CASSIANA ROSA GALVÃO GIRIBELA

Avaliação hemodinâmica e da função endotelial em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Prof. Dr. Nilson Roberto de Melo

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Giribela, Cassiana Rosa Galvão
Avaliação hemodinâmica e da função endotelial em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona / Cassiana Rosa Galvão Giribela. -- São Paulo, 2011.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Nilson Roberto de Melo.

Descritores: 1.Drospirenona 2.Pressão arterial 3.Anticoncepcionais orais combinados 4.Endotélio/fisiologia

USP/FM/DBD-282/11

O único homem que está isento de erros

é aquele que não arrisca acertar.

Albert Einstein

À meus pais

Laerte Giribola e Maria Helena Giribola, meus orientadores; não da tese, mas da vida.

Sem eles, nem uma linha desta tese seria possível.

À minha irmã Aricia Giribela, companheira em todos os momentos da vida pessoal e profissional.

Sem seu apoio e paciência, esta tese não seria possível.

Ao meu irmão Flavio, para quem dedico esta tese, a fim de que seja para ele modelo de perseverança, esforço e dedicação à ciência e à medicina.

À minha avó Rosa Dinelli Galvão, que esteve presente em todos os momentos árduos da minha vida.

Ao Professor Dr Nilson Roberto de Melo: professor e orientador. Agradeço-o não apenas pela ajuda na realização da tese, mas por guiar meu caminho dentro da ginecologia. Modelo de integridade, honestidade, conhecimento, esforço e trabalho.

À Professora Dra Fernanda M. Consolim Colombo: pesquisadora brilhante, professora, orientadora, e amiga nas horas difíceis. Agradeço a todo o apoio, carinho e principalmente à sua presença constante em todas as etapas da pesquisa.

Ao Professor Dr Edmund C. Baracat pelo apoio e estímulo constantes.

À Rita Gengo e à Valéria Hong pela seriedade, dedicação, e rigor metodológico na realização dos exames de reatividade vascular. Agradeço-as também pelo constante apoio, carinho e amizade.

Ao Dr Marcelo Gil Niesenbaum pela amizade, confiança, e presença em todas as etapas do estudo.

À Grazia Maria Guerra pelo apoio, carinho, e pela participação e supervisão dos exames de avaliação das variáveis hemodinâmicas.

Ao Sr. Tercio Lemos de Moraes pela incansável dedicação e esforço em todas as etapas do protocolo, além do apoio, carinho e amizade.

À Sra. Vilma Baraldi pela revisão cuidadosa da língua portuguesa do texto da tese.

Ao Sr. Gustavo Henrique Pereira do Instituto de Matemática e Estatistica da USP pela realização da análise estatística e pela sua constante disponibilidade.

À Sra. Claudia A Vieira, secretária da pós-graduação da ginecologia, pela seriedade, competência e dedicação.

Às mulheres voluntárias do protocolo, que se dispuseram a perder horas preciosas do seu dia, para contribuir para a pesquisa, visando não a si próprias, mas à ciência e ao benefício de outras mulheres.

À CAPES pelo suporte financeiro.

À Deus por iluminar e guiar meu caminho.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver) Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Lista das abreviaturas
Lista das tabelas
Lista das figuras
Resumo
Summary
1 **INTRODUÇÃO**..... 1
2 **REVISÃO DA LITERATURA**
2.1 Impacto dos AHCO na pressão arterial em mulheres normotensas..... 5
2.2 Mecanismo de aumento dos níveis pressóricos em usuárias saudáveis de AHCO..... 6
2.3 O progestagênio drospirenona..... 8
2.4 O papel da disfunção endotelial no desenvolvimento da doença cardiovascular..... 9
2.5 Conceito de disfunção endotelial..... 10
2.6 A influência dos AHCO na função endotelial..... 11
3 **OBJETIVO**..... 17
4 **CASUÍSTICA E MÉTODOS**
4.1 Comitê de ética em pesquisa..... 18
4.2 Seleção da população..... 18
4.3 População estudada..... 20
4.4. Métodos de avaliação..... 22
4.4.1 Métodos de avaliação da pressão arterial e demais variáveis hemodinâmicas..... 22
4.4.2 Método para avaliação do endotélio arterial..... 25
4.5 Fluxograma do estudo..... 30
4.6 Estrutura para realização do protocolo e orçamento..... 31
4.7 Análise estatística
4.7.1 Amostragem..... 31
4.7.2 Análise inferencial..... 32
5 **RESULTADOS**
5.1 Características da população estudada..... 37
5.2 Resultado do seguimento dos parâmetros clínicos..... 38
5.3 Resultados da análise das variáveis hemodinâmicas..... 40
5.4 Resultados da avaliação da reatividade vascular endotélio--dependente e independente..... 42
6 **DISCUSSÃO**..... 48
7 **CONCLUSÕES**..... 58
8 **ANEXOS**..... 59
9 **REFERÊNCIAS** 76
Apêndice..... 88

AHCO	anticoncepcionais hormonais combinados orais
AMP-D	acetato de medroxiprogesterona de depósito
AVE	acidente vascular encefálico
bpm	batimentos por minuto
CA	circunferência abdominal
DC	débito cardíaco
DCV	doença cardiovascular
DIU	dispositivo intrauterino
DP	desvio padrão
DRSP	drospirenona
E2	estradiol
EE	etinilestradiol
eNOS	enzima óxido nítrico sintetase endotelial
EP	erro padrão
FC	frequência cardíaca
HAS	hipertensão arterial sistêmica
GSD	gestodeno
IM	infarto do miocárdio
IMC	índice de massa corpórea
IT	injetável trimestral
LNG	levonorgestrel
L-NMMA	N-monometil L-arginina
NO	óxido nítrico
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PAM	pressão arterial média
RPT	resistência periférica total
RR	risco relativo
SRAA	sistema renina-angiotensina–aldosterona
TEV	tromboembolismo venoso
TH	terapêutica hormonal
TVP	trombose venosa profunda
VMF	vasodilatação mediada por fluxo
VIE	vasodilatação independente do endotélio
WHO	World Health Organization
kg	quilogramas
L/m	Litros/minuto
m	metros
m^2	metro quadrado
mmHg	milímetros de mercúrio
NU	unidade numérica
UBD	ultrabaixa dose
µg	microgramas

Tabela 1 Média, erro padrão e valores p da comparação das variáveis dos parâmetros clínicos no momento basal..... 37
Tabela 2 Média, erro padrão e valores p para os modelos de regressão para as variáveis de parâmetros clínicos..... 39
Tabela 3 Valores p dos testes das variáveis de parâmetros clínicos com interação entre instante e grupo..... 40
Tabela 4 Média, erro padrão e valores p para os modelos de regressão para as variáveis hemodinâmicas..... 41
Tabela 5 Média, erro padrão e valores p para os modelos de regressão para as variáveis de função endotélio-dependente (VMF%)..... 43
Tabela 6 Média, erro padrão e valores p para os modelos de regressão para as variáveis de função endotélio-independente (VIE%)..... 44
Tabela 7 Valores p para os modelos de regressão para as variáveis de função endotélio-dependente (VMF%) e independente (VIE%) tendo peso e IMC como covariáveis..... 45

.

Figura 1 Monitorização dos parâmetros hemodinâmicos com o monitor Finometer®..... 24
Figura 2 Tela do Finometer®, durante um exame em tempo real 25
Figura 3 Posicionamento do manguito para realização da manobra de hiperemia reativa 27
Figura 4 Imagens do *software* que permite medir um segmento da artéria e calcular seu diâmetro médio..... 29

Giribela, CRG. *Avaliação hemodinâmica e da função endotelial em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona* [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 90 p

Importância. Anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCO) podem levar ao aumento do risco da doença cardiovascular, que pode estar associado a alterações na pressão arterial e na função endotelial. **Objetivos**. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do uso de AHCO contendo 20 μg de etinilestradiol (EE) e 3 mg de drospirenona (DRSP) por mulheres jovens normotensas sobre a função endotelial arterial, pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) e diástólica (PAD, mmHg), frequência cardíaca (FC, bpm), débito cardíaco (DC, L/min), e sobre a resistência periférica total (RPT, NU). **Métodos**. Setenta e uma mulheres jovens saudáveis com idade média de 29 ± 1 ano foram avaliadas. Quarenta e três foram analisadas antes da introdução do AHCO e ao final de 6 meses de uso (grupo-caso) e vinte e oito, não usuárias de nenhum método hormonal de contracepção, foram avaliadas quanto aos mesmos parâmetros no mesmo intervalo de tempo (grupo-controle). **Resultados**. Não se observaram mudanças significantes na função endotélio-dependente (VMF%) e independente (VIE%) e nas medidas de PAS, PAD, FC, DC e da RPT com o uso do AHCO ($p > 0,05$ para todas as variáveis). Não houve variações significantes nestes parâmetros no grupo-controle. **Conclusão:** O uso desta formulação de AHCO não causou alterações deletérias na reatividade vascular, e nas variáveis hemodinâmicas em mulheres jovens normotensas.

Descritores: Drospirenona; Pressão arterial; Anticoncepcionais orais combinados; Endotélio/ fisiologia

ABSTRACT

Giribela CRG. *Assessment of hemodynamic and endothelial function in normotensive young women using a combined hormonal oral contraceptive containing drospirenone* [thesis]. Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2011. 90 p

Background: Combined oral contraceptives (COCs) may lead to a rise in cardiovascular disease risk, possibly associated with changes in blood pressure and endothelial function. **Objective**: The objective was to evaluate the impact of COC containing 20 mcg of ethinyl estradiol (EE) and 3 mg of drospirenone (DRSP) on the arterial endothelial function, systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP), heart rate (HR), cardiac output (CO), and total peripheral resistance (TPR) of normotensive young women. **Methods:** Of the 71 women in the study, 43 were evaluated before the introduction of COC and after 6 months of its use (case group) and 28, COC nonusers, were assessed for the same parameters at the same time interval (control group). **Results:** No significant changes in endothelium-dependent and -independent functions or in measures of SBP, DBP, HR, CO, and TPR caused by COC use were observed in the case group ($P > 0.05$ for all variables) or in the control group. **Conclusion:** These data suggest COC with 20 mcg EE and 3 mg DRSP does not alter arterial endothelial function or hemodynamic parameters in normotensive young women.

Keywords: Drospirenone; Blood pressure; Combined oral contraceptives; Endothelium/ fisiology

1. INTRODUÇÃO

Os efeitos dos estrogênios e progestagênios sintéticos utilizados nos anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCO) sobre a doença cardiovascular (DCV) foram intensamente estudados desde o início do seu uso (Stadel, 1981; Burkman et al., 2001). As primeiras formulações denominadas de alta dose hormonal, utilizadas nas décadas de 1960 e 1970, foram associadas ao aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV), infarto agudo do miocárdio (IM) e acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico e isquêmico, além de aumento da incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Em decorrência desses eventos, e também com a finalidade de redução de efeitos colaterais, no começo da década de 1980 foram introduzidas novas formulações de AHCO com doses menores de etinilestradiol (EE) e novos progestagênios com menor ação androgênica (Mishell, Jr, 1992; Kemmeren et al., 2001).

Até o presente momento persiste a dúvida de quanto os AHCO de baixa dose, definidos como contendo dosagem menor ou igual a 35 μg de EE, influenciam o risco cardiovascular em mulheres saudáveis. Baillargeon et al. (2005), ao realizarem metanálise, sugeriram que mesmo contraceptivos de baixa dose de EE, contendo progestagênios de segunda e terceira gerações, aumentam significantemente a ocorrência de eventos cardíacos e vasculares arteriais, e este maior risco parece ser menor para as formulações combinadas de terceira geração, embora permaneça significante em relação ao AVE.

Em mulheres normotensas, mesmo com pílulas monofásicas que contenham até 30 μg de EE, o uso de AHCO pode levar a aumento discreto e detectável na pressão arterial (Weir, 1978; Crane e Harris, 1978; WHO, 1989a,b; Wilson et al., 1984; Weir, 1982; Bloch, 1979; Khaw e Peart, 1982; Chasan-Taber et al., 1996).

Um dos mecanismos propostos para a elevação da PA em mulheres normotensas associa-se ao estímulo do EE à síntese hepática de angiotensina que, por sua vez, pode causar aumento dos níveis plasmáticos de aldosterona por meio da ativação do sistema renina-angiotensina--aldosterona (SRAA) (Skinner et al., 1969; Sundsfjord e Aakvaag, 1970; Sundsfjord, 1971; Oelkers et al., 1974). O efeito principal da aldosterona é a reabsorção de água e sódio no rim, que em determinadas mulheres pode causar elevação da PA. Outro mecanismo relaciona-se ao componente progestacional do AHCO, seja derivado da 17-alfa-hidroxiprogesterona ou da 19-nortestosterona, que não possua atividade antimineralocorticóidea da progesterona natural, não antagonizando o efeito do EE (Oelkers, 1996; Oelkers, 2002).

Outro mecanismo importante para a etiopatogênese da hipertensão arterial e da aterosclerose é a alteração da função endotelial; até há alguns anos, poucos trabalhos tinham sido publicados sobre os efeitos dos anticoncepcionais orais em relação a esse aspecto (Buchner e Rump, 2003). Recentemente, estudo transversal comparou a função endotelial arterial entre usuárias de AHCO contendo 30 μg de EE e 150 μg de levonorgestrel (LNG), de injetável trimestral (IT) contendo acetato de medroxiprogesterona

na dose de 150 mg e, como grupo controle, usuárias de métodos não hormonais de contracepção. Os resultados obtidos mostraram menor vasodilatação mediada por fluxo (VMF) entre as usuárias de AHCO e IT, sugerindo que estes métodos contraceptivos poderiam promover disfunção endotelial (Lizarelli et al., 2009).

O progestagênio drospirenona, quimicamente relacionado à 17α-espironolactona, apresenta atividade antimineralocorticóidea potente no ser humano (Oelkers et al., 1991), com boa capacidade de supressão da ovulação na dose de 3 mg, sendo utilizado associado a 30 ou 20 μg de EE, com a finalidade anticonceptiva.

Estudos com a drospirenona não mostraram alterações deletérias nos níveis pressóricos, no SRAA em mulheres saudáveis (Oelkers et al., 1995; Oelkers et al., 2000). Em pacientes hipertensas na pós-menopausa, a terapêutica hormonal (TH) contendo 1 mg de estradiol e 2 mg de drospirenona mostrou redução dos níveis pressóricos (Preston et al., 2002; Preston et al., 2005; Schurmann et al., 2006; White et al., 2005; White et al., 2006; Sica, 2006).

Quanto à ação no endotélio, Simoncini et al. (2007) demonstraram que a DRSP age nas células endoteliais por meio de mecanismo combinado nos receptores progestagênicos e antimineralocorticoides. Neste estudo, a DRSP ocasionou rápida ativação e potencialização da expressão da enzima óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS).

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

muitas vezes utilizadas por longo período de tempo (Russell-Briefel et al., 1985). Há poucos estudos recentes com os contraceptivos de baixa dose avaliando especificamente seu efeito sobre a pressão arterial, a função endotelial e outras variáveis hemodinâmicas em mulheres jovens e saudáveis.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Impacto dos AHCO na pressão arterial em mulheres normotensas

Os AHCO podem induzir hipertensão em até 5% das usuárias de pílulas de altas doses que contenham 50 μg ou mais de EE associado a progestagênio sintético com características androgênica e/ou glicocorticóidea (Weir et al., 1974 ; Fisch e Frank, 1977; Meade et al., 1977; Wilson et al., 1984). A composição dos contraceptivos orais mudou desde a sua introdução. Os produtos atualmente comercializados contêm doses muito menores do componente estrogênico e progestacional em relação às primeiras formulações. Apesar disso, pequenos aumentos na pressão arterial foram relatados mesmo com pílulas monofásicas que contenham até 30 μg de EE (Wilson et al., 1984; Weir, 1982; Bloch, 1979).

Estudou-se, prospectivamente, a relação entre o uso de AHCO e o risco de hipertensão entre 68.297 participantes do Nurses' Health Study II, estudo prospectivo de coorte com enfermeiras cujas idades variaram de 25 a 42 anos e que foram acompanhadas por 4 anos (Chasan-Taber et al., 1996). Durante seguimento de 231.006 pessoas/ano, foram diagnosticados 1.567 casos de hipertensão. O risco relativo (RR) ajustado para a idade foi de 1,5 (95% IC=1,2 a 1,8) para usuárias atuais e de 1,1 (95% IC=0,9 a 1,2) para uso prévio de AHCO, quando comparadas com mulheres que nunca utilizaram esse método anticoncepcional. Após o ajuste para idade,

paridade, índice de massa corpórea, tabagismo, história familiar de hipertensão, atividade física, consumo de álcool e etnia, houve aumento significante no RR de desenvolvimento de hipertensão entre as usuárias atuais de AHCO (RR=1,8; 95% IC=1,5 a 2,3). Deve-se ressaltar que, dentro deste grupo, apenas 41,5 casos por 10.000 pessoas/ano desenvolveram hipertensão atribuível ao uso do contraceptivo. Observou-se que o risco diminuía rapidamente após a interrupção do AHCO e que o uso passado do método aparentemente causava apenas discreto aumento do risco (Chasan-Taber et al., 1996).

Não se identificou até o presente, qual o componente do AHCO é responsável pela elevação da PA, ou quais subgrupos de mulheres são mais suscetíveis a este fenômeno. Observou-se que mulheres com história de hipertensão na gestação, antecedentes familiares para a doença e as da raça negra podem responder ao estímulo hormonal do AHCO com aumento da PA superior a outros grupos de mulheres (Fisch e Frank, 1977; Royal College of General Practitioners, 1974; Khaw e Peart, 1982; Chasan-Taber et al., 1996).

2.2 Mecanismo de aumento dos níveis pressóricos em usuárias saudáveis de AHCO

Sabe-se que tanto os estrogênios endógenos quanto os exógenos podem estimular a síntese hepática de angiotensina que, por sua vez, causa

aumento dos níveis plasmáticos de aldosterona pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O efeito principal da aldosterona seria a reabsorção de água e sódio no rim que, em determinadas mulheres, pode causar discretas elevações da PA. Doses maiores de estrogênio, assim como determinados progestagênios com características androgênicas e/ou glicocorticóideas, podem induzir a maior retenção de sódio (Oelkers, 1996).

A maioria dos progestagênios dos AHCOs são derivados da 17-alfa-hidroxiprogesterona ou da 19-nortestosterona que não possuem a atividade antimineralocorticoide da progesterona natural, que induz à natriurese e à ativação compensatória do SRAA na fase lútea do ciclo menstrual e na gravidez (Landau et al., 1955; Skinner et al., 1969; Sundsfjord e Aakvaag, 1970; Sundsfjord, 1971; Oelkers et al., 1974).

Os derivados da 19-nortestosterona, como o acetato de noretisterona, podem ser agonistas parciais do receptor estrogênico, causando retenção de água e sódio (Oelkers et al., 1974, Oelkers, 1996). Os progestagênios de segunda e terceira gerações, como levonorgestrel (LNG), desogestrel (DSG) e norgestimato provavelmente não apresentem efeito retentor de sódio significante, porém são desprovidos de ação antimineralocorticóidea, sendo incapazes de contrabalançar o efeito de retenção de sódio do componente EE das preparações contraceptivas combinadas (WHO, 1989a,b; Wilson et al., 1984; Nichols et al., 1993; Narkiewicz et al., 1995). Por este motivo, não é surpreendente que mesmo as preparações de AHCOs de baixa dose

possam trazer aumento significante da pressão arterial, apesar deste efeito ser menor que o observado há 30 anos (Oelkers, 1996).

