática. O aumento da atividade simpática, por sua vez, estimula as células beta-adrenérgicas, das células justaglomerulares dos rins, a produzirem renina⁽⁹⁹⁾.

Em suma, o aumento dos valores plasmáticos de renina parece estar associado a um possível aumento da atividade simpática o que remete a ideia de que mulheres jovens sem outros fatores de risco em uso de COC estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares em médio e longo prazo. Contudo, para se afirmar que mulheres em uso de COC apresentam maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares são necessários estudos de causa-efeito longitudinais que avaliem como desfechos primários, disfunções cardiovasculares nessa população. No entanto, é recomendável avaliar os riscos e benefícios na prescrição desse método contraceptivo. Realizar acompanhamento clínico rigoroso e buscar evidenciar possíveis marcadores de risco cardiovascular, o que será importante para prevenir em médio e longo prazo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nessa população.

8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

As limitações do trabalho são:

- Não houve controle do perfil nutricional da população estudada.

Perspectivas do estudo:

- Realizar um trabalho longitudinal, coorte prospectiva.
- Estudar o efeito do exercício físico nessa população.

9 CONCLUSÃO

Na amostra avaliada neste estudo os valores da renina plasmática foram maiores nas mulheres que utilizam COC quando comparadas as que não faziam uso de COC. Isso remete a possibilidade de que essa população apresenta maior risco de desenvolver hipertensão arterial sistêmica a longo prazo, o que pode levar a maior risco de doenças cardiovasculares.

Contudo, para se afirmar que mulheres em uso de COC apresentam maior risco de desenvolver doença arterial são necessários estudos longitudinais que avaliem como desfechos primários, disfunções cardiovasculares nessa população. No entanto, é recomendável avaliar os riscos e benefícios na prescrição desse método contraceptivo.

Realizar acompanhamento clínico rigoroso e buscar evidenciar possíveis marcadores de risco cardiovascular, bem como identificar precocemente a inflamação subclínica será importante para prevenir em médio e longo prazo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood -pressure-related disease, 2001.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2006; Fev:1-48.
3. Williams B. The year in hypertension. JACC 2010; 55(1):66-73.
4. Malta DC, Moura L, Souza FM, Rocha FM, Fernandes FM. Doenças crônicas não-transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006 in Saúde Brasil 2008. Ministério da Saúde, Brasília. 2009; pp. 337-362.
5. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. Arq Bras Card 2008; 91(1):31-35.
6. Rosário TM, Scala LCNS, França GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. Arq Bras Card 2009; 93(6):672-678.
7. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. J Hypertension 2009; 27(5):963-975.
8. Coelho VG, Caetano LF, Junior RDLR, Cordeiro JÁ, Souza DRS. Perfil Lipídico e Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares em Estudantes de Medicina. Arq Bras Cardiol 2005;85(1): 57-62.
9. Bensyl DM, Iuliano DA, Carter M, Santelli J, Gilbert BC. Contraceptive use - United States and territories, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002. MMWR Surveillance Summaries, Atlanta, v. 54, n. 6, p. 1-72, Nov. 2005.
10. Santos MCS, Rebelo ACS, Zuttin RS, César MC, Catai AM, Silva E. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. Rev Bras Fisioter. 2008;12(3):188-94.
11. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RLS, Giesta BA, Ladeia AMT. Comparação entre a lipemia pós-prandial de mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral. Arq Bras Cardiol. 2012;98 suppl(6):1.
12. Petto J, Silva LP, Santos ACN, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AMT. Inflamação subclínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral. Arq Bras Cardiol. 2013;26(6):465-71.
13. Santos SCM, Canashiro JÁ, Aldrighi GJM, Vieira N, Nussbacher A. Efeitos Agudos dos Estrogênios Associados a Progestogênios sobre a Trigliceridemia e Reatividade Vascular Pós-Prandial. Arq Bras Cardiol. 2004;83(5): 385-390.

