**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

LUCIMARA FACIO NOBRE ZUEFF

**Efeito do sistema intrauterino liberador de
levonorgestrel sobre marcadores de risco
metabólico e doença cardiovascular em mulheres
obesas: ensaio clínico randomizado**

RIBEIRÃO PRETO

2014

LUCIMARA FACIO NOBRE ZUEFF

**Efeito do sistema intrauterino liberador de
levonorgestrel sobre marcadores de risco
metabólico e doença cardiovascular em mulheres
obesas: ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo para obtenção do Título de Doutor em
Medicina.

Área de Concentração: **Ginecologia e
Obstetrícia.**

Orientador: Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani

RIBEIRÃO PRETO

2014

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Zueff, Lucimara Facio Nobre

Efeito do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre marcadores de risco metabólico e doença cardiovascular em mulheres obesas: ensaio clínico randomizado. / Lucimara Facio Nobre Zueff. Ribeirão Preto, 2014.

77p.: 8il.; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Ferriani, Rui Alberto.

1. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; 2. Obesidade; 3. Doença Cardiovascular; 4. Efeito adverso

Todas as figuras foram obtidas com o consentimento de Wellington de Paula Martins, 2011.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Lucimara Facio Nobre Zueff

Título: Efeito do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre marcadores de risco metabólico e doença cardiovascular em mulheres obesas: ensaio clínico randomizado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Medicina.
Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

DEDICO ESTE TRABALHO

A Deus,

Mestre dos mestres, sempre presente guiando os meus passos e dando-me força para superar as adversidades do caminho. Agradeço pelo dom e milagre da vida.

Aos meus pais **Francisco de Souza Nobre Filho** e **Deolinda Facio Nobre**, pilares da minha existência, exemplos de caráter, dedicação e amor incondicional.
O que sou hoje devo a vocês!

À minha irmã, **Luciane Facio Nobre**, guerreira e determinada, que mesmo distante se faz presente na vida da família. Obrigada pelos conselhos e pela busca da minha felicidade sempre!

À minha irmã **Lucinéia Facio Nobre Braga**, batalhadora, grande amiga, sempre pronta a compartilhar comigo os momentos felizes e outros nem tão felizes assim! Obrigada por tudo e por ter trazido ao mundo o Gabriel e por mais um bebê que irá chegar!

Ao meu marido **Edison Cardoso Zueff**, que há 10 anos cruzou o meu caminho. Obrigada pelo seu amor!

Ao meu cunhado, **Márcio A. Maximino Braga**, grande amigo em todas as situações. Obrigada por tudo que faz por mim!

Ao meu orientador, **Rui Alberto Ferriani**, pela oportunidade na pós-graduação junto ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, pela contribuição na minha evolução pedagógica, pelo aprendizado na arte da contracepção. Obrigada por todo o apoio e pela confiança!

AGRADECIMENTOS

A todas as mulheres que entraram em contato comigo para participarem como voluntárias deste estudo e, principalmente às que foram elegíveis e acompanhadas durante um ano e que por motivos éticos não posso agradecer nominalmente. Sem a colaboração de vocês, este trabalho não existiria.

À minha avó Olívia (in memorian), maior exemplo de vida durante os seus 106 anos de existência, por todos os ensinamentos que plantou e pelo amor que espalhou. Obrigada por eu ter sido a sua neta!

À minha prima Rogéria Bertatti, amiga e irmã em todos os momentos, sempre pronta a colaborar em todas as minhas dúvidas, principalmente na área da informática. Valeu!!

Ao amigo Anderson Sanchez de Melo, que me ensinou a arte da inserção dos DIU de cobre e do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel. Muito obrigada pela paciência e dedicação!

À Dra. Maria Célia Mendes que, um dia em Fortaleza, incentivou-me a fazer a pós-graduação no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP. Muito obrigada, pois hoje tenho convicção que foi uma das decisões mais corretas na vida profissional!

Às amigas, Isa Rocha, Adriana Valério, Juliana Straehl, Luciana Dib, Milena Bastos Brito e Mariana Stival. Todas vocês tiveram uma importância fundamental neste estudo. Obrigada por me auxiliarem sempre quando precisei.

Às amigas Camila Japur e Tânia Borges, que tive a oportunidade de conhecer na pós-graduação e de caminhar juntas por um período. Obrigada pelo apoio, carinho e pela amizade!

À amiga Lucia Alves, que conheci durante o mestrado e compartilha seu saber comigo até hoje. Obrigada pela amizade e pelo empenho!

Às minhas amigas, as psicólogas Ana Cristina Zordan Rani e Carina Jacometti, que dividiram comigo bons momentos e outros não

tão bons assim. Muito obrigada pelas sábias palavras e pelo incentivo constante!

Ao pesquisador envolvido neste estudo, Wellington de Paula Martins, responsável pela realização de todos os exames ultrassonográficos das pacientes, pela estatística e também pela revisão constante de todo o estudo. Peço a Deus que ilumine sempre o seu caminho. A você, muitíssimo obrigada!

À pesquisadora envolvida neste estudo, Carolina Sales Vieira, pela dedicação e orientação desde o primeiro momento, pelas sábias palavras durante a pós-graduação, contribuindo para o meu crescimento profissional. A você, toda a minha gratidão!

Aos amigos da pós-graduação, Daiane Bulgareli, Daiane Pedroso, Michele da Broi, Adriana Valério e demais que não mencionei.

À amiga Océlia de Vasconcelos, auxiliar do Setor de Pesquisa Clínica, pessoa guerreira, humana, que muito contribuiu para a realização deste estudo. Desde o primeiro dia você me encorajou e me fez acreditar que a conclusão deste estudo aconteceria. Agradeço imensamente pelos momentos alegres e pelo consolo durante as turbulências desta travessia. Muito obrigada e muita luz em seu caminho!

Aos meus ex-colegas de trabalho do SAMSP, Sonia, Cidinha Paiva, Olga, Dirce, Zezé, Cidinha Bianchi, Sandra, Flávio, Anésia, Graça, João, Josane, Elaine, Daniela, Marli, Geraldo, Eliana. Cada um de vocês sabe a importância que teve no início deste estudo!

À Maria Albina Verceze Bortolheiro, uma pessoa carinhosa e prestativa, sempre disponível quando precisei. Técnica do Laboratório de Saúde Reprodutiva do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e responsável por parte dos ensaios laboratoriais desta pesquisa. Muito obrigada por toda a sua dedicação!

Aos funcionários do Laboratório Central do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial Marinês Ferrassino e Júlia Hotta, responsáveis por partes das dosagens laboratoriais deste estudo, pela prontidão em atender-me.

Aos funcionários do Laboratório de Endocrinologia, em especial ao Sr. José Roberto, responsável por parte das dosagens laboratoriais deste estudo. Obrigada pela atenção dispensada!

À Maria Cristina Brentigani, auxiliar do Setor de Pesquisa, pela ajuda nos processos burocráticos, no contato com as pacientes, nas orientações na reta final deste estudo. Muito obrigada!

À Comissão de Pós-graduação em Biologia da Reprodução, que me aceitou como aluna e tornou possível a realização do mestrado e agora doutorado, e aos funcionários da pós-graduação, em especial à Suelen Bezerra, pela prontidão no auxílio das minhas dúvidas, que não foram poucas, pelas palavras de incentivo e tranquilidade, principalmente antes da qualificação e da defesa.

Aos funcionários do Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia: Auxiliadora, Cristina, Sandra Roberta, Marilda, Camila, Débora, Marisa, Eduardo, entre outros, pelo companheirismo e disponibilidade nesta travessia.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro imprescindível na realização desta pesquisa.

Epígrafe

“Há quem diga que todas as noites são de sonhos. Mas há também quem garanta que nem todas, só as de verão. Mas no fundo isso não tem muita importância. O que interessa mesmo não são as noites em si, são os sonhos. Sonhos que o homem sonha sempre. Em todos os lugares, em todas as épocas do ano, dormindo ou acordado.”

Willian Shakespeare

Financiamento

O grupo foi agraciado com um projeto de pesquisa do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) através do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia - Hormônios e Saúde da Mulher, que previu material de consumo. O SIU-LNG e o DIU de Cobre foram doados pela Organização Mundial de Saúde. Os exames ultrassonográficos foram realizados no Laboratório de Ginecologia, em aparelho adquirido com verbas de pesquisa pelo Setor de Reprodução Humana por pesquisador associado ao estudo. As variáveis metabólicas e inflamatórias foram realizadas no Laboratório de Ginecologia, no Laboratório Central e no Laboratório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, após aquisição de *kits* específicos.

RESUMO

ZUEFF, L. F.N. **Efeito do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre marcadores de risco metabólico e doença cardiovascular em mulheres obesas: ensaio clínico randomizado.** 77f. Tese (Doutorado) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto-SP. 2014.

Introdução: A obesidade pode se constituir como fator de risco para o uso de contraceptivos hormonais, especialmente aqueles contendo estrogênios, devido a possíveis efeitos metabólicos indesejados. As alterações metabólicas decorrentes do uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) foram bem descritas em mulheres com peso normal, mas não em mulheres obesas. **Objetivo:** Avaliar o efeito do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) sobre marcadores ultrassonográficos e laboratoriais de risco metabólico e doença cardiovascular em mulheres obesas. **Casística e Métodos:** Estudo clínico randomizado aberto avaliando 106 mulheres obesas ($\geq 30,0$ Kg/m² e < 40 Kg/m²), com idade entre 18 e 40 anos, sem outras comorbidades. As pacientes foram avaliadas antes do início da contracepção e após um ano, sendo realizada randomização simples, para uso de SIU-LNG ou método não hormonal (a paciente poderia escolher entre dispositivo intrauterino de cobre ou preservativo). Foram avaliados: evolução ponderal; circunferência da cintura; volume uterino e ovariano; insulinemia e glicemia de jejum; perfil lipídico; testosterona; *sex hormone binding globulin* (SHBG); hemograma; aspartato aminotransferase (AST), a alanina aminotransferase (ALT), a fosfatase alcalina e gama glutamil transferase; índice de rigidez da carótida e espessura íntima-média (EIM); dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF) e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). **Resultados:** Nenhuma diferença estatística foi observada na dilatação mediada por fluxo da artéria braquial entre as mulheres em uso de SIU-LNG e métodos não hormonais em um ano de observação. Observou-se uma redução do volume ovariano ($-0,5 \pm 2,6$ vs. $0,7 \pm 2,6$ cm³, $p=0,03$). A hemoglobina aumentou nas usuárias de SIU-LNG ($0,4 \pm 0,8$ vs. $-0,1 \pm 0,8$ g/dL, $p=0,00$) juntamente com o hematócrito ($1,8 \pm 2,2$ vs. $-0,0 \pm 2,3$ %, $p=0,00$). Não houve alteração do perfil lipídico, glicêmico, da função hepática e doença hepática gordurosa não alcoólica no grupo das usuárias de SIU-LNG e nem das usuárias de métodos não hormonal. **Conclusão:** Concluiu-se que o SIU-LNG não apresentou efeito metabólico desfavorável comparado a métodos não hormonais após um ano, em mulheres obesas grau I e II, sem outras comorbidades.