Como a ingestão diária de EE induz à retenção de água e sódio, o efeito final da formulação contraceptiva escolhida sobre a PA sofrerá grande influência do progestagênio associado.

2.3 O progestagênio drospirenona

A progesterona natural compete com a aldosterona no rim, causando efeito natriurético dose-dependente. Efeito similar na excreção de sódio renal é observada pela di-hidrogesterona, pela progesterona micronizada e pela DRSP (Sitruk-Ware, 2005; Oelkers, 2005; ESHRE Capri Workshop Group, 2006).

A DRSP é um progestagênio com antagonismo no receptor da aldosterona. Apresenta perfil farmacológico muito similar ao da progesterona; portanto, exibe propriedades antialdosterona e antiandrogênicas, mas sem atividade estrogênica e glicocorticóidea. Dentre os progestagênios, a DRSP apresenta a maior ação antimineralocorticóidea (Oelkers et al., 1991; Oelkers et al., 1995, Archer et al., 2005; ; Oelkers, 2005; Sitruk-Ware, 2005; White et al., 2005; Ylikorkala, 2005).

A administração da DRSP na dose de 2 mg associada a 1 mg de estradiol (E2 1 mg/DRSP 2 mg) é uma forma eficaz de TH para tratamento dos sintomas climatéricos e para prevenção da osteoporose. Em decorrência da atividade antialdosterona da DRSP, essa combinação também confere

efeito na pressão arterial em mulheres na pós-menopausa, visto que sua administração isoladamente, ou em associação com medicações anti--hipertensivas em ensaios clínicos com mulheres hipertensas, resultou na diminuição tanto da pressão sistólica quanto da diastólica; por este motivo é considerada boa opção para TH nessas mulheres (Archer et al., 2005; Preston et al., 2002, Preston et al., 2005 ; White et al., 2005; White et al., 2006).

A DRSP na dose de 3 mg apresenta efeito de supressão da ovulação e, por isso, encontra-se disponível para contracepção associada a 30 μg ou 20 μg de EE (Oelkers et al., 1991; Bachmann et al., 2004, Oelkers, 2005).

A combinação de EE com um progestagênio natriurético pode se constituir em contraceptivo oral com efeito mais balanceado sobre os níveis de sódio, a pressão arterial e com menos efeitos colaterais associados à retenção de líquido.

2.4 O papel da disfunção endotelial no desenvolvimento da doença cardiovascular

O endotélio é o regulador-chave da homeostase vascular e age como um transdutor ativo de sinais das alterações circulatórias que levam à modificação do fenótipo da parede do vaso (Vita e Keaney, 2002). Esta estrutura produz óxido nítrico (NO) a partir da ação da enzima eNOS sobre o substrato L-arginina. O NO se difunde para as células musculares lisas onde, por diversos mecanismos intracelulares, provoca diminuição do cálcio intracelular e o consequente relaxamento do vaso. Sob condições basais, o

NO é continuamente liberado pelas células endoteliais saudáveis, e o fluxo de sangue na superfície do vaso é o maior estímulo para sua produção, mantendo uma força que tangencia a superfície das células endoteliais -- *shear stress* ou força de cisalhamento --, que estimula o endotélio a produzir NO continuamente, promovendo a manutenção do relaxamento da musculatura lisa do vaso (Laurindo et al., 2003).

O endotélio saudável é antitrombótico e tem propriedades antiagregantes e antiadesivas sobre as plaquetas, características também relacionadas à presença do NO. Também, as células endoteliais sintetizam uma variedade de substâncias vasoativas, além do NO, tais como endotelina-1 e prostaciclina , que influenciam a resposta vasomotora (Cambria et al., 1994; Laurindo et al., 2003).

2.5 Conceito de disfunção endotelial

A disfunção endotelial representa uma alteração do fenótipo endotelial quiescente para outro, que envolva uma resposta de defesa do hospedeiro aos chamados fatores de risco, como, entre outros, a hipercolesterolemia e o diabetes. Esta mudança leva à ativação de mecanismos moleculares no endotélio, resultando em alteração da produção de óxido nítrico, na expressão de citocinas e de moléculas de adesão, que interagem com leucócitos e plaquetas, desencadeando mecanismos inflamatórios direcionados a determinados tecidos, principalmente a parede do vaso (Hansson, 2005). Outra mudança fundamental é a alteração de processo celular, mediado pelo NO, que causa maior produção de radicais livres,

como o superóxido, que inibe rapidamente a ação e a produção de NO, diminuindo sua biodisponibilidade, promovendo alterações no tônus do vaso (Laurindo, 2003; Rhee, 2006).

A disfunção endotelial pode ser definida como um estado de vasoespasmo, inflamação, proliferação vascular anormal, adesão e agregação de plaquetas e leucócitos, que predisporiam ao desenvolvimento da aterosclerose e da hipertensão arterial (Laurindo, 2003). A alteração da função do endotélio precederia o desenvolvimento das alterações ateroscleróticas morfológicas e poderia também contribuir para o desenvolvimento da lesão e das complicações clínicas finais, como IM, AVE e morte (Ross, 1993, Deanfield et al., 2007).

2.6 Influência dos AHCO na função endotelial

O estudo dos efeitos dos contraceptivos hormonais sobre a função endotelial arterial tem grande relevância, visto que sua disfunção está associada ao desenvolvimento de hipertensão, aterosclerose, trombose arterial e, por conseguinte, de eventos como AVE e IM (Buchner e Rump, 2003).

Há poucos trabalhos publicados sobre os efeitos dos anticoncepcionais orais na função endotelial. As técnicas empregadas foram as mais diversas, como dosagens sanguíneas de marcadores de atividade fibrinolítica do endotélio (Merki-Feld et al., 2002; Hoetzer et al., 2003), estudos com células endoteliais *in vitro* (Herkert et al., 2000, Simoncine et al., 2007), avaliação de reatividade vascular no território arterial com

pletismografia (John et al., 2000; Virdis et al., 2003) e ressonância magnética (Sorensen et al., 2002). Nos últimos anos, observou-se o relato dos primeiros estudos com avaliação da função endotelial da artéria braquial por Doppler, técnica considerada padrão ouro na atualidade (Torgrimson et al. 2007; Meendering et al., 2009; Lizarelli et al., 2009; Meendering et al., 2010). Em decorrência dos diferentes desenhos desses estudos e da variedade de técnicas utilizadas, os resultados dessas pesquisas não são comparáveis entre si.

Dentre tais publicações, destacam-se a de John et al. (2000) e a de Virdis et al. (2003), que foram os primeiros estudos a avaliarem a função endotelial em usuárias de AHCO no território da artéria braquial por pletismografia.

John et al. (2000), em estudo transversal, analisaram a função endotelial em oito mulheres usuárias de AHCO e em outras oito sem uso de método anticoncepcional hormonal. Encontraram-se respostas vasodilatadoras endotélio-dependente e independente similares nos dois grupos; contudo, quando se infundiu um inibidor da produção de óxido nítrico, a N-monometil L-arginina (L-NMMA), houve redução significante da vasodilatação nas usuárias de AHCO em comparação com o grupo-controle, indicando que a produção e a liberação de NO, por algum motivo, estavam elevadas nessas pacientes. Os autores sugerem que esse incremento na produção e liberação de óxido nítrico representaria um mecanismo compensatório para manter o tônus vascular e para contrabalançar os efeitos vasoconstritores induzidos pelos contraceptivos, que ainda não são

completamente compreendidos. Devem-se ressaltar as limitações no desenho dessa pesquisa por ser um estudo transversal, com número pequeno de mulheres e por não apresentar dados sobre a função endotelial das voluntárias antes do experimento. Além disso, as oito pacientes do grupo-caso utilizavam diferentes formulações de AHCO, com diferentes doses de estrogênio e tipos distintos de progestagênios.

Virdis et al. (2003), em estudo prospectivo, avaliaram, em 10 usuárias, o efeito de um AHCO de terceira geração contendo 30 µg de EE associados a 75 µg de GSD na função endotelial por pletismografia, comparadas com 10 mulheres que não fizeram uso de AHCO (grupo-controle). A função endotelial permaneceu inalterada ao final de 6 meses de uso do AHCO e a redução com a infusão de LMMNA foi semelhante em ambos os grupos, ou seja, aparentemente o contraceptivo não provocou maior liberação de óxido nítrico. Como foram encontradas mudanças desfavoráveis no perfil lipídico, os autores especularam sobre os efeitos adversos decorrentes do aumento nos níveis de lipídeos serem contrabalançados com um possível efeito vasodilatador do EE. Tal hipótese implicaria no efeito neutro do GSD; porém, dados sobre a influência dos progestagênios na função endotelial ainda são controversos.

Em alguns estudos, o efeito favorável do estrogênio sobre a função endotelial não foi alterado pelo progestagênio, embora outros investigadores tenham observado que este reduz ou neutraliza os efeitos do estrogênio no endotélio (Sorensen et al., 2002; Honisett et al., 2003). Pesquisa com o uso isolado de acetato de depo-medroxiprogesterona, na dose 150 mg a cada 3

meses, em mulheres jovens mostrou piora da vasodilatação endotélio-dependente durante a hiperemia reativa, utilizando ressonância magnética (Sorensen et al., 2002). Em contraste, em mulheres na pós-menopausa, portanto com deficiência estrogênica, nem a progesterona micronizada ou progestagênios sintéticos afetaram adversamente a reatividade vascular (Glusa et al., 1997; Honisett et al., 2003). Assim, o efeito dos esteroides sexuais sintéticos contidos nos AHCO sobre a função endotelial ainda permanece incerto.

Torgrimson et al. (2007) investigaram a função endotelial com o Doppler da artéria braquial em 15 mulheres jovens saudáveis, comparando duas doses de AHCO contendo EE/LNG em dois momentos, na terceira semana do anticoncepcional e no sétimo dia da fase placebo. Os AHCO utilizados continham 30 μg EE/ 150 mg LNG, denominados grupo de baixa dose (BD), composto de 7 mulheres, e outro contendo 20 μg de EE/ 100 μg de LNG, mencionado como de ultra-baixa dose (UBD), com 8 pacientes, não havendo grupo-controle de mulheres sem uso de métodos hormonais. A vasodilatação endotélio-dependente (VMF) foi menor durante a fase ativa no grupo UBD em relação à fase placebo (5,33 ± 1,77% *vs* 7,23 ± 2,60, p= 0,0647). Em contraste, não houve diferenças na resposta da VMF no grupo de usuárias de BD entre a fase ativa e a do placebo do ciclo do AHCO (p=0,647). Não houve também diferenças na vasodilatação endotélio-independente entre as diferentes fases em ambos os grupos. Neste trabalho, mediu-se a vasodilatação endotélio-dependente em duas mulheres que receberam 10 μg de EE isoladamente. A VMF foi maior quando comparada

com a fase placebo (10,88 ± 2,34 *vs* 6,97 ± 1,83) Os autores consideraram que estes resultados sugerem que o LNG pode antagonizar a ação do EE e, portanto, tanto a dose do EE quanto o tipo e a dose do progestagênio do AHCO devem ser considerados quando se avalia o risco vascular arterial em usuárias de AHCO.

Em 2009, Meendering et al., mesmos autores da pesquisa anterior, conduziram estudo de desenho semelhante, porém utilizando outro progestagênio, o desogestrel (DSG). Os objetivos primários do estudo foram avaliar a função endotelial durante a fase ativa e do placebo do AHCO em dois grupos de mulheres jovens contendo vinte e duas mulheres, cujas idades variaram entre 18 e 30 anos, que foram subdivididas em dois grupos de 11 pacientes, de acordo com a formulação contraceptiva utilizada. Um grupo usou AHCO de baixa dose contendo 30 μg de EE e 150 μg de DSG e, o outro, utilizou uma combinação contraceptiva de ultra baixa dose contendo 20 μg de EE associada a 150 μg de DSG. Diferentemente do estudo de Torgrimson et al. (2007), a dose do progestagênio foi a mesma, sendo a diferença entre os grupos a dose de EE. O objetivo dos autores foi observar como a relação EE/DSG dessas formulações poderia impactar na função endotelial de mulheres jovens. O segundo objetivo do estudo foi semelhante ao publicado pelos mesmos investigadores (Torgrimson et al., 2007), no qual avaliaram a função endotelial durante a administração de EE isoladamente, no grupo das usuárias de UBD, com o propósito de discernir os efeitos do EE e do DSG na função endotelial. Observaram que a vasodilatação endotélio-dependente foi maior na fase ativa no grupo do AHCO de baixa

dose e não houve diferença entre a fase ativa e a do placebo no grupo do AHCO de ultra baixa dose. Os autores concluíram que tal achado decorreria da relação EE/DSG usada nos AHCO, que seria menos androgênica do que o LNG, o que poderia determinar menor impacto na função vascular em mulheres jovens saudáveis. Além disso, a VMF foi maior na fase com EE isolado no grupo UBD, sugerindo que o DSG poderia antagonizar as propriedades vasodilatadoras do EE, resultado semelhante ao encontrado por Torgrimson et al., em 2007.

Até o presente, há poucos estudos prospectivos controlados com grande número de participantes avaliando os efeitos dos contraceptivos de baixa dose sobre a função endotelial em mulheres jovens saudáveis.

Por este motivo, motivamo-nos a realizar ensaio clínico prospectivo controlado que avalie a função endotelial, a pressão arterial e outras variáveis hemodinâmicas, tais como resistência total periférica, débito cardíaco e frequência cardíaca com uma formulação de AHCO contendo baixa dose de EE e um progestagênio com atividade antimineralocorticoide.

3. OBJETIVO

Avaliar o impacto, em mulheres jovens saudáveis, do uso de AHCO contendo 20 μg de EE e 3 mg de DRSP, comparado com usuárias de métodos não hormonais, sobre os seguintes parâmetros:

1- Função endotelial arterial

2- Pressão arterial

3- Frequência cardíaca

4- Débito cardíaco

5- Resistência periférica total

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Comitê de Ética em Pesquisa

Este estudo é parte do projeto intitulado "Avaliação da pressão arterial, perfil metabólico e índice de androgenicidade em mulheres jovens hipertensas em uso de diversos métodos anticoncepcionais" aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Cappesq-HC-FMUSP) protocolo Nº. 0647/07, em 2007 (Anexo 1). Em 2009, devido à inclusão de novos métodos de avaliação e confecção de novo termo de consentimento informado livre e esclarecido, a emenda do projeto foi submetida novamente à Cappesq, sendo estas modificações aprovadas em dezembro de 2009 (Anexos 2 , 3, 4).

4.2 Seleção da população

Recrutamento e triagem das voluntárias foram realizados no Setor de Planejamento Familiar da Divisão de Clínica Ginecológica do HC-FMUSP. Esta unidade foi criada especialmente para o atendimento das mulheres deste protocolo, com o objetivo de evitar vieses de seleção, visto que as outras unidades do referido setor recebem pacientes com fatores de risco ou com doença cardiovascular estabelecida. As mulheres atendidas na unidade

do protocolo representam aquelas da população geral que souberam do projeto por intermédio da divulgação pela assessoria de imprensa do HC, após aprovação da Cappesq.

A seleção das pacientes, assim como a realização das etapas do experimento, tiveram início em julho de 2009 e se encerraram em novembro de 2010.

No ambulatório, todas as voluntárias fizeram exames clínicos e ginecológicos de rastreamento para definir sua elegibilidade para a pesquisa. Realizaram-se anamnese, exame físico geral e ginecológico, registrando-se: idade, peso, altura, circunferência abdominal (CA), pressão arterial (PA) e antecedentes pessoais para doença cardiovascular. Em todas, foi efetuado rastreamento para câncer de colo do útero, por meio da coleta da colpocitologia oncológica. O exame físico foi complementado por exames laboratoriais para exclusão de doenças, como diabetes e hipercolesterolemia, e de gravidez.

Após a realização dos exames clínico e ginecológico foi definida a elegibilidade da mulher para o protocolo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

Os critérios de inclusão foram:

- Idade – 18 a 40 anos
- Uso de nenhum método anticoncepcional hormonal há pelo menos 6 meses

Adotaram-se os seguintes critérios de exclusão:

- Teste de gravidez positivo

- Mulheres classificadas nas categorias 3 e 4 dos Critérios Médicos de Elegibilidade da OMS para o uso de contraceptivos (Anexo 5) (WHO, 2009)
- Tabagismo
- Alterações no perfil lipídico:
    - Níveis de colesterol total acima de 240 mg/dL
    - Níveis de LDL acima de 160 mg/dL
    - Níveis de HDL abaixo de 40 mg/dL
    - Triglicerídeos acima de 150 mg/dL
- Glicemia de jejum acima de 100 mg/dL
- Obesidade (índice de massa corpórea acima de 30)

Avaliou-se um total de 139 voluntárias, sendo 41 excluídas na consulta de triagem por diversas razões, dentre as principais: tabagismo, obesidade ou alteração nos exames de rotina, como glicemia acima de 100 ou hipercolesterolemia. As 98 mulheres selecionadas foram informadas a respeito da natureza do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.3 População estudada

Vinte e três mulheres das 98 voluntárias selecionadas abandonaram o protocolo logo após a realização dos primeiros exames, por diversos motivos, entre os quais a distância do hospital e a falta de disponibilidade

para as consultas de acompanhamento ou os exames no Instituto do Coração (InCor). Setenta e cinco voluntárias permaneceram no estudo e realizaram todas as etapas de avaliação clínica e cardiovascular.

Após orientações adequadas e detalhadas sobre as vantagens e desvantagens, assim como os efeitos colaterais de cada método contraceptivo (AHCO ou métodos não hormonais, como DIU ou preservativo masculino), a escolha do método ficou a critério das voluntárias, as quais foram divididas em dois grupos:

I) Grupo-caso (n=45): mulheres normotensas que utilizaram o AHCO com 20 µg etinilestradiol e 3 mg drospirenona (YAZ®) num regime de 24 dias de pílulas ativas, com 4 dias de intervalo;

II) Grupo-controle (n=30): mulheres normotensas em uso de DIU de cobre ou preservativo masculino.

A randomização não foi empregada para a escolha do método anticoncepcional, pois tal decisão exige o consentimento e o interesse da voluntária em utilizar determinado tipo de anticoncepção hormonal ou não. Considerar-se-ia ato antiético obrigar o sujeito da pesquisa a aceitar qualquer intervenção sem seu consentimento. A opção contraceptiva, conforme consta do TCLE, foi voluntária e adotada pela mulher após ler e assiná-lo. Conforme descrito no item “resultados”, a não randomização não provocou vício de seleção em nenhum dos grupos de estudo, visto que todas as voluntárias incluídas foram selecionadas a partir dos mesmos critérios de inclusão e exclusão. A análise estatística comprovou que os dois

grupos apresentaram as mesmas características clínicas e laboratoriais no momento inicial do estudo.

4.4 Métodos de avaliação

A avaliação cardiovascular foi realizada no Laboratório de Investigação Clínica da Unidade de Hipertensão do InCor, por equipe multidisciplinar treinada e especializada em cada técnica, seguindo as padronização internacional de execução de cada método.

As técnicas de avaliação da pressão arterial, das variáveis hemodinâmicas e do endotélio arterial foram feitas sempre pelos mesmos observadores e, deve-se ressaltar, que estes desconheciam o grupo ao qual pertencia a paciente.