14. Virdis A, Pinto S, Versari D. Effect of oral contraceptives on endothelial function in the peripheral microcirculation of healthy women. *J Hypertens.* 2003;21(22):75-8.
15. Kaplan NM. Hypertension with pregnancy and the pill in clinical hypertension. 7th ed. Williams and Wilkins:323-44, 1998.
16. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation.* 1996;94:483-9.
17. Burkman RT, Collins JA, Shulman LP, Williams JK. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2 Suppl):S4-12.
18. Cardoso F, Polonia J, Santos A, Silva-Carvalho J, Ferreira-de-Almeida J. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;59:237-43.
19. Abrahão SB, Mion Jr. D. Hipertensão arterial e contraceptivos orais. *Rev Bras Hipertens* vol 7(4): outubro/dezembro de 2000.
20. Derkx FHM, Stuenkel C, Schalekamp MPA et al. Immunoreactive renin, prorenin and enzymatically active renin in plasma during pregnancy and in women taking oral contraceptives. *J Clin Endocrinol* 63: 1008-15, 1986.
21. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci.* 1969;36:67-76.
22. Sundsfjord JA, Aakvaag A. Plasma angiotensin II and aldosterone during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol.* 1970;64:452-8.
23. Sundsfjord JA. Plasma renin activity and aldosterone excretion during prolonged progesterone administration. *Acta Endocrinol.* 1971;67:483-90.
24. Oelkers W, Schoneshofer M, Blumel A. Effects of progesterone and four synthetic progestogens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:882-90.
25. Fyhrquist F, Saijonmaa O. renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 2008;264:224-36.
26. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin aldosterone system. *Nature* 2002; 1: 621-636.
27. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003; 24: 261-271.
28. Clezy TM, Foy BN, Hodge RL, Lumbers ER. Oral contraceptives and hypertension An epidemiological survey. *British Heart Journal*, 1972, 34, 1238-1243.

29. Weir RJ. When the pill causes a rise in blood pressure. *Drugs*. 1978;16:522-7.
30. Crane MG, Harris JJ. Estrogens and hypertension: effect of discontinuing estrogens on blood pressure, exchangeable sodium and the renin-aldosterone system. *Am J Med Sci*. 1978;276: 33-55.
31. World Health Organization (WHO). Multicentre Trial of the Vasopressor Effects of Combined Oral Contraceptives: 1. Comparisons with IUDs. *Contraception*. 1989a;40:129-45.
32. World Health Organization (WHO). Multicentre Trial of the Vasopressor Effects of Combined Oral Contraceptives: 2. Lack of effects of estrogen. *Contraception*. 1989b;40:147-56.
33. Wilson ESB, Cruickshank J, McMaster M, Weir RJ. Estudo prospectivo e controlado do efeito sobre a pressão arterial de preparações contraceptivas contendo diferentes tipos e dosagens de progestogênio. *Br J Obstet Gynaecol* . 1984 ; 91 : 1254 -1260.
34. Bloch B. The effect of cyclical administration of levonorgestrel and ethinylestradiol on blood pressure, body mass, blood glucose and serum triglycerides. *S Afr Med J*. 1979;56:568-70.
35. Khaw KT, Peart WS. Blood pressure and contraceptive use. *Br Med J*. 1982;285:403-407.
36. Chasan-Taber et al., 1996. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94:483-9.
37. Lizarelli PM, Martins W, Vieira PCS, Soares GM, Franceschini SA, Ferriani RA, Patta MC. Both a combined oral contraceptive and depot medroxyprogesterone acetate impair endothelial function in Young women. *Contraception*. 2009;79:35-40.
38. Russel-Briefel R, Ezzati T, Perlman J. Prevalence and trends in oral contraceptive use in premenopausal females aged 12-54 years, United states 1971-1980. *Am J Public Health*. 1985; 75:11713.
39. Narkiewicz K, Graniero GR, D'Este D, Mattarei M, Zonzin P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives. A case-control study. *Am J Hypertens*. 1995;8:249-53.
40. Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonogestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women. *Contraception*. 2004;69:23-6.
41. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure,

- glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1816–21.
42. Woods JW. Contraceptivos orais e hipertensão. *Hipertensão.* 1988; 11 (suppl II): II-11-II-15.
 43. Weir RJ, et al. Blood pressure in women taking oral contraceptives. *British Med. J.*, 1 :533-5, 1974.
 44. Gordon MS, Clin WW, Shupnik MA. Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens* 10: 361-6, 1992.
 45. Menard J. Anthology of the renin-angiotensin system: a one hundred reference approach to angiotensin II antagonists. *J Hypertens* 1993; Suppl 11:S3-11.
 46. Dzau VJ, Pratt RE. Renin angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In: *The heart and cardiovascular system.* New York: Raven Press, 1986:1631-62.
 47. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere W1dkerislauf. *Skand Arch Physiol.* 1898;8:223-71.
 48. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. [Updated 2017 Dec 3]. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan.
 49. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotso M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin System in Kidney Physiology. *Comprehensive Physiology.* 2014;4(3):1201-1228. doi:10.1002/cphy.c130040.
 50. Yim HE, Yoo KH. Renin-Angiotensin System - Considerations for Hypertension and Kidney. *Electrolytes & Blood Pressure: E & BP.* 2008;6(1):42-50. doi:10.5049/EBP.2008.6.1.42.
 51. Inagami T. A memorial to Robert Tiegerstedt - the centennial of renin discovery. *Hypertension* 1998;32:953-7.
 52. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension : i. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 1934 Feb 28;59(3):347-79.
 53. Phillips MI, Schmidt-Ott KM. The Discovery of Renin 100 Years Ago. *News Physiol Sci* 1999;14:271-4.
 54. Tamura K, Umemura S, Fukamizu A, Ishii M, Murakami K. Recent advances in the study of renin and angiotensinogen genes: from molecules to the whole body. *Hypertens Res* 1995;18:7-18.
 55. Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1- 7): un update. *Regul Pept* 2000;91:45-62.

56. Oparil S, Weber AM. Hipertensión «El Riñón, de Brenner y Rector». Ed: McGraw-Hill Interamericana año 2004: 1-4, 77-94.
57. Saruta T, et al. A possible mechanism for hypertension induced by oral contraceptives. *Arch. Intern. Med.*, 126 :621-6, 1970.
58. Spellacy WN, Birk SA. The effect of intrauterine devices, oral contraceptives, estrogens, and progestogens on blood pressure. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 112(1):912-9, 1972.
59. Erlinger TP, et al. Inflammation modifies the effects of reduced fat-low-cholesterol diet on lipids: results from the dash-sodium trial. *Circulation*, v. 108, p. 150-154, 2003.
60. Morishita R. Is vascular endothelial growth factor a missing link between hypertension and inflammation? *Hypertension*, v.44, p.253-254, 2004.
61. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *Review. Journal of Clinical Investigation*, v.15, p.1111-1119, 2005.
62. Wang XL, Rainwater DL, VandeBerg JF, et al. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1190-5.
63. Sedeek M, Hebert RL, Ketmedy CR, et al. Molecular mechanisms of hypertension: role of Nox family NADPH oxidases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(2):122-7.
64. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*. 2003;42(6):1075-81.
65. Lee EY, Shim MS, Kim MJ, et al. Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. *Exp Mol Med*. 2004;36(1):65-70.
66. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension*. 2008;51(2):161-7.
67. Kelly DJ, Cox AJ, Gow RM, et al. Platelet-derived growth factor receptor transactivation mediates the trophic effects of angiotensin II in vivo. *Hypertension*. 2004;44(2):195-202.
68. Hirschfield G, Pepys M. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM*, v. 96, n. 11, p. 793-806, 2003.
69. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *JACC*, v. 47, p. C19-C31, 2006.
70. Santos WB. Proteína C-reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. *Arq Bras de Cardiol*, v. 80, n. 4, p. 452-6, 2003.

71. Pepys M, Hirschfield G. C-Reactive Protein: a critical update. *J Clin Invest*, v. 111, p. 1805-12, 2003.
72. Wang TJ, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 22, p. 1662-7, 2002.
73. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 21, p. 96870, 2001.
74. Pearson TA, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.
75. Anand SS, et al. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 24, p. 1509-15, 2004.
76. Bermudez EA, et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 22, p. 1668-73, 2002.
77. Ridker PM. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, v. 342, n. 12, p. 836-43, 2000.
78. Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*, v. 109, p. 2818-25, 2004.
79. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, v. 165, n. 18, p. 2063-8, 2005.
80. Buchbinder S, Kratzsch J, Fiedler GM, Yar V, Brügel M, Leichtle A, et al. Body weight and oral contraceptives are the most important modulators of serum CRP levels. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(2):140-4.
81. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-65.
82. Blake GJ, et al. Blood pressure, C-Reactive Protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*, v. 108, p.2993-2999, 2003.
83. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.

