

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

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

Daniell Lima Muniz<sup>1</sup>   
Priscilla Araujo dos Santos<sup>2</sup>   
Juliane Santos Barbosa<sup>3</sup> 

Josias Melo Leite<sup>4</sup>   
Jefferson Petto<sup>5</sup> 

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

<sup>2-4</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador). Bahia, Brasil. priscillaaraujo.pos@bahiana.edu.br, julianebarbosa.pos@bahiana.edu.br, josiasleite.pos@bahiana.edu.br

<sup>5</sup>Centro Universitário UNIFTC (Salvador). Bahia, Brasil. petto@cardiol.br

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

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

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

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

Submetido 23/03/2021, Aceito 17/11/2021, Publicado 13/01/2022

J. Évid-Based Healthc., Salvador, 2022;4:e3744

<http://dx.doi.org/10.17267/2675-021Xevidence.2022.e3744>

ISSN: 2675-021X

Editor responsável: Luis Claudio Correia

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



## Introdução

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

Pesquisas do nosso grupo observou alterações nos níveis de Lipemia pós-prandial<sup>7</sup>, da proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as)<sup>5</sup>, no perfil lipídico e no marcador de Lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox)<sup>6</sup> em mulheres que utilizam Contraceptivos Orais Combinado (COC) em comparação a mulheres que não utilizam. Ademais, outros pesquisadores observaram associações entre o uso contínuo de COC com diversos desfechos, como alterações no humor e composição corporal.<sup>1</sup>

Sobre contraceptivo hormonal injetável (CHI), foram encontrados estudos que avaliaram sua relação com aumento de gordura central, proteção ao câncer e alterações no libido<sup>8</sup>; entretanto, a relação do uso contínuo de CHI com parâmetros inflamatórios, como PCR e LDL-ox, não foi encontrada em estudos durante nossa revisão de literatura.

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

## Métodos

### Desenho do Estudo

A pesquisa se caracteriza como observacional comparativo de corte transversal.

### População Alvo

Mulheres que utilizam ou não de Contraceptivo Injetável.