4.4.1 Métodos de avaliação da pressão arterial e demais variáveis hemodinâmicas

Aferição da PA de consultório. Foi feita com a técnica descrita na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010 (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – DBH VI 2010). Após a explicação sobre o procedimento da medida da PA, a mulher permanecia em repouso durante 5 minutos na posição sentada, com pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxada, em ambiente calmo. O braço esquerdo era posicionado na altura do coração (nível do ponto médio do esterno ou 4º espaço intercostal), livre de roupas, apoiado, com a palma da mão voltada

para cima e o cotovelo ligeiramente fletido. Certificou-se de que a voluntária não estava com a bexiga cheia, não praticou exercícios físicos há pelo menos 60 minutos, não ingeriu bebidas alcoólicas, café, alimentos ou fumou nos 30 minutos anteriores. Em nossa investigação, o item tabagismo foi critério de exclusão. A pressão arterial foi aferida com método auscultatório, utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio calibrado, sempre pelo mesmo examinador. Este método foi utilizado de rotina no dia do registro hemodinâmico no Laboratório de Investigação Clínica da Unidade de Hipertensão--InCor.

Registro da pressão arterial batimento a batimento e das variáveis hemodinâmicas. Os registros das variáveis hemodinâmicas, pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM), frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC) e resistência periférica total (RPT) foram efetuados de maneira contínua e não invasiva, batimento a batimento, com o monitor de pressão Finometer® (Finometer®, FMS, Finapres Medical System, Holland). O equipamento utiliza como princípio básico a técnica de fotopletismografia digital, gerando curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da artéria digital, colocando-se um manguito de pressão circundando a falange média da mão esquerda (Figuras 1, 2), conforme descrito por Penaz e desenvolvido por Wesseling (Wesseling et al., 1983, Wesseling, 1995; Finapres Medical System BV, 2003). O equipamento é provido de um programa (Software BeatScope®) capaz de gerar os dados de PAS, PAM, PAD, DC e RPT tendo como base valores derivados da curva da pressão arterial e informações sobre idade, sexo, peso e altura. Ainda

que esses valores sejam indiretos, existem informações na literatura sobre a validação do método com medidas diretas e invasivas, demonstrando boa acurácia e valores sobreponíveis à curva de pressão da artéria braquial (O'Brien et al., 1990; Bos et al., 1996; Imholz et al., 1998; AAMI, 1993; Finometer, 2003).

Figura 1. Monitorização dos parâmetros hemodinâmicos com o monitor Finometer® (Finometer, FMS, Finapres Medical System, Holland)

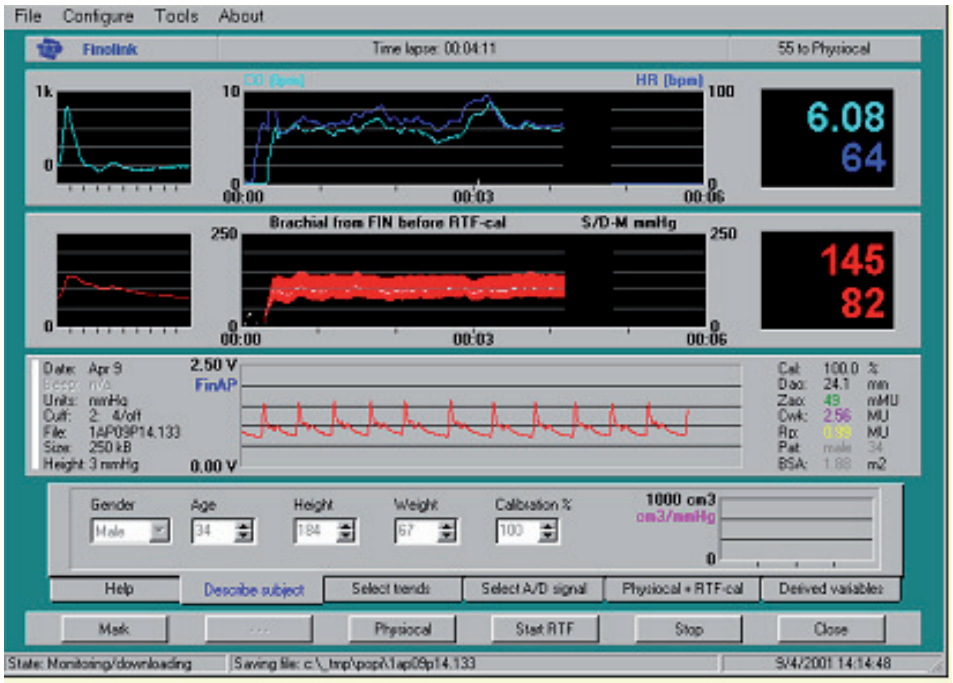

Figura 2. Tela do Finometer® durante um exame em tempo real, mostrando acima, à esquerda, os valores de DC, e FC e abaixo, à esquerda, a PAS e a PAD. No centro, em vermelho, observa-se a curva de pressão arterial após calibração.

4.4.2 Método para avaliação do endotélio arterial

Para avaliar a reatividade vascular, a técnica utilizada foi a ultrassonografia com Doppler da artéria braquial, de acordo com as diretrizes da International Brachial Artery Reactivity Task Force (Corretti et al., 2002).

A voluntária ficava em posição supina e, após 15 minutos de repouso, o exame era iniciado, sendo o ritmo cardíaco monitorado continuamente por meio de eletrocardiograma (ECG).

A reatividade vascular foi avaliada de forma não invasiva, utilizando-se aparelho de ultrassonografia de alta resolução (*Sequoia*

Echocardiography System, version 6.0, Acuson, Siemens, Ca, USA), no modo bidimensional, equipado com transdutor linear multifrequencial de 7 a 12 MHz e acoplado a um computador especificamente programado para gravar e analisar este tipo de dado. A artéria braquial esquerda foi acessada e medida em seção longitudinal, logo acima da prega do cotovelo. O centro do vaso foi identificado e o Doppler posicionado a 60º em relação a ele. A profundidade e o ganho foram otimizados para identificar o lúmen e a parede do vaso durante cada fase do exame.

Essa técnica avalia a variação do diâmetro arterial e do fluxo de sangue mediante estímulos físico e farmacológico. Neste estudo, usaram-se a manobra de hiperemia reativa (HR) como estímulo físico e a administração sublingual por aerossol de 0,45 mg de trinitrato (Nitragin Pumpspray®; Herzmittel, Actavis Deutschland), como estímulo farmacológico. As medidas do diâmetro e fluxo na artéria braquial foram registradas em condições basais, depois da indução de HR e após a administração do trinitrato.

4.4.2.1 Avaliação da vasodilatação endotélio-dependente

A manobra de HR promove vasodilatação dependente do endotélio. Um manguito foi posicionado no antebraço esquerdo da participante (Figura 3), e insuflado 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica; assim foi mantido durante 5 minutos. Este procedimento causa isquemia e consequente dilatação dos vasos de resistência a jusante por mecanismos autorregulatórios.

Em seguida, procedia-se à rápida desinsuflação do manguito, ocorrendo a desobstrução do fluxo arterial e causando um estado breve de fluxo alto na artéria braquial chamado de HR, para acomodar os vasos de resistência dilatados. Há aumento resultante do *shear stress* ou força de cisalhamento, percebido pelas células endoteliais. Em resposta, essas células ativam diversos mecanismos que resultam na liberação de NO, que age na musculatura lisa vascular, promovendo seu relaxamento e consequente dilatação arterial. Esta vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) é dependente do NO e da integridade funcional do endotélio.

Figura 3. Posicionamento do manguito para a manobra de hiperemia reativa

Após desinsuflar o manguito, o fluxo arterial foi monitorado durante 15 segundos e o diâmetro da artéria braquial, aos 60 segundos. Todas as imagens foram gravadas em fita VHS para posterior análise.

4.4.2.2 Avaliação da vasodilatação endotélio-independente

A administração de trinitrato promove vasodilatação independente do endotélio e foi realizada 15 minutos após a indução de HR. Depois da obtenção de novas medidas basais de fluxo e diâmetro arterial, administrava-se 0,45 mg de trinitrato (Nitragin Pumpspray®; Herzmittel, Actavis Deutschland), por via sublingual e, após 5 minutos, procedia-se ao registro da dilatação arterial e do fluxo. O nitrato é um “doador” de NO, que age sobre a musculatura lisa vascular, causando vasodilatação independente da integridade do endotélio. Essas medidas também foram registradas em fita VHS, para posterior análise. Ao término do procedimento, aferiu-se novamente a pressão arterial.

As velocidades dos fluxos em cada etapa do exame foram calculadas automaticamente pelo *software* do aparelho de ultrassonografia.

4.4.2.3 Análise do diâmetro arterial e cálculo da percentagem de vasodilatação

Para análise do diâmetro arterial, foram selecionadas quatro imagens de cada fase (basal pré-HR, 60 segundos após HR, basal pré-trinitrato, 5 minutos após trinitrato) coincidindo com a onda R do eletrocardiograma. O diâmetro da artéria braquial foi medido no corte longitudinal, com a visualização do lúmen-íntima da parede anterior até a parede posterior. Analisou-se a imagem entre a camada médio-adventícia da

parede anterior até a parede posterior, com um *software* que permite medir um segmento da artéria e calcular seu diâmetro médio (Figura 4). As imagens obtidas foram analisadas sempre pelo mesmo observador.

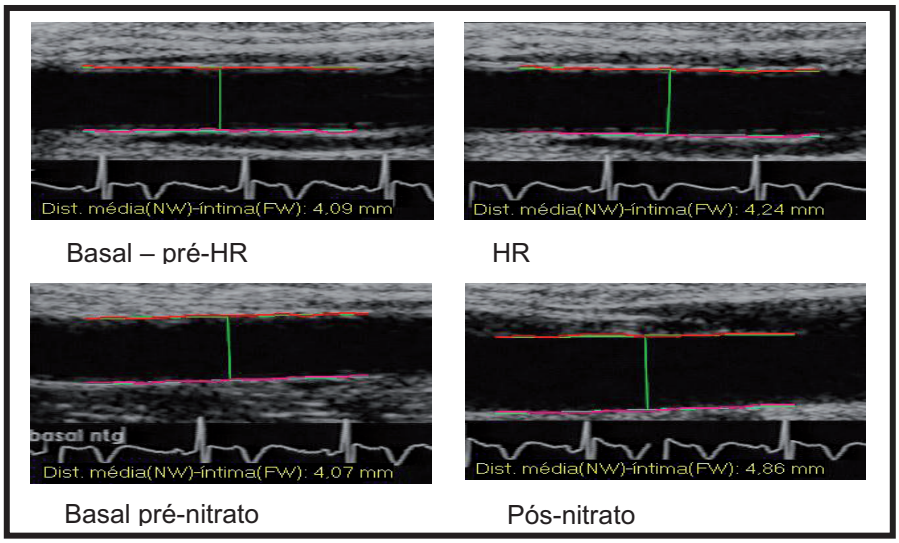

Figura 4. Imagens do *software* que permite medir um segmento da artéria e calcular seu diâmetro médio. Na parte superior da figura observa-se a dilatação da artéria braquial após manobra de HR e, na parte inferior, após administração do trinitrato por via sublingual

A VMF é expressa em percentagem de mudança do diâmetro da artéria após o estímulo físico, de acordo com a fórmula a seguir:

$$\% \text{ VMF} = \frac{(\text{Diâmetro após HR} - \text{Diâmetro basal HR})}{\text{Diâmetro basal HR}} \times 100$$

A percentagem de dilatação depois de administrado o trinitrato, denominada vasodilatação independente do endotélio (% VIE), foi calculada pela fórmula seguinte:

$$\% \text{ VIE} = \frac{(\text{Diâmetro pós-nitrato} - \text{Diâmetro pré-nitrato})}{\text{Diâmetro pré-nitrato}} \times 100$$

4.5. Fluxograma do estudo

Após avaliação clínica e realização dos exames laboratoriais, as pacientes eram encaminhadas ao InCor, para os exames de avaliação cardiovascular, que foram executados antes da introdução do método contraceptivo e ao final de 6 meses de uso. O grupo-controle foi analisado quanto aos mesmos parâmetros no mesmo intervalo de tempo.

A avaliação clínica foi mensal, no ambulatório de planejamento familiar, para acompanhamento de adaptação ao método contraceptivo, monitoração de efeitos colaterais e adversos, medidas antropométricas como IMC e circunferência abdominal, além da aferição da PA pelo método auscultatório padronizado (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – DBH VI 2010).

4.6 Estrutura para protocolo e orçamento

Os exames de função endotelial arterial por intermédio do Doppler da artéria braquial e a monitoração não invasiva da PA pelo do Finometer®, foram feitos no Laboratório de Investigação Clínica da Unidade de Hipertensão do InCor, que já possui estrutura e equipamentos necessários para a realização das técnicas descritas. O manuseio e a manutenção desses equipamentos são garantidos por verba de reserva técnica da Unidade de Hipertensão.

4.7 Análise Estatística

4.7.1 Amostragem

O tamanho mínimo da amostra em cada grupo foi determinado a partir de estudo piloto contendo 10 mulheres em cada grupo. Como as variáveis de interesse são medidas em cada paciente em dois instantes diferentes, há dependência entre as observações. Dessa forma, foi considerada, na determinação do tamanho da amostra, a correlação existente entre as medidas obtidas no instante basal e ao final de 6 meses do uso do método contraceptivo.

Como as variáveis da função endotelial são as que apresentam maior interesse para o estudo e são aquelas de maior variabilidade, utilizaram-se

essas variáveis para a determinação do tamanho da amostra. Pelos resultados da amostra piloto, considerou-se uma variância de 20% das variáveis da função endotelial e uma correlação de 0,2 entre as medidas no instante basal e ao fim de 6 meses do início do uso do método anticoncepcional. Levando-se em conta um erro tipo I de 0,05 e um poder de 0,8 para a detecção de uma diferença entre os dois grupos de 4 pontos percentuais na média das variáveis de função endotelial, o tamanho mínimo amostral em cada grupo foi de 25 mulheres. Como o tamanho da amostra final foi maior que 25 pacientes em cada grupo, a amostra obtida com um poder de 0,8 permitiu a detecção de uma diferença menor que 4 pontos percentuais. Os cálculos foram baseados na equação de Diggle et al. (2002)(Anexo 6).

4.7.2 Análise inferencial

Quatro pacientes foram excluídas da análise estatistica após avaliação dos dados da VMF, por resultados insatisfatórios no exame basal, tal como a presença de vasoconstrição depois da manobra de hiperemia reativa: duas do grupo-caso e duas do grupo-controle.

A amostra analisada passou a conter 43 mulheres no grupo-caso e 28 no grupo-controle. As mulheres de ambos os grupos foram avaliadas em relação às variáveis de interesse no momento inicial e ao final de 6 meses da utilização do método contraceptivo escolhido. As análises estatísticas deste trabalho foram feitas com os *softwares* R 2.9 e SAS 9.1.

A primeira avaliação da análise estatística testou se havia diferença entre as médias das variáveis de parâmetros clínicos nos dois grupos no instante basal. Para as variáveis em que a hipótese de normalidade não foi rejeitada, utilizou-se o teste t de Student (Bussab e Morettin, 2002). Para as variáveis em que a hipótese de normalidade e a de distribuição gama não foram rejeitadas, utilizou-se o teste razão de verossimilhanças a partir de um modelo linear generalizado com distribuição gama (McCullagh e Nelder, 1989). Para as demais variáveis, usou-se o teste de Mann-Whitney (Gibbons e Chakraborti, 2003). Para idade, altura, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal (CA) foi empregado o teste t de Student. Para o peso, o teste razão de verossimilhanças a partir de um modelo linear generalizado com distribuição gama. Para a pressão arterial sistólica e diastólica foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Em todos os testes deste trabalho, considerou-se um nível de significância de 5%.

A análise estatística subsequente avaliou de forma inferencial a média de cada uma das variáveis em função do instante e do grupo. Conforme já mencionado, há dependência entre as observações, já que as mesmas mulheres foram analisadas em dois diferentes instantes. Dessa forma, a análise inferencial foi realizada a partir de modelos apropriados para essas situações. Empregaram-se modelos de equações de estimação generalizadas (Hardin e Hilbe, 2003). A função de ligação “identidade” foi utilizada para todos os modelos ajustados. Em princípio, dadas as variáveis preditoras do modelo (instante, grupo e a interação entre elas), supôs-se que as variáveis tivessem distribuição normal. Para checar se essa suposição

era razoável, usaram-se gráficos de probabilidade meio-normal com envelopes simulados específicos para essa classe de modelos que foram desenvolvidos por Venezuela et al., (2007). Quando a suposição de normalidade não era razoável, empregou-se a distribuição gama, que também foi checada com os gráficos de Venezuela et. al., (2007). Quando o ajuste do modelo não foi considerado adequado nem com a distribuição normal nem com a distribuição gama, utilizaram-se testes de Mann-Whitney e testes de postos sinalizados de Wilcoxon para realizar os testes de interesse (Gibbons e Chakraborti, 2003).

Nas variáveis estudadas com os modelos de equações de estimação generalizadas, foi usado o teste escore para as hipóteses de interesse. As tabelas relacionadas com o seguimento das variáveis em estudo possuem três valores p.

Valor p da interação. Refere-se ao teste se a diferença entre as médias no instante após 6 meses do início do uso de método contraceptivo e no instante basal forem iguais nos dois grupos. Dessa forma, valores p superiores a 0,05 mostram não haver indícios de que a variação dos valores da variável em estudo após 6 meses do uso de método contraceptivo, em média, seja diferente nos dois grupos. Em outras palavras, valores p superiores a 0,05 sugerem que os grupos caso e controle se “comportam” de forma semelhante após 6 meses de uso de método contraceptivo. Quando o valor p da interação for maior que 0,05, são apresentados dois outros valores p: o valor p do instante e o do grupo.

Valor p do instante. Refere-se ao teste se, em média, o valor da variável em estudo variaram do instante basal para o instante após 6 meses do uso de método contraceptivo. Como os grupos se "comportam" de forma semelhante após 6 meses de uso de método contraceptivo, pode-se obter um único valor p da comparação entre o instante basal e após 6 meses do uso de método contraceptivo. Assim, esse valor p testa se em ambos os grupos o valor da variável em estudo, em média, cresce, decresce ou se mantém constante após 6 meses do uso de método contraceptivo. Valores p maiores que 0,05 sugerem não haver indícios de que o valor da variável em estudo, em média e para ambos os grupos cresça ou decresça após 6 meses do uso de método contraceptivo.

Valor p do grupo. Refere-se ao teste se, em média, o valor da variável em estudo variar entre o grupo-caso e o grupo-controle. Como os grupos se "comportam" de forma semelhante após 6 meses de uso de método contraceptivo, pode-se obter um único valor p da comparação entre os grupos. Assim, esse valor p testa se em ambos os instantes o valor da variável em estudo no grupo-caso, em média, é maior, igual ou menor que o valor da variável no grupo-controle. Valores p maiores que 0,05 sugerem não haver indícios de que o valor da variável, em média e em ambos os instantes, seja diferente nos dois grupos.

Para a variável vasodilatação independente do endotélio utilizaram-se modelos de equações de estimação generalizadas para variáveis com distribuição gama. Para as variáveis débito cardíaco e pressão arterial diastólica manual usaram-se testes de Mann-Whitney e testes de postos

sinalizados de Wilcoxon. Para todas as demais variáveis empregaram-se modelos de equações de estimação generalizadas para variáveis com distribuição normal.

Com o objetivo de estudar a associação entre as variáveis de parâmetros clínicos e a função endotelial foram desenvolvidos dois grupos de modelos de equações de estimação generalizadas. O primeiro grupo tinha como variável-resposta a vasodilatação mediada pelo fluxo e foram usados modelos de equações de estimação generalizadas para variáveis com distribuição normal. O segundo grupo tinha como variável-resposta a vasodilatação independente do endotélio e foram utilizados modelos de equações de estimação generalizadas para variáveis com distribuição gama.

5.1 Características da população estudada

A Tabela 1 apresenta os resultados dos parâmetros clínicos no momento basal. Não houve indícios de diferenças dessas variáveis entre os dois grupos de estudo ($p > 0,33$ em todos os casos). Dessa forma, apesar de não ter sido feita aleatorização, não se observaram evidências de que as mulheres que optaram pelo uso do AHCO tenham perfil diferente daquelas que optaram pelos métodos não hormonais, DIU ou preservativo masculino.

Tabela 1 – Média, erro padrão e valores p da comparação das variáveis dos parâmetros clínicos no momento basal

Variável	Grupo				Valor p
	Caso (n = 43)		Controle (n = 28)		
	Média	EP	Média	EP	
Idade (anos)	29,20	1,03	30,57	1,28	0,417
Altura (metros)	1,58	0,01	1,60	0,01	0,334
Peso (kg)	63,67	1,57	64,18	1,82	0,834
IMC(kg/m^2)	25,34	0,58	25,12	0,69	0,817
CA (cm)	83,94	1,51	85,29	1,61	0,567
PAS (mmHg)	111,14	1,36	113,57	1,94	0,344
PAD (mmHg)	71,12	1,05	71,64	1,34	0,712

Os valores são expressos em média e erro padrão (EP). Considerou-se um nível de significância de 5%.
CA = circunferência abdominal; IMC = índice de massa corpórea;
PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diástólica.

5.2 Resultado do seguimento dos parâmetros clínicos

A Tabela 2 apresenta os valores p dos testes estatísticos para as variáveis de parâmetros clínicos no momento basal e ao final de 6 meses.

Para o grupo-caso, não se observaram diferenças na média do peso e IMC entre os instantes basal e ao final de 6 meses de uso do AHCO estudado ($p > 0,919$ para as duas variáveis).

No grupo-controle, observando-se conjuntamente as Tabelas 2 e 3, verifica-se que a média do peso e do IMC é maior ao final de 6 meses de seguimento em relação ao instante basal ($p = 0,005$ para ambas as variáveis). Porém, nota-se que estas diferenças são pequenas do ponto de vista clínico. Em média, no grupo-controle houve aumento no peso de 750 gramas e incremento de 0,32 kg/m^2 no IMC.

Para ambos os instantes, basal e ao final de 6 meses, também não há indícios de que a média do peso e do IMC seja diferente nos grupos caso e controle ($p > 0,5$ em todas as comparações, Tabela 3).

Não há indícios de que a diferença entre a média da circunferência abdominal nos instantes basal e ao final de 6 meses de seguimento varie de acordo com o grupo ($p = 0,220$). Também não há indícios de que a média da circunferência abdominal varie entre os instantes ($p = 0,976$) e entre os grupos ($p = 0,408$).

No grupo das usuárias do AHCO não houve alterações estatisticamente significantes nos níveis de pressão arterial. O mesmo foi observado no grupo-controle. Esses resultados estão demonstrados na Tabela 2, onde se

observa não ter havido indícios de que a diferença entre a média da pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, nos instantes basal e ao final de 6 meses de seguimento, varie de acordo com o grupo (p da interação > 0,61). Também não há indícios de que a média dessas variáveis varie entre os instantes (p > 0,06) e entre os grupos (p > 0,37).

Tabela 2 – Média, erro padrão e valores p para os modelos de regressão para as variáveis de parâmetros clínicos

Variável	**Instante**	**Grupo**				**Valor p**		
		Caso (n=43)		Controle (n=28)		Inst.	Grupo	Inter.
		Média	EP	Média	EP			
Peso (kg)	Basal	63,67	1,57	64,18	1,82	---	---	0,038
	Após 6m	63,64	1,55	64,93	1,83			
IMC (kg/m2)	Basal	25,34	0,58	25,12	0,69	---	---	0,038
	Após 6m	25,34	0,58	25,44	0,72			
CA (cm)	Basal	83,94	1,51	85,29	1,61	0,976	0,408	0,220
	Após 6m	83,55	1,66	86,00	1,87			
PAS (mmHg)	Basal	111,14	1,36	113,57	1,94	0,063	0,377	0,668
	Após 6m	108,92	1,23	110,14	2,37			
PAD (mmHg)	Basal	71,12	1,05	71,64	1,34	0,898	0,937	0,615
	Após 6m	71,24	0,92	71,29	1,49			

Os valores são expressos em média e erro padrão (EP) .Considerou-se um nível de significância de 5%.
Grupo = valor p do grupo; inst= valor p do instante; inter = valor p da interação.
Após 6 m= ao final de 6 meses de seguimento
CA = circunferência abdominal; IMC = índice de massa corpórea;
PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diástólica.

Tabela 3 – Valores p dos testes das variáveis de parâmetros clínicos com interação entre instante e grupo

Variável	Comparação	Nível	Valor p
Peso	Instante	Caso	0,919
	Instante	Controle	0,005
	Grupo	Basal	0,830
	Grupo	Após 6 meses	0,587
Índice de massa corpórea (kg/m^2)	Instante	Caso	0,990
	Instante	Controle	0,005
	Grupo	Basal	0,809
	Grupo	Após 6 meses	0,912

5.3 Resultados da análise das variáveis hemodinâmicas

A Tabela 4 apresenta os valores p dos testes de interesse para as variáveis hemodinâmicas. Não há indícios de que a diferença entre a média das variáveis hemodinâmicas nos instantes basal e ao final de 6 meses de seguimento varie de acordo com o grupo ($p > 0,21$ para todas as variáveis). Em todas as variáveis hemodinâmicas, não houve indícios de que a média da variável em estudo varie entre os instantes ($p > 0,43$) e entre os grupos ($p > 0,27$). Dessa forma, não há indícios de que a média das variáveis hemodinâmicas sofra, em 6 meses, qualquer alteração em função do uso do AHCO.

Tabela 4 – Média, erro padrão e valores p para os modelos de regressão para as variáveis hemodinâmicas

Variável	Instante	Grupo				Valor p		
		Caso (n=43)		Controle (n=28)		Inst.	Grupo	Inter.
		Média	EP	Média	EP			
PAS (mmHg)	Basal	112,51	1,65	112,50	1,89	0,974	0,684	0,511
	Após 6m	111,79	1,57	113,62	2,33			
PAD (mmHg)	Basal	66,28	1,11	65,11	1,47	0,733	0,947	0,216
	Após 6m	65,01	0,94	66,36	1,41			
PAM (mmHg)	Basal	85,32	1,32	84,67	1,58	0,885	0,662	0,230
	Após 6m	84,15	1,12	86,25	1,66			
FC (bpm)	Basal	73,06	1,49	71,48	1,19	0,722	0,521	0,593
	Após 6m	73,03	1,28	72,48	1,51			
RPT (NU)	Basal	0,96	0,03	0,92	0,05	0,434	0,658	0,421
	Após 6m	0,92	0,03	0,93	0,03			
DC (L/min)	Basal	5,53	0,16	5,79	0,25	0,634	0,271	0,630
	Após 6m	5,63	0,16	5,73	0,20			

Os valores são expressos em média e erro padrão (EP). Considerou-se um nível de significância de 5%.
Grupo = valor p do grupo; inst= valor p do instante; inter = valor p da interação.
Após 6 m= ao final de 6 meses de seguimento
PAS = pressão arterial sistólica (mmHg)
PAD = pressão arterial diastólica (mmHg)
PAM = pressão arterial média (mmHg)
FC = frequência cardíaca (batimentos por minuto)
DC = débito cardíaco (litros/minuto)
RPT = resistência periférica total (NU, unidade numérica)

5.4 Resultados da avaliação da reatividade vascular endotélio-dependente e independente

Um total de quatro pacientes do grupo de usuárias de AHCO foi excluído do estudo, após a análise dos dados da VMF, por resultados insatisfatórios no exame basal, tal como a presença de vasoconstrição depois da manobra de hiperemia reativa.

As Tabelas 5 e 6 apresentam os valores p dos testes de interesse para as variáveis da função endotélio-dependente (%VMF) e endotélio-independente (%VIE). Não se observou que a diferença entre a média destes parâmetros variasse de acordo com o grupo nos instantes basal e ao final de 6 meses de seguimento ($p > 0,33$ para ambas as variáveis) e também não há indícios de que a média das variáveis em estudo variassem entre os instantes ($p > 0,87$) e entre os grupos ($p > 0,49$). Dessa forma, concluiu-se não haver indícios de que a média das variáveis da função endotelial sofra qualquer alteração em 6 meses em função da ingestão do AHCO no estudo.

Tabela 5 – Média, erro padrão e valores p para os modelos de regressão para as variáveis de função endotélio-dependente (VMF%)

Variável	Grupo							
	Instante	Caso (n=43)		Controle (n=28)		Valor p		
	Basal	N=43		N=28		Instante	Grupo	Interação
		MÉDIA	EP	MÉDIA	EP			
Diâmetro da artéria	Basal	3,25	0,05	3,34	0,07			
	Pós-HR	3,49	0,06	3,58	0,07			
	Fluxo	0,93	0,03	0,91	0,03			
	Após	**6**	**meses**					
Diâmetro da artéria	Basal	3,21	0,07	3,36	0,06			
	Pós-HR	3,43	0,07	3,61	0,07			
	Fluxo	0,81	0,03	0,82	0,03			
VMF (%)	**Basal**	7,17	0,68	7,45	1,14	**0,999**	**0,637**	**0,845**
VMF (%)	**Após 6 meses**	7,04	0,85	7,64	0,83			

Os valores são expressos em média e erro padrão (EP).Considerou-se um nível de significância de 5%.
VMF (%) = vasodilatação medida por fluxo.
Pós-HR= diâmetro arterial após a manobra de hiperemia reativa (HR)

Tabela 6 – Média, erro padrão e valores p para os modelos de regressão para as variáveis de função endotélio independente (VIE%)

Variável	GRUPO							
	Instante	Caso (n=43)		Controle (n=28)		Valor p		
	BASAL					Instante	Grupo	Interação
		MÉDIA	**EP**	**MÉDIA**	**EP**			
Diâmetro da artéria	Basal	3,22	0,05	3,29	0,07			
	Pós-TN	3,94	0,06	4,09	0,08			
	Fluxo	0,41	0,02	0,42	0,01			
	Após	**6**	**meses**					
Diâmetro da artéria	Basal	3,21	0,06	3,38	0,07			
	Pós-TN	3,97	0,06	4,17	0,08			
	Fluxo	0,41	0,01	0,4	0,02			
VIE (%)	**Basal**	22,7	0,99	24,55	1,19	**0,873**	**0,493**	**0,339**
VIE (%)	**Após 6 meses**	23,64	1,17	23,55	1,29			

Os valores são expressos em média e erro padrão (EP). Considerou-se um nível de significância de 5%.
VIE (%) = vasodilatação independente do endotélio.
Pós-TN: diâmetro arterial após administração do trinitrato.

Procedeu-se à análise de correlação entre as variações nos parâmetros clínicos e os resultados das variáveis de função endotelial.

Como concluímos anteriormente que há, em média, discreto ganho de peso e IMC no grupo-controle, mesmo que este ganho seja pequeno, é interessante considerar tais variáveis na análise da % VMF e da % VIE. O objetivo é investigar se o ganho médio de peso e IMC observados no grupo-controle podem ter afetado as conclusões obtidas sobre a % VMF e a % VIE. Para isso refizeram-se os modelos para essas variáveis, levando em conta primeiro o peso na análise e, em seguida, o IMC. A Tabela 7 mostra os resultados. Pode-se notar que todos os valores p pouco variam em relação aos apresentados nas Tabelas 5 e 6 e permanecem acima de 5%. Dessa forma, mesmo levando em consideração o peso e o IMC na análise, não há indícios de que a % VMF e a % VIE, em média, se alteram após 6 meses de tratamento, tanto para as usuárias da AHCO em estudo quanto para as pacientes do grupo-controle. Assim, o pequeno ganho médio de peso e IMC observado no grupo-controle não afetou as conclusões obtidas sobre a % VMF e a % VIE, nem no grupo de usuárias de AHCO e nem no grupo-controle.

Tabela 7 – Valores p para os modelos de regressão para as variáveis de função endotélio-dependente (VMF %) e independente (VIE %), tendo peso e IMC como covariáveis

Variável independente	Covariável	Valor p		
		Instante	Grupo	Interação
VMF (%)	Peso (kg)	0,989	0,649	0,826
	IMC (kg/m^2)	0,987	0,681	0,824
VIE (%)	Peso (kg)	0,949	0,565	0,409
	IMC (kg/m^2)	0,946	0,627	0,417

6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro trabalho que avaliou a influência do uso do AHCO contendo 20 μg de EE/3 mg de DRSP na pressão arterial por duas técnicas distintas, e em outras variáveis hemodinâmicas como RPT, DC e FC concomitantemente à análise da reatividade vascular. Não se observou em nosso estudo aumento da pressão arterial com o uso da formulação contraceptiva, tanto pela técnica auscultatória quanto pelo Finometer®. Além de manter os níveis pressóricos estáveis, o AHCO não causou alterações deletérias na FC, no DC ou na RPT.

Outras publicações encontraram resultados de redução discreta da pressão arterial em usuárias de contraceptivos combinados contendo DRSP, quando comparados com AHCO contendo LNG, que não possui efeito de ação antimineralocorticóidea (Oelkers et al., 1995; Suthipongse e Taneepanichskul, 2004).

Oelkers et al. (1995) avaliaram 80 mulheres, randomizadas em quatro grupos de usuárias de formulações contendo 3 mg de DRSP associadas à dose de 30 μg ou 20 μg ou 15 μg de EE e um grupo-controle composto de usuárias da combinação de 30 μg de EE/ LNG 150 μg. Os autores observaram redução da PAS ao final de 6 meses de 1 a 4 mmHg nos grupos das formulações contendo DRSP, quando comparada com elevação da PAS de 4 mmHg no grupo que usou LNG.

Suthipongse e Taneepanichskul, (2004), em estudo com 120 mulheres randomizadas para usar AHCO contendo EE 30 μg/ DRSP 3 mg

ou EE 30 μg/LNG 150 μg, observaram que o grupo que utilizou o contraceptivo contendo DRSP apresentou um decréscimo na média da PAS de 107,4 mmHg para 103,5 mmHg e, da PAD, de 66,8 mmHg para 62,9 mmHg ao final do estudo, enquanto o grupo que usou o contraceptivo contendo LNG manteve as médias de PAS e PAD estáveis (Suthipongse e Taneepanichskul, 2004). Deve-se ressaltar que a dose de EE era de 30 μg, diferentemente do nosso estudo.

Deve-se mencionar que houve diferenças nos métodos utilizados na avaliação da pressão arterial em relação ao nosso estudo, visto que na publicação de Oelkers et al. (1995), na avaliação da PA, utilizou-se aparelho automático de técnica oscilométrica (Speidel-Keller Meter®, Jungigen, Germany). No trabalho de Suthipongse e Taneepanichskul, (2004) empregou-se como parâmetro a medida manual da PA nas consultas de retorno ambulatoriais. Os resultados dos efeitos nos níveis de PA de uma intervenção medicamentosa dependerão da acurácia, reprodutibilidade e rigor do método utilizado, além do controle de fatores ambientais como horário e local da medida, posicionamento da paciente, controle da ingesta de cafeína e álcool, dentre outros fatores, os quais foram cuidadosamente considerados em nossa pesquisa.

Em nossa análise, concomitantemente com a avaliação da pressão arterial, procedeu-se ao seguimento de parâmetros antropométricos como peso, IMC e CA, visto que a modificação destes valores poderia influenciar os níveis de PA e da reatividade vascular. Não se observaram mudanças significantes no peso corpóreo, IMC e CA no grupo de usuárias de AHCO

contendo DRSP, demonstrando efeito neutro da formulação nestes parâmetros. Resultado interessante encontrado em nossa pesquisa, que corrobora com a hipótese de neutralidade da referida formulação contraceptiva no peso e no IMC, foi a de que no grupo-controle, que não utilizou nenhum método hormonal de anticoncepção, notou-se aumento clinicamente pequeno, mas estatisticamente significante do peso e do IMC. Este achado mostra que o ganho de peso, muitas vezes atribuído aos contraceptivos hormonais pelas mulheres, pode ocorrer independentemente deles.

No estudo de Oelkers et al. (1995) houve redução do peso corpóreo de 0,8 a 1,7 kg nos grupos que receberam DRSP, comparada com aumento de 0,7 kg no grupo de usuárias de EE/LNG, num período de seguimento de 6 meses. Suthipongse e Taneepanichskul (2004) também encontraram diferença estatisticamente significante na média do peso corpóreo entre os dois grupos ao final do estudo: enquanto houve aumento na média de peso no grupo EE/LNG (53,1 ± 6,8 para 54,1 ± 6,4), a média de peso no grupo EE/DRSP apresentou um decréscimo em relação aos valores basais (de 52,8 ± 7,3 para 50,7 ±7).

Nossa pesquisa é o primeiro ensaio clínico prospectivo controlado que avaliou a função endotelial, por técnica considerada padrão ouro, em um grande número de usuárias, de uma formulação de AHCO contendo baixa dose de EE associado à DRSP.

Em nosso estudo, verificou-se que o uso deste AHCO não levou a alterações deletérias na função do endotélio arterial, obtendo-se efeito

neutro. Um dos fatores mais importantes para tais resultados provavelmente sejam as características farmacológicas da DRSP que, por sua ação antimineralocorticóidea, contrabalança os efeitos do EE no SRAA, pois é um progestagênio análogo do diurético antimineralocorticoide espironolactona. Demonstrou-se que a DRSP inibe a atividade mineralocorticóidea aldosterona-induzida, principalmente por meio da sua ação nos receptores mineralocorticóideos (RM) (Fuhrmann et al., 1996).

Há grandes benefícios para o sistema cardiovascular resultantes da utilização de fármacos que trazem bloqueio da aldosterona (Pitt et al., 1999; Pitt et al., 2003; Ferrario, 2009; Martinez, 2010). Em modelos animais, este mecanismo resultou em diminuição significante na geração de radicais livres oxidase-dependentes na parede vascular e melhora da vasodilatação endotélio-dependente (Rajagopalan et al., 2002, Schäfer et al., 2003; Sartório et al., 2007). O bloqueio dos RM também melhora a função endotelial em decorrência do aumento da disponibilidade de óxido nítrico, inibe a conversão vascular de angiotensina I para II e retarda a resposta trombótica à lesão do endotélio (Farquharson e Struthers, 2000; Bauersachs et al., 2002).

Os AHCO são os métodos mais populares de anticoncepção. Apesar da mudança nas formulações desde a década de 1970, estudos ainda mostram associação entre seu uso e aumento do risco de desenvolvimento de doença vascular arterial (Baillargeon et al., 2005). O mecanismo permanece incerto. Como a disfunção endotelial é um dos principais mecanismos implicados na fisiopatologia da doença cardiovascular

(Davignon e Ganz, 2004), vários estudos foram publicados nos últimos 20 anos sobre a função do endotélio em diversas condições clínicas ou para avaliar o resultado de intervenções farmacológicas (Treasure et al., 1995; Mancini et al., 1996; Verhaar et al., 1999; Marchesi et al., 2000; Gokce et al., 2003). Na área da ginecologia, a maioria das pesquisas teve foco nos efeitos da terapêutica hormonal com estrogênio natural para tratamento do climatério (Lieberman et al., 1994, Vitale et al., 2001; Silvestri et al., 2005; Duvernoy et al., 2007). Na área da contracepção hormonal ainda há poucas publicações.

O estudo dos efeitos dos AHCO na função endotelial no território da artéria braquial é recente e a maioria das pesquisas ocorreu aproximadamente a partir de 2000, utilizando técnicas como a pletismografia arterial (John et al., 2000, Virdis et al., 2003). Nos últimos anos, observou-se a publicação dos primeiros estudos com a avaliação da função endotelial da artéria braquial por Doppler em usuárias de contraceptivos hormonais, técnica considerada padrão ouro na atualidade (Torgrimson et al., 2007; Meendering et al., 2009; Lizarelli et al., 2009, Meendering et al., 2010). Devido aos diferentes desenhos dos estudos, os resultados dessas pesquisas não são comparáveis com nossa investigação.