84. Sung KiC, et al. High sensitivity C-Reactive Protein as an independent risk factor for essential hypertension. *American Journal of hypertension*, v.16, p.429-433, 2003.
85. Sesso HD, et al. C-Reactive Protein and the risk of developing hypertension. *Journal of the American Medical Association*, v.290, p.2945-2951, 2003.
86. Bautista LE, et al. Is C-Reactive Protein an independent risk factor for essential hypertension? *Journal Hypertensive*, v.19, p.857-861, 2004.
87. Niskanen L, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*, v.44, p.859-865, 2004.
88. Lakoski SG, et al. The relationship between blood pressure and C-Reactive Protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Mesa). *Journal of the American College of Cardiology*, v.46, p.1869-1874, 2005.
89. Geluk CA, Post WJ, Hillege HL, Tio RA, Tijssen JG, van Dijk RB, et al. C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):372-82.
90. Matsudo SM, Araújo TL, Matsudo VKR, Andrade DR, Andrade EL, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Saude*. 2001;10:5-18.
91. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(supl.1):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553
92. Sposito AC, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 88, supl. 1, p. 2-19, Apr. 2007.
93. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
94. Casazza GA, Suh SH, Miller BF, Navazio FM, Brooks GA. Effects of oral contraceptives on peak exercise capacity. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(5):1698-702.
95. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial pela Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3supl.3);1-83.
96. Parikh NI, Gona P, Larson MG, Wang TJ, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Kannel WB, Vasan RS. Plasma renin and risk of cardiovascular disease and mortality: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2007;28(21):2644-52. DOI:10.1093/eurheartj/ehm399.
97. Wang XL, Rainwater DL, VandeBerg JF, et al. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1190-5.

98. Santos ACN, Petto J, Oliveira FTO, Diogo DP, Ladeia AMT. Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci.* 2016;29(4):320-325.
99. Atlas AS. The renin-angiotensin system revised: classical and nonclassical pathways of angiotensin formation. *Mt Sinai J Med.* 1998;65(2):87-96.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: **RENINA PLAMÁTICA EM MULHERES QUE UTILIZAM E QUE NÃO UTILIZAM CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO**

Pesquisador Responsável: **Sidney de Souza Oliveira**

Pesquisador Colaborador: **Ana Marice Teixeira Ladeia**

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

Telefones para contato: **(71) 98696 6533 - (71) 98408 1935**

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos R.G. _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

R.G: _____

O Sr.(a) _____ está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “**O uso de contraceptivo oral combinado interfere na renina plasmática?**”, de responsabilidade da pesquisadora Ana Marice Teixeira Ladeia.

Justificativa e Objetivo

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar o efeito do contraceptivo oral combinado nos valores da renina plasmática.

Este trabalho se justifica pelo fato de verificar os riscos do uso do contraceptivo oral combinado. Por fim, o presente trabalho ajudará a entender a influência que os contraceptivos de última geração têm na renina plasmática.

Passos do Estudo

Em primeiro lugar se faz necessário dizer que todas as informações pessoais (nome, endereço, fotos e dados pessoais) não serão expostas na pesquisa. **É necessário também**

dizer que os participantes não terão nenhuma despesa financeira relacionada à pesquisa.

O primeiro passo de nosso trabalho é coletar os dados clínicos através de um questionário padrão e de um exame físico.

No segundo passo será realizado um exame de sangue em jejum de 12 horas, em um laboratório especializado. Nesse exame serão coletados 10ml de sangue para dosagem do perfil lipídico, da insulina e da glicemia.

Todos os resultados dos testes serão armazenados e repassados ao voluntário no final da pesquisa.

Esse estudo não apresenta nenhum risco de agravamento da condição clínica do participante, nem de contágio de outras doenças. Todo o material utilizado é esterilizado e descartável e os exames serão realizados em laboratório especializado e por profissionais habilitados e experientes.

Qualquer dúvida do voluntário em relação a algum procedimento poderá ser sanada diretamente com o pesquisador responsável ou colaboradores.

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

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

Ou

Eu, _____, RG nº _____, responsável legal por _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Salvador, ____ de _____ de 2015.