Palavras-chaves: Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; Obesidade; Doença cardiovascular; Efeito adverso.

ABSTRACT

ZUEFF, L. F. N. **Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system polycystic ovary syndrome on markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women: randomized clinical trial.** 77f. Tese (Doutorado) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Ribeirão Preto-SP. 2014.

Background: Obesity may be a risk factor for the use of hormonal contraceptives, especially those containing estrogens, due to possible unwanted metabolic effects. The metabolic effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) have been studied in normal-weight women but not in obese women. **Objective:** To evaluate the effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system on multiple ultrasonographic and laboratorial markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women. **Methods:** A randomized clinical trial study evaluating 106 obese women (≥ 30.0 kg/m² and <40 kg/m²), aged between 18 and 40 years with desire contraception, without other co-morbidities. Patients were evaluated before the start of contraception and after a year, made simple randomization to use of LNG-IUS or nonhormonal method (the patient could choose between copper intrauterine device or condom). Were evaluated: weight gain; waist circumference; uterine and ovarian volumes; insulinemia and fasting glucose; lipid profile; testosterone; *sex hormone binding globulin* (SHBG); hemogram; aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase and gamma glutamyl transferase; stiffness index and carotid intima-media thickness (IMT); flow-mediated brachial artery dilatation (FMD) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Results:** No statistical difference was observed in flow-mediated brachial artery among women using the LNG-IUS and non-hormonal methods in one year of observation dilation. There was a volume reduction (-0.5 ± 2.6 vs. 0.7 ± 2.6 cm³, $p=0.03$). Hemoglobin increased in users of LNG-IUS (0.4 ± 0.8 vs. -0.1 ± 0.8 g/dL, $p=0.00$) together with the hematocrit (1.8 ± 2.2 vs. $-0.0 \pm 2.3\%$, $p=0.00$). There was no change in lipid profile, glucose, liver function and non alcoholic fatty liver disease in the group of users of the LNG-IUS or the users of non-hormonal methods. **Conclusion:** We conclude that the LNG-IUS showed no adverse metabolic effect compared to non-hormonal methods after one year in grade I and II obese women without other comorbidities.

Keywords: Levonorgestrel-releasing intrauterine system; Obesity; Cardiovascular disease; Adverse effect.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ultrassonografia da carótida próxima ao bulbo	34
Figura 2: Medida da espessura íntima-média.....	35
Figura 3: Medida do lúmen da carótida durante a diástole e sístole para determinação da rigidez carotídea (β)	36
Figura 4: Medida do lúmen da artéria braquial antes do estímulo: a média dessas três medidas é utilizada na determinação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial	38
Figura 5: Demonstração da rápida elevação da velocidade do sangue, ao se reduzir a pressão no manguito, o que serve como estímulo.....	38
Figura 6: Medida do lúmen da artéria braquial um minuto após o estímulo: a média das três medidas é utilizada na determinação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial	39
Figura 7: Ultrassonografia abdominal para diagnóstico e classificação de doença hepática gordurosa não alcoólica	40
Figura 8: Fluxograma de inclusão do estudo	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Parâmetros antropométricos e ecográficos em mulheres obesas randomizadas para SIU-LNG e métodos não hormonais no basal	46
Tabela 2:	Parâmetros laboratoriais em mulheres obesas randomizadas para SIU-LNG e métodos não hormonais no basal	47
Tabela 3:	Variação do volume ovariano, da hemoglobina e do hematocrito corrigidos pelo IMC em mulheres obesas randomizadas para SIU-LNG e métodos não hormonais	48
Tabela 4:	Parâmetros antropométricos e ecográficos em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais em 12 meses	48
Tabela 5:	Parâmetros laboratoriais em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais em 12 meses.....	49
Tabela 6:	Variação dos parâmetros antropométricos e ecográficos em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais após um ano	50
Tabela 7:	Variação dos parâmetros laboratoriais em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais após um ano.....	51
Tabela 8-	Proporção de doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais no basal e após um ano.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT-	Alanino aminotransferase
AST-	Aspartato aminotransferase
AVE-	Acidente Vascular Encefálico
Braq-pós-	Diâmetro da artéria braquial pós-estímulo
Braq-pré-	Diâmetro da artéria braquial pré-estímulo
CarD-	Diâmetro da carótida na diástole
CarS-	Diâmetro da carótida na Sístole
COCs-	Contraceptivos Orais Combinados
DAC-	Doença Arterial Coronariana
DB_{pós-}	Diâmetro da Artéria Braquial pós-isquemia
DB_{pré-}	Diâmetro Basal da Artéria Braquial pré isquemia
DCV-	Doença Cardiovascular
DDC-	Diâmetro Diastólico da Artéria Carótida
DHGNA-	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DIU-	Dispositivo Intrauterino
DM-	Diabetes Mellitus
DMF-	Dilatação Mediada por Fluxo
DP-	Desvio Padrão
DSC-	Diâmetro Sistólico da Artéria Carótida
ECG-	Eletrocardiograma
EIM-	Espessura Íntima-Média da Artéria Carótida
FAI-	Índice de Androgênios Livre

FC-	Frequência Cardíaca
FMRP-USP-	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
GGT-	Gama glutamil transferase
HAS-	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb-	Hemoglobina
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HDL-	Lipoproteína de Alta Densidade
Ht-	Hematócrito
IAM-	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC-	Índice de Massa Corporal
LDL-	Lipoproteína de Baixa Densidade
ln-	Logaritmo neperiano
OMS-	Organização Mundial de Saúde
PAD-	Pressão Arterial Diastólica
PAS-	Pressão Arterial Sistólica
POCs-	Contraceptivos apenas progestogênios
PWV-	Pulso da Carótida Femoral
RI-	Resistência à Insulina
SHBG-	Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais (<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>)
SIU-LNG-	Sistema Intrauterino liberador de levonorgestrel

TVP-	Trombose Venosa Profunda
WHO-	<i>World Health Organization</i>
β-	Rigidez da Artéria Carótida

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	23
2- OBJETIVOS	27
2.1. Objetivo geral.....	28
2.2. Objetivos específicos	28
3- MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
3.1. Desenho do estudo.....	30
3.2. Contexto	30
3.3. Participantes	30
3.4. Intervenção	31
3.5. Avaliação antropométrica e ultrassonográfica.....	33
3.5.1. Espessura íntima média da artéria carótida comum (EIM)	34
3.5.2 Distensibilidade da artéria carótida e Índice de rigidez da artéria carótida (β).....	35
3.5.3 Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF).....	37
3.5.4 DHGNA (Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica)	39
3.6. Avaliação laboratorial.....	40
3.7. Cálculo amostral.....	41
3.8. Avaliação estatística	42
4- RESULTADOS	43
5- DISCUSSÃO.....	53
6- CONCLUSÃO	60
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
8.APÊNDICE.....	71
9- ANEXOS.....	73

1- INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um grave problema de saúde pública devido ao aumento da sua prevalência nas últimas décadas e suas consequências relacionadas à morbi-mortalidade. Cursa com repercussões metabólicas, tais como aumento da produção de marcadores inflamatórios pelos adipócitos com aumento da resistência à insulina (RI), alterações da função endotelial, aumento da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (GINSBERG; MAcCALLUM, 2009), os quais estão associados ao maior risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) (SADER et al., 2001; TARGHER; ARCARO, 2007). Como a disfunção endotelial parece estar associada com a maioria dos fatores de risco cardiovascular (OFLAZ et al., 2003), há evidências de que marcadores precoces dessa disfunção endotelial, tais como espessura da íntima-média da carótida (EIM), dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial e medida de rigidez arterial, já apresentem alterações em estágios iniciais da obesidade (KAROLI et al., 2012), sendo a DMF considerada uma técnica de escolha para avaliação de doença endotelial (FAULX, WRIGHT; HOIT, 2003) e a EIM com o desfecho principal de acidente vascular encefálico (AVE).

Em mulheres obesas grávidas, há aumento do risco de morbidade e mortalidade, com maior frequência de doença cardíaca, trombose e infecções (COCHRANE; GEBBIE; LOUDON, 2012), o que justifica o emprego de métodos contraceptivos eficazes. O peso corporal da mulher é um importante elemento na prescrição do contraceptivo oral, pois pode influenciar desfavoravelmente os parâmetros metabólicos, além de ter sua eficácia comprometida pelo excesso de tecido adiposo, com aumento do risco de gravidez (HOLT; CUSHING-HAUGEN; DALING, 2002). Esse assunto não é muito estudado, pois a maioria das pesquisas clínicas, que testam um contraceptivo, exclui mulheres obesas, e poucas são as que focam a segurança contraceptiva dos métodos hormonais em obesas. Revisão recente não mostrou clara associação entre índice de massa corporal (IMC) e eficácia dos contraceptivos hormonais (LOPEZ et al., 2013), embora as evidências sejam limitadas para cada um dos métodos isoladamente.

A contracepção em obesas necessita de cuidados especiais, já que há comprometimento metabólico na maioria das pacientes e o emprego de métodos hormonais tradicionais, especialmente os contraceptivos combinados com estrogênio, que são os mais frequentemente utilizados, apresentam inúmeros fatores de risco associados. Os anticoncepcionais orais combinados são classificados como Categoria 2 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2009) para uso em obesas, e a presença de outro fator de risco já torna esses métodos categoria 3 ou 4. O uso de contraceptivos combinados aumenta o risco de trombose venosa e arterial em mulheres obesas (NIGHTINGALE et al., 2000; TANIS et al., 2001; TRUSSELL; GUTHRIE; SCHWARZ, 2008). No Reino Unido, o uso de métodos combinados é considerado categoria 3 em mulheres obesas grau II ou III (FACULTY OF SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTHCARE - FSRH, 2009).

Contraceptivos apenas progestogênios (POCs) podem ser mais seguros porque podem ser utilizados em situações associadas à maioria das comorbidades, exceto câncer de mama ou gravidez (WHO, 2009). Apesar dos benefícios claros dos POCs e da falta de associação com risco de trombose venosa profunda (TVP) (MANTHA et al., 2012) e arterial (LIDEGAARD et al., 2012), não há estudos definitivos sobre o impacto metabólico decorrentes do uso desses métodos em mulheres obesas.

Uma opção para pacientes com contraindicação aos contraceptivos orais combinados (COCs) são os anticoncepcionais hormonais de progestagênios isolados. Os progestagênios administrados isoladamente afetam, de forma mínima, o sistema de coagulação (LEVI et al., 1999), podendo ser indicados para pacientes com risco para tromboembolismo. Porém, também apresentam alguns efeitos sistêmicos indesejáveis, que são variáveis de acordo com a resposta de cada paciente como: depressão, alterações de libido, acne, queda de cabelos e ganho de peso (TEWARI; KAY, 2006). Nos últimos 20 anos, têm sido desenvolvidos implantes subdérmicos que mantêm a liberação de baixas doses de progestagênios com vantagens para pacientes que não toleram a via oral ou esquecem a ingestão diária de pílulas. Os implantes de levonorgestrel

(Norplant®, Norplant2®) foram os primeiros desenvolvidos e não foi encontrado, nas usuárias, risco aumentado para tromboembolismo, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, comparado a usuárias de métodos não hormonais e ao número desses eventos esperados na população normal (MEIRIK et al., 2013).

Sendo assim, é muito importante avaliar métodos contraceptivos eficazes para mulheres obesas, as quais já apresentam maior morbidade cardiovascular, com efeitos neutros ou até favoráveis sobre a estrutura arterial, metabolismos glicídicos e lipídicos, fatores associados à inflamação e DHGNA, frequente em mulheres obesas.

O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) é uma opção terapêutica supostamente com menos efeitos indesejáveis do que os progestogênios sistêmicos (VERCELLINI et al., 1999), com concentração plasmática mais baixa do que quando ingerido por via oral (LUUKKAINEN; TOIVONEN, 1995) e com taxa cumulativa de falha menor que 0,5 em cinco anos (THONNEAU, ALMONT T; ALMONT TE, 2008), sendo considerado método de alta eficácia contraceptiva (TRUSSELL, 2011).

Mulheres em uso de SIU-LNG parecem não apresentar alteração em parâmetros glicêmicos (BENDER et al., 2013; ROGOVSKAYA et al., 2005) e no metabolismo lipídico (KAYIKCIOGLU et al., 2006; NG; LIANG; SHING, 2009). É considerado, frequentemente, mais seguro para mulheres na pré-menopausa ou com fatores de risco cardiovascular presentes (MORIN-PAPUNEN et al., 2008), não apresentando efeito adverso na função endotelial (SELIM; HUSSEIN, 2013), mas não há estudos controlados sobre os efeitos metabólicos do SIU-LNG em mulheres obesas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos, por meio de marcadores metabólicos e ultrassonográficos de risco cardiovascular, do uso de SIU-LNG comparado a métodos não hormonais em mulheres obesas, pelo período de um ano.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar:

- Evolução ponderal, circunferência da cintura, volume uterino e ovariano;
- Insulinemia, glicemia de jejum e perfil lipídico; proteína C reativa; testosterona, *sex hormone binding globulin* (SHBG);
- Variáveis ultrassonográficas de função e estrutura arterial (EIM, DMF da artéria braquial, índice de rigidez da carótida);
- DHGNA, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina e gama glutamil transferase (GGT).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto e controlado, registrado no ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov; NCT: NCT01320917).

3.2 Contexto

Mulheres avaliadas em um hospital universitário em Ribeirão Preto, Brasil (Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, HCRP-USP). A seleção das pacientes ocorreu, consecutivamente, entre abril de 2009 e outubro de 2010; e o seguimento ocorreu por um ano, até outubro de 2011, através de anúncio em mídia escrita e falada (Apêndice).

3.3 Participantes

Mulheres saudáveis entre 18 e 40 anos, IMC ≥ 30 Kg/m² e < 40 Kg/m² com desejo de contracepção. Foram excluídas mulheres em condições de saúde com eventual risco de contraceptivos hormonais ou com condições que pudessem afetar os desfechos a serem medidos, a seguir listadas: tabagismo; hipertensão arterial sistêmica; história de TVP ou embolismo pulmonar; mutações trombogênicas conhecidas; história pregressa ou atual de doença cardíaca isquêmica; doença das valvas cardíacas; AVE; lúpus eritematoso sistêmico; migrânea; diabetes mellitus; doença da vesícula biliar; hepatite viral, cirrose, tumores hepáticos benignos ou malignos; condições que alteram a função hepática (uso de medicações hepatotóxicas, alcoolismo); anemia falciforme; uso de terapia anticonvulsivante; dependência de drogas; uso de contracepção hormonal (injetável no período de seis meses antes do início do estudo; oral, vaginal, transdérmico ou implante no período de dois meses antes do início do

estudo); uso de estatinas, drogas anti-hipertensivas, metformina e drogas antiretrovirais. Também foram excluídas pacientes que apresentavam condições clínicas classificadas como 3 ou 4 pela OMS para elegibilidade do SIU-LNG.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), número 808/2009 (Anexo A). Todas as mulheres que concordaram em participar da pesquisa foram orientadas e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

3.4 Intervenção

Durante a avaliação basal, após seis e 12 meses, todas as pacientes foram orientadas quanto à dieta com limite calórico e baixa concentração de gorduras saturadas, aumento do consumo de frutas, vegetais, legumes e grãos, baixa ingestão de açúcar e aumento da atividade física, com pelo menos 30 minutos de atividade física regular moderada a intensa na maioria dos dias da semana (WHO, 2000). As coletas de sangue e os exames ultrassonográficos para determinação da DMF, EIM e DHGNA foram realizados no tempo basal, aos seis e 12 meses.

Realizou-se randomização simples para as pacientes desejosas de contracepção para uso de SIU-LNG (grupo de estudo) ou método não hormonal (DIU de cobre ou preservativo masculino) (grupo controle), através do programa <http://www.randomizer.org/form.htm>. As pacientes, quando randomizadas para método não hormonal, tinham livre escolha quanto ao DIU de cobre ou preservativo masculino. Não foi realizado nenhum tipo de ocultação da alocação. Existia uma tabela aberta com uma sequência de randomização que era utilizada pela pesquisadora (LFNZ), sempre que uma nova participante era incluída, e a mesma atribuía as intervenções às pacientes.

A sequência de alocação aleatória foi gerada por outra pesquisadora envolvida no estudo (CSV). As pacientes não eram cegas para o método contraceptivo e nem a pesquisadora (LFNZ), que fazia a inserção do SIU-LNG ou DIU de cobre. O médico que realizou as medidas ultrassonográficas sofreu mascaramento quanto à alocação, na tentativa de se evitar viés de detecção.

A inserção do SIU-LNG e do DIU de Cobre foi precedida de exame ginecológico para afastar a presença de infecções genitais, e a técnica de inserção seguiu as normas orientadas pelas empresas que produzem os contraceptivos, utilizando luvas estéreis. A inserção de ambos os dispositivos foi feita com o uso de anestésico sem vasoconstritor no colo uterino, até o 5º do ciclo menstrual nas mulheres com ciclos regulares e em qualquer época nas mulheres em amenorreia, sendo previamente excluída gestação. As mulheres foram instruídas quanto ao uso do preservativo através de figura ilustrativa (BRASIL, 2002). O seguimento foi de 12 meses, com possibilidade de permanência do SIU-LNG intracavitário por até cinco anos e do DIU de Cobre por até 10 anos, de acordo com o sucesso terapêutico e o desejo da paciente. Todas as mulheres foram submetidas à ultrassonografia pélvica para avaliar a posição dos contraceptivos intrauterinos, logo após a sua inserção.

A paciente poderia ser descontinuada do estudo a qualquer momento por sua própria solicitação ou a critério médico sem nenhum prejuízo do tratamento e ao término do estudo poderiam optar por manter seguimento no Serviço de Ginecologia do HCFMRP-USP, ou no local de origem.

O DIU de cobre utilizado foi da marca OTIMA 380A. O preservativo masculino foi fornecido gratuitamente pelo Ministério da Saúde. O SIU-LNG foi o Mirena[®], Schering, AG, Berlin.

3.5 Avaliação antropométrica e ultrassonográfica

Todas as avaliações foram realizadas pela manhã, entre sete e nove horas, após jejum noturno mínimo de dez horas. Foi solicitado para as mulheres não

usarem qualquer droga dentro de 48 horas antes da avaliação. O exame foi realizado durante a fase folicular (terceiro ao sétimo dia do ciclo) ou após ultrassonografia pélvica, sem evidência de folículo ≥ 10 mm ou corpo lúteo nas mulheres com amenorreia, no basal e após um ano, sendo descartada gravidez no basal.

Inicialmente, as pacientes foram pesadas e medidas, com a vestimenta e sem calçados, antes da consulta, em balança eletrônica com escala antropométrica, precisão de 50 g, bi volt, da marca WELMY, com capacidade de 200 Kg. O IMC foi obtido dividindo-se o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros $[(\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{estatura} \times \text{estatura (m)})]$. A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Em seguida, a paciente permaneceu em repouso, deitada em posição supina, por 15 minutos, em uma sala com temperatura controlada entre 20 e 23°C no Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP. A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi aferida no braço esquerdo utilizando um esfigmomanômetro com coluna de mercúrio. Foi considerada a média de três medidas consecutivas. Todas as medidas da pressão arterial e os exames de ultrassonografia foram realizados pelo mesmo operador. A ultrassonografia foi realizada cinco minutos após as medidas de pressão arterial, utilizando uma sonda linear de 6-12 MHz (SP6-12) do aparelho Voluson 730 Expert (GE medical Systems, Zipf, Austria) com um eletrocardiograma (ECG) acoplado. Para avaliar a DHGNA, foi utilizada uma sonda convexa 2-7 MHz (AB2-7) do mesmo aparelho. Após a avaliação ecográfica cardiovascular, foi realizado exame de ultrassonografia pélvica, a fim de avaliar os volumes ovariano e uterino e a característica do ovário. A ultrassonografia precedeu a coleta do sangue, já que esta poderia influenciar os resultados da avaliação endotelial pela ultrassonografia.

3.5.1 Espessura íntima média da artéria carótida comum (EIM)

A medida da EIM foi realizada como previamente descrita na literatura (MARTINS et al., 2008; RAITAKARI et al., 2003).

A imagem da carótida comum esquerda, incluindo a imagem do bulbo, foi obtida incluindo também o sinal contínuo do ECG (Figura 1). Guiado pela onda do ECG, o quadro correspondente ao final da diástole (coincidente com a onda R) com a melhor qualidade subjetiva era escolhido. Dessa imagem, eram realizadas três medidas da EIM da parede distal da carótida comum esquerda, aproximadamente 10 a 20 mm proximal ao bulbo carotídeo. A média dessas três medidas foi considerada como a EIM de cada paciente (Figura 2).

Figura 1: Ultrassonografia da carótida próxima ao bulbo.

Figura 2: Medida da espessura íntima-média.

3.5.2 Distensibilidade da artéria carótida e Índice de rigidez da artéria carótida (β)

Para o cálculo da distensibilidade da carótida, os diâmetros sistólico (DSC) e diastólico (DDC) da carótida foram obtidos usando o modo B durante as ondas R e T do ECG, respectivamente (MARTINS et al., 2008; TSIVGOULIS et al., 2006) (Figura 3). Essas medidas foram feitas três vezes, aproximadamente 10 a 20 mm proximal ao bulbo da carótida, medindo a partir da íntima da parede distal até a íntima da parede proximal. A média dessas três medidas foi considerada como o DSC e DDC de cada paciente. A distensibilidade da carótida foi, então, calculada conforme a fórmula descrita na literatura (MACKENZIE; WILKINSON; COCKCROFT, 2002): distensibilidade da carótida = $[(DSC-DDC)/DDC] / (PAS-PAD)$. Dessa forma, a rigidez da carótida foi calculada de acordo com a seguinte fórmula:

Índice de Rigidez da artéria carótida (β) = $\ln (PAS/PAD) / ((DSC - DDC) / DDC)$;
ln = logaritmo neperiano (KAWASAKI et al., 1987).

Figura 3: Medida do lúmen da carótida durante a diástole e sístole para determinação da rigidez carotídea (β).

3.5.3 Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF)

A artéria braquial direita era visualizada aproximadamente 5 a 10 cm proximal à fossa antecubital no plano longitudinal. Um segmento que apresentasse clara interface entre o lúmen e a parede vascular era, então, selecionado, incluindo o sinal contínuo do ECG. De forma subjetiva, era escolhido o melhor quadro correspondendo ao final da diástole (coincidente com a onda R do ECG) e três medidas do diâmetro arterial eram realizadas, da íntima da parede distal até a íntima da parede proximal. A média dessas três medidas era considerada como o diâmetro basal da artéria braquial ($DB_{pré}$) (Figura 4). Com a finalidade de induzir a vasodilatação, um manguito pneumático de um esfigmomanômetro convencional era posicionado no antebraço imediatamente abaixo do epicôndilo medial e inflado até 50 mmHg acima da PAS ou 200 mmHg, qual fosse maior, e assim permanecia por cinco minutos. Após, o manguito era esvaziado rapidamente e, depois de 60 segundos, novos valores do diâmetro da artéria braquial ($DB_{pós}$) eram obtidos, como já descrito anteriormente, e a DMF calculada por meio da fórmula: $DMF = [(DB_{pós} - DB_{pré}) / DB_{pré}]$ (CELERMAJER et al., 1992) (Figuras 5 e 6). O intervalo de 60 segundos entre a liberação do manguito e a realização das medidas foi escolhido porque diversos estudos mostram que o máximo aumento do diâmetro ocorre nesse período (CORRETTI et al., 2002; CRAIEM et al., 2008).

Figura 4: Medida do lúmen da artéria braquial antes do estímulo: a média dessas três medidas é utilizada na determinação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

Figura 5: Demonstração da rápida elevação da velocidade do sangue, ao se reduzir a pressão no manguito, o que serve como estímulo.

Figura 6: Medida do lúmen da artéria braquial um minuto após o estímulo: a média das três medidas é utilizada na determinação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

3.5.4 DHGNA (Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica)

Para o diagnóstico de DHGNA foi realizado ultrassom hepático, que possui alta sensibilidade (94%), especificidade (84%), curta duração e baixo custo (SAVERYMUTTU, JOSEPH; MAXWELL, 1986), com definição de grau I (leve) para o aumento da ecogenicidade em relação ao córtex renal ou baço, grau II (moderada) quando há apagamento das paredes das veias hepáticas e portais, grau III (acentuada), se houvesse dificuldade na identificação do diafragma (MA et al., 2009) (Figura 7).

Figura 7: Ultrassonografia abdominal para diagnóstico e classificação de doença hepática gordurosa não alcoólica.

3.6 Avaliação laboratorial

Em cada avaliação foram colhidos 20 mL de sangue total, armazenados em tubos cônicos de material plástico sem vácuo, contendo solução anticoagulante de citrato de sódio a 3,2% na proporção fixa de nove partes do volume de sangue total para uma parte do volume de anticoagulante (BD-Becton Dickinson, Plymouth, United Kingdom).

O processamento das amostras sanguíneas foi iniciado em no máximo duas horas após a coleta. O sangue total foi centrifugado a 2500 rpm em centrífuga Cientec CT 5000 (Cientec Equipamentos para Laboratório, São Paulo, Brasil), em temperatura ambiente (média de 22°C, com variação entre 18 e 24°C) por 10 minutos e transferido para tubo plástico fechado, para

manter o pH. O soro foi armazenado a -80°C para dosagem no mesmo momento de todas as variáveis séricas.

A glicemia de jejum foi determinada pelo método de oxidase, utilizando-se o aparelho Konelab 60i (Wiener lab[®], Rosario, Argentina). A aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina foram avaliadas pelo método cinético otimizado utilizando o aparelho CT 600i Thermo Fischer Scientific (Wiener lab[®], Rosario, Argentina), enquanto que a GGT foi determinada pelo método Szasz modificado, utilizando o aparelho CT 600i Thermo Fischer Scientific (Wiener lab[®], Rosario, Argentina). Para o colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos foi utilizado o método enzimático por meio do aparelho BT 3000 plus (Wiener lab[®], Rosario, Argentina). O LDL-colesterol foi calculado a partir da fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD, LEVY; FREDRICKSON, 1972). A SHBG e a insulina foram dosadas pelo método de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho DPC Immulite[®] 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA[®]). A testosterona total foi dosada pelo método de radioimunoensaio, utilizando-se o cintilador Tri Carb 2100 TR - Packard[®]. O hemograma foi dosado pelo método Impedância de Volume, no aparelho Horiba ABX Pentra DX 120 Hematology Analyser (Diamond Diagnostics, USA).

3.7 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado para o desfecho DMF, considerado como principal, pois é a variável que tem maior valor preditivo para DCV entre as variáveis analisadas. Considerando que o desvio padrão (DP) da medida da DMF é de 2,7% (KRAVARITI et al., 2005), seria necessário avaliar 50 mulheres por grupo para se detectar uma diferença absoluta de 1,5% entre os grupos, considerando $p < 0,05$ como nível de significância estatística e poder do teste = 80%.

3.8 Avaliação estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS (versão 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os parâmetros foram comparados entre os grupos por meio de testes t não pareados. Para as comparações foram utilizados os valores iniciais, os valores observados após 12 meses e também a variação. Optou-se por excluir as pacientes que não completaram os 12 meses de seguimento, sendo avaliadas 90 mulheres, em análise *per protocol* e não por intenção de tratamento. Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Foram elegíveis para o estudo 156 mulheres, visto que 251 apresentaram algum dos critérios de exclusão ou não eram elegíveis. No entanto, foram incluídas 106 mulheres, pois 50 desistiram antes de serem randomizadas, sendo que 53 foram randomizadas para SIU-LNG e 53 para método não hormonal. Desse grupo, 26 usaram DIU de cobre TCU 380A e 27 optaram pelo preservativo masculino.

As Tabelas 1 e 2 apresentam os dados basais entre os dois grupos de estudo. Observa-se que todas as variáveis estudadas não diferiram entre os grupos, exceto um menor IMC para o grupo SIU-LNG. Entretanto, mesmo ajustando pelo IMC inicial, a variação na hemoglobina (Hb) e no hematócrito (Ht) foi significativamente diferente entre os grupos; já a diferença na variação no volume ovariano não foi significativa (Tabela 3). As Tabelas 4 e 5 mostram os dados de cada grupo após 12 meses de seguimento. O grupo que usou SIU-LNG apresentava menor IMC, maiores níveis de Hb, Ht e glóbulos brancos. As Tabelas 6 e 7 apresentam as variações em cada grupo após 12 meses de exposição. Observa-se que o grupo que usou SIU-LNG apresentou diferença estatisticamente significativa na redução do volume ovariano e aumento da Hb e Ht. Não houve diferença dos demais parâmetros analisados entre os grupos de estudo, inclusive na proporção de DHGNA em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais.

Não houve nenhuma gravidez durante o tempo de seguimento.

Figura 8. Fluxograma de inclusão do estudo.

Tabela 1- Parâmetros antropométricos e ecográficos em mulheres obesas randomizadas para SIU-LNG e métodos não hormonais no basal.

	SIU-LNG (N=50)	Método não hormonal (N=40)	P
Peso (Kg)	89,3±9,3	90,7±12,4	0,55
IMC (Kg/m ²)	33,8±2,7	35,1±3,2	0,04
Cintura (cm)	101,9±7,3	102,8±9,9	0,64
Volume uterino (cm ³)	94,6±37,5	93,9±42,4	0,93
Volume ovariano (cm ³)	9,0±3,1	8,8±4,9	0,77
PAS (mmHg)	125,4±9,8	126,7±13,6	0,59
PAD (mmHg)	83,9±8,2	83,4±7,7	0,78
FC (bpm)	69,7±8,7	69,7±9,9	1,00
EIM (mm)	0,5±0,1	0,5±0,1	0,07
Rigidez da carótida (β)	4,3±1,2	4,2±1,2	0,71
DMF (%)	8,0±4,1	7,1±3,1	0,28

Dados apresentados como média±DP, teste t não pareado; **IMC**= Índice de Massa Corporal; **PAS**= Pressão Arterial Sistólica; **PAD**= Pressão Arterial Diastólica; **FC**= Frequência Cardíaca; **EIM** = Espessura íntima-média; **DMF** = dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

Tabela 2- Parâmetros laboratoriais em mulheres obesas randomizadas para SIU-LNG e métodos não hormonais no basal.

	SIU-LNG (N=50)	Método não hormonal (N=40)	P
Insulina (μ UI/mL)	7,5 $\pm$ 5,2	10,8 $\pm$ 11,4	0,07
Glicemia (mg/dL)	82,2 $\pm$ 8,1	83,8 $\pm$ 8,0	0,38
Colesterol (mg/dL)	201,5 $\pm$ 32,5	197,4 $\pm$ 34,3	0,57
Triglicerídeos (mg/dL)	118,2 $\pm$ 54,2	125,8 $\pm$ 64,5	0,55
HDL (mg/dL)	55,1 $\pm$ 8,6	52,6 $\pm$ 7,8	0,17
LDL (mg/dL)	122,8 $\pm$ 27,3	119,7 $\pm$ 25,3	0,59
AST (U/L)	18,2 $\pm$ 5,6	17,5 $\pm$ 4,6	0,50
ALT (U/L)	20,8 $\pm$ 10,2	18,4 $\pm$ 7,3	0,22
Gama GT (U/L)	26,9 $\pm$ 11,1	32,9 $\pm$ 21,1	0,09
Fosfatase alcalina (U/L)	203,8 $\pm$ 54,3	207,4 $\pm$ 67,0	0,77
Testosterona (ng/dL)	84,1 $\pm$ 53,8	86,2 $\pm$ 44,2	0,84
SHBG (nmol/L)	36,0 $\pm$ 20,9	33,0 $\pm$ 18,4	0,47
Proteína C reativa (mg/L)	7,3 $\pm$ 5,1	7,6 $\pm$ 7,8	0,84
Hemoglobina (g/dL)	12,9 $\pm$ 0,9	12,9 $\pm$ 1,0	0,81
Hematócrito (%)	39,0 $\pm$ 2,4	39,4 $\pm$ 2,6	0,46
Glóbulos brancos ($10^3/\mu$ L)	6766,0 $\pm$ 1730,2	6586,1 $\pm$ 1367,0	0,60
Plaquetas ($10^3/\mu$ L)	276,9 $\pm$ 66,5	278,1 $\pm$ 54,4	0,93

Dados apresentados como média $\pm$ DP, teste t não pareado; **HDL-colesterol**= Lipoproteína de alta densidade; **LDL-colesterol**= Lipoproteína de baixa densidade; **AST**= Aspartato aminotransferase; **ALT** = Alanino aminotransferase; **GGT**= gama glutamyl transferase; **SHBG** = globulina carreadora de hormônios sexuais

Tabela 3. Variação do volume ovariano, da hemoglobina e do hematócrito corrigidos pelo IMC em mulheres obesas randomizadas para SIU-LNG e métodos não hormonais.

	SIU-LNG (N=50)	Método não hormonal (N=40)	P
Volume ovariano delta (cm ³)	-2,3±5,2	-3,2±8,7	0,55
Hemoglobina delta (mg/dL)	-1,0±7,7	1,8±7,1	0,09
Hematócrito delta (%)	1,5±39,1	7,3±39,5	0,51

Dados apresentados como média±DP, General Linear Model; **IMC**= Índice de Massa Corporal

Tabela 4- Parâmetros antropométricos e ecográficos em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais em 12 meses.

	SIU-LNG (N=50)	Método não hormonal (N=40)	P
Peso (Kg)	88,6±11,2	92,3±14,2	0,17
IMC (Kg/m ²)	33,6±3,9	35,7±4,1	0,01
Cintura (cm)	101,6±8,8	104,8±10,9	0,13
Volume uterino	78,9±25,5	95,7±60,4	0,08
Volume ovariano	8,6±2,8	9,3±4,9	0,35
PAS (mmHg)	122,5±10,6	126,0±12,3	0,15
PAD (mmHg)	82,2±8,4	82,9±9,6	0,70
FC (bpm)	68,8±9,1	68,7±9,6	0,95
EIM (mm)	0,5±0,1	0,5±0,1	0,21
Rigidez da carótida (β)	4,45±1,0	4,4±1,2	0,60
DMF (%)	7,5±4,1	7,8±3,3	0,76

Dados apresentados como média±DP, teste t não pareado; **IMC**= Índice de Massa Corporal; **PAS**= Pressão Arterial Sistólica; **PAD**= Pressão Arterial Diastólica; **FC**= Frequência Cardíaca; **EIM**= Espessura íntima-média; **DMF**= dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

Tabela 5- Parâmetros laboratoriais em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais em 12 meses.

	SIU-LNG (N=50)	Método não hormonal (N=40)	P
Insulina (μ UI/mL)	4,9 $\pm$ 6,8	7,9 $\pm$ 8,7	0,08
Glicemia (mg/dL)	81,3 $\pm$ 9,4	85,4 $\pm$ 10,4	0,06
Colesterol (mg/dL)	204,8 $\pm$ 33,7	206,8 $\pm$ 39,7	0,80
Triglicerídeos (mg/dL)	129,9 $\pm$ 64,2	146,4 $\pm$ 67,2	0,24
HDL (mg/dL)	48,6 $\pm$ 7,8	48,4 $\pm$ 8,3	0,91
LDL (mg/dL)	130,2 $\pm$ 28,5	129,0 $\pm$ 31,1	0,86
AST (U/L)	19,1 $\pm$ 10,4	17,3 $\pm$ 4,6	0,31
ALT (U/L)	16,5 $\pm$ 8,9	15,7 $\pm$ 7,3	0,65
Gama GT (U/L)	25,3 $\pm$ 12,7	30,9 $\pm$ 19,4	0,10
Fosfatase alcalina (U/L)	176,7 $\pm$ 46,1	176,4 $\pm$ 47,3	0,98
Testosterona (ng/dL)	74,5 $\pm$ 24,4	77,0 $\pm$ 29,7	0,65
SHBG (nmol/L)	34,4 $\pm$ 19,5	37,3 $\pm$ 19,3	0,48
Proteína C reativa (mg/L)	8,2 $\pm$ 6,7	6,5 $\pm$ 5,7	0,22
Hemoglobina (g/dL)	13,2 $\pm$ 0,8	12,8 $\pm$ 1,2	0,04
Hematócrito (%)	40,7 $\pm$ 2,02	39,3 $\pm$ 3,3	0,02
Glóbulos brancos ($10^3/\mu$ L)	7477,5 $\pm$ 1809,4	6720,0 $\pm$ 1393,2	0,03
Plaquetas ($10^3/\mu$ L)	268,8 $\pm$ 63,4	271,4 $\pm$ 61,7	0,84

Dados apresentados como média $\pm$ DP, teste t não pareado; **HDL-colesterol**= Lipoproteína de alta densidade; **LDL-colesterol**= Lipoproteína de baixa densidade; **AST**= Aspartato aminotransferase; **ALT**= Alanino aminotransferase; **GGT**= gama glutamyl transferase; **SHBG**= globulina carreadora de hormônios sexuais.

Tabela 6- Variação dos parâmetros antropométricos e ecográficos em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais após um ano.

	SIU-LNG (N=50)	Método não hormonal (N=40)	P
Peso (Kg)	0,0±6,2	3,4±7,5	0,11
IMC (Kg/m ²)	-0,2±2,3	0,6±2,2	0,08
Cintura (cm)	-0,4±7,9	2,0±5,3	0,11
Volume uterino (cm ³)	-14,2±24,6	5,2±38,6	0,00
Volume ovariano (cm ³)	-0,5±2,6	0,7±2,6	0,03
PAS (mmHg)	-3,0±8,0	-0,7±12,2	0,29
PAD (mmHg)	-1,7±7,4	-0,6±7,5	0,48
FC (bpm)	-0,9±9,1	-1,0±8,9	0,95
EIM (mm)	0,1±0,8	0,0±0,1	0,33
Rigidez da carótida (β)	0,2±1,1	0,1±1,2	0,92
DMF (%)	-0,5±3,6	0,6±3,7	0,16

Dados apresentados como média±DP, teste t não pareado; **IMC**= Índice de Massa Corporal; **PAS**= Pressão Arterial Sistólica; **PAD**= Pressão Arterial Diastólica; **FC**= Frequência Cardíaca; **EIM**= Espessura íntima-média; **DMF**= dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

Tabela 7- Variação dos parâmetros laboratoriais em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais após um ano.