Torgrimson et al., 2007 e Meendering et al., 2009 avaliaram a função endotelial (FE) em mulheres jovens usuárias de formulações de baixa dose e ultrabaixa dose durante a fase hormonal e a fase placebo dos AHCO. No primeiro estudo, as formulações comparadas continham 30 μg de EE/ 150 mg de LNG e 100 μg de EE/100 μg de LNG e, no segundo trabalho, os dois

grupos de estudo utilizaram, respectivamente, contraceptivos contendo 30 µg de EE/150 µg de DSG e 20 µg de EE/ 150 µg de DSG. Nas duas pesquisas fez-se também uma avaliação da função do endotélio com o uso de EE isoladamente e a conclusão dos autores sugere que os progestagênios utilizados podem antagonizar as propriedades vasodilatadoras do EE. Apesar da relevância desses dois estudos e do cuidado técnico com o qual foram realizados, deve-se ressaltar que ambos se compunham de casuística pequena de mulheres e não apresentaram dados sobre a função endotelial destas antes de iniciarem o AHCO. Deve-se lembrar que a fase livre de hormônio do AHCO não é completamente isenta da ação hormonal da fase ativa por ação residual dos esteroides sexuais e, portanto, este desenho de estudo não equivale à avaliação basal sem método hormonal (Willis et al., 2006; Kuehl et al., 2008).

Lizarelli et al. (2009) realizaram estudo transversal, com 100 mulheres cujas idades variaram entre 18 e 30 anos, sendo que 50 delas não usavam método hormonal contraceptivo há pelo menos 12 meses. Os outros grupos eram compostos de 25 mulheres usuárias de AHCO contendo 30 µg de EE associado a 150 µg de LNG e 25 pacientes em uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito na dose 150 mg (AMP-D) com administração profunda intramuscular a cada 3 meses, com o objetivo de verificar se estes poderiam interferir na FE; essas mulheres utilizavam o método anticoncepcional há pelo menos 6 meses. Avaliou-se a VMF, sendo observada uma diferença significante entre a VMF no grupo das usuárias de AHCO e o grupo-controle (6,4 ± 2,2 % *vs*. 8,7 ± 3,4 % $p<0,01$) e entre as

usuárias de AMP-D 150 mg e o grupo-controle (6,2± 2,1% *vs* 8,7 ± 3,4% p<0,01). Os autores concluíram que a VMF foi menor entre as usuárias de AHCO e AMP-D, sugerindo que estes métodos contraceptivos podem promover disfunção endotelial. Deve-se ressaltar que não se avaliou a vasodilatação endotélio-independente (VIE) com estímulo farmacológico, podendo isso limitar esta conclusão.

O primeiro estudo que avaliou, pelo Doppler da artéria braquial, os efeitos da pílula combinada contendo EE e DRSP 3 mg no endotélio foi publicado em 2010, por Meendering et al. Diferentemente de nosso estudo, a formulação utilizada continha 30 μg de EE associados a 3 mg de DRSP administrados em regime de 21 dias de pílulas ativas e 7 dias de placebo a vinte mulheres que já usavam o contraceptivo há mais de 4 meses, e avaliadas em duas fases do anticoncepcional: ao final da terceira semana das pílulas com hormônio e ao final da semana das pílulas contendo placebo. A vasodilatação endotélio-dependente foi maior durante a fase ativa comparada com a fase placebo (10,97±0,68% *vs*. 6,86±0,48% p<0,01). Não houve diferença na dilatação endotélio-independente entre as diferentes fases avaliadas. Os próprios autores apontaram as limitações do estudo, pois relataram não ter sido possível avaliar o grupo de mulheres durante período sem uso do AHCO, que serviria como avaliação basal. Além disso, não puderam efetuar um estudo nessas mulheres com o uso isolado de EE, como realizado em publicações anteriores dos mesmos pesquisadores, ou durante um período de uso isolado da DRSP, pois isto permitiria investigar a ação direta desse progestagênio na função endotelial *in vivo*. Até o

momento, este aspecto foi estudado apenas *in vitro*, por Simoncini et al. (2007).

Nossa pesquisa foi a primeira a avaliar a função endotelial em usuárias da formulação combinada contendo DRSP associada a 20 μg de EE (Yaz®). Apesar da relevância dos estudos publicados recentemente, que descreveram as flutuações cíclicas da resposta vascular que podem ocorrer durante o emprego das formulações combinadas de baixas dose de EE e diferentes progestagênios, este tipo de análise, em dois momentos do mesmo mês do AHCO, não permite inferir dos efeitos a médio e a longo prazo do contraceptivo no endotélio e, por isso, seu efeito sobre o risco de desenvolvimento da doença vascular arterial, que é a aterosclerose com suas consequências – o AVE e o IM -- ainda as maiores preocupações para mulheres que utilizam tais métodos durante parte de sua vida reprodutiva.

Em nosso trabalho, realizamos uma avaliação basal, isto é, sem uso de contraceptivo e um novo exame ao final 6 meses da utilização do AHCO. A avaliação basal é importante, visto que muitas pessoas podem apresentar disfunção endotelial mesmo sem os fatores de risco clássicos para DCV, pois podem estar sujeitas a outros estímulos crônicos como estresse, sedentarismo ou eventos agudos, como alteração do sono no dia anterior ao exame e outros fatores individuais (Urbina et al., 2009). As mulheres com resultados considerados insatisfatórios no exame basal foram excluídas do estudo, perfazendo um total de quatro pacientes.

Outro cuidado importante em nossa pesquisa foi o de realizar a mesma avaliação em um grupo-controle, composto de mulheres com as

mesmas características clínicas do grupo do AHCO, mas que não utilizaram contraceptivos hormonais no mesmo intervalo de tempo. Nosso objetivo foi primeiro observar se havia diferenças entre as mulheres nos dois grupos nos principais parâmetros -- como idade, IMC e CA – que pudessem influenciar a resposta endotelial e os níveis de PA. Outro objetivo de incluirmos o grupo-controle foi observar se os resultados do comportamento das variáveis em estudo durante o período de acompanhamento eram influenciados por outros fatores, como alterações no peso e no IMC. Apesar de verificarmos discretas mudanças nesses parâmetros no grupo-controle, os testes estatísticos demonstraram que não houve correlação com os resultados da resposta vasomotora.

Outra diferença entre nosso trabalho e os demais foi o maior número de mulheres incluídas, pois nossa casuística foi maior que a das pesquisas publicadas até o momento. O motivo do maior número de mulheres incluídas não decorreu apenas do cálculo amostral estatístico, mas também porque os resultados da avaliação da função endotelial podem apresentar grande variabilidade inter e intrassujeitos (Urbina et al., 2009), mesmo se tomando todos os cuidados na escolha e na execução da técnica para avaliação do endotélio. Pela variabilidade dos resultados no momento basal, optou-se por avaliar maior número de voluntárias que o estimado pelo cálculo amostral, buscando aumentar a confiabilidade de nossos resultados. Por todos esses motivos, acreditamos que nossas observações de que o AHCO estudado não altera a função endotelial apresenta alto teor de confiabilidade.

Como o objetivo das pesquisas da função endotelial em usuárias de contraceptivos é definir se ocorre ou não a disfunção do endotélio com sua utilização, há necessidade de maior número de publicações com os vários tipos de formulação de baixa dose usadas na prática clínica, com número maior de pacientes que os estudos publicados anteriormente, com avaliação basal e seguimento da resposta vascular, para que se obtenham resultados reais do efeito dos AHCO na fisiopatologia vascular.

7. CONCLUSÃO

Nossos resultados permitem concluir que o uso do AHCO contendo 20 μg de EE e 3 mg de DRSP em mulheres jovens saudáveis não causou alterações significantes na função endotelial arterial, na pressão arterial, na frequência cardíaca, no débito cardíaco e na resistência periférica total.

8. ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do Protocolo

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22/08/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0647/07**, intitulado: **"AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL, PERFIL METABÓLICO, E ÍNDICE DE ANDROGENICIDADE EM MULHERES JOVENS HIPERTENSAS EM USO DE DIVERSOS MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS"** apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Nilson Roberto de Melo**

Pesquisador (a) Executante: **Cassiana Rosa Galvão Giribela**

CAPPesq, 24 de Agosto de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br -sol

Anexo 2 – Aprovação da Emenda 1

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/12/2009, **APROVOU o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **0647/07**, intitulado: "**AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL, PERFIL METABÓLICO, E ÍNDICE DE ANDROGENICIDADE EM MULHERES JOVENS HIPERTENSAS EM USO DE DIVERSOS MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS**" apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, bem como tomou **CIÊNCIA** do Relatório de Andamento do estudo.

- **Carta datada de 16/09/2009, encaminhando:**
  - **Emenda ao Protocolo;**
  - **Novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Nilson Roberto de Melo**

CAPPesq, 02 de Dezembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

hf

Anexo 3 – Aprovação do Subprojeto

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ao

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, informa que o Protocolo de Pesquisa nº **0647/07**, intitulado: **"Avaliação da pressão arterial, perfil metabólico, e índice de androgenicidade em mulheres jovens hipertensas em uso de diversos métodos anticoncepcionais", aprovado em 22.09.10**, contempla o **sub-projeto** intitulado: "*Avaliação Hemodinâmica e da Função Endotelial em Mulheres Jovens Normotensas em uso de Anticoncepcional Hormonal Combinado Oral Contendo Drospirenona*", que será **tese de doutorado** da aluna **Cassiana Rosa Galvão Giribela**, tendo como **orientador o Prof. Dr. Nilson Roberto de Melo**. Bem como o **Relatório de Andamento.**

CAPPesq, 23 de setembro de 2010.

Prof. Dr. Edmund Chada Baracat
Coordenador do Programa de Pós-Graduação Obstetrícia e Ginecologia - DOG/FMUSP

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos. 225, 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : parecerescappesq@hcnet.usp.br /cappesq@hcnet.usp.br
Beth

Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO:..... CIDADE .....
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: .....Nº.....APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: .....TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1.TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Avaliação da pressão arterial, perfil metabólico, e índice de androgenicidade em mulheres jovens hipertensas em uso de diversos métodos anticoncepcionais

2. PESQUISADOR : ... Nilson Roberto de Melo.
CARGO/FUNÇÃO: .. médico assistente da divisão de clínica ginecológica
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 31261
UNIDADE DO HCFMUSP: .Ginecologia.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X□	RISCO MÉDIO	□
RISCO BAIXO	□	RISCO MAIORIA	□

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos.....

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar se o uso do anticoncepcional leva a alterações na pressão arterial, nos exames de sangue, no funcionamento dos vasos sanguíneos ou no funcionamento sistema nervoso que faz o controle da pressão arterial, chamado pelos médicos de "sistema nervoso autônomo".

Importância da pesquisa. Está sendo pesquisado se os anticoncepcionais alteram o controle da pressão, o funcionamento dos vasos sanguíneos, ou mudanças dos mecanismos de controle da pressão arterial. A alteração do funcionamento dos vasos sanguíneos pode levar à piora da pressão arterial e ao surgimento no futuro de doenças como a aterosclerose.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

A) Introdução de um método contraceptivo. Após avaliação em consulta médica, através de exame físico geral e ginecológico, medida da pressão arterial e realização de exames de sangue como teste de gravidez, glicemia, colesterol, serão oferecidos às senhoras os métodos anticoncepcionais mais aconselháveis ao seu caso, principalmente os que tenham menor chance de alterar sua pressão arterial. Existem vários métodos anticoncepcionais, hormonais e métodos não hormonais. Dentre os métodos hormonais existem: a pílula combinada (com estrogênio e progesterona), a pílula só de progesterona, a injeção mensal (que contém estrogênio e progesterona), a injeção trimestral (que só contém progesterona). Como exemplos de métodos não hormonais podemos citar o DIU (dispositivo intrauterino) e a camisinha masculina (condon). Após a introdução do método anticoncepcional, sua pressão arterial será avaliada mensalmente. A senhora colherá exames de sangue antes da introdução do método e depois de 6 meses de uso, para ver se houve alguma alteração nos exames.

B) MAPA. Monitoração ambulatorial da pressão arterial

Descrição do exame: O aparelho de MAPA é um monitor de pressão que medirá sua pressão durante 24 horas, varias vezes ao dia e à noite.

C) Monitoração da pressão arterial e dos batimentos cardíacos pelo aparelho de Finometer® para avaliar o funcionamento do sistema nervoso autônomo, que é um dos responsáveis pelo controle da pressão arterial.

Descrição do exame: O Finometer® é um moderno aparelho que, por meio de um anel (chamado *cuff*) colocado em um dos dedos da mão esquerda, fará as medidas da pressão e dos batimentos cardíacos (frequência cardíaca). Além do FINOMETER®, serão colocados eletrodos, para registro do eletrocardiograma, na região do tórax, e uma faixa de tecido, também ao redor do tórax, para monitoração da frequência respiratória (quantidade de respirações por minuto). Após a colocação dos aparelhos e alguns minutos de repouso, o registro do exame no computador será iniciado. A senhora ficará deitada em uma maca, confortavelmente, durante 30 minutos, em ambiente calmo e silencioso. Durante todo o exame, a pressão arterial e os batimentos cardíacos serão monitorados continuamente.

D) Avaliação da função endotelial arterial com ultrassom com Doppler : para avaliar o funcionamento das artérias

Descrição do exame: O ultrassom com Doppler da artéria é feito em duas etapas.

Descrição da primeira etapa do exame: Primeiro é colocado um aparelho de pressão no antebraço, que é insuflado e, a seguir, se solta essa pressão do aparelho. Será realizado, então, a ultrassonografia com Doppler para avaliar o fluxo de sangue na artéria do braço depois de soltar o manguito.

Descrição da segunda etapa: O mesmo exame será realizado novamente após o uso de uma medicação que se põe embaixo da língua (sublingual). Esta medicação é uma das formas de avaliar se a artéria do braço apresenta bom funcionamento.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço

A senhora será atendida em consulta médica no ambulatório de Ginecologia, onde serão pedidos exames de sangue de rotina, como glicemia (exame de diabetes), colesterol, entre outros, que serão colhidos no laboratório do hospital. Estes exames de sangue são colhidos por uma agulha introduzida na veia (normalmente do antebraço) após limpeza da área.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3

– ITEM 2

A) Introdução de um método contraceptivo: desconfortos e riscos esperados. Quando são introduzidos métodos anticoncepcionais hormonais, alguns efeitos colaterais são esperados, principalmente nos primeiros meses. Os mais comuns são: enjoo, sangramentos menstruais irregulares, dor nas mamas. Com os métodos não hormonais, como o DIU, pode haver aumento das cólicas menstruais, aumento da quantidade e número de dias de sangramento. Se a pressão arterial estiver muito alta, o uso da pílula anticoncepcional hormonal combinada aumenta o risco de infarto e derrame. Nesse caso, o método deve ser suspenso e a senhora deverá procurar o serviço de emergência do hospital, e posteriormente o ambulatório de planejamento familiar onde será atendida (mesmo sem marcar consulta), para que um novo método seja escolhido para o seu caso.

B) MAPA. Monitoração ambulatorial da pressão arterial

Desconfortos e riscos esperados. A senhora terá o desconforto do aparelho apertar o braço várias vezes, inclusive à noite, o que a pode incomodar.

C) Monitoração da pressão arterial e dos batimentos cardíacos pelo aparelho de Finometer®

Desconfortos e riscos esperados. O anel do FINOMETER® causa uma pequena sensação de pressão no dedo onde é colocado, mas não machuca, nem deixa o local arroxeado. Os eletrodos colocados no tórax e a cinta respiratória não costumam causar desconfortos, a não ser pela sua própria presença.

D) Avaliação da função endotelial arterial com ultrassonografia com Doppler

Descrição do exame. O ultrassom com Doppler da artéria é feito em duas etapas. **São descritos os desconfortos e riscos relacionados a cada etapa do exame.**

Descrição da primeira etapa do exame. Desconfortos e riscos esperados. Nesta etapa, há um leve desconforto local quando o aparelho de pressão é insuflado (como quando a gente mede a pressão).

Descrição da segunda etapa. Desconfortos e riscos esperados. Apesar de a dose do medicamento sublingual utilizada no exame ser baixa, a senhora pode apresentar um pequeno mal-estar, como sensação de queda de pressão, calor ou dor de cabeça. Estes desconfortos melhoram logo, visto que o efeito da medicação dura poucos minutos

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3

– ITEM 3

Coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço

Desconfortos e riscos esperados O desconforto é o da punção da veia, uma sensação de picada pela agulha. Pode surgir um pouco de inchaço e roxo local, ou ficar um pouco dolorido.

5 – Benefícios para o participante

Ao participar deste protocolo de pesquisa, a senhora terá atendimento ginecológico gratuito durante toda a pesquisa, além de receber orientações sobre o uso correto de anticoncepcionais, para que não venha a acontecer uma gestação não planejada. Será aconselhado um método contraceptivo com baixo risco de alterar sua pressão e baixo risco de gravidez. Além disso, realizará exames de sangue importantes para sua saúde, como de diabetes e colesterol, e fará avaliação frequente da pressão arterial, o que é muito importante para que não venha a desenvolver doença do coração. A senhora será acompanhada se o anticoncepcional que está usando afetar a sua pressão arterial e o funcionamento de seus vasos sanguíneos.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Caso a senhora não deseje usar nenhum anticoncepcional hormonal, preferindo apenas métodos de barreira, como o preservativo, a senhora pode participar da pesquisa da mesma maneira, e receber o mesmo atendimento e realização dos exames.

7 – Garantia de acesso. Em qualquer etapa do estudo, a senhora terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

A principal investigadora é a Dra. Cassiana Giribela, que pode ser encontrada no endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HC-FMUSP

Instituto Central, 10º. andar

Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, bairro Cerqueira Cesar

CEP 05403 900

Telefones: 3069-7838 / 7583-3753

Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de

Campos, 225 – 5º. andar – tel.: 3069-6442, ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442. ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e de saída do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9 – Direito de confidencialidade**.** As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhuma.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para a participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente esclarecida a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **"Avaliação da pressão arterial, perfil metabólico, e índice de androgenicidade em mulheres jovens hipertensas em uso de diversos métodos anticoncepcionais"**

Eu discuti com a Dra. Cassiana Rosa Galvão Giribela sobre a minha decisão de participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo

voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou do meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desta paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Anexo 5 – Critérios Médicos de Elegibilidade da OMS para Uso de Métodos Anticoncepcionais (WHO, 2009)

Categorias 4 e 3, para uso de anticoncepcionais hormonais combinados

Categoria 4

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP)/ EMBOLIA PULMONAR (EP)

a) Histórico de TVP/EP

b) TVP/EP aguda

c) TVP/EP em terapia anticoagulante

MUTAÇÕES TROMBOGÊNICAS CONHECIDAS

- Fator V de Leiden
- Mutação de protrombina
- Deficiência de proteína S ou proteína C ou antitrombina

DOENÇA CARDÍACA ISQUÊMICA PREGRESSA E ATUAL

AVE

- Histórico de acidente vascular encefálico

DOENÇA CARDÍACA VALVULAR

- Complicada (hipertensão pulmonar, risco de fibrilação atrial, antecedente de endocardite bacteriana subaguda)

CIRURGIA DE GRANDE PORTE

- Com imobilização prolongada

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

- Anticorpos antifosfolipídicos positivos ou desconhecidos

HEPATITE VIRAL

- Aguda ou exacerbada

CIRROSE

- Grave (descompensada)

TUMORES HEPÁTICOS

- Benignos: adenoma hepatocelular
- Malignos (hepatoma)

LACTAÇÃO

- Menos de 6 semanas após o parto

TABAGISMO

- Idade ≥ 35 anos, ≥ 15 cigarros/dia

MÚLTIPLOS FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR ARTERIAL

- Idade avançada, tabagismo, diabetes e hipertensão

- Considerar categorias 3 / 4

Esclarecimento: quando uma mulher possui diversos fatores de risco importantes, e qualquer um deles isoladamente poderia aumentar substancialmente o risco de doença cardiovascular, o uso de AHCO, adesivo contraceptivo (AC), anel vaginal (AV) ou anticoncepcional hormonal combinado injetável (AHCI) pode elevar o risco a níveis inaceitáveis.