Nome e assinatura da voluntária ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha



ANEXOS

Anexo 1 - Questionário Internacional de Atividade Física

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nome:

Data: ___/___/___

Idade: _____ Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma

remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia:

Quantos anos completos você estudou:

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito Boa () Boa ()

Regular () Ruim

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não - **vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você faz em uma semana **USUAL** ou **NORMAL** como parte do seu trabalho remunerado ou não

remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**: _____ dias por **SEMANA** () nenhum - **vá para a questão 1d.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**? _____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**? _____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**? _____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos como parte do seu trabalho**? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem a forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

2c. Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para a questão 2e**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para a Seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício) _____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA

Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para a questão 3c**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**? _____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar com **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para questão 3e.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para seção 4**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**? _____

horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre**?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para questão 4c**

4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer jogging:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para questão 4e**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**? _____

horas _____ minutos

4e. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - vá para seção 5

4f. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?** _____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana?**

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana?**

_____ horas _____ minutos

Anexo 2 – Questionário Padrão e Exame Físico

QUESTIONÁRIO PADRÃO E EXAME FÍSICO

Data: ___/___/_____
 ___:___

Horário:

1. Momento

♥ Identificação:

Nome: _____

Data de nascimento: ___/___/____

Idade: ____

Sexo: () F () M

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

Outro: _____ Profissão: _____ Telefone: _____

_____ Etnia: _____

2. Momento

♥ Fármacos

A. () Não utiliza

B. () Utiliza:

➤ Qual(is): _____

➤ Finalidade: _____

➤ Dosagem: _____

♥ Tabagismo

A. () Não fumante B. () Fumante Quantidade: _____ Tempo de uso: _____

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

3. Momento**♥ Contraceptivo oral**

A. () Não utiliza

B. () Utiliza:

➤ Qual utiliza: _____

➤ Tempo de uso: _____

4. Momento**♥ Limitações ao exercício**

A. () Gonartrose

C. () Labirintite

B. () Relatos de hipoglicemia

D. () Hipotensão postural

5. Momento**♥ Massa corpórea:** _____ kg**Altura:** _____ cm**IMC:** _____**CA:** _____**♥ TA em repouso:**

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

Anexo 3 – Aprovação do Comitê de Ética

Instituto de
Ensino

IMES

INSTITUTO MANTENEDOR DE ENSINO SUPERIOR

FTC
FACULDADE DE TECNOLOGIA E GESTÃO

Comitê de Ética em Pesquisa

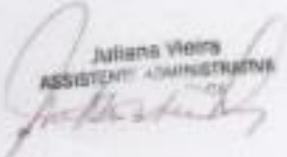
PARECER DO CEP/IMES

O protocolo nº 3390 **Título do projeto:** Comparação da lipemia pós prandial em mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral, teve **PARECER considerado APROVADO**, na Reunião Plenária do CEP/IMES realizada em 13 de junho de 2011.

(X) Aprovado
() Não Aprovado
() Projeto com Pendências
() Aprovado com Recomendações

Dar conhecimento ao pesquisador, e lembrar a necessidade de entrega do relatório final.

Atenciosamente,


Juliana Vieira
ASSISTENTE ADMINISTRATIVA

Anexo 4 – Produção Intelectual durante o Mestrado

**Arquivos Brasileiros de
Cardiologia**

www.cardiol.br
www.arquivosonline.com.br

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 104, Nº 5, Supl. 3, Maio 2015

RESUMO DAS COMUNICAÇÕES

27º CONGRESSO DE CARDIOLOGIA

SALVADOR - BAHIA

Anexo 5 – Artigos Publicados durante o Mestrado, não relacionados à dissertação.

Diabetes Tipo III: mito ou realidade?

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício 2017.16(1):35-39

35

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício 2017.16(1):35-39

REVISÃO

Diabetes tipo III: mito ou realidade?

Diabetes type III: myth or reality?

