

ARTIGO DE REVISÃO

Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular

C-Reactive Protein in Oral Contraceptive Users: Related Factors and Cardiovascular Risk

Alan Carlos Nery dos Santos¹, Jefferson Petto¹, Francisco Tiago Oliveira de Oliveira², Diego Passos Diogo¹, Ana Marice Teixeira Ladeia¹

Programa de Mestrado e Doutorado em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMS¹, Salvador, BA; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMS², Salvador, BA – Brasil

Resumo

Estudos demonstram associação entre o uso de contraceptivo oral combinado (COC) e a elevação da Proteína C Reativa (PCR). Entretanto, é pouco claro se esta elevação representa risco cardiovascular, e quais são os mecanismos envolvidos nessa associação. Assim, nosso estudo objetivou revisar trabalhos que investigaram os níveis da PCR em usuárias de COC, bem como descrever os fatores envolvidos nesta associação. Consideramos elegíveis os estudos indexados nas bases EBSCO, EUROPUBMED, LILACS®, PUBMED® e MEDLINE®, que avaliaram a PCR de usuárias de COC de baixa dosagem, publicados entre 2004 e 2015. A busca eletrônica consistiu no cruzamento dos descritores: Contraceptives, Oral, Combined; C-Reactive Protein e Inflammation, a qual resultou em 136 estudos, dos quais, 11 foram elegíveis. Estes demonstraram elevação da PCR, mesmo após dez dias de uso de COC. Os valores da PCR mais frequentes foram entre 1-3 mg/L e > 3 mg/L, e em alguns estudos os valores foram superiores a 10 mg/L. Isto aponta risco aumentado de futuros eventos cardiovasculares e metabólicos nesta população. Por outro lado, os principais fatores e mecanismos envolvidos na elevação desta proteína foram os hormonais, principalmente estrogênicos e androgênicos,

sendo documentadas modificações na função e níveis dos receptores β do estrogênio, níveis elevados de cortisol e resistência insulínica. Outros achados também indicam elevação do TNF- α , hipometilação no DNA de macrófagos e alterações na produção hepática da PCR. Por fim, o COC representa, assim como a obesidade, 20% da variação da PCR de mulheres em idade reprodutiva.

Introdução

Estudos têm indicado associação entre o uso de contraceptivo oral combinado (COC) com aumento de parâmetros inflamatórios, especialmente da Proteína C Reativa (PCR) em mulheres saudáveis em idade reprodutiva.¹⁻³ Também tem sido indicado que cerca de uma em cada três mulheres usuárias de COC apresentam valores da PCR superior a 3 mg/L. Assim, em linha com outros estudos,^{1,4,5} este resultado pode indicar risco elevado para doenças cardiovasculares e metabólicas nesta população.

Esse pensamento é reforçado pelos estudos que mostram que os valores da PCR apresentam associação com a hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, eventos coronarianos, acidente vascular cerebral isquêmico, mortalidade vascular e não-vascular.^{1,6-8} Outro dado interessante é a associação entre a PCR e a resistência à insulina e com alguns marcadores de disfunção endotelial, independente das medidas antropométricas.⁹

Assim, em virtude da lacuna a respeito do risco de eventos cardiovasculares e dos mecanismos envolvidos na elevação da PCR em usuárias de COC, nosso estudo objetivou revisar pesquisas que investigaram a PCR em usuárias de COC, bem como descrever os fatores envolvidos nessa associação.

Palavras-chave

Proteína C-Reativa, Mulheres, Anticoncepcionais Oraís Combinados, Fatores de Risco, Doenças Cardiovasculares, Pré-Menopausa.

Correspondência: Alan Carlos Nery dos Santos

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Av. Dom João VI, 275. CEP: 44657-086. Brotas – Salvador, BA – Brasil
E-mail: alansantos.pos@bahiana.edu.br

Métodos

Estudo de revisão sistemática para identificar revisão sistemática da literatura para identificar estudos sobre os efeitos do COC sobre os valores plasmáticos da PCR, bem como o risco de eventos cardiovasculares e os fatores relacionados a sua elevação; portanto, não foram incluídos artigos que se reportassem a outros tipos de contraceptivos a base de hormônios. Consideramos elegíveis estudos originais com grupo controle, publicados entre 2004 e 2015, que avaliaram mulheres em idade reprodutiva, > 18 anos, saudáveis, usuárias de COC há pelo menos dez dias, sendo este o menor período reportado como capaz de induzir alteração na PCR desta população.¹⁰

Não foram considerados elegíveis: estudos com animais, com mulheres na menopausa, com mulheres acometidas por enfermidades cardiovasculares ou metabólicas. Também foram excluídos os trabalhos que selecionaram apenas mulheres obesas, tabagistas, etilistas, fisicamente ativas, ou em algum tratamento medicamentoso ou em restrição alimentar.