	SIU-LNG (N=50)	Método não hormonal (N=40)	P
Insulina ($\mu\text{UI/mL}$)	-2,3 $\pm$ 5,1	-3,2 $\pm$ 8,7	0,55
Glicemia (mg/dL)	-1,0 $\pm$ 7,7	1,8 $\pm$ 7,0	0,09
Colesterol (mg/dL)	1,5 $\pm$ 39,1	7,3 $\pm$ 39,5	0,51
Triglicerídeos (mg/dL)	10,3 $\pm$ 56,7	23,1 $\pm$ 89,8	0,42
HDL (mg/dL)	-6,5 $\pm$ 11,0	-4,4 $\pm$ 5,6	0,29
LDL (mg/dL)	6,1 $\pm$ 31,1	5,6 $\pm$ 39,6	0,94
AST (U/L)	0,6 $\pm$ 11,9	-0,18 $\pm$ 4,84	0,70
ALT (U/L)	-4,2 $\pm$ 13,9	-2,5 $\pm$ 8,6	0,49
Gama GT (U/L)	-1,3 $\pm$ 14,4	-1,8 $\pm$ 25,0	0,90
Fosfatase alcalina (U/L)	-27,1 $\pm$ 51,4	-29,5 $\pm$ 63,9	0,84
Testosterona (ng/dL)	-9,6 $\pm$ 54,5	-9,2 $\pm$ 44,5	0,97
SHBG (nmol/L)	-1,6 $\pm$ 20,7	4,0 $\pm$ 8,7	0,11
Proteína C reativa (mg/L)	0,8 $\pm$ 6,0	-0,9 $\pm$ 5,5	0,15
Hemoglobina (g/dL)	0,4 $\pm$ 0,8	-0,1 $\pm$ 0,8	0,00
Hematócrito (%)	1,8 $\pm$ 2,2	-0,0 $\pm$ 2,3	0,00
Glóbulos brancos ($10^3/\mu\text{L}$)	853,0 $\pm$ 1588,9	162,5 $\pm$ 1505,3	0,04
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	-2,5 $\pm$ 39,3	-5,8 $\pm$ 33,3	0,68

Dados apresentados como média $\pm$ DP, teste t não pareado; **HDL-colesterol**= Lipoproteína de alta densidade; **LDL-colesterol**= Lipoproteína de baixa densidade; **AST**= Aspartato aminotransferase; **ALT**= Alanino aminotransferase; **GGT**= gama glutamil transferase.

Tabela 8- Proporção de doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres obesas usuárias de SIU-LNG e métodos não hormonais no basal e após um ano.

DHGNA	SIU-LNG (N=50)		Método não hormonal (N=40)		P
	Stage	N	%	N	%
DHGNA (basal)	0	22	44,0%	11	27,5%
	1	18	36,0%	20	50,0%
	2	9	18,0%	8	20,0%
	3	1	2,0%	1	2,5%
DHGNA (12 meses)	0	22	44,0%	19	47,5%
	1	23	46,0%	15	37,5%
	2	5	10,0%	6	15,0%
	3	0	0,0%	0	0,0%
DHGNA (Delta)	-1	8	16,0%	1	2,5%
	0	30	60,0%	26	65,0%
	1	10	20,0%	13	32,5%
	2	2	4,0%	0	0,0%

Valores de p obtidos pelo teste Chi²; **DHGNA**= doença hepática gordurosa não alcoólica.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo não demonstrou efeito metabólico desfavorável em mulheres obesas em uso de SIU-LNG pelo período de um ano, quando comparadas a usuárias de métodos não hormonais, medido por desfechos de marcadores sanguíneos e ultrassonográficos. O estudo não foi planejado para avaliar eficácia contraceptiva, mas não houve nenhum caso de gravidez inesperada em nenhum dos grupos. Este é o primeiro estudo controlado que avaliou marcadores de risco metabólico em mulheres obesas em uso de SIU-LNG, um grupo pouco estudado, que por si só já apresenta maior risco de complicações metabólicas e risco cardiovascular.

Foram escolhidas as medidas EIM e DMF como marcadores ultrassonográficos precoces de risco cardiovascular. Justifica-se sua pesquisa em pacientes assintomáticas com fatores de risco cardiovascular, tais como obesidade, HAS, DM, dislipidemia, tabagismo para detecção precoce de aterosclerose subclínica (CASTELLON; BOGDANOVA, 2013; CELERMAJER et al., 1992; CRAIEM et al., 2008), sendo a DMF considerada uma técnica de escolha para avaliação de doença endotelial (FAULX; WRIGHT; HOIT, 2003) e a EIM com o desfecho principal de AVE. A cada 0,1 mm de elevação na EIM há aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e AVE de aproximadamente 15% e 20%, respectivamente (LORENZ et al., 2007). Quanto à DMF, valores acima de 10% em mulheres indicam função endotelial íntegra (PEDRO et al., 2003) e valores de DMF menores que 4,5% apresentam sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 71%, 81% e 95%, respectivamente, para o diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) (SCHROEDER et al., 1999).

Há apenas um estudo na literatura avaliando a DMF e a EIM em 30 usuárias de SIU-LNG e 30 com DIU de cobre TCu 380A; sendo que o mesmo não apresentou diferença significativa na DMF após um ano, semelhante ao presente estudo, mas em uma população de mulheres não obesas (SELIM; HUSSEIN, 2013). Já em mulheres obesas de meia idade, observou-se que a EIM estava aumentada (De MICHELE et al., 2002), devido à alteração da elasticidade arterial com a idade, promovendo redução da distensibilidade e

maior rigidez arterial (ZEBEKAKIS et al., 2005). Também se observou menor DMF em mulheres obesas, comparadas com as magras (ESPOSITO et al., 2006).

Neste estudo não houve alteração basal na DMF, EIM e rigidez arterial, após um ano, em usuárias de SIU-LNG, assim como no grupo controle. As pacientes eram jovens, apesar de obesas, e não apresentavam comorbidades importantes, mas demonstra que um método precoce de avaliação endotelial não mostrou alteração significativa em fatores de risco ultrassonográficos após o uso de SIU-LNG.

Tendo em vista a alta prevalência de obesidade entre as mulheres e que a maioria delas já apresenta um comprometimento metabólico, justifica-se a necessidade de métodos contraceptivos eficazes, visto que a morbimortalidade materna e fetal aumenta em gestantes obesas (COCHRANE, GEBBIE; LOUDON, 2012).

Recentemente, o projeto CHOICE, que avaliou gravidez não planejada, mostrou que os dispositivos intrauterinos e implantes são mais efetivos em mulheres de qualquer idade, quando comparados com contraceptivos orais, anel ou adesivos transdérmico (WINNER et al., 2012), apesar de mulheres com sobrepeso e obesas não apresentarem risco aumentado de falha no uso desses métodos (McNICHOLAS et al., 2013).

Dentre os métodos contraceptivos intrauterinos de longa ação, avaliou-se o SIU-LNG (Mirena) e o DIU de cobre, que são altamente eficazes (TRUSSEL, 2011; WINNER et al., 2012). Embora eficazes, os métodos contraceptivos reversíveis de longa ação são ainda utilizados por um número pequeno de mulheres (BROWN, 2010; XU et al., 2012). Pela alta eficácia e adesão, esse método tem grande potencial de uso, e a relevância deste estudo está em demonstrar que parece não interferir negativamente na parte metabólica desta subpopulação de mulheres.

Os dados do presente estudo não demonstraram alterações do peso corporal ao longo de um ano, coincidente com relatos prévios de mulheres

usuárias de SIU-LNG comparadas com usuárias de DIU de cobre TCU 380A, com peso normal, sobrepeso ou obesidade grau I (DAL'AVA et al., 2012).

As informações sobre a influência dos COCs no metabolismo lipídico e glicídico de mulheres obesas são limitadas porque a maioria dos estudos exclui esse subgrupo (BEASLEY et al., 2012). Estudos não randomizados com pequena casuística sugerem que mulheres em uso de SIU-LNG parecem não apresentar alteração dos parâmetros glicêmicos quando, comparado ao DIU de cobre (ROGOVSKAYA et al., 2005). Um estudo que comparou mulheres magras e obesas em uso de contraceptivo oral mostrou tendência ao aumento da glicemia entre as obesas e interação positiva com o LDL-colesterol (BEASLEY et al., 2012), o mesmo observado na glicemia em usuárias de contraceptivos progestogênicos (BENDER et al., 2013).

Quanto ao metabolismo lipídico, o SIU-LNG não parece ter impacto significativo nos grupos estudados (KAYIKCIOGLU et al., 2006; NG, LIANG; SINGH, 2009). Um estudo que comparou análogo de GnRH e SIU-LNG em mulheres com endometriose observou impacto positivo no perfil lipídico das usuárias de SIU-LNG (FERREIRA et al., 2010). Em outro, na Noruega, com mulheres entre 40 e 42 anos, o HDL aumentou nas usuárias de SIU-LNG comparado com as não usuárias de hormônios (GRAFF-IVERSEN; TONSTAD, 2002). Por outro lado, não houve alteração nos níveis séricos de colesterol total, triglicérides (TG), LDL, AST, ALT após um ano da inserção do SIU-LNG em mulheres na pré-menopausa (KAYIKCIOGLU et al., 2006), observando-se diminuição no HDL e colesterol total; mas verificou-se relação similar de colesterol total/HDL numa coorte de mulheres de 31 anos, comparando SIU-LNG com usuárias de método não hormonal (MORIN-PAPUNEN et al., 2008).

Uma das vantagens do SIU-LNG sobre o DIU não medicado é que ele promove diminuição do sangramento menstrual, com repercussões positivas sobre os parâmetros sanguíneos, o que pode ser também uma vantagem adicional para as obesas, frequentemente acometidas por sangramento menstrual excessivo. O SIU-LNG aumentou os níveis de Hb quando comparado ao COC de baixa dose para tratamento de menorragia idiopática

(SHAABAN et al., 2011), quando comparado ao acetato de medroxiprogesterona oral após seis meses (KAUNITZ et al., 2012) e também ao DIU de cobre Tu380A, em mulheres com e sem adenomiose após um ano (KELEKCI S; KELEKCI KH; YILMAZ, 2012). Uma revisão sistemática também evidenciou aumento significativo nos níveis de Hb, após um ano, em usuárias de SIU-LNG comparado ao DIU de cobre (LOWE; PRATA, 2013). A redução significativa no volume ovariano, encontrada nas pacientes usuárias de SIU-LNG, é um fator benéfico, provavelmente causado pela ação progesterônica local. No entanto, apesar da redução do volume ovariano, não houve redução dos níveis de testosterona, fato esperado, pois o SIU-LNG não produz anovulação na maioria das mulheres (BROWN, 2010).

Apesar deste estudo não ter avaliado a aceitabilidade ao SIU-LNG, observou-se uma maior perda de pacientes no grupo não hormonal (24%), que foi desbalanceada, o que sugere que o método contraceptivo com SIU-LNG tenha maior taxa de continuidade pelos efeitos não contraceptivos, com redução de volume menstrual. Estes dados são corroborados por outro estudo que mostrou que o SIU-LNG tem as maiores taxas de continuidade dentre os contraceptivos disponíveis em 24 meses de observação (O'NEIL-CALLAHAN et al., 2013).

A prevalência de DHGNA varia de 14 a 40% na população geral e de 50 a 90% em mulheres obesas (ANGULO, 2007), e a infiltração de gordura no fígado pode promover aumento do risco de falência hepática em aproximadamente 20 a 30% dessas mulheres (MARCHESINI et al., 2003). Por isso, avaliou-se o possível impacto da contracepção medicada em mulheres obesas sobre a presença dessa entidade, mostrando que não foi diferente em relação ao grupo controle, caracterizando mais uma evidência de segurança.

Como limitações deste estudo, a exclusão de morbididades concomitantes limita o poder de generalização dos resultados obtidos, mas por outro lado, os resultados sobre a influência da obesidade sobre estes marcadores ficaram mais fieis, uma vez que o objetivo do estudo foi avaliar marcadores metabólicos e de risco cardiovascular precoce; a avaliação da rigidez arterial realizada

estimando apenas o índice de rigidez da carótida pela ultrassonografia. A onda de velocidade de pulso carótida-femoral (PWV) geralmente é aceita como mais simples, não invasiva, robusta e considerada padrão ouro para a medida da rigidez arterial (LAURENT et al., 2006). O instrumento utilizado para avaliar a insulina não tem acurácia tão boa quanto o *clamping* euglicêmico, considerado padrão ouro, mas inviável em pesquisas com grande amostragem, devido ao seu elevado custo, além de ser invasivo. O diagnóstico definitivo para avaliar a DHGNA é a biopsia hepática, mas neste estudo foi utilizada a ultrassonografia, condizente com outros estudos, devido ao baixo custo, além de não ser invasiva. Não foi feita intenção de tratar, pois como a perda de pacientes aos 12 meses foi de 24%, optou-se pela exclusão das que não completaram os 12 meses de seguimento.

Por outro lado, o principal ponto forte do estudo foi o seguimento de mulheres obesas sem comorbidades pelo período de um ano. Com a exclusão de morbididades prevalentes em obesas antes da intervenção, avaliou-se com propriedade um grupo específico de mulheres obesas que tem maior propensão a serem submetidas à contracepção hormonal, além de vários marcadores de risco metabólico e DCV terem sido avaliados ao mesmo tempo, pelo período de um ano, embora o ideal seja o seguimento por períodos ainda maiores de tempo.

6. CONCLUSÃO

Desta forma, conclui-se que o SIU-LNG não apresentou efeito metabólico desfavorável comparado a métodos não hormonais após um ano, em mulheres obesas grau I e II, sem outras comorbidades.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

¹De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

ANGULO, P. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. **Nutr Rev**, Baltimore, v. 65, n. 6 Pt 2, p. S57-63, Jun. 2007.

BEASLEY, A. et al. The effect of obesity and low-dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism. **Contraception**, New York, v. 85, n. 5, p. 446-52, May 2012.

BENDER, N. M. et al. Effects of progestin-only long-acting contraception on metabolic markers in obese women. **Contraception**, New York, v. 88, n. 3, p. 418-25, Jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico**/Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica de Saúde da Mulher. 4ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002, 150p.

BROWN, A. Long-term contraceptives. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, Amsterdam, v. 24, n. 5, p. 617-31, Oct. 2010.

CASTELLON, X.; BOGDANOVA, V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. **Clin Interv Aging**, Auckland, v. 8, p. 573-80, 2013.

CELERMAJER, D. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, London, v. 340, n. 8828, p. 1111-5, Nov. 1992.

COCHRANE, R. A.; GEBBIE, A. E.; LOUDON, J. C. Contraception in obese older women. **Maturitas**, Amsterdam, v. 71, n. 3, p. 240-7, Mar. 2012.

CORRETTI, M. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 39, n. 2, p. 257-65, Jan. 2002.

CRAIEM, D. et al. New assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction. **Am J Ther**, Philadelphia, v. 15, n. 4, p. 340-4, 2008.

DAL'AVA, N. et al. Body weight and composition in users of levonorgestrel-releasing intrauterine system. **Contraception**, New York, v. 86, n. 4, p. 350-3, Oct. 2012.

De MICHELE, M. et al. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. **Stroke**, Baltimore, v. 33, n. 12, p. 2923-8, Dec. 2002.

ESPOSITO, K. et al. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. **J Clin Endocrinol Metab**, Chevy Chase, v. 91, n. 9, p. 3676-9, Sep. 2006.

FACULTY OF SEXUAL & REPRODUCTIVE HEALTHCARE (FSRH). The UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use - London: FSRH, 2009. 148p.

FAULX, M.; WRIGHT, A.; HOIT, B. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. **Am Heart J**, St. Louis, v. 145, n. 6, p. 943-51, Jun. 2003.

FERREIRA, R. A. et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue. **Contraception**, New York, v. 81, n. 2, p. 117-22, Feb. 2010.

FRIEDEWALD, W.; LEVY, R.; FREDRICKSON, D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, Baltimore, v. 18, n. 6, p. 499-502, Jun. 1972.

GINSBERG, H. N.; MAcCALLUM, P. R. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. **J Cardiometa Syndr**, Darien, v. 4, n. 2, p. 113-9, 2009.

GRAFF-IVERSEN, S.; TONSTAD, S. Use of progestogen-only contraceptives/medications and lipid parameters in women age 40 to 42 years: results of a population-based cross-sectional Norwegian Survey. **Contraception**, New York, v. 66, n. 1, p. 7-13, Jul. 2002.

HOLT, V. L.; CUSHING-HAUGEN, K. L.; DALING, J. R. Body weight and risk of oral contraceptive failure. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 99, n. 5 Pt 1, p. 820-7, May 2002.

KAROLI, R. et al. Study of early atherosclerotic markers in women with polycystic ovary syndrome. **Indian J Endocrinol Metab**, Mumbai, v. 16, n. 6, p. 1004-8, Nov. 2012.

KAUNITZ, A. M. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding improves hemoglobin and ferritin levels. **Contraception**, New York, v. 86, n. 5, p. 452-7, Nov. 2012.

KAWASAKI, T. et al. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. **Cardiovasc Res**, London, v. 21, n. 9, p. 678-87, Sep. 1987.

KAYIKCIOGLU, F. et al. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study. **Contraception**, New York, v. 73, n. 5, p. 528-31, May 2006.

KELEKCI, S.; KELEKCI, K. H.; YILMAZ, B. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis. **Contraception**, New York, v. 86, n. 5, p. 458-63, Nov. 2012.

KRAVARITI, M. et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, Chevy Chase, v. 90, n. 9, p. 5088-95, Sep. 2005.

LAURENT, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **Eur Heart J**, Oxford, v. 27, n. 21, p. 2588-605, Nov. 2006.

LEVI, M. et al. Disseminated intravascular coagulation. **Thromb Haemost**, Stuttgart, v. 82, n. 2, p. 695-705, Aug. 1999.

LIDEGAARD, Ø.; LØKKEGAARD, E.; JENSEN, A.; SKOVLUND, C. W.; KEIDING, N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. **N Engl J Med**, Boston. 366(24):2257-66, Jun. 2012.

LOPEZ, L. M. et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. **Cochrane Database Syst Rev**, Oxford, v. 4, p. CD008452, 2013.

LORENZ, M. W. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, Hagerstown, v. 115, n. 4, p. 459-67, Jan. 2007.

LOWE, R. F.; PRATA, N. Hemoglobin and serum ferritin levels in women using copper-releasing or levonorgestrel-releasing intrauterine devices: a systematic review. **Contraception**, New York, v. 87, n. 4, p. 486-96, Apr. 2013.

LUUKKAINEN, T.; TOIVONEN, J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. **Contraception**, New York, v. 52, n. 5, p. 269-76, Nov. 1995.

MA, X. et al. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. **Radiographics**, Easton, Pa, v. 29, n. 5, p. 1253-77, 2009 Sep-Oct. 2009.

MACKENZIE, I.; WILKINSON, I.; COCKCROFT, J. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. **QJM**, Oxford, v. 95, n. 2, p. 67-74, Feb. 2002.

MANTHA, S. et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. **BMJ**, London, v. 345, p. e4944, 2012.

MARCHESINI, G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. **Hepatology**, Baltimore, v. 37, n. 4, p. 917-23, Apr. 2003.

MARTINS, W. P. et al. Brachial artery pulsatility index change 1 minute after 5-minute forearm compression: comparison with flow-mediated dilatation. **J Ultrasound Med**, Rockville, v. 27, n. 5, p. 693-9, May 2008.

McNICHOLAS, C. et al. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. **Obstet Gynecol**, New York. 121(3):585-92, Mar. 2013

MEIRIK, O. et al. A multicenter randomized clinical trial of one-rod etonogestrel and two-rod levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper-IUD controls: methodology and insertion data. **Contraception**, New York, v. 87, n. 1, p. 113-20, Jan. 2013.

MORIN-PAPUNEN, L. et al. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-releasing intrauterine device in a general population. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 199, n. 5, p. 529.e1-529.e10, Nov. 2008.

NG, Y. W.; LIANG, S.; SINGH, K. Effects of Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) and Ortho Gynae T380 intrauterine copper device on lipid metabolism--a randomized comparative study. **Contraception**, New York, v. 79, n. 1, p. 24-8, Jan. 2009.

NIGHTINGALE, A. L. et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. **Eur J Contracept Reprod Health Care**, Carnforth, v. 5, n. 4, p. 265-74, Dec. 2000.

OFLAZ, H. et al. Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. **Diabetes Nutr Metab**, Milano, v. 16, n. 3, p. 176-81, Jun. 2003.

O'NEIL-CALLAHAN, M. et al. Twenty-four-month continuation of reversible contraception. **Obstet Gynecol**, New York. 122(5):1083-91, Nov. 2013.

PEDRO, A. O. et al. Age at natural menopause among Brazilian women: results from a population-based survey. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 17-25, Jan-Feb. 2003.

RAITAKARI, O. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. **JAMA**, Chicago. 290(17):2277-83, 2003.

ROGOVSKAYA, S. et al. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 105, n. 4, p. 811-5, Apr. 2005.

SADER, M.A. et al. Oestradiol improves arterial endothelial function in healthy men receiving testosterone. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 54, n. 2, p. 175-81, Feb. 2001.