HIPERTENSÃO

- Sistólica ≥ 160 ou diastólica ≥ 100
- Ou com doença vascular associada

DIABETES

c) Nefropatia/retinopatia/ neuropatia (categorias 3 / 4)

d) Outras doenças vasculares ou diabetes com duração > 20 anos (categorias 3 / 4)

Esclarecimento: a categoria deve ser avaliada de acordo com a intensidade da condição.

CEFALEIAS

Enxaqueca com aura, em qualquer idade

DOENÇA MAMÁRIA

- Câncer de mama atual

CIRROSE

- Grave (descompensada)

CATEGORIA 3

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

c) Inibidores de protease potencializados com ritonavir

TERAPIA ANTICONVULSIVANTE

- Determinados anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina)
- Lamotrigina

TERAPIA ANTIMICROBIANA

- Rifampicina **ou terapia com rifabutina**

PÓS-PARTO

- ≥ 6 semanas a < 6 meses após o parto (primordialmente amamentando)
- Mulheres não lactantes < 21 dias

TABAGISMO

b) Idade ≥ 35 anos, < 15 cigarros/dia

HIPERTENSÃO

a) Histórico de hipertensão, em que a pressão arterial NÃO PODE ser avaliada

b) Hipertensão adequadamente controlada, em que a pressão arterial PODE ser avaliada

c) Níveis elevados de pressão arterial (avaliações realizadas devidamente)

««- Sistólica 140-159 ou diastólica 90-99

CEFALEIAS

Com enxaqueca sem aura, idade ≥ 35

(considerar categorias 3 / 4)

DOENÇA MAMÁRIA

– Câncer de mama anterior e sem evidência de doença ativa por 5 anos

DOENÇA DA VESÍCULA BILIAR

a) Sintomática

(ii) Tratada clinicamente

(iii) Ativa

HISTÓRICO DE COLESTASE

- Relacionada ao uso pregresso de AHCO

HEPATITE VIRAL

- Aguda ou exacerbada (considerar 3 / 4)

HIPERLIPIDEMIAS CONHECIDAS

Categorias 2 / 3

Anexo 6 - Equação descrita em Diggle et al. (2002)

Para estudos de dois grupos com mais de uma observação em cada paciente ao longo do tempo, pode-se utilizar a equação 2.4.1 da página 29 de Diggle et al. (2002) para o cálculo do tamanho amostral. A equação é dada por:

$$n = \frac{2\left(z_\alpha + z_Q\right)^2 \sigma^2 (1-\rho)}{m s_x^2 d^2}$$

em que:
n é o tamanho da amostra mínima em cada grupo;
P é o poder do teste;
$Q = 1 - P$;
α é o erro tipo I;
z_k o k-ésimo quantil da distribuição normal padrão;
σ^2 é a variância da variável de interesse;
ρ é a correlação entre duas observações do mesmo indivíduo;
m é o número de vezes em que cada paciente é observado;
x_x^2 é variância das variável "tempo" do modelo, que para os modelos deste trabalho é igual a 0,25;
d é a menor diferença detectável entre os dois grupos.

Para este trabalho, a partir da observação dos resultados na amostra piloto, considerou-se uma variância de 20% das variáveis da função endotelial e uma correlação de 0,2 entre as medidas no instante basal e após 6 meses do início do uso do método contraceptivo. Considerando-se um erro tipo I de 0,05 e um poder de 0,8 para a detecção de uma diferença entre os dois grupos de 4 pontos percentuais na média das variáveis de função endotelial, o tamanho mínimo amostral em cada grupo é de

$$n = \frac{2(-1{,}64-0{,}84)^2 20(1-0{,}2)}{2(0{,}25)4^2} = 24{,}73$$

Logo, para este trabalho, o tamanho mínimo amostral necessário em cada grupo é de 25 pacientes.

REFERÊNCIAS[1]

AAMI: American National Standard ANSI/AAMI SP10-1992: Electronic or automated sphygmomanometers. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 1993, Arlington, VA.

Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005;12:716-27.

Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, Benda N, Marr J. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 μg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception*. 2004;70:191-8.

Baillargeon JP, McClish D.K, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Met*ab. 2005;90(7):3863-70.

Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, Christ M. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):351-8.

Bloch B. The effect of cyclical administration of levonorgestrel and ethinyloestradiol on blood pressure, body mass, blood glucose and serum triglycerides. *S Afr Med J.* 1979;56:568-70.

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Bos WJW, van Goudoever J, van Montfrans GA, van den Meiracker AH, Wesseling KH. Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurement. *Circulation.* 1996;94:1870-75.

Buchner NJ, Rump LC. Oral contraceptives and endothelial function: harm or benefit? *Journal of Hypertension.* 2003; 21(12):2227-30.

Burkman RT, Collins JA, Shulman LP, Williams JK. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:S4–S12.

Bussab WO, Morettin PA. Estatística Básica. 5ª ed. São Paulo: Saraiva; 2002.

Cambria RA, Lowell RC, Gloviczki P, Miller VM. Chronic changes in blood flow alter endothelium-dependent responses in autogenous vein grafts in dogs. *J Vasc Surg.* 1994;20:765-73.

Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation.* 1996;94:483-489.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelialdependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:257-65.

Crane MG, Harris JJ. Estrogens and hypertension: effect of discontinuing estrogens on blood pressure, exchangeable sodium and the renin-aldosterone system. *Am J Med Sci.* 1978;276: 33-55.

Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109;III-27-III-32.

Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115:1285-95**.**

Diggle PJ, Heagerty P, Liang KY, Zeger SL. Analysis of Longitudinal Data. 2nd ed. Oxford University Press: New York, 2002.

Duvernoy CS, Rose PA, Kim HM, Kehrer C, Brook RD. Combined continuous ethinyl estradiol/norethindrone acetate does not improve forearm blood flow in postmenopausal women at risk for cardiovascular events: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16(7):963-70.

ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update.* 2006;12:483-97.

Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101:594-7.

Ferrario C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):301-14.

Finometer, FMS, Finapres Medical System BV. copyright 2003 FMS. CE0344.

Fisch IR, Frank J. Oral contraceptives and blood pressure. *JAMA.* 1977;237:2499-2503.

Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone:biochemical profile and anti-androgenic potencial. *Contraception.* 1996;54:243-51.

Gibbons JD, Chakraborti S. Nonparametric Statistical Inference, 4ª ed. New York: Marcel Dekker; 2003.

Glusa E, Graser T, Wagner S, Oettel M. Mechanisms of relaxation of rat aorta in response to progesterone and synthetic progestins. *Maturitas.* 1997;28:181-91.

Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1769-75.

Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.

Hardin JW, Hilbe JM. Generalized estimating equations. Boca Raton: Chapman and Hall; 2003.

Herkert O, Kuhl H, Busse R, Schini-Kerth VB. The progestin levonorgestrel induces endothelium-independent relaxation of rabbit jugular vein via inhibition of calcium entry and protein kinase C: role of cyclic AMP. *Br J Pharmacol.* 2000;130:1911-8.

Hoetzer GL, Stauffer BL, Greiner JJ, Casas Y, Smith DT, DeSouza CA. Influence of oral contraceptive use on endothelial t-PA release in healthy premenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E90-5.

Honisett SY, Pang B, Stojanovska L, Sudhir K, Komesaroff PA. Progesterone does not influence vascular function in postmenopausal women. *J Hypertens.* 2003;21:1145-9.

Imholz BPM, Wieling W, van Montfrans GA, Wesseling FH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc Res.* 1998;38:605-16.

John S, Jacobi J, Schlaich MP, Delles C, Schmieder RE. Effects of oral contraceptives on vascular endothelium in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:28-33.

Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ.* 2001; 323:131-4.

Khaw KT, Peart WS. Blood pressure and contraceptive use. *Br Med J.* 1982;285:403-407.

Kuehl TJ, Speikermann AM, Willis SA, Coffee A, Sulak PJ. Pituitary-ovarian hormone levels and symptoms in oral contraceptive users: comparison of a 21/7-day and extended regimen. *J Reprod Med.* 2008;53(4):266-70.

Landau RL, Bergenstal K, Lugibihl K, Kascht ME. The metabolic effects of progesterone in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15:1194-1215.

Laurindo FRM, Liberman M, Leite P. Substâncias vasodilatadoras produzidas pelo endotélio; capítulo 3, no livro Endotélio e Doenças Cardiovasculares/ editor Luz P, co-editores: Laurindo FRM, Chagas ACP. São Paulo: Editora Atheneu; 2003.

Laurindo FRM. Desequilíbrio redox, resposta vascular à lesão e aterosclerose. Capítulo 9, no livro Endotélio e Doenças Cardiovasculares/

editor Luz P, co-editores: Laurindo FRM, Chagas ACP. São Paulo: Editora Atheneu; 2003.

Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1994;121:936-41.

Lizarelli PM, Martins W, Vieira PCS, Soares GM, Franceschini SA, Ferriani RA, Patta MC. Both a combined oral contraceptive and depot medroxyprogesterone acetate impair endothelial function in young women. *Contraception.* 2009;79:35-40.

Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard AC, Pepine CJ, Pitt B. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation.* 1996;94:258-65.

Marchesi S, Lupatelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, Sinzinger H, Mannarino E. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:617-21.

Martinez FA. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24(4):345-50.

McCullagh P, Nelder JA. Generalized Linear Models, 2nd. ed. London: Chapman and Hall; 1989.

Meade TW, Haines AP, North WRS, Chakrabarti R, Howarth DJ, Stirling Y. Haemostatic, lipid and blood-pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50 µg or 30 µg oestrogen. *Lancet*. 1977;ii:948-51.

Meendering JR, Torgrimson BN, Miller NP, Kaplan PF, Minson CT. Ethinyl estradiol-to-desogestrel ratio impacts endothelial function in young women. *Contraception.* 2009;79:41-9.

Meendering JR, Torgrimson BN, Millera NP, Kaplana PF, Minsona CT. A combined oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3.0 mg drospirenone does not impair endothelium-dependent vasodilation. *Contraception.* 2010; 82:366-72.

Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism.* 2002;51:1216-21.

Mishell Jr DR. Oral contraception: past, present, and future perspectives. *Int J Fertil.* 1992;37(Suppl 1):7-18.

Narkiewicz K, Graniero GR, Mattarei M, Zonzin P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives. A case-control study. *Am J Hypertens.* 1995;8:249-53.

Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Guillebaud J. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception.* 1993;47:367-76.

O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Inaccuracy of the random zero sphygmomanometer. *Lancet.* 1990;336:1465-68.

Oelkers W, Schoneshofer M, Blumel A. Effects of progesterone and four synthetic progestogens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:882-90.

Oelkers W, Berger V, Bolik A, Bahr V, Hazard B, Beier S, Elger W, Heithecker A. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:837-42.

Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1816-21.

Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids.* 1996;61:166-71.

Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Heithecker R. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol*. 2000. Dec;14(6):476-8

Oelkers W. Antimineralocorticoid activity of a novel oral contraceptive containing drospirenone, a unique progestogen resembling natural progesterone*. Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2002;7(Suppl 3):19-26.

Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric.* 2005;8(Suppl 3),19-27.

Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker,

in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.

Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2005;18:797-804.

Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone /17-beta estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens.* 2002;15:816-22.

Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 2212-6.

Rhee SG. Cell signaling: H2O2, a necessary evil for cell signaling. *Science.* 2006;312:1882-83.

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362:801-9.

Royal College of General Practitioners. *Oral Contraceptives and Health*. London, England: Pitman Medical Publishing Co Ltd; 1974.

Russell-Briefel R, Ezzati T, Perlman J. Prevalence and trends in oral contraceptive use in premenopausal females ages 12-54 years, United States, 1971-1980. *Am J Public Health.* 1985;75:1173-6.

Sartório CL, Fraccarollo D, Galuppo P, Leutke M, Ertl G, Stefanon I, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor blockade improves vasomotor dysfunction and vascular oxidative stress early after myocardial infarction. *Hypertension.* 2007;50(5):919-25.

Schafer A, Fraccarollo D, Hildemann SK, Tas P, Ertl G, Bauersachs J. Addition of the selective aldosterone receptor antagonist eplerenone to ACE inhibition in heart failure: effect on endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2003;58:655-62.

Schurmann R, Blode H, Benda N, Cronin M, Kufner A. Effect of drospirenone on serum potassium and drospirenone pharmacokinetics in women with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(8):867-75.

Sica D. A. Drospirenone: an antihypertensive in waiting. *Hypertension.* 2006; 48(2):205-6.

Silvestri A, Gambacciani M, Vitale C, Monteleone P, Ciaponi M, Fini M, Genazzani AR, Mercuro G, Rosano GM. Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS and tibolone on endothelial function in postmenopausal women with increased cardiovascular risk. *Maturitas.* 2005;50(4):305-11.

Simoncini T, Fu XD, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Giretti MS, Mannella P, Sanchez AM, Genazzani AR. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2325-34.

Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric.* 2005;8(Suppl 3):4-12.

Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci.* 1969;36:67-76.

Sorensen MB, Collins P, Ong PJ, Webb CM, Hayward CS, Asbury EA, Gatehouse PD, Elkington AG, Yang GZ, Kubba A, Pennell DJ. Long-term use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2002;106:1646-51.

Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease (second of two parts). *N Engl J Med*. 1981;305:672-7.

Sundsfjord JA. Plasma renin activity and aldosterone excretion during prolonged progesterone administration. *Acta Endocrinol.* 1971;67:483-90.

Sundsfjord JA, Aakvaag A. Plasma angiotensin II and aldosterone during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol.* 1970;64:452-8.

Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonogestrel/30 µg ethinylestradiol. *Thai Women Contraception.* 2004;69:23-6.

Torgrimson BN, Meendering JR, Kaplan PF, Minson CT. Endothelial function across an oral contraceptive cycle in women using levonorgestrel and ethinyl estradiol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;288:H103-10.

Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332:481-7.

Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, Jacobson M, Mahoney L, Mietus-Snyder M, Rocchini A, Steinberger J, McCrindle B. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2009;54:919-50.

Venezuela MK, Botter DA, Sandoval MC. Diagnostic techniques in generalized estimating equations. *Journal of Statistical Computation and Simulation* 2007;77:879-88.

Verhaar MC, Honing ML, van Dam T, Zwart M, Koomans HA, Kastelein JJ, Rabelink TJ. Nifedipine improves endothelial function in hypercholesterolemia, independently of an effect on blood pressure or plasma lipids. *Cardiovasc Res.* 1999;42:752-60.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – DBH VI. *Rev Bras Hipertens.* 2010; 17(1):4.

Virdis A, Pinto S, Versari D, Salvetti G, Bernini G, Fruzzetti F, Genazzani AR, Taddei S, Salvetti A. Effect of oral contraceptives on endothelial function in the peripheral microcirculation of healthy women. *J Hypertens.* 2003;21:2275-80.

Vita JA, Keaney JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation*. 2002;106:640-2.

Vitale C, Fini M, Leonardo F, Rossini P, Cerquetani E, Onorati D, Rosano GM Effect of estradiol valerate alone or in association with cyproterone acetate upon vascular function of postmenopausal women at increased risk for cardiovascular disease. *Maturitas.* 2001 Dec 14;40(3):239-45.

Weir RJ, Briggs E, Mack A, Naismith L, Taylor L, Wilson E. Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Br Med J.* 1974;1:533-5.

Weir RJ. When the pill causes a rise in blood pressure. *Drugs.* 1978;16:522-7.

Weir RJ. Effect on blood pressure of changing from high to low dose steroid preparations in women with oral contraceptive induced hypertension. *Scott Med J.* 1982;27:212-5.

Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Smith NT. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys.* 1983; 5: 16-52.

Wesseling KH, de Wit B, van der Hoeven GMA, van Goudoever J, Settels JJ. Physiocal, calibrating finger vascular physiology for Finapres. *Homeostasis*. 1995;36:67-82.

Wesseling KH. A century of non-invasive arterial pressure measurement: from Marey to Penaz and Finapres. *Homeostasis.* 1995;36:50-66.

White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-ß-estradiol, in post-menopausal women with hypertension. *Hypertension.* 2006;48:246-53.

White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17-beta-estradiol, a novel hormone treatment in post-menopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation.* 2005;112:1979-84.

Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception.* 2006;74(2):100-3.

Wilson ESB, Cruickshank J, McMaster M, Weir RJ. A prospective controlled study of the effect on blood pressure of contraceptive preparations containing different types and dosages of progestogen. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91:1254-60.

Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Effects of diet and exercise on obesity related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109:1981-6.

World Health Organization (WHO). Multicentre Trial of the Vasopressor Effects of Combined Oral Contraceptives: 1. Comparisons with IUDs. *Contraception.* 1989a;40:129-45.

World Health Organization (WHO). Multicentre Trial of the Vasopressor Effects of Combined Oral Contraceptives: 2. Lack of effect of estrogen. *Contraception.* 1989b;40:147-56.

World Health Organization (WHO). Medical elegibility criteria for contraceptive use, 4rd edition. Geneva (Switzerland): 2009.

Ylikorkala O. Drospirenone, a progestin with a unique cardiovascular profile, for safe contraception and treatment of menopausal symptoms. *Climacteric.* 2005;8:1-3.