Sidney Souza de Oliveira, Ft.*, Candice Rocha Seixas*, Alan Carlos Nery dos Santos*, Ana Marice Teixeira Ladeia**, Jefferson Petto, M.Sc. ***

Mestrando do Programa de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina, Salvador (EBMSP), Pesquisador do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa Cardiovascular e Metabólica da Faculdade Social da Bahia, **Médica, Professora Adjunta do Programa de Mestrado e Doutorado em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina, Salvador, BA, Coordenador do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa Cardiovascular e Metabólica da Faculdade Social da Bahia, *Pesquisador da Faculdade Social, Salvador, BA, Coordenador do Grupo de Fisioterapia e Pesquisa Cardiovascular, Discente do Programa de Doutorado da EBMSP*

Recebido em 12 de setembro de 2016; aceito em 15 de dezembro de 2016.

Endereço para correspondência: Jefferson Petto, Av. Oceânica, 2717, Ondina, 40170-110 Salvador BA, E-mail: jeffersonpetto@yahoo.com.br

Resumo

Sabe-se que indivíduos com Diabetes Mellitus (DM) tipo II podem apresentar maior risco de desenvolver Doença de Alzheimer (DA). Assim, investigações têm sido conduzidas com o intuito de identificar a relação entre DM e DA. Outro ponto interessante é a possibilidade de haver um novo tipo de DM, caracterizada especificamente pela resistência insulínica cerebral. Nesse aspecto, o objetivo deste trabalho foi investigar na literatura evidências científicas sobre a existência de um novo tipo de DM, que poderá ser chamada de DM tipo III. Para esta revisão foram consultadas as bases de dados Lilacs, Medline, Scielo e Pubmed, utilizando em cruzamento os seguintes descritores: diabetes mellitus, doença de Alzheimer, hiperglicemia, peptídeos β -amilóides e seus correlatos em inglês e espanhol. Incluídos apenas artigos originais que utilizaram humanos ou animais, publicados entre 2000 e 2015, que versassem sobre a influência da insulina sobre a função cerebral. Dezesesseis manuscritos compuseram a discussão deste trabalho, os quais relatam a existência de receptores específicos de insulina nos neurônios, sendo a insulina responsável pela sua proteção contra a deposição de peptídeos β -amilóides, neurotoxinas presentes em DA, que são moléculas geradas por clivagem proteolítica da proteína precursora da amiloide. Além disso, em situações de resistência insulínica cerebral, esses peptídeos promovem disfunção neural. Curiosamente, o mais intrigante é que alterações na ação da insulina cerebral independem da presença de DM tipo I ou II. Conclui-se de acordo com as evidências, que há fortes indícios científicos de um novo tipo de DM, então denominada de DM tipo III, caracterizada pela resistência insulínica cerebral.

Palavras-chave: diabetes mellitus, hiperglicemia, insulina cerebral, doença de Alzheimer.

Abstract

It is known that individuals with type II diabetes mellitus (DM) may increase the risk of developing Alzheimer's disease (AD). Thus, investigations have been conducted in order to identify the relationship between DM and AD. Another interesting point is the possibility of existing new type of DM, specifically associated with insulin resistance in the brain. In this regard, the objective of this study was to investigate the literature evidence on the existence of a new type of DM, which can be called DM III. For this review we consulted Lilacs, Medline, Scielo and Pubmed databases using the following combination of key words: diabetes mellitus, Alzheimer's disease, hyperglycemia, β -amyloid peptides and their correlates in English and Spanish. Included only original articles that used humans or animals, published between 2000 and 2015, aiming at the influence of insulin on brain function. Sixteen manuscripts were included in the discussion of this paper, which reported the existence of specific insulin receptors in neurons, and insulin the responsible for its protection against the deposition of β -amyloid peptides, neurotoxins present in AD, which are molecules generated by proteolytic cleavage of the amyloid precursor protein. Moreover, in situations of brain insulin resistance,

Resposta hipotensora pós-exercício físico de alta intensidade não resistido em indivíduos com hipertensão arterial controlada

Rev Bras Hipertens vol. 22(1):33-7, 2015.