As buscas nas bases de dados previamente selecionadas foram realizadas por revisores independentes entre o período de setembro a abril de 2016, sendo que a consulta a base de dados eletrônica PUBMED/MEDLINE se deu por meio do seguinte cruzamento de termos: Medical Subject Headings (MeSH): "Contraceptives, Oral, Combined"; "C-Reactive Protein"; "Inflammation", "Premenopause" and "Women".

Já para a base dados LILACS/BIREME, utilizou-se como descritores cruzados, nos campos "palavras", "descritores de assuntos", "palavras do título", "título" e "resumo" as seguintes palavras-chave em inglês: "Contraceptive Agents", "C-Reactive Protein", "Inflammation" AND "Premenopause". Por fim, as buscas nas bases EUROPUBMED e EBSCOhost seguiram os mesmos padrões de seleção, tendo como cruzamentos as palavras-chave já mencionadas.

O processo de triagem dos artigos se deu inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos. Em seguida, foram excluídos os artigos que não atendiam aos critérios de seleção para o presente estudo. Assim, os artigos que atenderam aos critérios estabelecidos foram recuperados para leitura do texto completo, nova avaliação quanto aos critérios de elegibilidade e extração dos desfechos de interesse da presente revisão.

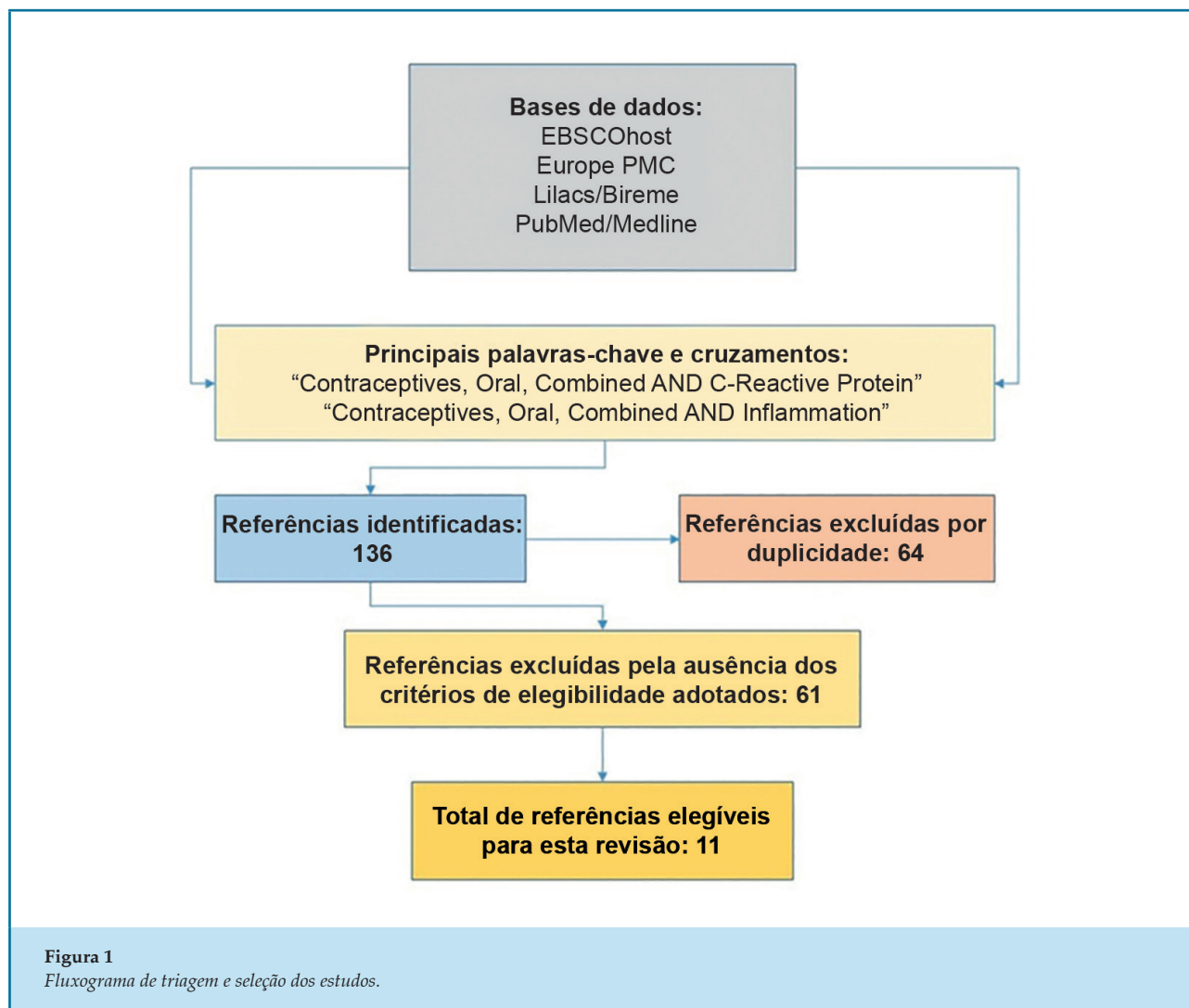
Seguindo os critérios metodológicos pré-estabelecidos foram identificadas 136 referências, das quais apenas

uma foi publicada em língua portuguesa. 64 referências foram excluídas por duplicidade entres as bases de dados selecionadas. Outras 61 referências foram excluídas por não se enquadrarem nos critérios estabelecidos ou por não possuírem relação com o tema, sendo que os principais motivos de exclusão foram: estudos envolvendo grupos de risco cardiovascular e metabólico, experimentação com animais e mulheres na menopausa. Portanto, foram selecionados 11 estudos.^{1-3,8,10-16} A Figura 1 resume o processo de triagem e seleção dos estudos que compõe esta revisão.

Desenvolvimento

Muito embora não se tenha uma relação de causa e efeito perfeita em virtude da metodologia observacional empregada na maioria dos estudos,^{1-3,8,13-16} tem sido sugerida elevação da PCR em mulheres que utilizam COC. Interessante notar que um estudo finlandês composto por 2.283 participantes com idade entre 24 e 39 anos identificou que 9 a 10% das mulheres da pesquisa tinham PCR acima de 3 mg/L. Curiosamente, a prevalência foi maior entre as mulheres que utilizavam COC, onde 35% destas apresentavam PCR > 3 mg/L. Segundo os autores, em adultos jovens a obesidade é responsável por 20% de aumento da PCR, enquanto em mulheres, o uso do COC é responsável por 20%, ao passo que Dreon et al.¹⁵ identificaram o COC como responsável por 32% na elevação desta proteína.

No mesmo sentido, outro interessante estudo com 822 participantes adultos jovens, identificou a obesidade como a principal variável relacionada com elevação da PCR em indivíduos de ambos os sexos, na faixa dos 20 anos. Entretanto, novamente, o uso de COC foi o principal responsável pela elevação da PCR nas mulheres adultas em idade reprodutiva.⁸ Corroborando estes dados, Buchbinder et al.,¹⁶ com uma amostra de 850 doadores de sangue também identificaram a obesidade e o COC como variável independente para elevação da PCR em mulheres adultas jovens. Na ocasião, os autores evidenciaram que as mulheres eutróficas em uso de COC apresentavam PCR 3 vezes mais elevada do que mulheres obesas que não utilizavam COC. Também foi demonstrado que o uso de COC em mulheres obesas resultou em um aumento de 6 vezes mais na PCR em comparação com as não-obesas.



Ainda neste aspecto, estudos^{3,13} com mulheres jovens, sem outros possíveis fatores que poderiam induzir aumento da PCR, observaram valores da PCR duas vezes maior no grupo COC. Outro ponto interessante, foi a relação positiva entre a PCR e os triglicerídeos, o que pode sugerir um perfil inflamatório com risco aumentado de doenças cardiovasculares. Entretanto, Buchbinder et al.¹⁶ identificaram que variáveis lipídicas como os triglicerídeos, colesterol total, lipoproteína de baixa e de alta densidade tiveram efeitos menores que os COC na elevação da PCR de mulheres, sugerindo alto impacto dos COC na modificação da PCR. Os autores também sugeriram que as alterações na PCR induzidas pelo COC se deviam a ingestão crônica de hormônios sintéticos como o etinilestradiol e a progestina.

Muito embora ainda não esteja clara a relação entre o uso atual de COC e a elevação dos valores plasmáticos

da PCR em mulheres em idade reprodutiva, o que se sabe é que este evento acontece tanto com contraceptivos de segunda e terceira geração.¹¹ Outro ponto intrigante é que curtos períodos (10 dias) de tratamento podem provocar tais modificações,¹⁰ e quanto maior o tempo exposição, maior a chance de elevação da PCR.¹²

Interessante notar que 100% dos estudos selecionados para esta revisão mostraram valores mais elevados da PCR em mulheres em uso de COC quando comparadas a mulheres que não utilizam este fármaco.^{1-3,8,10-16} Destaca-se também que a associação entre o uso de COC e a elevação da PCR se mantém significativa mesmo após ajuste para fatores de confusão como a obesidade.⁷ Apesar de ser sugerido que valores < 1, 1-3 e > 3 mg/L, são indicadores respectivamente de baixo, moderado e de alto risco para futuros eventos cardiovasculares,^{15,16} Zieske et al.¹⁹ apontam que pequenas elevações desta

proteína estão associadas com aumento do risco de aterotrombose durante 20 anos após coleta das amostras sanguíneas.

Até o presente, ainda existem lacunas sobre as vias pelas quais o uso de COC pode induzir elevação da PCR em mulheres em idade reprodutiva, como as que compuseram os artigos selecionados. Um dos possíveis mecanismos parece resultar da ação direta do COC na síntese hepática desta proteína.¹¹

Outro fator seria a elevação de substâncias pró-inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo. Embora van Rooijen et al.¹¹ apontem que a elevação da PCR em usuárias de COC não tem associação com o aumento da interleucina 6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral – alfa (TNF- α), Divani et al.¹² observaram associação positiva entre os valores da PCR e os do TNF-A e a da IL-6 com o uso deste fármaco. O achado em questão é reforçado no estudo de Campesi et al.¹⁰ que apontou que usuárias de COC apresentavam valores mais elevados de cortisol, resultado que induz maior liberação do TNF- α . Ainda segundo Divani et al.,¹² o uso de COC promove alterações hematológicas, endoteliais e hipometilação no DNA total dos monócitos. Esta hipometilação do DNA é um importante mecanismo de elevação da PCR induzido por alterações funcionais nos macrófagos, as quais podem ocorrer independentemente da ação dos hormônios androgênicos.¹⁰ Segundo Yudkin et al.,⁹ modificações na relação e atividade dos receptores α e β do estrogênio, representada por menor expressão dos receptores β nos macrófagos derivados de monócitos, provocam aumento significativo na liberação do TNF- α , o que pode estar associado a maiores valores plasmáticos da PCR.

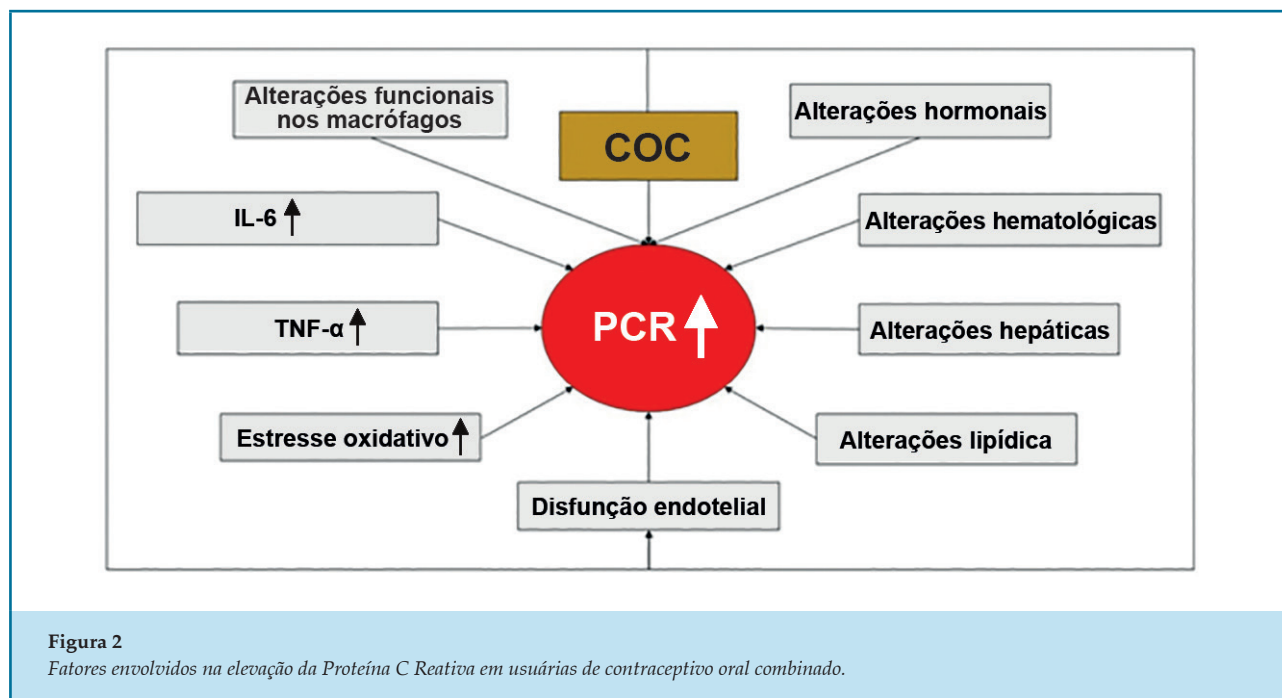
Adicionalmente, outro possível forte mecanismo promotor da elevação da PCR em mulheres que utilizam COC está relacionado à sensibilidade insulínica. Segundo Beck,²⁰ as progestinas, hormônios sintéticos que simulam os efeitos da progesterona e são encontrados nos COC, promovem diminuição da sensibilidade à insulina, mecanismo observado em um estudo realizado por nosso grupo.²¹ A diminuição da sensibilidade à insulina desencadeia alterações metabólicas que vão desde o aumento dos triglicerídeos de jejum até o aumento da inflamação vascular.²² Esta alteração provoca aumento da produção da insulina na tentativa de manter em níveis adequados a glicemia e o suprimento da glicose na célula muscular. O aumento

nos níveis da insulina circulantes provoca diminuição da atividade da lipase proteica e consequente diminuição na captação e utilização dos triglicerídeos pelo tecido muscular. Isso eleva a quantidade dos triglicerídeos plasmáticos e, conseqüentemente, da VLDL e LDL circulantes.^{22,23} Como mostrado por O'Meara et al.,²⁴ triglicerídeos de jejum mais elevados induzem a aumento da lipemia pós-prandial. Tal mecanismo explica porquê mulheres em uso de COC apresentam valores de triglicerídeos e LDL de jejum e lipemia pós-prandial mais elevados que mulheres que não utilizam COC.²⁵ Tanto a elevação da insulina quanto a elevação dos triglicerídeos e lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade, e também a lipemia pós-prandial, induzem a lesão endotelial, resultado que pode induzir aumento da PCR.

Esta hipótese é reforçada pelos achados do estudo de Josse et al.,²⁶ que não observaram diferenças no Índice de Homa, um dos métodos utilizados para avaliar a resistência insulínica, mas verificaram diferença significativa no Homa Beta, que avalia a atividade das células beta pancreáticas, entre usuárias e não usuárias de COC. Ou seja, mesmo não apresentando glicemia elevada ou Índice de Homa maior, as mulheres em uso de COC produzem mais insulina para manter em homeostase a glicemia, devido à menor sensibilidade insulínica.²⁶

No entanto, apesar do destaque aos mecanismos hormonais e metabólicos na indução da elevação da PCR, não podemos ignorar que também o estresse oxidativo é outro mecanismo que pode elevar a PCR em mulheres que utilizam COC, como apontado por Dreon et al.¹⁵ A Figura 2 apresenta os vários mecanismos envolvidos na elevação da PCR pelo COC. Cabe ainda ressaltar que nosso estudo é a primeira revisão sobre o tema.

Em suma, apesar de a literatura a respeito do assunto ser escassa, os artigos aqui apresentados e discutidos indicam que o uso de COC provoca elevação da PCR em mulheres em uso de COC, bem como apoiam a hipótese de que esta população está mais sujeita a desenvolver doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos.^{3-5,13} Entretanto, muito embora os resultados apontem para esta direção, ainda são necessários estudos clínicos controlados de corte longitudinal para que se possa estabelecer relação de causa-efeito e confirmar estas hipóteses.



Conclusão

Com base nos estudos analisados, mulheres em idade reprodutiva que utilizam COC, tanto a curto quanto a longo prazo, apresentam valores mais elevados da PCR, o que sugere maior risco de eventos cardiovasculares nesta população. Segundo os estudos, vários são os fatores que induzem a este aumento, sendo que as alterações na síntese hepática da PCR, disfunções hormonais estrogênicas e androgênicas, a diminuição da sensibilidade à insulina e a hipometilação no DNA de macrófagos possivelmente sejam os principais mecanismos promotores desta elevação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos ACN, Petto J, Ladeia AMT. Obtenção de dados: Santos ACN, Diogo DP. Análise e interpretação dos dados: Santos

ACN, Petto J, Oliveira FTO, Diogo DP, Ladeia AMT. Redação do manuscrito: Santos ACN, Petto J, Oliveira FTO, Diogo DP, Ladeia AMT. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos ACN, Petto J, Oliveira FTO, Diogo DP, Ladeia AMT.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este estudo é parte da dissertação de mestrado de Alan Carlos Nery dos Santos pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMS, Salvador, BA – Brasil.

Referências

- Raitakari M, Mansikkaniemi K, Marniemi J, Viikari JS, Raitakari OT. Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Intern Med.* 2005;258(5):428-34.
- Sørensen CJ, Pedersen OB, Petersen MS, Sørensen E, Kotzé S, Thøner LW, et al. Combined oral contraception and obesity are strong predictors of low-grade inflammation in healthy individuals: results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One.* 2014;9(2):e88196.
- Petto J, Pereira LS, Santos AC, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AM. Subclinical inflammation in women that use oral contraceptive. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(6):465-71.
- Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1997;349(9060):1202-9.
- Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts

- future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42.
6. Baillargeon JP, McClish DK, Estah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3863-70.
 7. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
 8. Williams MJ, Williams SM, Milne BJ, Hancox RJ, Poulton R. Association between C-reactive protein, metabolic cardiovascular risk factors, obesity and oral contraceptive use in young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(8):998-1003.
 9. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972-8.
 10. Campesi I, Sanna M, Zinellu A, Carru C, Rubattu L, Bulzomi P, et al. Oral contraceptives modify DNA methylation and monocyte-derived macrophage function. *Biol Sex Differ*. 2012;3:4.
 11. van Rooijen M, Hansson LO, Frostegård J, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J Thromb Haemost*. 2006;4(1):77-82.
 12. Divani AA, Luo X, Datta YH, Flaherty JD, Panoskaltis-Mortari A. Effect of oral and vaginal hormonal contraceptives on inflammatory blood biomarkers. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:379501.
 13. Petto J, Silveira DW, Santos AC, Seixas CR, Santo DG, Oliveira FT, et al. Postprandial lipemia and subclinical inflammation on active women taking oral contraceptive. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(3):215-23.
 14. Cauci S, Di Santolo M, Culhane JF, Stel G, Gonano F, Guaschino S. Effects of third-generation oral contraceptives on high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine in young women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(4):857-64.
 15. Dreon DM, Slavin JL, Phinney SD. Oral contraceptive use and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Life Sci*. 2003;73(10):1245-52.
 16. Buchbinder S, Kratzsch J, Fiedler GM, Yar V, Brügel M, Leichte A, et al. Body weight and oral contraceptives are the most important modulators of serum CRP levels. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(2):140-4.
 17. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
 18. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(5):445-51.
 19. Zieske AW, Tracy RP, McMahan CA, Herderick EE, Homma S, Malcom GT, et al; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Elevated serum C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(6):1237-43.
 20. Beck P. Effect of progestins on glucose and lipid metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;286:434-45.
 21. Petto J, Seixas CR, Feitosa LC, Bacelar JF, Cerqueira DG, Barbosa PR. Índice de Homa em mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5 supl. 3):1-39.
 22. Martins WP, Soares GM, Vieira CS, Reis RM, Sá MFS, Ferriani RA. Cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome in women with and without insulin resistance. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(3):111-6.
 23. Quintão EC, Nakandakare ER, Passarelli M. Lípidios: do metabolismo à aterosclerose. São Paulo: Sarvier; 2011.
 24. O'Meara NM, Lweis GF, Cabana VG, Iverius PH, Getz GS, Polonsky KS. Role of basal triglyceride and high-density lipoprotein in determination of postprandial lipid and lipoprotein responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):465-71.
 25. Petto J, Vasques LM, Pinheiro RL, Giesta Bde A, Santos AC, Gomes Neto M, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):245-50.
 26. Josse AR, Garcia-Bailo B, Fischer K, El-Sohemy A. Novel effects of hormonal contraceptive use on the plasma proteome. *PLoS One*. 2012;7(9):e45162.