APÊNDICE 1

RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE VASCULAR, GRUPOS CASO E CONTROLE

APÊNDICE 1.1

Resultados do grupo-caso no momento basal, antes da introdução do AHCO

Grupo-caso	RGHC	Ɵ basal	Ɵ pós-HR	Ɵ pré-nitro	Ɵ pós-nitro	VMF	VIE
A.F.S.S.	13713950I	3,29	3,58	3,33	4,05	8,80	21,6
A.C.C.S.	13859416G	3,29	3,47	2,95	3,72	5,5	26,1
A.C.S.	3024565K	2,81	2,85	2,66	3,39	1,4	27,4
A.S.	13910017G	3,07	3,31	2,83	3,65	7,8	29
C.R.A.	2855446D	2,92	3,08	2,98	3,75	5,5	25,8
C.R.X.C.	13847923C	3,18	3,38	3,13	3,98	6,3	27,2
C.A.R.	13908616E	3,69	3,91	3,6	4,25	6	18,1
C.T.T.T.	13834976F	3,23	3,46	3,3	3,95	7,1	19,7
D.C.C.	13845129F	3,05	3,31	3,03	3,94	8,5	30
D.S.A.	13871039I	3,5	3,62	3,45	4,19	3,4	21,4
E.F.S.	13881792H	3,93	4,2	3,22	3,76	6,9	16,8
E.I.S.	13891005J	3,5	3,6	3,34	4,03	2,9	20,7
E.C.S.	13853361I	3,09	3,14	3,09	3,69	1,6	19,4
E.S.S.	13853405H	2,96	3,76	3,17	3,8	15,9	19,9
E.C.B.	13840480J	2,99	3,14	3,07	3,8	5,00	23,8
E.M.J.	13876198G	3,82	3,88	3,82	4,56	1,6	19,4
E.A.G.	13697790J	3,1	3,54	3,47	4,37	14,2	25,9
F.R.T.	13839609K	3,27	3,57	3,29	4,04	9,20	22,8
I.S.F.	3002609J	3,28	3,59	3,4	4,03	9,5	18,5
J.M.J.	13673186H	3,23	3,46	3,18	3,95	7,10	24,2
J.C.O.	13825598D	2,54	2,68	2,52	3,37	5,5	33,7
K.M.J.	13873834E	3,22	3,45	3,25	4,1	7,1	26,2
K.C.S.N.	13880721B	3,61	3,62	3,27	3,97	0,3	21,4
LA.S.	13851689D	3,2	3,32	3,22	3,8	3,7	18
L.S.A.	13839574J	2,6	2,85	2,6	3,39	9,6	30,4
L.F.	13853397E	3,23	3,46	3,3	3,95	7,1	19,7
L.F.S.	2969068A	3,3	3,49	2,92	4,1	5,8	40,4
L.M.A.M.	13835933E	3,03	3,62	3,49	3,88	19,5	11,2
L.M.P.	13847930C	3,7	3,82	3,6	4,58	3,2	27,2

M.A..S.	13843341J	3,39	3,47	3,11	3,88	2,4	24,8
M.L.S.	13850703A	2,76	2,9	2,65	3,5	5,1	32,1
M.O.S.L.	13517983B	2,85	3,1	3,09	3,94	8,8	27,5
M.G.S.	13878744C	3,18	3,27	3,12	3,73	2,8	19,6
M.A.F.	13882485D	3,4	3,61	3,39	3,94	6,2	16,2
O.S.S.	13822384A	3,33	3,59	3,04	3,83	7,8	26
P.C.S.	13569936G	3,57	3,96	3,59	4,28	10,90	19,2
R.M.O.	5360493K	3,7	3,82	3,6	4,58	3,2	27,2
R.R.A.	13884367B	3,53	3,99	3,44	3,88	13	12,8
R.A.B.	13837758C	3,58	3,82	3,4	4,34	6,7	27,6
S.A.S.W.	55392387H	3,18	3,38	3,09	3,55	6,3	14,9
S.L.S	13897406G	3,54	4,12	3,9	4,63	16,4	18,7
V.C.R.	2917431H	2,82	3,03	2,75	3,12	7,40	13,5
V.R.S.	13834135G	3,86	4,13	3,91	4,58	7	17,1
V.S.	13822381D	3,92	4,13	3,85	4,61	5,4	19,7

ϴ basal= diâmetro arterial no momento basal;

ϴ pós-HR= diâmetro arterial após a manobra de hiperemia reativa (HR)

ϴ pré-nitro= diâmetro arterial antes da administração do trinitrato

ϴ pós-nitro= diâmetro arterial após a administração do trinitrato

VMF= vasodiltação mediada por fluxo; VIE= vasodilatação endotélio dependente

APÊNDICE 1.2

Resultados do grupo-caso ao final de 6 meses do uso do AHCO

Grupo-caso	RGHC	ϴ basal	ϴ pós-HR	ϴ pré-nitro	ϴ pós-nitro	VMF	VIE
A.F.S.S.	13713950I	3,03	3,45	2,9	3,89	13,9	34
A.C.C.S.	13859416G	3,22	3,22	3,09	3,77	7	22
A.C.S.	3024565K	2,51	2,63	2,76	3,28	4,8	18,8
A.S.	13910017G	2,81	3,25	3,04	3,94	15,7	29,6
C.R.A.	2855446D	3,1	3,39	3,16	3,83	9,4	21,2
C.R.X.C.	13847923C	3,56	3,66	3,5	4,04	2	15,4
C.A.R.	13908616E	3,51	3,73	3,43	4,23	6,3	23,3
C.T.T.T.	13834976F	3,49	3,76	3,18	4,04	7,7	27
D.C.C.	13845129F	2,99	3,52	3,28	4,1	17,7	25
D.S.A.	13871039I	3,57	3,81	3,47	4,23	6,7	21,9
E.F.S.	13881792H	3,54	3,63	3,13	3,98	2,5	27,2
E.I.S.	13891005J	3,22	3,75	3,42	4,66	16,5	36,3
E.C.S.	13853361I	3,49	3,83	3,3	4	9,7	21,2
E.S.S.	13853405H	2,07	2,23	2,22	2,73	7,7	23
E.C.B.	13840480J	2,76	2,9	2,65	3,76	5,1	23,3

E.M.J.	13876198G	3,89	4,05	3,91	4,6	4,1	17,6
E.A.G.	13697790J	3,24	3,45	3,64	4,05	6,5	11,3
F.R.T.	13839609K	3,09	3,62	3,56	4,02	17,2	12,9
I.S.F.	3002609J	3,4	3,71	3,3	4,02	9,1	21,8
J.M.J.	13673186H	2,51	2,69	2,55	3,18	7,2	24,7
J.C.O.	13825598D	2,65	2,7	2,54	3,39	1,9	33,5
K.M.J.	13873834E	3,33	3,79	3,58	4,08	13,8	14
K.C.S.N.	13880721B	3,57	3,8	3,52	4,3	6,4	22,2
LA.S.	13851689D	3,25	3,34	3,03	3,76	2,8	24
L.S.A.	13839574J	2,87	2,8	2,54	3,42	2,4	34,6
L.F.	13853397E	3,49	3,76	3,18	4,04	7,7	27
L.F.S.	2969068A	3,13	3,42	3,4	3,97	9,3	16,8
L.M.A.M.	13835933E	3,03	3,46	3,25	3,94	14,2	21,2
L.M.P.	13847930C	3,81	4,15	3,89	4,64	8,9	19,3
M.A..S.	13843341J	3,42	3,67	3,29	4,16	7,3	26,4
M.L.S.	13850703A	2,91	3,28	2,89	3,8	12,7	31,5
M.O.S.L.	13517983B	2,86	3,1	3,03	4,46	8,4	47,2
M.G.S.	13878744C	3,12	3,34	3,2	3,88	7,1	21,3
M.A.F.	13882485D	3,3	3,51	3,27	4,1	6,4	25,4
O.S.S.	13822384A	3,61	3,88	3,51	4,32	7,5	23,1
P.C.S.	13569936G	3,68	3,84	3,33	4,3	4,3	29
R.M.O.	5360493K	3,81	3,79	3,72	4,3	0,5	15,6
R.R.A.	13884367B	3,65	3,59	3,43	4,21	1,6	22,7
R.A.B.	13837758C	3,67	3,95	3,43	4,39	7,6	28
S.A.S.W.	55392387H	3,18	3,38	3,13	4	6,3	23,1
S.L.S.	13897406G	3,65	3,62	3,76	4,22	0,8	12,2
V.C.R.	2917431H	2,84	2,95	2,83	3,57	3,9	26
V.R.S.	13834135G	3,71	3,97	3,82	4,44	7	16,2
V.S.	13822381D	3,76	4,12	3,73	4,57	9,6	22,5

Ɵ basal= diâmetro arterial no momento basal;

Ɵ pós-HR= diâmetro arterial após a manobra de hiperemia reativa (HR)

Ɵ pré-nitro= diâmetro arterial antes da administração do trinitrato

Ɵ pós-nitro= diâmetro arterial após a administração do trinitrato

VMF= vasodiltação mediada por fluxo; VIE= vasodilatação endotélio dependente

APÊNDICE 1.3

Resultados do grupo-controle no momento basal

Grupo-controle	RGHC	Θ basal	Θ pós-HR	Θ pré-nitro	Θ pós-nitro	VMF	VIE
A.G.M.	13881015B	3,53	3,68	3,73	4,37	4,2	17,2
A.J.A.N.	13879791H	3,28	3,35	3,11	4,03	2,1	29,6
A.E.C.	13793509E	2,98	3,11	3,01	3,37	4,4	8,7
E.S.	3224563J	3,25	3,54	3,08	3,8	8,9	23,4
EA.S.	13834960D	3,52	3,7	3,4	4,19	5,1	23,2
I.R.S.	13849630E	2,92	2,98	2,59	3,46	2,1	33,6
J.M.F.B.L.	13471194I	2,88	3,13	2,79	3,59	8,7	28,7
J.A.S.	13614362H	3,01	3,65	3,41	4,3	21,3	26,1
J.M.S.	2937431G	3,92	4,13	3,85	4,61	5,4	19,7
J.O.S.L.	13894747H	3,24	3,53	3,3	4,17	9	26,4
K.A.L.	79008297K	3,25	3,25	3,03	3,73	0	23,1
K.K.O.D.	13835930H	3,14	3,5	2,66	3,54	11,5	33,1
M.S.S.	13547787J	3,02	3,3	3,14	4,12	9,3	31,2
M.H.	13692464h	2,98	3,23	2,91	3,58	8,4	23,0
N.S.	13702597F	3,01	3,18	2,99	3,94	5,6	31,8
P.R.R.	1336108B	3,47	3,77	3,27	4,01	8,6	22,6
R.M.S.	13844812D	4,15	4,3	4,13	5,01	3,6	21,3
R.S.	3023612H	3,39	4,21	3,6	4,49	24,2	24,7
R.A.C.L.V.	13754592D	3,31	3,42	3,24	3,92	3,3	21
S.R.C.L.G.	3357943D	3,33	3,59	3,04	3,83	7,8	26
S.M.S.M.	13449821E	3,67	3,88	3,6	4,45	5,7	23,6
S.S.M.	13842234H	3,09	3,32	3,09	3,69	7,4	19,4
T.C.S.B.	13521385D	2,9	3,31	3,31	3,83	14,1	15,7
T.S.	13908573E	3,71	3,87	3,59	4,32	4,3	20,3
T.E.A..	13874942F	3,13	3,46	3,06	4,04	10,5	32
T.D.S.M.	13486179A	3,63	3,59	3,62	4,79	1,1	32,3
T.C.B.	13879805E	3,18	3,52	3,18	4,21	10,7	32,4
T.L.M.	13907734B	3,83	3,93	3,62	4,45	2,6	22,9

Θ basal= diâmetro arterial no momento basal;

Θ pós-HR= diâmetro arterial após a manobra de hiperemia reativa (HR)

Θ pré-nitro= diâmetro arterial antes da administração do trinitrato

Θ pós-nitro= diâmetro arterial após a administração do trinitrato

VMF= vasodiltação mediada por fluxo; VIE= vasodilatação endotélio dependente

APÊNDICE 1.4

Resultados do grupo-controle ao final de 6 meses de seguimento

Grupo-controle	RGHC	Ɵ basal	Ɵ pós-HR	Ɵ.pré-nitro	Ɵ pós-nitro	VMF	VIE
A.G.M.	13881015B	3,68	3,85	3,95	4,41	4,6	11,6
A.J.A.N.	13879791H	3,13	3,28	3,06	3,85	4,8	25,8
A.E.C.	13793509E	2,91	3,07	3,09	3,47	5,5	12,3
E.S.	3224563J	3,09	3,49	3	4,01	12,9	33,7
EA.S.	13834960D	3,47	3,73	3,51	4,06	7,5	15,7
I.R.S.	13849630E	3,02	3,3	2,81	3,76	9,3	33,8
J.M.F.B.L.	13471194I	2,68	2,81	2,63	3,36	4,9	27,8
J.A.S.	13614362H	3,42	3,74	3,27	4,09	9,4	25,1
J.M.S.	2937431G	3,76	4,12	3,73	4,57	9,6	22,5
J.O.S.L.	13894747H	3,35	3,36	3,43	4,2	0,3	22,4
K.A.L.	79008297K	3,17	3,49	3,21	3,94	10,1	22,7
K.K.O.D.	13835930H	3,18	3,42	3,17	3,83	7,5	20,8
M.S.S.	13547787J	3,24	3,44	3,47	4,26	6,2	22,8
M.H.	13692464h	3,12	3,43	3,07	3,83	9,9	24,8
N.S.	13702597F	3,05	3,17	3,08	3,86	3,9	25,3
P.R.R.	1336108B	3,68	3,84	3,33	4,3	4,3	29,1
R.M.S.	13844812D	4,13	4,63	3,98	4,99	12,1	25,4
R.S.	3023612H	3,69	4,15	3,94	4,84	12,5	22,8
R.A.C.L.V.	13754592D	3,11	3,46	3,29	3,95	11,3	20,1
S.R.C.L.G.	3357943D	3,61	3,88	3,51	4,32	7,5	23,1
S.M.S.M.	13449821E	3,46	3,79	3,53	4,84	9,5	37,1
S.S.M.	13842234H	3,16	3,26	3,15	3,82	3,2	21,3
T.C.S.B.	13521385D	2,91	3,29	3,13	4	13,1	27,8
T.S.	13908573E	3,54	3,55	3,73	4,13	0,3	10,7
T.E.A..	13874942F	3,18	3,74	3,21	3,98	17,6	24
T.D.S.M.	13486179A	3,62	3,93	3,75	4,62	8,6	23,2
T.C.B.	13879805E	3,39	3,43	3,47	4,13	1,2	19
T.L.M.	13907734B	3,68	3,86	3,6	4,74	4,9	31,7

Ɵ basal= diâmetro arterial no momento basal;

Ɵ pós-HR= diâmetro arterial após a manobra de hiperemia reativa (HR)

Ɵ pré-nitro= diâmetro arterial antes da administração do trinitrato

Ɵ pós-nitro= diâmetro arterial após a administração do trinitrato

VMF= vasodiltação mediada por fluxo; VIE= vasodilatação endotélio dependente

APÊNDICE 2

RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E DAS DEMAIS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS PELO FINOMETER®, NO GRUPO-CASO E NO GRUPO-CONTROLE

APÊNDICE 2.1

Resultados da avaliação das variáveis hemodinâmicas no grupo-caso no momento basal

Momento Basal		**FINOMETER ®**					
Grupo-caso	*RGHC*	*PAS*	*PAD*	*PAM*	*FC*	*DC*	*RPT*
A.F.S.S.	13713950I	98,087	61,665	76,631	90,395	5,123	0,899
A.C.C.S.	13859416G	107,44	60,16	80,74	73,27	5,04	0,97
A.C.S.	3024565K	120	71,331	93,504	67,608	6,314	0,891
A.S.	13910017G	118,33	61,98	83,78	59,03	4,79	1,05
C.R.A.	2855446D	105,61	69,21	84,38	85,23	4,81	1,05
C.T.T.T.	13834976F	108,656	63,86	83,92	73,7	4,47	1,154
C.R.X.C.	13847923C	125,886	71,795	93,786	68,15	5,35	1,054
C.A.R.	13908616E	90,15	48,56	63,97	80,31	6,86	0,55
D.C.C.	13845129F	101,36	57,612	73,919	75,046	5,5	0,881
D.S.A..	13871039I	105,30	58,47	75,84	67,64	4,64	0,98
E.F.S.	13881792H	108,01	64,33	82,03	81,88	6,03	0,82
E.I.S.	13891005J	121,95	71,76	92,99	70,25	5,80	0,96
E.C.S.	13853361I	122,466	71,201	91,846	57,641	4,377	1,263
E.S.S.	13853405H	98,416	61,692	77,736	85,077	5,928	0,787
E.C.B.	13840480J	127,29	84,09	102,8	61,431	4,632	1,341
E.M.J.	13876198G	108,01	66,20	84,56	56,71	4,24	1,20
E.A.G.	13697790J	103,21	59,61	76,82	59,72	4,09	1,14
F.R.T.	13839609K	96,56	58,41	74,801	70,953	5,525	0,814
I.R.S.	13849630E	115,18	68,5	86,85	61,86	4,51	1,15
I.S.F.	3002609J	122,508	72,436	93,159	78,241	5,186	1,08
J.M.J	13673186H	101,07	61,13	77,877	81,064	5,195	0,899
J.C.O.	13825598D	122,88	68,59	91,29	80,75	9,01	0,6
K.M.J.	13873834E	118,39	73,23	91,76	76,22	6,95	0,80
K.C.S.N.	13880721B	105,53	63,58	80,35	76,36	5,28	0,92
L.A.S.	13851689D	115,648	72,313	87,07	95,514	5,421	0,966
L.S.A.	13839574J	106,534	59,586	77,967	71,915	5,112	0,918
L.F.	13853397E	105,75	66,54	84,25	68,03	4,51	1,12
L.F.S.	2969068A	100,276	61,89	77,787	86,773	5,57	0,84

L.M.A.M.	13835933E	105,821	57,245	77,49	84,27	7,347	0,633
M.L.S.	13850703A	99,663	62,35	79,419	69,952	4,329	1,105
M.G.A.S.	13882385H	129,34	79,37	98,22	71,09	5,52	1,07
M.O.S.L.	13517983B	113,71	70,47	89,72	72,63	5,03	1,07
M.G.S.	13878744C	119,99	72,29	93,98	83,94	6,75	0,84
M.A.F.	13882485D	93,00	55,58	70,61	69,25	5,26	0,80
O.S.S.	13822384A	126,67	74,47	96,48	59,39	4,74	1,22
P.C.S.	13569936G	112,48	64,279	83,854	85,68	7,101	0,709
R.M.O.	5360493K	117,93	64,56	84,61	48,93	5,38	0,94
R.R.A.	13884367B	122,04	71,84	92,84	75,65	5,36	1,04
R.A.B.	13837758C	129,53	78,04	100,55	68,03	4,45	1,36
S.A.S.W.	55392387H	126,599	77,987	99,788	70,779	5,411	1,115
S.L.S.	13897406G	120,14	68,68	88,42	70,48	5,39	0,98
V.S.	13822381D	126,12	63,83	89,63	69,13	7,45	0,72
V.C.R	2917431H	119,921	68,437	87,362	72,985	5,992	0,876
V.R.S.	13834135G	109,8	59,33	80,32	70,59	6,6	0,73

DC = débito cardíaco (litros/minuto); FC = frequência cardíaca (batimentos por minuto);

PAD = pressão arterial diastólica (mmHg); PAM = pressão arterial média (mmHg);

PAS = pressão arterial sistólica (mmHg); RPT = resistência periférica total (NU).