SAVERYMUTTU, S. H.; JOSEPH, A. E.; MAXWELL, J. D. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. **Br Med J** (Clin Res Ed), London, v. 292, n. 6512, p. 13-5, Jan. 1986.

SCHROEDER, S. et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. **Am Heart J**, St. Louis, v. 138, n. 4 Pt 1, p. 731-9, Oct. 1999.

SELIM, M. F.; HUSSEIN, A. F. Endothelial function in women using levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). **Contraception**, New York, v. 87, n. 4, p. 396-403, Apr. 2013.

SHAABAN, M. M. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. **Contraception**, New York, v. 83, n. 1, p. 48-54, Jan. 2011.

TANIS, B. C. et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**, Boston, v. 345, n. 25, p. 1787-93, Dec. 2001.

TARGHER, G.; ARCARO, G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. **Atherosclerosis**, Limerick, v. 191, n. 2, p. 235-40, Apr. 2007.

TEWARI, R.; KAY, V. J. Compliance and user satisfaction with the intra-uterine contraceptive device in Family Planning Service: the results of a survey in Fife, Scotland, August 2004. **Eur J Contracept Reprod Health Care**, Carnforth, v. 11, n. 1, p. 28-37, Mar. 2006.

THONNEAU, P. F.; ALMONT, T.; ALMONT, T. E. Contraceptive efficacy of intrauterine devices. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 198, n. 3, p. 248-53, Mar. 2008.

TRUSSELL, J.; GUTHRIE, K. A.; SCHWARZ, E. B. Much ado about little: obesity, combined hormonal contraceptive use and venous thrombosis. **Contraception**, New York, v. 77, n. 3, p. 143-6, Mar. 2008.

TRUSSELL, J. Contraceptive failure in the United States. **Contraception**, New York, 83(5):397-404, May 2011.

TSIVGOULIS, G. et al. Common carotid arterial stiffness and the risk of ischaemic stroke. **Eur J Neurol**, Oxford, v. 13, n. 5, p. 475-81, May 2006.

VERCELLINI, P. et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. **Fertil Steril**, New York, v. 72, n. 3, p. 505-8, Sep. 1999.

XU, X. et al. Revival of the intrauterine device: increased insertions among US women with employer-sponsored insurance, 2002-2008. **Contraception**, New York, v. 85, n. 2, p. 155-9, Feb. 2012.

WINNER, B. et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. **N Engl J Med**, Boston, 366(21):1998-2007, May 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Technical report series 894: Obesity: Preventing managing the global epidemic**. Geneva: WHO, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Medical eligibility criteria for contraceptive use**. 4th. ed. Geneva, 2009.

ZEBEKAKIS, P. et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. **J Hypertens**, London, v. 23, n. 10, p. 1839-46, 2005.

8. APÊNDICE

FOLDER PARA DIVULGAÇÃO DA PESQUISA

Mulheres interessadas em participar de um projeto de pesquisa que fará um “check-up” para doença cardiovascular e fornecerá DIU de cobre e DIU Mirena, favor entrar em contato com Hospital das Clínicas, tel.: 3602-2330 ou 3602-2701.

Critérios para participar: mulheres entre 18 e 40 anos; acima do peso (obesas); não fumantes; não usuárias de anticoncepcional oral ou injetável; não ter hipertensão, diabetes, doenças da tireóide.

9. ANEXOS

ANEXO A

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 08 de julho de 2009.

Ofício Nº.2191/2009.
CEP/MGV

PROCESSO HCRP Nº. 808/2009

Prezados Pesquisadores,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 290ª Reunião Ordinária, realizada em 06/07/2009, analisou e aprovou a divulgação através da imprensa (rádio, jornais, revistas e televisão) da pesquisa: "EFEITO DO SISTEMA INTRA-UTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL SOBRE O SISTEMA HEMOSTÁTICO E FUNÇÃO ARTERIAL DE MULHERES OBESAS". **O CEP aprovou a continuidade da pesquisa.**

Atenciosamente,

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PROF. DR. RUI ALBERTO FERRIANI
LUCIMARA FACIO NOBRE ZUEFF
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Efeito do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre o sistema hemostático e função arterial de mulheres obesas.

Pesquisadores Responsáveis:

Dr. Rui Alberto Ferriani - CRM /SP 37642

Telefone de contato: 3602-2815 / 3602-2816

Pesquisadores participantes:

Dra. Lucimara Facio Nobre Zueff - CRM/SP 105835

Dr. Wellington de Paula Martins - CRM/SP 104946

Dra. Carolina Sales Vieira - CRM/SP 99967

Telefone de contato: 3963-2791

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizada de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo ou pelo telefone (16) 3602-2228.

1) Objetivos do projeto:

A trombose venosa é uma doença em que um coágulo de sangue se forma na veia e obstrui a passagem de sangue para alguma parte do corpo. Quatro em cada 100 mil mulheres que não tomam pílula têm risco de ter trombose. As pílulas anticoncepcionais que contêm 2 hormônios (estrogênio e progesterona), aumentam esse risco em torno de 3 a 18 vezes, e a gravidez e o período pós-parto em cerca de 60 vezes. Os anticoncepcionais só de progesterona têm a vantagem de não alterar a coagulação do sangue, não aumentando o risco dessa doença.

Existe uma opção de evitar a gestação que é o DIU (sigla para dispositivo intrauterino), que é um material estéril, em forma de T, que fica dentro do útero impedindo a gravidez. Existem vários modelos de DIU, dentre eles o de cobre e um que solta diariamente hormônio (DIU liberador de levonorgestrel). Eles tornam mais difíceis a passagem do espermatozóide, impedindo a fertilização do óvulo. O DIU com hormônio age através do hormônio que ele libera, deixando o revestimento do útero mais fino, impedindo a chegada do espermatozóide no óvulo e em algumas vezes, impedindo a ovulação. O objetivo desse projeto é estudar o efeito do DIU que libera hormônio na coagulação do sangue, nas substâncias encontradas no sangue associadas com doença do coração e em exames como ultrassonografia do coração e dos vasos sanguíneos por doze meses de uso deste DIU. Algumas mulheres usarão esse DIU

liberador de levonorgestrel e outras usarão o DIU de cobre (sem hormônio), para compararmos os efeitos exclusivos do DIU com medicação, após um sorteio.

A confirmação de que esse DIU com hormônio não afeta o sistema de coagulação e não altera os vasos sanguíneos é importante para que ele se torne uma opção segura de anticoncepção para mulheres com obesidade ou com risco elevado de trombose.

2) Participação:

Sua participação no projeto consiste em ser submetida à retirada de 40 mL (cerca de três colheres de sopa) de sangue para exames no dia da inserção do DIU, seis e doze meses após a inserção do mesmo. Ocorrerá uma leve dor da agulha para coleta sanguínea que é habitualmente bem tolerada.

Além disso, faremos exames das artérias (vasos que levam o sangue do coração ao corpo) do braço e do pescoço com o aparelho de ultrassonografia para avaliar se há interferência ou não na saúde dos vasos sanguíneos. Além disso, você terá um exame ginecológico completo e seguimento durante todo o tempo da pesquisa e se optar por continuar usando o DIU, permanecerá sob atendimento clínico em nosso serviço.

3) Informações sobre a medicação:

O DIU que libera hormônio é um método anticoncepcional como o DIU de cobre. Trata-se de um dispositivo de 32 mm de comprimento, em forma de T, com um reservatório que contém 52 mg de um hormônio chamado levonorgestrel, que é um progestagênio, que em teoria não aumenta risco de trombose. Ele atua liberando uma pequena quantidade de hormônio diretamente na parede interna do útero, continuamente, por cinco anos. O DIU de cobre não tem o remédio e tem a mesma forma.

Este método não aumenta o risco de câncer de mama ou útero, assim como não altera a fertilidade, você poderá engravidar assim que retirar o DIU.

Benefícios:

- Não precisará lembrar-se de ingeri-lo diariamente
- Longa duração: tem duração de cinco anos
- Método seguro (0 a 0,2 a cada 100 mulheres poderão engravidar em 5 anos com o DIU liberador de hormônio. A pílula tem um índice de 6 a 8 gestações em 100 mulheres em um ano, e o preservativo de 14 em 100 mulheres em um ano.)
- Risco de gravidez ectópica (nas trompas) reduzida (cerca de 2 a cada 10.000 mulheres ao ano)
- O DIU com hormônio reduz dores menstruais e fluxo de sangramento. Algumas mulheres param de menstruar.
- O DIU de cobre não para a menstruação
- Não interfere nas relações sexuais
- Rapidamente reversível: basta retirá-lo caso deseje gravidez

Riscos:

- Perfuração da parede do útero (muito raro quando a inserção é feita corretamente, cerca de 1 caso/3000 inserções)
- Sangramentos irregulares
- Pode causar sensibilidade mamária, acne, dor abdominal, dor nas costas, cefaléia, depressão, náuseas, edema que são transitórios e costumam melhorar espontaneamente. Esses sintomas não são relacionados ao DIU de cobre

4) Custo da medicação:

Você não terá gastos, a medicação será fornecida pela pesquisadora e você terá uma ajuda de transporte para se locomover ao hospital em 3 retornos (início, 6 e 12 meses).

5) Formas de ressarcimento e indenização:

Não haverá recompensa financeira para as pacientes que participarem do estudo. Na eventualidade de que qualquer paciente venha a necessitar de qualquer tratamento e ou medicação relacionados à pesquisa, estes serão fornecidos gratuitamente, sob nossa responsabilidade. Quanto à indenização, esclarecemos que se trata de um projeto sem financiamento externo e que será desenvolvido com recursos próprios da instituição. Assim sendo, não há uma previsão de seguro para cobertura de indenização. Entretanto, em nenhum momento desconsidera-se o direito da paciente obter indenização por eventuais danos que julgar pertinente.

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Efeito do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre o sistema hemostático de mulheres obesas”, como sujeito. Fui devidamente informada em detalhes pelo(s) pesquisador (es) responsável (is) no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à indenização se houver danos decorrentes da pesquisa. Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram asseguradas, aqui listados: posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento; a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetida; a segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada a minha privacidade; o compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando; o compromisso de que serei devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade de participar desse estudo.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Se você concordar com a pesquisa assine abaixo:

Assinatura do voluntário

Assinatura do investigador/ testemunha