ARTIGO ORIGINAL

33

Resposta hipotensora pós-exercício físico de alta intensidade não resistido em indivíduos com hipertensão arterial controlada

Hypotensive response after high intensity exercise in subjects with non-weathered controlled hypertension

Jefferson Petto^{1,2}, Diego Passos Diogo¹, Sidney de Souza Oliveira¹, Alan Carlos Nery dos Santos^{1,2}, Candice Rocha Seixas^{1,2}, Wagner Santos Araújo¹, Francisco Tiago Oliveira de Oliveira¹, Ana Marice Teixeira Ladeira²

RESUMO

Introdução: O exercício físico é importante recurso terapêutico no controle dos valores pressóricos de indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS). Segundo as principais diretrizes brasileiras, os exercícios em intensidade moderada são os mais indicados para redução da pressão arterial. Contudo, poucos artigos versam sobre o efeito agudo hipotensor do exercício não resistido de alta intensidade em indivíduos com HAS. **Objetivo:** Testar a hipótese de que o exercício não resistido de alta intensidade provoca diminuição dos valores pressóricos em indivíduos com HAS. **Métodos:** Estudo prospectivo analítico no qual foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 40 e 65 anos, sedentários com diagnóstico de HAS primária crônica controlada. Todos os voluntários foram submetidos a dois testes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). Um MAPA basal e sete dias após a um MAPA pós-exercício de alta intensidade intervalado não resistido em esteira ergométrica. Coletados os valores da pressão arterial nos períodos matutino, vespertino, noturno e de sono. **Resultados:** Avaliados 18 indivíduos, 12 mulheres. Verificadas diferenças significativas ($p < 0,05$) nas médias das pressões arteriais (mmHg) sistólica no período noturno (126 ± 10 versus 122 ± 12); diastólica nos períodos vespertino e noturno (78 ± 9 versus 75 ± 8) (78 ± 8 versus 76 ± 9); e média nos períodos matutino e vespertino (103 ± 8 versus 94 ± 9) (97 ± 10 versus 91 ± 8), respectivamente, da MAPA basal em comparação à MAPA exercício. **Conclusão:** Neste estudo, uma sessão de exercício físico de alta intensidade não resistido realizado em esteira ergométrica provocou diminuição dos valores das pressões arteriais sistólica, diastólica e média em indivíduos com HAS crônica controlada.

PALAVRAS-CHAVE

Pressão arterial; medicina física e reabilitação; monitorização ambulatorial da pressão arterial.

ABSTRACT

Introduction: Exercise is important therapeutic tool in the control of blood pressure values of patients with systemic hypertension (SH). According to the principal Brazilian guidelines, exercises at moderate intensity are the most suitable for lowering blood pressure. However, little is known about the effects of high-intensity exercise in individuals with hypertension. **Objective:** To evaluate the acute effect on blood pressure values, the high-intensity exercise in individuals with chronic hypertension controlled primary. **Methods:** A prospective analytical study in which we included individuals of both sexes, aged between 40 and 65 years with sedentary diagnosis of chronic primary hypertension controlled. All subjects were tested twice Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). A basal ABPM and seven days after a post-exercise high intensity interval ABPM. Listed the values of blood pressure in the morning, afternoon, night and sleep periods. **Results:** This study assessed 18 individuals, 12 women. Observed significant differences ($p < 0.05$) in mean systolic blood pressure (mmHg) at night (126 ± 10 versus 122 ± 12); diastolic in the afternoon and evening periods (78 ± 9 versus 75 ± 8) (78 ± 8 versus 76 ± 9); and average in the morning and afternoon (103 ± 8 versus 94 ± 9) (97 ± 10 versus 91 ± 8) respectively of basal MAP compared to exercise ABPM. **Conclusion:** In this study a session of high-intensity exercise caused a reduction of systolic blood pressure, diastolic and mean in subjects with chronic hypertension controlled.

KEYWORDS

Blood pressure; physical and rehabilitation medicine; rehabilitation; blood pressure monitoring, ambulatory.

Recebido em: 10/05/2014. Aprovado em: 06/01/2015.

¹Grupo de Fisioterapia e Pesquisa Cardiovascular – Salvador (BA), Brasil.

²Programa *Stricto Sensu* da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador (BA), Brasil.

Correspondência para: Jefferson Petto – Avenida Dom João VI, 275 – Brotas – CEP: 44657-086 – Salvador (BA), Brasil – E-mail: gfpecba@bol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Atividade de eletromiografia e força muscular após o tratamento com mobilização neural: uma revisão sistemática



Manual Therapy, Posturology
& Rehabilitation Journal
formerly REVISTA TERAPIA MANUAL

REVIEW

<https://dx.doi.org/10.17768/mtprah/journal.2016.14.328>

Electromyography activity and muscle strength after treatment with neural mobilization: a systematic review

Alan Carlos Nery dos Santos¹, Jefferson Petto², Sidney de Souza Oliveira³, Mário César Carvalho Tenório⁴, Cloud Kennedy Couto Sá⁵

ABSTRACT

Introduction: Historically skeletal muscle strength has been the subject of numerous scientific investigations, which, besides defining its role in health and disease process also identified neuromuscular mechanisms to modify it. Another interesting point is that in recent decades, authors have suggested that neural mobilization techniques can modify the neuromuscular physiology, however, little is known about its effects on muscle strength. **Objective:** To systematically investigate the effects of neural mobilization techniques on muscle strength. **Methods:** A systematic review performed in Google Scholar databases, Latindex, Utaex, Pubmed and Scielo, through the descriptors: Muscle Strength, Muscle Contraction, Neural Mobilization and Neurodynamics Mobilization. Transverse and longitudinal controlled studies were included. Studies testing the neural mobilization of the muscle-contraction force or humans or animals healthy or to peripheral nerve injury. The selected studies were published between the years 2010 and 2014 in national and international journals with Qualls between B1 and B2 according to an evaluation of the top professional development coordination. **Results:** The screening process resulted in the identification of 70 studies, of which only five not fit the eligibility criteria. Selected manuscripts indicated acute and chronic effects of neural mobilization on muscle strength in healthy volunteers with peripheral nerve damage by leprosy and rats with sciatic neuropathy. **Conclusion:** The results of this study indicate positive effects of neural mobilization in relation to the recruitment of muscle fibers, increasing strength and maintaining muscle strength in healthy volunteers and the peripheral nervous system injury.

Keywords: Muscle strength, Muscle Contraction, Nervous System, Physical Therapy Modality.

INTRODUCTION

Neural mobilization (NM) is a set of tensioning and sliding techniques which aims to reestablish neurodynamic functions, through the application of mechanical loads, which are closely related to the morphology, biomechanics and physiology of the neural tissue.⁽¹⁻⁴⁾ However, variables such as the magnitude of the load, speed and the stretch of time, are still factors which need better clarification in order to obtain appropriate response, since both over tension and little mobility, may be deleterious to both the nervous system and adjacent structures.^(5,6)

Functionally, the neurodynamic properties allow the nervous tissue to adapt to the biomechanics of the nearby tissues, as well as the human motricity.^(1,6) This is because failures in these mechanisms may result in injury, edema, ischemia, fibrosis, reduced elasticity, nerve conduction velocity and axoplasmatic flow.⁽¹⁻⁶⁾ Together, these changes may result in tissue damage and neuromuscular disorders, particularly those related to human movement.⁽¹⁻⁶⁾ Thus, therapeutic

resources aimed at health of neural tissue must be identified, tested and validated.

In this regard, authors suggest the NM as a measure of prevention, evaluation and treatment of neurodynamic disorders⁽⁶⁾, considering that different biomechanical levers cause tension and stretching of the peripheral neural tissue.^(6,7) In this respect, the literature⁽⁸⁻⁹⁾ indicates that the studied technique may reduce tuck, improve elasticity, increase the dispersion of harmful fluids as well as adequate blood flow in the neural tissue. Another evidence⁽¹⁰⁾ still point improvement in axoplasmatic flow, conduction velocity of the neural system and modulation of muscle tone. Physiologically these responses are related to neuromuscular health.⁽¹¹⁾ It is worth noting that the nervous system is a key part in maintaining the plasticity, tropism and most the biological processes involved in the recruitment of muscle fibers, which leads us to suggest that the NM may influence the production of skeletal muscle strength.⁽¹²⁾

Corresponding author: Alan Carlos Nery dos Santos School of Health Sciences, Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA, Brazil. Av. Luíza Viana, 3100 - Paralela, Salvador - BA, 41720-200. E-mail: alan.nery@ops.unifacs.br

¹ Physiotherapist, Master, Professor of the Salvador University (UNIFACS), Feira de Santana (BA), Brazil.

Full list of author information is available at the end of the article.

Financial support: none.

Submission date 21 August 2016; Acceptance date 14 November 2016; Publication online date 28 November 2016



Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal, ISSN 2236-5435, Copyright © 2016. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial license which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium provided article is properly cited.