APÊNDICE 2.2

Resultados da avaliação das variáveis hemodinâmicas no grupo-caso ao final de 6 meses do uso do AHCO

Ao final de 6 meses		**FINOMETER®**					
Grupo-caso	*RGHC*	*PAS*	*PAD*	*PAM*	*FC*	*DC*	*RPT*
A.F.S.S.	13713950I	112,63	66,87	85,46	78,25	5,12	1,01
A.C.C.S.	13859416G	118,30	70,39	90,65	86,19	5,51	0,99
A.C.S.	3024565K	90,83	48,83	67,18	83,14	6,17	0,65
A.S..	13910017G	122,26	61,68	85,12	60,75	5,57	0,91
C.R.A.	2855446D	95,01	59,71	74,22	73,98	4,02	1,11
C.T.T.T.	13834976F	115,11	63,00	87,19	68,17	5,84	0,90
C.R.X.C.	13847923C	121,04	66,96	89,58	75,38	7,00	0,77
C.A.R.	13908616E	104,93	64,15	80,27	70,89	6,27	0,76
D.C.C.	13845129F	97,90	59,02	75,54	71,28	4,89	0,94
D.S.A..	13871039I	94,23	59,79	74,22	68,53	4,96	0,89
E.F.S.	13881792H	103,56	62,56	79,83	72,25	5,23	0,92
E.I.S.	13891005J	111,92	61,48	82,76	71,78	6,55	0,75
E.C.S.	13853361I	121,15	66,10	87,07	60,94	4,58	1,15

E.S.S.	13853405H	119,67	77,79	96,25	81,31	5,19	1,11
E.C.B.	13840480J	109,64	63,22	80,14	76,34	6,24	0,77
E.M.J.	13876198G	117,87	74,73	93,24	73,59	4,87	1,15
E.A.G.	13697790J	117,86	71,15	89,06	72,45	4,69	1,15
F.R.T.	13839609K	112,88	67,67	87,23	57,56	5,05	1,04
I.R.S.	13849630E	117,41	69,49	89,71	60,81	4,86	1,11
I.S.F.	3002609J	112,18	69,26	86,64	73,66	4,27	1,22
J.M.J.	13673186H	110,01	65,38	83,73	77,09	5,24	0,96
J.C.O.	13825598D	114,56	63,11	85,02	73,91	8,11	0,62
K.M.J.	13873834E	115,83	63,08	84,77	83,34	9,77	0,52
K.C.S.N.	13880721B	102,66	54,25	73,06	83,06	6,23	0,71
L.A.S.	13851689D	108,42	66,95	82,01	100,09	5,81	0,85
L.S.A.	13839574J	109,31	64,03	81,41	74,41	4,91	1,00
L.F.	13853397E	116,37	72,61	91,69	71,19	4,60	1,20
L.F.S.	2969068A	114,08	68,90	87,61	71,72	5,32	0,99
L.M.A.M.	13835933E	108,06	59,98	80,60	65,14	5,49	0,88
M.L.S.	13850703A	95,24	59,22	75,97	76,88	4,87	0,94
M.G.A.S.	13882385H	139,22	82,53	103,93	64,32	5,25	1,19
M.O.S.L.	13517983B	118,10	68,86	89,70	71,95	5,58	0,96
M.G.S.	13878744C	120,24	67,80	91,55	86,68	7,89	0,69
M.A.F.	13882485D	94,23	59,79	74,22	68,53	4,96	0,89
O.S.S.	13822384A	128,43	72,60	95,79	58,89	5,35	1,07
P.C.S.	13569936G	106,86	59,04	78,58	83,34	6,79	0,70
R.M.O.	5360493K	120,24	64,54	83,07	58,24	6,12	0,82
R.R.A.	13884367B	132,60	72,40	95,78	66,93	5,58	1,03
R.A.B.	13837758C	110,70	67,01	85,64	77,52	4,52	1,14
S.A.S.W.	55392387H	104,31	59,49	79,32	64,46	5,02	0,95
S.L.S.	13897406G	106,72	63,09	80,30	72,87	5,41	0,89
V.S.	13822381D	115,71	64,19	82,92	69,03	5,89	0,85
V.C.R.	2917431H	100,54	58,17	74,60	72,62	4,96	0,90
V.R.S.	13834135G	115,62	63,85	85,38	71,66	6,46	0,79

DC = débito cardíaco (litros/minuto); FC = frequência cardíaca (batimentos por minuto);

PAD = pressão arterial diastólica (mmHg); PAM = pressão arterial média (mmHg);

PAS = pressão arterial sistólica (mmHg); RPT = resistência periférica total (NU).

APÊNDICE 2.3

Resultados da avaliação das variáveis hemodinâmicas no grupo-controle

no momento basal

Momento Basal	**FINOMETER®**						
Grupo-controle	*RGHC*	*PAS*	*PAD*	*PAM*	*FC*	*DC*	*RPT*
A.G.M.	13881015B	120,01	64,65	86,42	82,19	7,28	0,71
A.J.A.N.	13879791H	106,80	52,37	72,58	67,66	5,55	0,78
A.E.C.	13793509E	101,59	60,1	78,5	71,92	6,12	0,77
E.S.	3224563J	119,69	71,30	90,32	80,40	5,69	0,95
E.A.S.	13834960D	114,48	68,64	89,382	73,91	6,34	0,84
I.R.S.	13849630E	115,18	68,5	86,85	61,86	4,51	1,15
J.M.F.B.L.	13471194I	106,66	52,72	74,96	63,45	6,01	0,75
J.A.S.	13614362H	127,77	83,92	103,48	76,79	4,08	1,52
J.M.S.	2937431G	114,05	67,25	86,98	71,88	4,96	1,07
J.O.S.L.	13894747H	109,97	72,11	88,09	66,97	3,96	1,35
K.A.L.	79008297K	127,29	61,83	86,34	80,66	9,43	0,55
K.O.D.	13835930H	99,09	61,44	77,2	76,35	4,55	1,01
M.H.	13692464h	101,73	60,99	79,67	65,95	4,77	1,00
M.S.S.	13547787J	106,93	63,72	82,18	66,27	4,4	1,12
N.S.	13702597F	110,29	62,95	81,4	77,74	5,81	0,84
P.R.S.	2336108B	106,58	65,25	82,81	66,18	4,82	1,032
R.M.S.	13844812D	109,2	62,1	82,02	67,32	5,62	0,87
R.S.	3023612H	130,71	81,38	102,97	63,74	4,62	1,33
R.A.C.L.V.	13754592D	118,77	68,28	89,58	68,8	7,61	0,7
S.R.C.L.G.	3357943D	130,06	70,61	93,95	70,05	7,38	0,765
S.M.S.M.	13449821E	101,46	58,1	75,43	62,92	4,88	0,92
S.R.O.S.	13847035A	105,30	65,83	81,14	92,31	5,62	0,867
S.S.M.	13842234H	115,03	67,43	88,84	70,31	6,98	0,76
T.C.S.B.	13521385D	100,31	58,57	76,11	75,93	5,82	0,78
T.S.	13908573E	100,31	58,57	76,11	75,93	5,82	0,78
T.E.A..	13874942F	107,93	62,88	81,22	72,28	6,17	0,79
T.C.B.	13879805E	110,87	63,42	82,15	78,02	5,98	0,828
T.L.M.	13907734B	111,65	62,61	82,23	75,3	6,06	0,81

DC = débito cardíaco (litros/minuto); FC = frequência cardíaca (batimentos por minuto);

PAD = pressão arterial diastólica (mmHg); PAM = pressão arterial média (mmHg);

PAS = pressão arterial sistólica (mmHg); RPT = resistência periférica total (NU).

APÊNDICE 2.4

Resultados da avaliação das variáveis hemodinâmicas no grupo-controle ao final de 6 meses de seguimento

Ao final de 6 meses	**FINOMETER®**						
Grupo-controle	*RGHC*	*PAS*	*PAD*	*PAM*	*FC*	*DC*	*RPT*
A.G.M.	13881015B	103,87	66,62	82,41	83,92	5,37	0,92
A.J.A.N.	13879791H	97,82	52,41	72,7	67,37	5,57	0,78
A.E.C.	13793509E	106,28	61,08	80,69	73,02	6,45	0,75
E.S.	3224563J	117,21	71,02	91,53	71,71	5,66	0,97
E.A.S.	13834960D	113	69	90	76	6	0,89
I.R.S .	13849630E	117,41	69,49	89,71	60,81	4,86	1,11
J.M.F.B.L.	13471194I	116,45	65,47	88,31	63,66	5,19	1,02
J.A.S.	13614362H	106,22	67,66	85,46	88,91	5,56	0,92
J.M.S.	2937431G	115,8	68,27	88,45	88,48	4,89	1,08
J.O.S.L.	13894747H	97,1	57,26	74,54	76,77	5,09	0,87
K.A.L.	79008297K	127,29	61,83	86,34	80,66	9,43	0,55
K.O.D.	13835930H	99,21	58,71	74,54	75,75	4,96	0,90
M.H.	13692464h	115,25	68,5	88,73	66,32	5,42	0,98
M.S.S.	13547787J	110,03	63,78	83,95	64,76	4,71	1,07
N.S.	13702597F	118,09	59,06	79,84	81,22	6,69	0,71
P.R.S.	2336108B	97,12	60,24	76,40	72,83	5,15	0,89
R.M.S.	13844812D	108,3	63,26	82,28	78,01	6,04	0,81
R.S.	3023612H	135,76	82,77	105,13	72,91	5,33	1,18
R.A.C.L.V.	13754592D	105,93	61,75	81,38	65,79	6,92	0,78
S.R.C.L.G.	3357943D	142,74	80,53	105,57	63,89	5,56	1,13
S.M.S.M.	13449821E	129,26	76,11	96,15	68,84	5,2	1,11
S.R.O.S.	13847035A	98,08	61,66	76,63	90,39	5,12	0,89
S.S.M.	13842234H	117,68	67,13	87,62	74,17	7,41	0,71
T.C.S.B.	13521385D	113,15	67,59	87,15	70,38	6,33	0,82
T.S.	13908573E	119,9	73,17	92,6	68,55	5,15	1,08
T.E.A..	13874942F	109,2	62,1	82,02	67,32	5,62	0,87
T.C.B.	13879805E	121,39	70,52	91,19	63,37	5,05	1,09
T.L.M.	13907734B	111,99	60,91	80,11	73,56	5,75	0,83

DC = débito cardíaco (litros/minuto); FC = frequência cardíaca (batimentos por minuto);

PAD = pressão arterial diastólica (mmHg); PAM = pressão arterial média (mmHg);

PAS = pressão arterial sistólica (mmHg); RPT = resistência periférica total (NU).

APÊNDICE 3

RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL AMBULATORIAL E DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS NO GRUPO-CASO E NO GRUPO-CONTROLE

APÊNDICE 3.1

Resultados da avaliação da pressão arterial ambulatorial e dos parâmetros antropométricos no grupo-caso no momento basal, antes da introdução do AHCO

Momento Basal		**PA Manual**			**Parâmetros Antropométricos**	
Grupo-caso	*RGHC*	*Sist.*	*Diast.*	*Idade*	*IMC*	*CA*
A.F.S.S.	13713950I	100	65	20	20,44	72,5
A.C.C.S.	13859416G	112	68	20	21,50	68
A.C.S.	3024565K	118	66	31	25,96	94
A.S.	13910017G	100	68	26	18,25	68
C.R.A.	2855446D	110	72	21	22,95	77
C.T.T.T.	13834976F	100	70	25	17,54	62
C.R.X.C.	13847923C	110	80	38	24,77	80
C.A.R.	13908616E	100	60	29	30,17	101
D.C.C.	13845129F	100	60	29	19,72	70
D.S.A..	13871039I	100	60	21	21,49	79
E.F.S.	13881792H	110	70	41	28,94	84
E.I.S.	13891005J	128	80	37	26,23	90
E.C.S.	13853361I	110	70	19	24,03	81
E.S.S.	13853405H	110	70	35	25,78	92
E.C.B.	13840480J	110	80	24	25,90	92
E.M.J.	13876198G	100	80	29	27,05	89
E.A.G.	13697790J	110	70	26	25,63	81
F.R.T.	13839609K	96	60	29	28,57	95
I.S.F.	3002609J	110	80	41	22,89	79
J.M.J.	13673186H	100	60	39	27,55	94
J.C.O.	13825598D	120	80	39	30,97	103
K.M.J.	13873834E	129	82	36	28,34	104
K.C.S.N.	13880721B	110	70	24	23,53	78,5
L.A.S.	13851689D	110	70	18	26,48	92
L.S.A.	13839574J	110	65	23	23,04	83
L.F.	13853397E	100	70	32	23,40	73
L.F.S.	2969068A	110	70	22	21,41	78
L.M.A.M.	13835933E	120	66	32	24,34	88
M.L.S.	13850703A	110	70	32	21,85	79
M.G.A.S.	13882385H	130	80	34	28,72	93
M.O.S.L.	13517983B	120	85	34	26,05	81

M.G.S.	13878744C	130	82	36	27,40	88
M.A.F.	13882485D	102	68	28	27,58	91
O.S.S.	13822384A	110	80	44	27,34	82
P.C.S.	13569936G	120	70	26	30,06	98
R.M.O.	5360493K	104	70	28	30,04	102
R.M.S.	13833358F	120	70	20	28,08	91
R.R.A.	13884367B	120	78	40	23,30	81
R.A.B.	13837758C	120	80	23	20,88	68
S.A.S.W.	55392387H	100	60	24	22,10	74
S.L.S.	13897406G	102	66	26	24,03	76
V.S.	13822381D	110	70	24	21,42	66
V.C.R.	2917431H	100	60	20	24,81	85
V.R.S.	13834135G	110	60	34	29,47	91

PA= pressão arterial

CA = circunferência abdominal; IMC = índice de massa corpórea;

Sist = pressão arterial sistólica; Diast = pressão arterial diástólica.

APÊNDICE 3.2

Resultados da avaliação da pressão arterial ambulatorial e dos parâmetros antropométricos no grupo-caso ao final de 6 meses do uso do AHCO

Ao final de 6 meses		**PA Manual**			**Parâmetros Antropométricos**	
Grupo-caso	*RGHC*	*Sist.*	*Diast.*	*Idade*	*IMC*	*CA*
A.F.S.S.	13713950I	110	80	20	19,67	72
A.C.C.S.	13859416G	110	80	21	21,50	69
A.C.S.	3024565K	90	65	32	25,33	94
A.S.	13910017G	114	70	26	17,83	66
C.R.A.	2855446D	110	70	21	22,95	77
C.T.T.T.	13834976F	120	70	26	17,54	53
C.R.X.C.	13847923C	100	72	39	25,20	82
C.A.R.	13908616E	112	78	29	30,44	102
D.C.C.	13845129F	100	60	29	20,07	71
D.S.A..	13871039I	112	68	21	21,82	79
E.F.S.	13881792H	110	76	42	28,94	81
E.I.S.	13891005J	122	70	37	26,01	88
E.C.S.	13853361I	110	70	20	23,63	81
E.S.S.	13853405H	110	80	35	25	88
E.C.B.	13840480J	100	70	24	25,55	91
E.M.J.	13876198G	104	68	29	26,63	87
E.A.G.	13697790J	110	70	27	25,63	81
F.R.T.	13839609K	110	60	29	28,57	95
I.S.F.	3002609J	106	74	42	23,72	82
J.M.J.	13673186H	100	68	40	27,11	94
J.C.O.	13825598D	110	80	39	30,08	100
K.M.J.	13873834E	110	60	36	28,38	105
K.C.S.N.	13880721B	116	72	24	25,07	85
L.A.S.	13851689D	112	70	19	27,33	89
L.S.A.	13839574J	116	70	23	21,48	81
L.F.	13853397E	105	66	32	23,48	71
L.F.S.	2969068A	100	70	22	21,04	77
L.M.A.M.	13835933E	100	60	32	24,34	88
M.L.S.	13850703A	100	60	32	21,94	80
M.G.A.S.	13882385H	140	80	34	28,72	94
M.O.S.L.	13517983B	110	80	34	26,05	77
M.G.S.	13878744C	120	74	36	26,14	83
M.A.F.	13882485D	100	70	29	27,21	93
O.S.S.	13822384A	114	71	45	26,85	78
P.C.S.	13569936G	100	78	26	30,21	100
R.M.O.	5360493K	110	72	28	30,27	102

R.M.S.	13833358F	115	80	20	28,24	81
R.R.A.	13884367B	106	74	40	24,39	81
R.A.B.	13837758C	110	80	23	21,33	72
S.A.S.W.	55392387H	110	66	25	20,95	76
S.L.S.	13897406G	122	78	26	27,23	77
V.S.	13822381D	98	72	25	21,60	66
V.C.R.	2917431H	110	70	21	24,16	88
V.R.S.	13834135G	110	76	35	29,47	100

PA= pressão arterial

CA = circunferência abdominal; IMC = índice de massa corpórea;

Sist = pressão arterial sistólica; Diast = pressão arterial diástólica.

APÊNDICE 3.3

Resultados da avaliação da pressão arterial ambulatorial e dos parâmetros antropométricos no grupo-controle no momento basal

Momento Basal		**PA Manual**		**Parâmetros Antropométricos**		
Grupo-controle	*RGHC*	*Sist.*	*Diast.*	*Idade*	*IMC*	*CA*
A.G.M.	13881015B	98	62	26	26,89	99
A.J.A.N.	13879791H	120	70	23	24,18	79
A.E.C.	13793509E	104	82	39	24,67	90
E.S.	3224563J	118	74	25	26,14	88
E.A.S.	13834960D	120	80	31	30,13	88
I.R.S.	13849630E	110	70	23	20,90	81
J.M.F.B.L.	13471194I	110	74	38	19,31	73
J.A.S.	13614362H	126	84	32	20,28	76
J.M.S.	2937431G	114	67	39	23,87	80
J.O.S.L.	13894747H	114	68	28	24,34	79
K.A.L.	79008297K	138	72	22	28,37	93
K.K.O.D.	13835930H	100	60	32	23,43	87
M.S.S.	13547787J	110	70	29	23,06	77
P.R.S.	2336108B	110	70	28	24	85
R.M.S.	13844812D	108	76	33	28,99	92
R.S.	3023612H	136	88	40	29,68	98
R.A.C.L.V.	13754592D	120	82	29	28,34	86
S.R.C.L.G.	3357943D	110	70	44	24,28	78
S.M.S.M.	13449821E	98	64	30	23,18	84
S.S.M.	13842234H	122	72	41	30,04	106
T.C.S.B.	13521385D	120	68	25	21,63	83
T.S.	13908573E	100	65	28	24,60	77
T.E.A..	13874942F	114	70	42	23,14	79
T.D.S.M.	13486179A	120	70	22	25,71	84
T.C.B.	13879805E	110	60	25	23,82	86
T.L.M.	13907734B	100	68	27	19,46	72
N.S.	13702597F	114	63	21	25	83
M.H.	13692464h	100	60	38	20,93	73

PA= pressão arterial

CA = circunferência abdominal; IMC = índice de massa corpórea;

Sist = pressão arterial sistólica; Diast = pressão arterial diástólica.

APÊNDICE 3.4

Resultados da avaliação da pressão arterial ambulatorial e dos parâmetros antropométricos no grupo-controle ao final de 6 meses de seguimento

Ao final de 6 meses		**PA Manual**			**Parâmetros Antropométricos**	
Grupo-controle	*RGHC*	*Sist.*	*Diast.*	*Idade*	*IMC*	*CA*
A.G.M.	13881015B	110	75	27	27,29	104
A.J.A.N.	13879791H	100	60	23	24,69	84
A.E.C.	13793509E	110	80	39	24,67	91
E.S.	3224563J	110	80	26	27,19	84
E.A.S.	13834960D	110	80	31	30,01	86
I.R.S.	13849630E	118	64	24	20,76	74
J.M.F.B.L.	13471194I	97	70	38	20,13	75
J.A.S.	13614362H	110	72	32	20,69	72
J.M.S.	2937431G	124	80	40	23,87	79
J.O.S.L.	13894747H	102	64	28	24,69	79
K.A.L.	79008297K	138	72	22	28,37	93
K.K.O.D.	13835930H	90	70	34	23,82	90
M.S.S.	13547787J	110	65	29	23,06	77
P.R.S.	2336108B	100	68	29	24,88	87
R.M.S.	13844812D	96	70	33	28,99	90
R.S.	3023612H	136	94	40	29,68	99
R.A.C.L.V.	13754592D	100	70	30	28,34	98
S.R.C.L.G.	3357943D	138	82	45	24,28	78
S.M.S.M.	13449821E	102	64	30	22,95	84
S.S.M.	13842234H	116	72	41	30,01	99
T.C.S.B.	13521385D	112	80	25	22,83	86
T.S.	13908573E	110	72	28	24,24	77
T.E.A.	13874942F	100	70	43	22,77	78
T.D.S.M.	13486179A	100	68	22	26,46	78
T.C.B.	13879805E	110	68	25	23,82	89
T.L.M.	13907734B	104	58	27	19,02	75
N.S.	13702597F	100	60	21	24,58	83
M.H.	13692464h	110	76	38	20,07	71

PA= pressão arterial

CA = circunferência abdominal; IMC = índice de massa corpórea;

Sist = pressão arterial sistólica; Diast = pressão arterial diástólica.