### Critérios de Inclusão

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

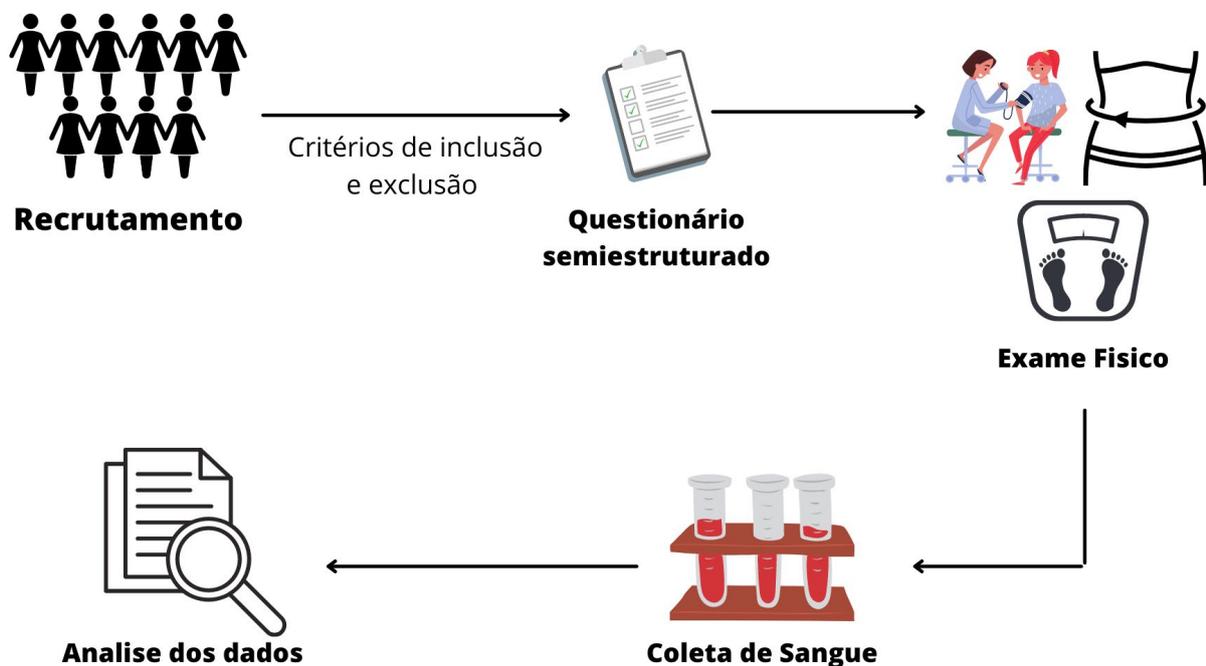
### Critérios de Exclusão

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

## Protocolo do Estudo

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

Figura 1. Recrutamento



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

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

## Cálculo do Tamanho Amostral

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

## Plano da Análise Estatística

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

## Hipóteses estatísticas

Hipótese Nula (H<sub>0</sub>): Mulheres que Utilizam contraceptivo Injetável não apresentam diferenças significativas de resultados nos níveis de Proteína C Reativa quando comparadas as mulheres que não utilizam.

Hipótese Alternativa (H<sub>A</sub>): Mulheres que Utilizam contraceptivo Injetável apresentam diferenças significativas de resultados nos níveis de Proteína C Reativa quando comparadas as mulheres que não utilizam.

## Aspectos éticos

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

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

## Riscos

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

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

## Benefícios

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

## Resultados Esperados

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

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

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

### **Contribuições dos autores**

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

### **Conflitos de interesses**

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

### **Referências**

1. Armstrong C. ACOG guidelines on noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Am Fam Physician* [Internet]. 2010;82(3):288–95. Available from: <http://journals.lww.com/greenjournal/toc/2010/01000>

2. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. Geneva: WHO; 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>

3. Panisset K, Giordano MV, Giordano LA. Contracepção injetável trimestral. *Femina* [Internet]. 2015;43(suppl 1):27–30. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43nsuppl1/a4852.pdf>

4. Santos ACN, Petto J, Oliveira FTO, Diogo DP, Ladeia AMT. Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2016;29(4):320–5. Available from: <http://www.onlineijcs.org/sumario/29/pdf/v29n4a10.pdf>

5. Petto J, Pereira LS, Santos ACN, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AMT. Inflamação subclínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral. *Rev bras cardiol* [Internet]. 2013;26(6):465–71. Available from: <http://www.repositorio.bahiana.edu.br/jspui/handle/bahiana/184>

6. Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH, Araújo WS, et al. Elevation of oxidized lipoprotein of low density in users of combined oral contraceptives. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(6):764–70. <https://doi.org/10.5935/abc.20180194>

7. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RL, Giesta BA, Santos ACN, Gomes Neto M, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):245–50. <https://dx.doi.org/10.5935%2Fabc.20140080>

8. Dianat S, Fox E, Ahrens KA, Upadhyay UD, Zlidar VM, Gallo MF, et al. Side Effects and Health Benefits of Depot Medroxyprogesterone Acetate: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):332–41. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003089>

**ANEXO I**

**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 Injetável**

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

**Síndrome do Ovário Policístico?**

( ) Sim

( ) Não

**5.Momento**

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

♥ **TA em repouso:**

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

## ANEXO II

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Pesquisador Responsável: **Dr. Jefferson Petto**

Pesquisador Colaborador: **Daniell Muniz**

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

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

Nome do voluntário:

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

R.G.

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

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

O

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

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

#### **Justificativa e Objetivo**

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

#### **Passos do Estudo**

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

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

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

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

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

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

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

---

Nome e assinatura da voluntária

---

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento