



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FONOAUDIOLOGIA

ALEXSANDRA RIBEIRO FERREIRA

**ALTERAÇÕES AUDITIVAS DECORRENTE DO USO DE
CONTRACEPTIVO HORMONAL ORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA
E
QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA AO CÂNCER DE MAMA NA
MENOPAUSA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

FLORIANÓPOLIS

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

ALEXSANDRA RIBEIRO FERREIRA

**ALTERAÇÕES AUDITIVAS DECORRENTE DO USO DE
CONTRACEPTIVO HORMONAL ORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA**

E

**QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA AO CÂNCER DE MAMA NA
MENOPAUSA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado na disciplina FON7707 ao curso em Fonoaudiologia da Universidade Federal de Santa Catarina, em cumprimento a requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Fonoaudiologia. Orientadora: Prof^a Dr^a Patricia Haas. Co orientadora: Fernanda Soares Aurélio Patatt

FLORIANÓPOLIS

2020

ARTIGO 1: FERREIRA, A. R. ; PAIVA, K. M. ; PATATT, F. S. A. ; HAAS, P. . Alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivo hormonal oral: uma revisão sistemática. Brazilian Journal of Development, v. 6, p. 56232-56249, 2020.

ALTERAÇÕES AUDITIVAS DECORRENTE DO USO DE CONTRACEPTIVO HORMONAL ORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: É possível observar uma importante redução na velocidade de crescimento da população nos últimos anos, questões relacionadas ao comportamento feminino podem ter corroborado para essas modificações populacionais, bem como justificam o aumento na procura e no consumo dos diversos métodos contraceptivos. Pesquisas indicam que alterações auditivas podem estar associadas ao uso deste medicamento, ocasionando comprometimento à audição de diversas mulheres. **Objetivo:** Apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura (PRISMA), sobre os efeitos ototóxicos dos contraceptivos hormonais nos sistemas auditivo e vestibular de mulheres. **Estratégia de pesquisa:** Para a seleção dos estudos foi utilizada a combinação baseada no *Medical Subject Heading Terms* (MeSH): [(contraceptive agents) and (hearing) and (women)]. A busca foi realizada nas bases de dados Medline, LILACS, SciELO, ScienceDirect, BIREME, SCOPUS e Google Scholar como busca cinzenta. O período de seleção dos artigos compreendeu o período de janeiro de 2013 a julho de 2020. **Crerios de seleção:** Os desenhos dos estudos que poderiam ser admitidos foram do tipo descritivo, transversal, observacional, de coorte, ensaios clínicos controlados, relatos de caso, e estudo de caso controle e que indicavam no título, resumo ou corpo do artigo relação com o objetivo da pesquisa. Foi realizada avaliação da qualidade dos artigos, na qual se incluía artigos com nota acima de 6 na escala modificada da literatura Pithon et al. (2015). **Resultados:** Foram recuperados 521 artigos, após as fases de exclusão, dois artigos foram selecionados, sendo classificados como de alta qualidade metodológica. Observou-se que os contraceptivos hormonais orais podem causar danos ao sistema auditivo, bem como ao sistema vestibular. **Conclusão:** Em mulheres geneticamente suscetíveis, os anticoncepcionais hormonais orais podem atuar como fatores desencadeantes de alterações auditivas e vestibulares, podendo ocasionar sintomas como zumbido.

Descritores: Anticoncepcionais. Audição. Perda auditiva. Toxicidade. Audiologia.

RESUME

Introduction: It is possible to observe an important reduction in the speed of population growth in recent years, issues related to female behavior may have corroborated these population changes, as well as justifying the increase in demand and consumption of the various contraceptive methods. Research indicates that hearing disorders may be associated with the use of this medication, causing hearing impairment in several women. **Objective:** To present scientific evidence based on a systematic literature review (PRISMA), on the ototoxic effects of hormonal contraceptives on the auditory and vestibular systems of women. **Research strategy:** For the selection of studies, the combination based on the Medical Subject Heading Terms (MeSH): [(contraceptive agents) and (hearing) and (women)] was used. The search was performed in the Medline, LILACS, SciELO, ScienceDirect, BIREME, SCOPUS and Google Scholar databases as a gray search. The selection period for the articles

covered the period from January 2013 to July 2020. **Selection criteria:** The designs of the studies that could be admitted were descriptive, cross-sectional, observational, cohort, controlled clinical trials, case reports, and a case control study that indicated in the title, abstract or body of the article a relation with the research objective. An evaluation of the quality of the articles was carried out, which included articles with a score above 6 in the modified scale of the literature Pithon et al. (2015). **Results:** 521 articles were retrieved, after the exclusion phases, two articles were selected, being classified as of high methodological quality. It has been observed that oral hormonal contraceptives can cause damage to the auditory system, as well as the vestibular system. **Conclusion:** In genetically susceptible women, oral hormonal contraceptives can act as triggering factors for hearing and vestibular disorders, which can cause symptoms such as tinnitus.

Keywords: Descriptors. Contraceptives. Hearing. Hearing Loss. Toxicity. Audiology.

INTRODUÇÃO

É possível observar uma importante redução na velocidade de crescimento da população nos últimos anos, evento caracterizado pelo declínio das taxas de fecundidade e natalidade (VASCONCELOS; GOMES, 2012; MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016; MYRRHA; OJIMA, 2016; NATIONS UNITED, 2019), entretanto, ocorre uma queda dos níveis de mortalidade, ocasionando uma estagnação das taxas de crescimento da população, modificando o perfil populacional dos países (VASCONCELOS; GOMES, 2012; MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016; MYRRHA; OJIMA, 2016). Segundo estimativa realizada pelo Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais das Nações Unidas (2019), acredita-se que até 2095 a taxa de fecundidade seja inferior a 1,95 filhos por mulher em nível mundial.

Questões relacionadas ao comportamento feminino, como aumento da escolaridade, inserção no mercado de trabalho e o surgimento de ações de planejamento familiar, podem ter corroborado para essas modificações populacionais (RIGOTTI, 2012), bem como justificam o aumento na procura e no consumo dos diversos métodos contraceptivos, com o objetivo de postergar a gravidez, ou até mesmo, a fim de viabilizar a decisão de não ter filhos. Deste modo, os métodos contraceptivos são os aliados do casal para alcançar sucesso no planejamento familiar (CARRENO *et al.*, 2006).

Segundo Schunemann Junior, Souza e Dória (2011) e Steckert, Nunes e Alano (2016), existem diversos métodos contraceptivos disponíveis no mercado, com posologias distintas e podendo ser administrados por várias vias, atendendo as necessidades específicas de cada mulher. Entretanto, o uso prolongado dos contraceptivos causa efeitos adversos os quais são descritos na literatura, incluindo alterações imunológicas, metabólicas, vasculares, renais e auditivas, além de distúrbios do Sistema Nervoso Central e do sistema reprodutor, dentre

outras (WERNECK et al., 2003; VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007; BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011). Pesquisas indicam que alterações auditivas podem estar associadas ao uso dos contraceptivos, ocasionando comprometimento irreversível à audição de diversas mulheres, classificando este medicamento como ototóxico (HYPPOLITO; OLIVEIRA, 2005; MITRE *et al.*, 2006, SERVILIERI *et al.*, 2006; PINTO, 2011).

Pesquisas descrevem que o uso dos contraceptivos hormonais orais por um período igual ou superior a seis meses podem ser o suficiente para provocar alterações funcionais na orelha interna, ocasionando diminuição do limiar auditivo, principalmente em altas frequências, caracterizando uma perda auditiva sensorineural. Além disso, os contraceptivos hormonais orais podem provocar sintomas auditivos e vestibulares como o zumbido e a vertigem, possivelmente em decorrência da obstrução vascular da artéria auditiva interna, acarretando alterações a depender do local irrigado por ela e do comprometimento ocasionado, podendo ser a cóclea, o vestíbulo ou ambos (BITTAR, 1997; MITRE *et al.*, 2006)

OBJETIVO

A partir do exposto, com o aumento no consumo de anticoncepcionais orais, bem como o desconhecimento acerca dos efeitos ototóxicos destes medicamentos, somados a carência de publicações sobre o tema, justificam a presente pesquisa que objetivou apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura, sobre os efeitos dos contraceptivos hormonais sobre os sistemas auditivo e vestibular de mulheres, visando responder a seguinte pergunta norteadora: quais as alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivos hormonais orais?

MÉTODOS

PROTOCOLO E REGISTRO

A presente revisão sistemática foi conduzida conforme as recomendações *PRISMA* (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (MOHER et al., 2015) e foi submetida para registro na *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO), sob número de identificação 200989. Após a aprovação final, será encaminhado o número definitivo de registro.

As buscas por artigos científicos foram conduzidas por dois pesquisadores independentes nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (Pubmed) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>), SciELO

(<http://www.scielo.br/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), BIREME (<https://bvsa.org/>), Scopus (<https://www.periodicos.capes.gov.br/>) e Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>), como busca cinzenta, sem restrição de localização, publicados nos idiomas Inglês, Português e Espanhol, entre janeiro de 2013 e julho de 2020.

A pesquisa foi estruturada e organizada na forma PICOS (Tabela 1), que representa um acrônimo para População alvo, Intervenção, Comparação, “*Outcomes*” (desfechos) e “*Study type*” (tipo de estudo). População de interesse ou problema de saúde (P) corresponde a mulheres em idade reprodutiva; Intervenção (I) diz respeito ao uso de contraceptivo hormonal oral; Comparação (C) corresponde às mulheres em idade reprodutiva sem o uso dos anticoncepcionais hormonais orais; *Outcomes* (O) refere-se às alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivos hormonais orais; e os tipos de estudos admitidos (S) consistem em Estudos de casos controle, estudos de intervenção, estudos de coorte, estudos em triagem, estudos observacionais e transversais.

Tabela 1. Descrição da estratégia PICOS.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou problema	Mulheres em idade reprodutiva
I	Intervenção	Uso de contraceptivo hormonal oral
C	Controle ou comparação	Mulheres em idade reprodutiva sem o uso dos anticoncepcionais hormonais orais
O	“ <i>Outcomes</i> ” (desfechos)	Alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivos hormonais orais
S	Tipo de estudo	Estudos de casos e controle Estudos de intervenção Estudos de coorte Estudos em triagem Estudos observacionais

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Os descritores foram selecionados a partir do dicionário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading Terms* (MeSH), considerando a grande utilização destes pela comunidade científica para a indexação de artigos na base de dados PubMed. Diante da busca dos descritores, foi realizada a adequação para as outras bases utilizadas. A combinação de descritores utilizada nas buscas foi: (contraceptive agents) and (hearing) and (women). A busca ocorreu de forma concentrada em julho de 2020.

Os artigos foram identificados por meio da busca eletrônica, organizados e revisados para verificação de duplicidade pelos dois autores de forma independente. Posteriormente, foram analisados os títulos dos artigos de maneira isolada. Os artigos que não atendiam algum critério de inclusão foram excluídos. Em sequência, os resumos dos artigos selecionados e, no segundo passo, foram examinados pelos pesquisadores de forma independente. Os artigos que não continham características da pergunta a ser respondida foram excluídos, como artigos voltados para a avaliação audiológica e vestibular em mulheres em uso de contraceptivos hormonais orais.

Critérios de Elegibilidade

Os desenhos dos estudos admitidos inicialmente foram dos tipos descritivo, transversal, observacional, de coorte, ensaios clínicos controlados e relatos de caso, caso controle. Foram incluídos estudos em português, inglês e espanhol, sem restrição de localização, publicados entre janeiro de 2013 e julho de 2020. A Tabela 2 representa os critérios de inclusão e exclusão aplicados nesta pesquisa.

Tabela 2. Síntese dos critérios de inclusão/exclusão.

<i>Critérios de Inclusão</i>	
Delineamento	Estudos de casos e controle Estudos de intervenção Estudos de coorte Estudos em triagem Estudos observacionais
Localização	Sem restrição
Idioma	Português, inglês e espanhol
Período	Janeiro de 2013 a Julho de 2020

<i>Critérios de Exclusão</i>	
Delineamento	Revisões de literatura Revisões sistemáticas Meta-análises Estudos pouco claros Mal descritos ou inadequados
Estudos	Estudos pouco claros Mal descritos ou inadequados
Forma de publicação	Apenas resumo

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Para serem admitidos no presente estudo, as publicações ainda deveriam obter pontuação maior que 6 no protocolo modificado de Pithon et al. (2015), utilizado para avaliar a qualidade dos estudos.

Risco de viés

A qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos foi avaliada pelos revisores de forma independente (PH e ARF), de acordo com a recomendação PRISMA (Moher et al., 2015). A avaliação priorizou a descrição clara das informações. Neste ponto, a revisão foi realizada às cegas, mascarando os nomes dos autores e revistas, evitando qualquer viés potencial e conflito de interesses.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos com as seguintes características: cartas ao editor, diretrizes, revisões sistemáticas, meta análises e resumos. Estudos mal descritos ou que pouco claros ou ainda indisponíveis, também não foram aceitos nesta pesquisa (Tabela 2).

ANÁLISE DOS DADOS

A extração dos dados para o processo de elegibilidade dos estudos foi realizada utilizando-se uma ficha própria para revisão sistemática elaborada por dois pesquisadores em Programa Excel® na qual os dados extraídos foram adicionados inicialmente por um dos pesquisadores e, então, conferidos por outro pesquisador. Primeiramente foram selecionados de acordo com o título; em seguida, os resumos foram analisados e os que fossem

potencialmente elegíveis foram selecionados. Com base nos resumos, os artigos foram selecionados para leitura integral, foram admitidos os que atendiam a todos os critérios pré-determinados. Em caso de desacordo entre avaliadores, um terceiro avaliador (FSAP) tomou a decisão sobre a elegibilidade do estudo em questão.

Forma de seleção dos estudos

Inicialmente a revisora de elegibilidade (ARF) foi calibrada para a realização da revisão sistemática por FSAP, KMP e PH. Após a calibração e esclarecimentos de dúvidas, os títulos e resumos foram examinados por dois revisores de elegibilidade (ARF e PH), de forma independente, os quais não estavam cegos para o nome dos autores e das revistas. Aqueles que apresentaram o título dentro do âmbito, mas os resumos não estavam disponíveis, também foram obtidos e analisados na íntegra.

Posteriormente, os estudos elegíveis preliminarmente tiveram o texto completo obtido e avaliado. Em casos específicos, quando o estudo com potencial de elegibilidade apresentasse dados incompletos, os autores poderiam ser contatados por e-mail para mais informações, no entanto não houve esta necessidade para a presente pesquisa. Na inexistência de acordo entre os revisores, um terceiro (FSAP) foi envolvido para a decisão final.

Dados Coletados

Após a triagem, os textos dos artigos selecionados foram revisados e extraídos de forma padronizada por dois autores (ARF e PH) sob a supervisão de KMP e FSAP, identificando-se ano de publicação, local da pesquisa, idioma de publicação, tipo de estudo, amostra, método, resultado e conclusão do estudo.

Resultado clínico

O resultado clínico de interesse consistiu em analisar as alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivos hormonais orais por mulheres. Aquelas publicações que não abordaram os efeitos dos contraceptivos hormonais orais sobre os sistemas auditivo e vestibular em mulheres não fizeram parte da amostra.

RESULTADOS

A partir dos descritores eleitos, os bancos de dados foram consultados e foram obtidos os resultados disponibilizados na Tabela 3, a qual detalha o número de estudos obtidos em cada base de dados, bem como o número e motivo das exclusões.

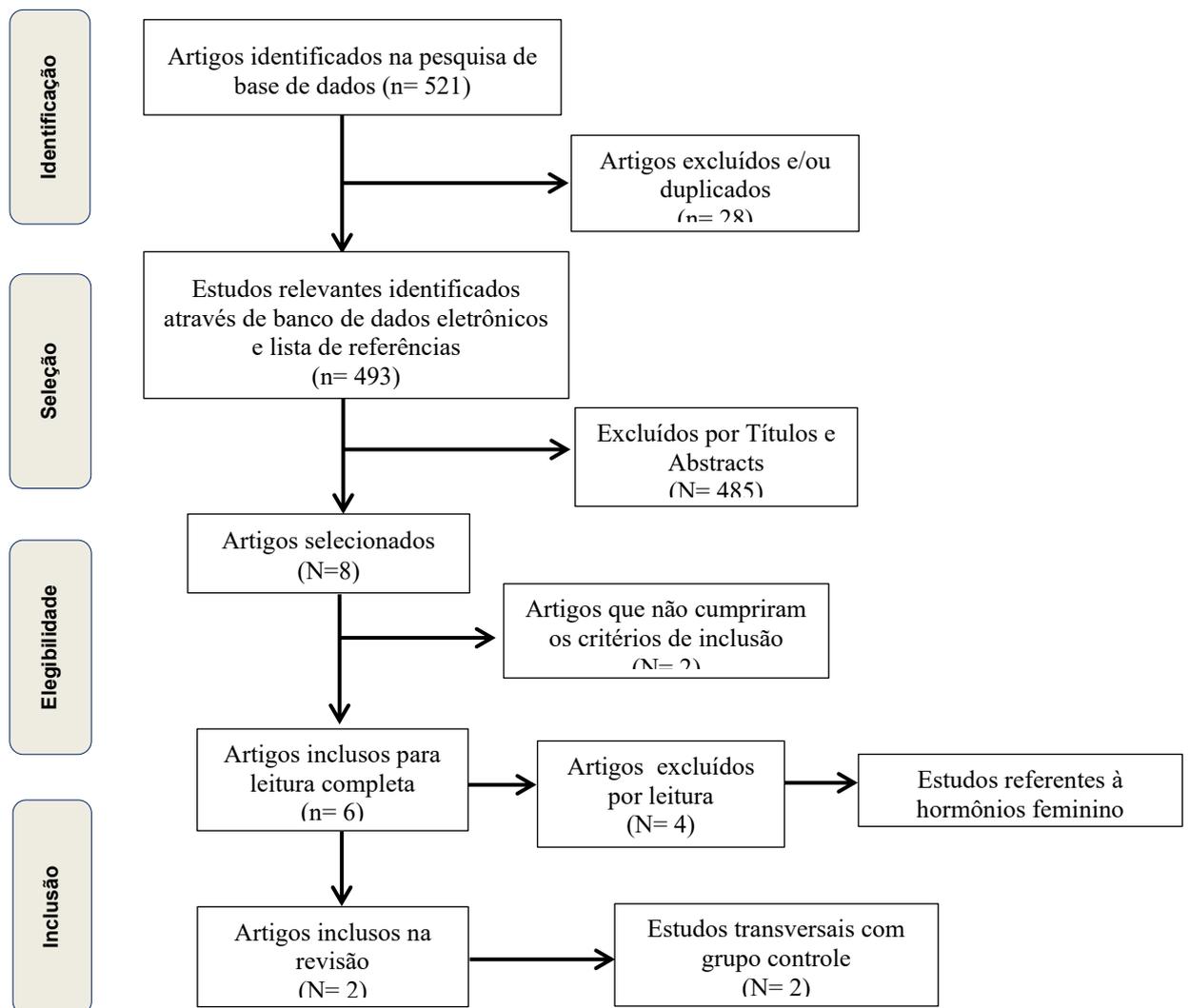
Tabela 3. Classificação das referências obtidas nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Scielo, ScienceDirect, BIREME, Scopus, e Google Scholar de acordo com os descritores utilizados.

Descritores	Nº	Referências excluídas	Motivo	Selecionado	Banco de dados
(contraceptive agents) AND (hearing) AND (women)	4	4	Excluídos por título (3); excluídos por abstracts (1)	0	Pubmed
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	4	4	Excluídos por título (3); excluídos por abstracts (1)	0	Lilacs
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	2	2	Excluídos por abstracts (2)	0	Scielo
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	137	137	Excluídos por título (84); excluídos por duplicidade (10); excluídos por abstract (39);	0	ScienceDirect
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	58	58	Excluídos por título (51); excluídos por duplicidade (4); excluídos por abstract (3);	0	BIREME
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	16	15	Excluídos por título (14); excluídos por abstract (1)	1	SCOPUS
(“anticoncepcionais” AND “audição” AND “mulher”)	300	299	Excluídos por título (255); excluídos por duplicidade (14); excluídos por abstract (28)	1	Google Acadêmico
Total	521	519		2	

Fonte: Desenvolvido pelos autores

Os resultados da estratégia de busca foram justificados da seguinte forma: 521 artigos foram identificados com potencial de inclusão na pesquisa, 28 destes foram excluídos por repetição, 485 estudos foram excluídos por não possuir o título ou o resumo relacionado com o objetivo da pesquisa, quatro não eram compatíveis com a amostra, pois representavam estudos realizados a partir de hormônio feminino endógenos e não hormônios contraceptivos; um não correspondia ao uso do anticoncepcional hormonal oral e um não correspondia à pergunta norteadora da pesquisa (Figura 1). Sendo assim, 2 publicações foram incluídas nesta pesquisa, pois responderam aos critérios de elegibilidade e a pergunta norteadora proposta, sendo ambas estudos transversais com grupo controle.

Figura 1: Fluxograma do processo de busca



No estudo de El-Zarea *et al.* (2017), foram avaliadas 45 mulheres (n=45), sendo 30 (n=30) delas em uso de contraceptivo hormonal oral e 15 (n=15) sem o uso de hormônios

anticoncepcionais ou quaisquer outros tipo de medicamentos.

Já no estudo realizado por Urbaniak *et al.* (2013), com o intuito de analisar o comportamento auditivo de mulheres em uso de contraceptivos hormonais orais, foram realizadas avaliações audiológicas em 105 mulheres (n=105), sendo um grupo composto por 52 mulheres (n=52) com um distúrbio do sistema auditivo e/ou de equilíbrio e outro grupo composto por 53 mulheres (n=53) sem desordem do sistema auditivo e/ou de equilíbrio, todas usando contraceptivos hormonais por pelo menos 2 meses (n=105). Na Tabela 4 encontram-se as informações extraídas de cada estudo admitido sobre o tipo de estudo, número amostral, tratamento, frequência do tratamento, avaliação, instrumentos de avaliação e resultados.

A amostra total, a partir da soma do número de sujeitos dos dois estudos selecionados, é de 150 indivíduos do sexo feminino (n=150). A idade das participantes das pesquisas selecionadas foi compreendida entre 18 e 49 anos.

No estudo de El-Zarea *et al.* (2017), os autores objetivaram explorar a natureza dos distúrbios auditivos em mulheres, correlacionando o grau e a configuração da perda auditiva com o tipo de contraceptivo hormonal utilizado. A partir da análise das Emissões Otoacústicas Produto de Distorção (EOEPD) os mesmos constataram que estas medidas não são afetadas pelo uso dos contraceptivos hormonais, visto que as amplitudes das EOAPD não apresentaram alterações sistemáticas. Da mesma forma, neste mesmo estudo, ao analisar os achados do Potencial Evocado de Tronco Encefálico (PEATE) não foi evidenciada diferença significativa na latência absoluta e nos interpicos de todas as ondas, indicando via auditiva retrococlear sem alterações. Entretanto, dentre os sujeitos que compuseram o estudo, 20% referiram zumbido (n=6) e 26% (n=8) tiveram perda auditiva, sendo que seis mulheres apresentaram perda auditiva sensorineural bilateral de grau leve a moderado, com configuração descendente (maior prejuízo nas altas frequências) e duas tiveram perdas auditivas condutivas. Porém, os autores não encontraram correlação entre estes achados e a duração do uso do contraceptivo. A partir destas evidências, os autores concluíram que os anticoncepcionais hormonais orais podem atuar como fator desencadeante de alterações auditivas e vestibulares em mulheres geneticamente suscetíveis, sendo que estes medicamentos têm impacto na perda auditiva, bem como no tipo de zumbido.

Tabela 4: Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura

Autor/Ano/ País	Tipo de estudo/ pontuação	N	Tratamento	Frequência	Avaliações	Instrumentos de Avaliação	Resultados
URBANIAK et al ²⁰ / 2015/ Polônia	Estudos transversais com grupo controle Pithon: 13/13	105	Uso de anticoncepcional hormonal oral por pelo menos 2 meses	Utilizando o contraceptivos hormonal oral por pelo menos 2 meses.	Durante o uso do medicamento	Anamnese; Exame físico laringológico e otoneurológico; Exame de sangue; Avaliação básica; imitanciometria; EOAT e EOAPD; PEATE; VNG; TC ou RMN da cabeça; Testes de parâmetros selecionados do sistema hemostático; Testes de estradiol no plasma e os níveis de progesterona.	Foi constatado dano labiríntico em 40,4% das mulheres e vertigem do tipo central em 59,6% dos casos. Foi verificada perda auditiva de leve a moderada de $5,87 \pm 16,69\%$ para a orelha direita e de $3,47 \pm 8,14\%$ para a orelha esquerda.
EL-ZAREA et al ¹⁹ / 2017/ Egito	Estudos transversais com grupo controle Pithon: 12/13	45	Em uso de anticoncepcional hormonal oral	Mulheres usuárias de contraceptivo hormonal oral combinado.	Durante o uso do medicamento.	Anamnese, exame otológico, avaliação audiológica básica (ATL, logaudiometria e imitanciometria), EOAPD e PEATE	Foi evidenciada perda auditiva sensorineural bilateral variando de leve a moderada, com as frequências altas mais afetadas, em 26% da amostra. Seis participantes (20%) referiram zumbido. Não houve correlação entre a duração do uso do contraceptivo hormonal oral e a perda auditiva.

Fonte: EL-ZAREA et al., (2017); URBANIAK et al., (2015)

Legenda: N: número amostral; ATL: audiometria tonal liminar; EOAT: Emissões Otoacústicas Evocadas Transiente; EOAPD: Emissões Otoacústicas Produto de Distorção; PEATE: Potencial Evocado de Tronco Encefálico; VNG: Videonistagmografia; RMN: Ressonância magnética; TC: Tomografia computadorizada

No estudo realizado por Urbaniak *et al.* (2013) as mulheres foram submetidas a avaliação otoneurológica completa, diagnóstico laringológico detalhado, além de exames bioquímicos e laboratoriais a fim de avaliar o nível de fibrinogênio do sistema de controle homeostático, nível de dímero D, estradiol plasmático, progesterona, dentre outros. Foi constatado dano labiríntico em 40,4% (n=21) das mulheres do grupo estudo, incluindo o labirinto direito em 23,1% das participantes (n=12) e o esquerdo em 17,3% (n=9) das mulheres. Além desses achados, foi evidenciada perda auditiva de grau leve a moderado sendo de $5,87 \pm 16,69\%$ para a orelha direita e de $3,47 \pm 8,14\%$ para a orelha esquerda.

O tipo de contraceptivo utilizado pelas mulheres expostas a estes medicamentos, em ambos os estudos, foi o contraceptivo hormonal oral, sendo comprovada a ocorrência de lesões auditivas (URBANIAC *et al.*, 2013; EL-ZAREA *et al.*, 2017) e vestibulares (URBANIAC *et al.*, 2013), além de sintoma como zumbido (EL-ZAREA *et al.*, 2017).

DISCUSSÃO

O propósito da presente pesquisa consistiu na busca e a análise de evidências científicas sobre os efeitos auditivos decorrente do uso de contraceptivo hormonal oral. Os estudos analisados nesta pesquisa (URBANIAC *et al.*, 2013; EL-ZAREA *ET al.*, 2017), evidenciaram perda auditiva (EL-ZAREA *et al.*, 2017) e lesão labiríntica (URBANIAC *et al.*, 2013), além de zumbido (EL-ZAREA *ET al.*, 2017), sendo estas alterações relacionadas ao uso dos contraceptivos hormonais orais.

Existem diversas substâncias medicamentosas possivelmente ototóxicas, como antibióticos, anti-inflamatório e os anticoncepcionais (JANCZEWSKI, GOZDZIK-ZOLNIERKIEWICZ, KRAUZE, 1995; WERNECK *et al.*, 2003; VALETE-ROSALINO, 2005). A ototoxicidade pode ser definida como uma reação tóxica resultante de exposição a substâncias químicas, como no caso do uso de medicamentos (JACOB *et al.*, 2006). Essas substâncias afetam tanto o sistema auditivo quanto no sistema vestibular, ocasionando uma perda auditiva de acordo com a característica de cada fármaco, a composição do medicamento, a dose administrada, o tempo de uso, além de suscetibilidades individuais (LOPES, 2006).

No estudo de Mitre *et al.* (2006) foram realizadas avaliações audiológicas e vestibulares em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral, entretanto foi evidenciado que 100% da amostra obteve limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade. Em contrapartida, Silva e Dias (2013) realizaram um estudo piloto de caráter

descritivo, do qual participaram 15 mulheres em uso do contraceptivo. Foi identificado, através da audiometria tonal, limiares auditivos elevados na frequência de 6kHz, em ambas as orelhas, caracterizando uma perda auditiva em altas frequências, resultado que concorda em parte com o evidenciado em um dos estudos inseridos nesta revisão sistemática que constatou, em 75% das mulheres com perda auditiva, alteração em todas as frequências, porém com maior prejuízo nas frequências altas (EL-ZAREA *et al.*, 2017).

Pesquisadores que estudaram os efeitos dos contraceptivos hormonais orais e encontraram casos de otosclerose, surdez progressiva e surdez súbita acreditam que as estas alterações não podem ser atribuídas exclusivamente a terapia contraceptiva, mas sim à interação de múltiplos fatores (KLEY; OPITZ, 1978; BAUSCH, 1983). Outro estudo de Dmenico e Iório (2002) evidencia que o uso dos contraceptivos hormonais orais não é determinante para a ocorrência de alterações nos limiares auditivos das mulheres, no entanto favorece a ocorrência de alterações vestibulares, ocasionando sintomas como zumbido, corroborando parcialmente com o constatado na presente revisão sistemática. Acredita-se que a redução da ocorrência de perda auditiva deve-se à diminuição das doses de hormônios utilizadas atualmente (RIGOTTI, 2012).

Em estudo de caso de uma jovem que apresentou perda auditiva neurossensorial súbita à esquerda após a administração de contraceptivo injetável (6 meses), antecedida por queixa de hipoacusia na referida orelha, associada a zumbido súbito contínuo e flutuação auditiva foi possível evidenciar a recuperação completa dos limiares auditivos após o tratamento clínico prolongado utilizando Dextran fisiológico 1/40.000 e Vitamina A, nos dez primeiros dias (BITTAR; LA CORTINA; SANCHEZ, 2000). Diferente do denotado no referido estudo, um número significativo de mulheres fazem o uso de métodos contraceptivos hormonais orais por tempo prolongado, e às vezes até ininterrupto, o que pode causar danos auditivos irreversíveis.

Apesar de haver estudos, como o de Bittar, La Cortina e Sanchez (2000) e de Mitre *et al.* (2006), que relacionaram o tempo de uso dos hormônios anticoncepcionais com o surgimento de lesões auditivas, na presente revisão não foi encontrada associação entre a duração da utilização dos contraceptivos hormonais orais e a aparição de lesões auditivas (EL-ZAREA *et al.*, 2017). Com relação às alterações vestibulares decorrentes do uso do contraceptivo hormonal oral, Bittar (1997) relata que esse tipo de medicamento é capaz de ocasionar lesões ao sistema vestibular, caracterizando uma labirintopatia e desencadeando sintomas como zumbidos e vertigem.

Um dos estudos contidos na presente revisão sistemática constatou alteração

labiríntica em 40,4% das mulheres do grupo estudo (URBANIÁK *et al.*,2013). Em consonância com este resultado, Mitre *et al.* (2006) evidenciaram relação da Síndrome Vestibular Periférica Irritativa (SVPI) com o uso de contraceptivo hormonal oral, pois 25 das 30 mulheres do grupo de risco apresentaram SVPI. A partir disso, os autores concluíram que o uso do método contraceptivo hormonal oral por um período igual ou superior a 6 meses pode ocasionar alterações na orelha interna, acarretando sintomas como zumbido e tontura, o que justifica a ocorrência da SVPI no grupo de risco.

Por fim, a literatura aponta que os indivíduos que necessitam utilizar algum tipo de medicamento ototóxico devem realizar monitoramento auditivo constante, prevenindo a instalação de possíveis alterações (JACOB *et al.*, 2006; DAMIAN *et al.*, 2017), visto que grande parte das perda auditivas causadas por ototoxicidade são irreversíveis.

CONCLUSÃO

Conforme discutido no presente estudo, o uso do contraceptivo hormonal oral apresenta importantes possibilidades de ocasionar alterações fisiológicas na orelha interna, acarretando perda auditiva neurossensorial e alterações vestibulares, podendo ocasionar sintomas como zumbido. Em mulheres geneticamente suscetíveis, estes anticoncepcionais podem atuar como fatores desencadeantes das referidas alterações.

Sobretudo, conclui-se que se faz necessária à divulgação de informações sobre os efeitos do contraceptivo hormonal oral, pois inúmeras mulheres utilizam o medicamento sem saber os reais danos à saúde.

REFERÊNCIAS

1. BAUSCH, Johannes. Effects and side effects of hormonal contraceptives in the region of the nose, throat, and ear. HNO. Germany, 1983; 31(12)q1:409-14.
2. BITTAR, Roseli S. M.; LACORTINA, Rodrigo A. C. de; SANCHEZ, Tanit G.. SURDEZ SÚBITA PÓS USO DE CONTRACEPTIVO INJETÁVEL. RELATO DE CASO. Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology, São Paulo, v. 66, n. 3, p. 295-298, jun. 2000. Disponível em: <http://oldfiles.bjorl.org/conteudo/acervo/acervo.asp?id=2457>. Acesso em: 11 nov. 2019.
3. BITTAR, Roseli Saraiva Moreira. Labirintopatias Hormonais: Hormônios Esteróides, Estrógeno e Progesterona. International Archives Of Otorhinolaryngology, São Paulo, v. 1, n. 4, p. 122-126, dez. 1997. Disponível em: http://arquivosdeorl.org.br/additional/acervo_port.asp?id=32. Acesso em: 05 nov. 2019.

4. BRITO, Milena Bastos; NOBRE, Fernando; VIEIRA, Carolina Sales. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 96, n. 4, p. 81-89, abr. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000022>.
5. CARRENO, Ioná et al. Uso de métodos contraceptivos entre mulheres com vida sexual ativa em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 1101-1109, maio 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2006000500023>.
6. DAMIAN, Priscila Ivanchuk et al. Monitoramento auditivo em adultos submetidos à quimioterapia com carboplatina. Distúrbios da Comunicação, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 438, 29 set. 2017. Portal de Revistas PUC SP. <http://dx.doi.org/10.23925/2176-2724.2017v29i3p438-447>.
7. DE DOMENICO, Márcia Lotti, IÓRIO, Maria Cecília Martinelli. Avaliação audiológica em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais hormonais orais. Pró-fono. 2002; 14(3):415-24.
8. EL-ZAREA, Gehan Abd El-Rahman et al. Effect of Combined Oral Contraceptive Pills on Auditory Function. New York Science Journal, Egito, v. 6, n. 10, p. 17-21, 5 out. 2017. <http://dx.doi.org/10.7537/marsnys100617.03>
9. HYPPOLITO, Miguel A.; OLIVEIRA, José Antonio A.. OTOTOXICIDADE, OTOPROTEÇÃO E AUTODEFESA DAS CÉLULAS CILIADAS DA CÓCLEA. Medicina (Ribeirão Preto. Online), [S.L.], v. 38, n. 3/4, p. 279, 30 dez. 2005. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v38i3/4p279-289>.
10. JACOB, Lilian Cassia Bornia et al. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, [S.L.], v. 72, n. 6, p. 836-844, dez. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992006000600017>.
11. JANCZEWSKI, G; GOZDZIK-ZOLNIERKIEWICZ, T; KRAUZE, A. Ototoxicity of drugs. Wiad Lek. 1995; 48:125-31.
12. KLEY, H. A.; OPITZ, H.-J.. Auswirkungen von steroidaler Kontrazeption auf Organe im HNO Bereich? Archives Of Oto-Rhino-Laryngology, [S.L.], v. 219, n. 2, p. 475-475, 1978. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00463898>.
13. LOPES, Roberta Vilela Etiologia da perda auditiva em escola especial. 2006. 42 f. TCC (Graduação) - Curso de Fonoaudiologia, Departamento de Ciências da Vida – Campus I, Universidade do Estado da Bahia – Uneb, Salvador, 2006.
14. MIRANDA, Gabriella Morais Duarte; MENDES, Antonio da Cruz Gouveia; SILVA, Ana Lucia Andrade da. Desafios das políticas públicas no cenário de transição demográfica e

- mudanças sociais no Brasil. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*, [S.L.], v. 21, n. 61, p. 309-320, 16 nov. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1807-57622016.0136>.
15. MITRE, Edson Ibrahim et al. Avaliações audiométrica e vestibular em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, [S.L.], v. 72, n. 3, p. 350-354, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992006000300009>.
 16. MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-9, 1 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
 17. MYRRHA, Luana Junqueira Dias; OJIMA, Ricardo. DINÂMICA DEMOGRÁFICA, GESTÃO PÚBLICA E REGIMES PRÓPRIOS DE PREVIDÊNCIA SOCIAL: oportunidades e desafios para os servidores e municípios. *Gestão & Planejamento*, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 59-74, 24 mar. 2016. ANPAD. <http://dx.doi.org/10.21714/2178-8030gep.v17i1.3002>.
 18. NATIONS UNITED. Department Of Economic And Social Affairs [Internet]. Population Division. World Population Prospects 2019. Custom data acquired via website. New York: Cepal Nacoes Unidas, 2019. [Citado em: 10 dez 2019]. Disponível em: <<https://population.un.org/wpp2019/DataQuery/>>.
 19. PINTO, Jacqueline de Assis. Ototoxicidade em indivíduos com uso disfuncional de alcoólicos e com histórico negativo de presbiacusia e exposição a ruído ocupacional. 2011. 132 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011. Disponível em: <http://repositorio.ufjf.br:8080/jspui/handle/ufjf/2098>. Acesso em: 5 nov. 2019.
 20. PITHON, Matheus Melo et al. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: a systematic review. *Journal Of Dentistry*, [S.L.], v. 43, n. 3, p. 297-308, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2014.12.010>.
 21. RIGOTTI, José Irineu Rangel. Transição demográfica. *Educação & Realidade*, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 467-490, ago. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-62362012000200008>.
 22. SCHUNEMANN JUNIOR, Eduardo; SOUZA, Renato Teixeira; DÓRIA, Máira Teixeira. Anticoncepção hormonal e câncer de mama. *Femina*, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 232-235, abr 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n4/a2488.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2019.

23. SERVILIERI, Kerly Maire et al. Relação dos medicamentos ototóxicos e atividades laborais. In: KWITKO, Airton (org.). Coletânea n.3: EPIs auditivos, a irrealidade do NRR e NRR-SF, escolha individual, tempo de vida útil, EPIs para motoristas. São Paulo: Ltr, 2006. p. 168-183.
24. SILVA, Tatiana Rocha; DIAS, Fernanda Abalen Martins. Amplitude das emissões otoacústicas produto de distorção e o uso de contraceptivos hormonais: estudo preliminar. *Audiology - Communication Research*, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 231-237, dez. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s2317-64312013000400002>.
25. STECKERT, Ana Paula Panato; NUNES, Sabrina Figueredo; ALANO, Graziela modolon. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. *Arq Catarin Med*, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 78-92, mar 2016. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/64>. Acesso em: 01 nov. 2019.
26. URBANIAK, Joanna et al. Effects of oral contraceptives on selected parameters of the homeostatic control system in young women having a sudden disorder of the auditory and/or balance system. *European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology*, [S.L.], v. 272, n. 2, p. 321-326, 12 dez. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-013-2853-x>.
27. VALETE-ROSALINO, Cláudia Maria. Perda auditiva e tontura em idosos: medicamentos e outros fatores associados. 2005. 136 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4432>. Acesso em: 21 nov. 2019.
28. VASCONCELOS, Ana Maria Nogales; GOMES, Marília Miranda Forte. Transição demográfica: a experiência brasileira. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 539-548, dez. 2012. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742012000400003>.
29. VIEIRA, Carolina Sales; OLIVEIRA, Luciana Correa Oliveira de; SÁ, Marcos Felipe Silva de. Hormônios femininos e hemostasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, [S.L.], v. 29, n. 10, p. 538-547, out. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032007001000008>.
30. WERNECK, Antonio Luiz dos Santos et al. Sudden sensorineural hearing loss: a case report supporting the immunologic theory. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 1018-1022, dez. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2003000600025>.



Brazilian Journal of Development

ISSN: 2525-8761

SUBMISSIONS

- [Inscrições online](#)
- [Diretrizes do autor](#)
- [Declaração de privacidade](#)

INSCRIÇÕES ONLINE

Já possui um nome de usuário / senha para a Revista Brasileira de Desenvolvimento?

[VÁ PARA O LOGIN](#)

Precisa de um nome de usuário / senha?

[VÁ PARA O REGISTRO](#)

O registro e o login são necessários para enviar itens online e para verificar o status dos envios atuais.

DIRETRIZES DO AUTOR

O BJD aceita apenas artigos originais, não publicados em outras revistas. Aceitamos artigos apresentados em eventos, desde que a informação seja disponibilizada pelos autores.

Os padrões de formatação e preparação de originais são:

- Máximo de 20 páginas;
- Fonte Times New Roman tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5;
- As Figuras, Tabelas e Tabelas devem aparecer junto com o texto, editáveis, em fonte 10, tanto para o conteúdo quanto para o título (que deve vir logo acima dos elementos gráficos) e fonte (que deve vir logo abaixo do elemento gráfico).
- Título em português e inglês, no início do arquivo, com fonte 14;
- Resumo e abstract, juntamente com palavras-chave e palavras-chave, com espaçamento simples, logo abaixo do título;
- O arquivo submetido não deve conter a identificação dos autores.

Esta revista adota como política editorial as diretrizes de boas práticas de publicação científica da Associação Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação em Administração (ANPAD), disponíveis em: http://www.anpad.org.br/diversos/boas_praticas.pdf.

Como parte do processo de submissão, os autores devem verificar a conformidade da submissão com relação a todos os itens listados abaixo. Submissões que não estiverem de acordo com os padrões serão devolvidas aos autores.

- A contribuição é original e inédita, não sendo avaliada para publicação por outro periódico; Caso contrário, deve ser justificado em "Comentários ao editor".
- O arquivo de envio está no formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF.
- URLs para referências foram informados quando possível.
- O texto está em um espaço simples; Usa uma fonte de 12 pontos; Usa itálico em vez de sublinhado (exceto endereços de URL); As figuras e tabelas são inseridas no texto, e não no final do documento na forma de anexos.
- O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos nas Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
- No caso de submissão a uma seção revisada por pares (por exemplo, artigos), as instruções disponíveis em Garantir a avaliação cega por pares foram seguidas.

Taxa de publicação:

- Esta revista não cobra taxa de inscrição;

- Esta revista cobra pela publicação de artigos, no valor de:

R \$ 490,00 por artigo a ser publicado - Brasileiros.

\$ 190,00 (dólares americanos) por artigo a ser publicado - Outras nacionalidades.

DECLARAÇÃO DE PRIVACIDADE

- O conteúdo dos artigos é de responsabilidade exclusiva dos autores.
- É permitida a reprodução total ou parcial do conteúdo dos artigos, desde que citada a fonte.
- Artigos com plágio serão recusados, e o autor do plágio perderá o direito de publicar nesta revista.
- Os nomes e endereços informados nesta revista serão utilizados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação e não estão disponíveis para outros fins ou a terceiros.
- Depois de enviar os artigos, os autores cedem os direitos autorais de seus artigos ao BJD. Se você se arrepender da submissão, o autor tem o direito de solicitar ao BJD que não publique seu artigo. Porém, essa solicitação deve ocorrer até dois meses antes da divulgação do número que o artigo será publicado.
- O BJD usa a licença Creative Commons CC BY. Informações sobre esta licença podem ser encontradas em: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/br/>

Alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivo hormonal oral: Uma revisão sistemática**Auditory and vestibular disorders resulting from the use of oral hormonal contraceptives: A systematic review**

DOI:10.34117/bjdv6n8-148

Recebimento dos originais: 13/07/2020

Aceitação para publicação: 13/08/2020

Alexsandra Ribeiro Ferreira

Graduanda em Fonoaudiologia

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, Bairro: Trindade; CEP 88040-900 – Florianópolis

E-mail: alexsandraribeiro.contato@gmail.com

Karina Mary Paiva

Professora do Departamento de Fonoaudiologia UFSC

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, Bairro: Trindade; CEP 88040-900 – Florianópolis

E-mail: kmvianna@gmail.com

Fernanda Soares Aurélio Patatt

Fonoaudióloga, Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, Bairro: Trindade; CEP 88040-900 – Florianópolis

E-mail: fernandaurelio@yahoo.com.br

Patricia Haas

Professora do Departamento de Fonoaudiologia UFSC

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, Bairro: Trindade; CEP 88040-900 – Florianópolis

E-mail: patricia.haas@ufsc.br

RESUMO

Introdução: É possível observar uma importante redução na velocidade de crescimento da população nos últimos anos, questões relacionadas ao comportamento feminino podem ter corroborado para essas modificações populacionais, bem como justificam o aumento na procura e no consumo dos diversos métodos contraceptivos. Pesquisas indicam que alterações auditivas podem estar associadas ao uso deste medicamento, ocasionando comprometimento à audição de diversas mulheres. **Objetivo:** Apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura (PRISMA), sobre os efeitos ototóxicos dos contraceptivos hormonais nos sistemas auditivo e vestibular de mulheres. **Estratégia de pesquisa:** Para a seleção dos estudos foi utilizada a combinação baseada no *Medical Subject Heading Terms* (MeSH): [(contraceptive agents) and (hearing) and (women)]. A busca foi realizada nas bases de dados Medline, LILACS, SciELO, ScienceDirect, BIREME, SCOPUS e Google Scholar como busca cinzenta. O período de seleção dos artigos compreendeu o período de janeiro de 2013 a julho de 2020. **Crerios de seleção:** Os desenhos dos estudos que poderiam ser admitidos foram do tipo descritivo, transversal, observacional, de coorte, ensaios clínicos controlados, relatos de caso, e estudo de caso controle e que indicavam no título, resumo ou corpo do artigo relação com o objetivo da pesquisa. Foi realizada avaliação da qualidade dos artigos, na qual se incluía artigos com nota acima de 6 na escala modificada da literatura Pithon et al. (2015). **Resultados:** Foram recuperados 521 artigos, após as fases de exclusão, dois artigos foram selecionados, sendo classificados como de alta qualidade metodológica. Observou-se que os contraceptivos hormonais orais podem causar danos ao sistema auditivo, bem como ao sistema vestibular. **Conclusão:** Em mulheres geneticamente suscetíveis, os anticoncepcionais hormonais orais podem atuar como fatores desencadeantes de alterações auditivas e vestibulares, podendo ocasionar sintomas como zumbido.

Palavras-chave: Anticoncepcionais. Audição. Perda auditiva. Toxicidade. Audiologia.

RESUME

Introduction: It is possible to observe an important reduction in the speed of population growth in recent years, issues related to female behavior may have corroborated these population changes, as well as justifying the increase in demand and consumption of the various contraceptive methods. Research indicates that hearing disorders may be associated with the use of this medication, causing hearing impairment in several women. **Objective:** To present scientific evidence based on a systematic literature review (PRISMA), on the ototoxic effects of hormonal contraceptives on the auditory and vestibular systems of women. **Research strategy:** For the selection of studies, the combination based on the *Medical Subject Heading Terms* (MeSH): [(contraceptive agents) and (hearing) and (women)] was used. The search was performed in the Medline, LILACS, SciELO, ScienceDirect, BIREME, SCOPUS and Google Scholar databases as a gray search. The selection period for the articles covered the period from January 2013 to July 2020. **Selection criteria:** The designs of the studies that could be admitted were descriptive, cross-sectional, observational, cohort, controlled clinical trials, case reports, and a case control study that indicated in the title, abstract or body of the article a relation with the research objective. An evaluation of the quality of the articles was carried out, which included articles with a score above 6 in the modified scale of the literature Pithon et al. (2015). **Results:** 521 articles were retrieved, after the exclusion phases, two articles were selected, being classified as of high methodological quality. It has been observed that oral hormonal contraceptives can cause damage to the auditory system, as well as the vestibular system. **Conclusion:** In genetically susceptible women, oral hormonal contraceptives can act as triggering factors for hearing and vestibular disorders, which can cause symptoms such as tinnitus.

Keywords: Descriptors. Contraceptives. Hearing. Hearing Loss. Toxicity. Audiology.

1 INTRODUÇÃO

É possível observar uma importante redução na velocidade de crescimento da população nos últimos anos, evento caracterizado pelo declínio das taxas de fecundidade e natalidade (VASCONCELOS; GOMES, 2012; MYRRHA; OJIMA, 2016; MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016; NATIONS UNITED, 2019), entretanto, ocorre uma queda dos níveis de mortalidade, ocasionando uma estagnação das taxas de crescimento da população, modificando o perfil populacional dos países¹⁻³. Segundo estimativa realizada pelo Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais das Nações Unidas (2019), acredita-se que até 2095 a taxa de fecundidade seja inferior a 1,95 filhos por mulher em nível mundial.

Questões relacionadas ao comportamento feminino, como aumento da escolaridade, inserção no mercado de trabalho e o surgimento de ações de planejamento familiar, podem ter corroborado para essas modificações populacionais (RIGOTTI, 2012), bem como justificam o aumento na procura e no consumo dos diversos métodos contraceptivos, com o objetivo de postergar a gravidez, ou até mesmo, a fim de viabilizar a decisão de não ter filhos. Deste modo, os métodos contraceptivos são os aliados do casal para alcançar sucesso no planejamento familiar (CARRENO et al., 2006).

Segundo Schunemann Junior, Souza e Dória (2011) e Steckert, Nunes e Alano (2016), existem diversos métodos contraceptivos disponíveis no mercado, com posologias distintas e podendo ser administrados por várias vias, atendendo as necessidades específicas de cada mulher. Entretanto, o uso prolongado dos contraceptivos causa efeitos adversos os quais são descritos na literatura, incluindo alterações imunológicas, metabólicas, vasculares, renais e auditivas, além de distúrbios do Sistema Nervoso Central e do sistema reprodutor, dentre outras (WERNECK et al., 2003; VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007; BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011). Pesquisas indicam que alterações auditivas podem estar associadas ao uso dos contraceptivos, ocasionando comprometimento irreversível à audição de diversas mulheres, classificando este medicamento como ototóxico (HYPPOLITO; OLIVEIRA, 2005; MITRE et al., 2006, SERVILIERI et al., 2006; PINTO, 2011).

Pesquisas descrevem que o uso dos contraceptivos hormonais orais por um período igual ou superior a seis meses podem ser o suficiente para provocar alterações funcionais na orelha interna, ocasionando diminuição do limiar auditivo, principalmente em altas frequências, caracterizando uma perda auditiva sensorioneural. Além disso, os contraceptivos hormonais orais podem provocar sintomas auditivos e vestibulares como o zumbido e a vertigem, possivelmente em decorrência da obstrução vascular da artéria auditiva interna, acarretando alterações a depender do local irrigado

por ela e do comprometimento ocasionado, podendo ser a cóclea, o vestíbulo ou ambos (BITTAR, 1997; MITRE et al., 2006)

2 OBJETIVO

A partir do exposto, com o aumento no consumo de anticoncepcionais orais, bem como o desconhecimento acerca dos efeitos ototóxicos destes medicamentos, somados a carência de publicações sobre o tema, justificam a presente pesquisa que objetivou apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura, sobre os efeitos dos contraceptivos hormonais sobre os sistemas auditivo e vestibular de mulheres, visando responder a seguinte pergunta norteadora: quais as alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivos hormonais orais?

3 MÉTODOS

3.1 PROTOCOLO E REGISTRO

A presente revisão sistemática foi conduzida conforme as recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2015) e foi submetida para registro na International prospective register of systematic reviews (PROSPERO), sob número de identificação 200989. Após a aprovação final, será encaminhado o número definitivo de registro.

As buscas por artigos científicos foram conduzidas por dois pesquisadores independentes nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (Pubmed) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>), SciELO (<http://www.scielo.br/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), BIREME (<https://bvsalud.org/>), Scopus (<https://www.periodicos.capes.gov.br/>) e Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>), como busca cinzenta, sem restrição de localização, publicados nos idiomas Inglês, Português e Espanhol, entre janeiro de 2013 e julho de 2020.

A pesquisa foi estruturada e organizada na forma PICOS (Tabela 1), que representa um acrônimo para População alvo, Intervenção, Comparação, “Outcomes” (desfechos) e “Study type” (tipo de estudo). População de interesse ou problema de saúde (P) corresponde a mulheres em idade reprodutiva; Intervenção (I) diz respeito ao uso de contraceptivo hormonal oral; Comparação (C) corresponde às mulheres em idade reprodutiva sem o uso dos anticoncepcionais hormonais orais; Outcomes (O) refere-se às alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivos hormonais orais; e os tipos de estudos admitidos (S) consistem em Estudos de casos controle,

estudos de intervenção, estudos de coorte, estudos em triagem, estudos observacionais e transversais.

Tabela 1. Descrição da estratégia PICOS.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou problema	Mulheres em idade reprodutiva
I	Intervenção	Uso de contraceptivo hormonal oral
C	Controle ou comparação	Mulheres em idade reprodutiva sem o uso dos anticoncepcionais hormonais orais
O	“ <i>Outcomes</i> ” (desfechos)	Alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivos hormonais orais
S	Tipo de estudo	Estudos de casos e controle Estudos de intervenção Estudos de coorte Estudos em triagem Estudos observacionais

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Os descritores foram selecionados a partir do dicionário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading Terms (MeSH), considerando a grande utilização destes pela comunidade científica para a indexação de artigos na base de dados PubMed. Diante da busca dos descritores, foi realizada a adequação para as outras bases utilizadas. A combinação de descritores utilizada nas buscas foi: (contraceptive agents) and (hearing) and (women). A busca ocorreu de forma concentrada em julho de 2020.

Os artigos foram identificados por meio da busca eletrônica, organizados e revisados para verificação de duplicidade pelos dois autores de forma independente. Posteriormente, foram analisados os títulos dos artigos de maneira isolada. Os artigos que não atendiam algum critério de inclusão foram excluídos. Em sequência, os resumos dos artigos selecionados e, no segundo passo, foram examinados pelos pesquisadores de forma independente. Os artigos que não continham

características da pergunta a ser respondida foram excluídos, como artigos voltados para a avaliação audiológica e vestibular em mulheres em uso de contraceptivos hormonais orais.

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os desenhos dos estudos admitidos inicialmente foram dos tipos descritivo, transversal, observacional, de coorte, ensaios clínicos controlados e relatos de caso, caso controle. Foram incluídos estudos em português, inglês e espanhol, sem restrição de localização, publicados entre janeiro de 2013 e julho de 2020. A Tabela 2 representa os critérios de inclusão e exclusão aplicados nesta pesquisa.

Tabela 2. Síntese dos critérios de inclusão/exclusão.

<i>Crítérios de Inclusão</i>	
Delineamento	Estudos de casos e controle Estudos de intervenção Estudos de coorte Estudos em triagem Estudos observacionais
Localização	Sem restrição
Idioma	Português, inglês e espanhol
Período	Janeiro de 2013 a Julho de 2020
<i>Crítérios de Exclusão</i>	
Delineamento	Revisões de literatura Revisões sistemáticas Meta-análises Estudos pouco claros Mal descritos ou inadequados
Estudos	Estudos pouco claros Mal descritos ou inadequados
Forma de publicação	Apenas resumo

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Para serem admitidos no presente estudo, as publicações ainda deveriam obter pontuação maior que 6 no protocolo modificado de Pithon et al. (2015), utilizado para avaliar a qualidade dos estudos.

3.3 RISCO DE VIÉS

A qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos foi avaliada pelos revisores de forma independente (PH e ARF), de acordo com a recomendação PRISMA (Moher et al., 2015). A avaliação priorizou a descrição clara das informações. Neste ponto, a revisão foi realizada às cegas, mascarando os nomes dos autores e revistas, evitando qualquer viés potencial e conflito de interesses.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos com as seguintes características: cartas ao editor, diretrizes, revisões sistemáticas, meta análises e resumos. Estudos mal descritos ou que pouco claros ou ainda indisponíveis, também não foram aceitos nesta pesquisa (Tabela 2).

4 ANÁLISE DOS DADOS

A extração dos dados para o processo de elegibilidade dos estudos foi realizada utilizando-se uma ficha própria para revisão sistemática elaborada por dois pesquisadores em Programa Excel® na qual os dados extraídos foram adicionados inicialmente por um dos pesquisadores e, então, conferidos por outro pesquisador. Primeiramente foram selecionados de acordo com o título; em seguida, os resumos foram analisados e os que fossem potencialmente elegíveis foram selecionados. Com base nos resumos, os artigos foram selecionados para leitura integral, foram admitidos os que atendiam a todos os critérios pré-determinados. Em caso de desacordo entre avaliadores, um terceiro avaliador (FSAP) tomou a decisão sobre a elegibilidade do estudo em questão.

4.1 FORMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Inicialmente a revisora de elegibilidade (ARF) foi calibrada para a realização da revisão sistemática por FSAP, KMP e PH. Após a calibração e esclarecimentos de dúvidas, os títulos e resumos foram examinados por dois revisores de elegibilidade (ARF e PH), de forma independente, os quais não estavam cegos para o nome dos autores e das revistas. Aqueles que apresentaram o título dentro do âmbito, mas os resumos não estavam disponíveis, também foram obtidos e analisados na íntegra.

Posteriormente, os estudos elegíveis preliminarmente tiveram o texto completo obtido e avaliado. Em casos específicos, quando o estudo com potencial de elegibilidade apresentasse dados incompletos, os autores poderiam ser contatados por e-mail para mais informações, no entanto não

houve esta necessidade para a presente pesquisa. Na inexistência de acordo entre os revisores, um terceiro (FSAP) foi envolvido para a decisão final.

4.2 DADOS COLETADOS

Após a triagem, os textos dos artigos selecionados foram revisados e extraídos de forma padronizada por dois autores (ARF e PH) sob a supervisão de KMP e FSAP, identificando-se ano de publicação, local da pesquisa, idioma de publicação, tipo de estudo, amostra, método, resultado e conclusão do estudo.

4.3 RESULTADO CLÍNICO

O resultado clínico de interesse consistiu em analisar as alterações auditivas e vestibulares decorrentes do uso de contraceptivos hormonais orais por mulheres. Aquelas publicações que não abordaram os efeitos dos contraceptivos hormonais orais sobre os sistemas auditivo e vestibular em mulheres não fizeram parte da amostra.

5 RESULTADOS

A partir dos descritores eleitos, os bancos de dados foram consultados e foram obtidos os resultados disponibilizados na Tabela 3, a qual detalha o número de estudos obtidos em cada base de dados, bem como o número e motivo das exclusões.

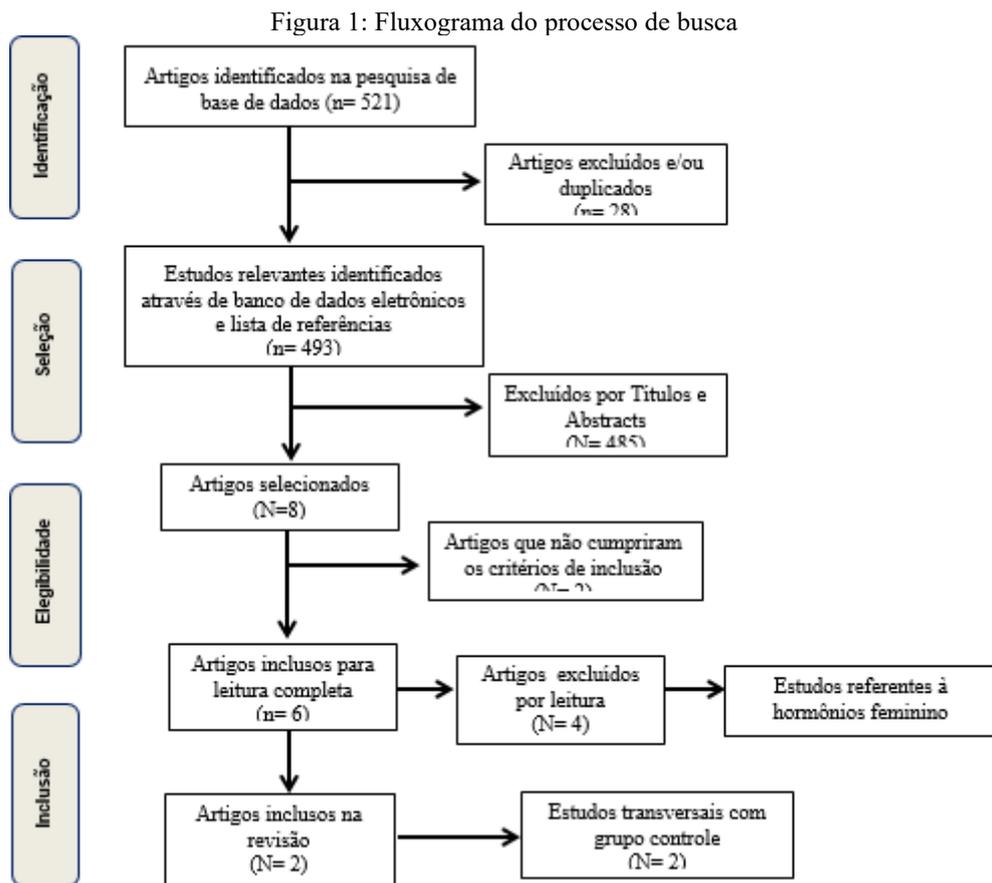
Tabela 3. Classificação das referências obtidas nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Scielo, ScienceDirect, BIREME, Scopus, e Google Scholar de acordo com os descritores utilizados.

Descritores	Nº	Referências excluídas	Motivo	Selecionado	Banco de dados
(contraceptive agents) AND (hearing) AND (women)	4	4	Excluídos por título (3); excluídos por abstracts (1)	0	Pubmed
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	4	4	Excluídos por título (3); excluídos por abstracts (1)	0	Lilacs
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	2	2	Excluídos por abstracts (2)	0	Scielo
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	137	137	Excluídos por título (84); excluídos por duplicidade (10); excluídos por abstract (39);	0	ScienceDirect
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	58	58	Excluídos por título (51); excluídos por duplicidade (4); excluídos por abstract (3);	0	BIREME
(contraceptive agents OR anticoncepcionais) AND (hearing OR audição) AND (women OR mulher)	16	15	Excluídos por título (14); excluídos por abstract (1)	1	SCOPUS
(“anticoncepcionais” AND “audição” AND “mulher”)	300	299	Excluídos por título (255); excluídos por duplicidade (14); excluídos por abstract (28)	1	Google Acadêmico
Total	521	519		2	

Fonte: Desenvolvido pelos autores

Os resultados da estratégia de busca foram justificados da seguinte forma: 521 artigos foram identificados com potencial de inclusão na pesquisa, 28 destes foram excluídos por repetição, 485 estudos foram excluídos por não possuir o título ou o resumo relacionado com o objetivo da

pesquisa, quatro não eram compatíveis com a amostra, pois representavam estudos realizados a partir de hormônio feminino endógenos e não hormônios contraceptivos; um não correspondia ao uso do anticoncepcional hormonal oral e um não correspondia à pergunta norteadora da pesquisa (Figura 1). Sendo assim, 2 publicações foram incluídas nesta pesquisa, pois responderam aos critérios de elegibilidade e a pergunta norteadora proposta, sendo ambas estudos transversais com grupo controle.



No estudo de El-Zarea et al. (2017), foram avaliadas 45 mulheres (n=45), sendo 30 (n=30) delas em uso de contraceptivo hormonal oral e 15 (n=15) sem o uso de hormônios anticoncepcionais ou quaisquer outros tipo de medicamentos.

Já no estudo realizado por Urbaniak et al. (2013), com o intuito de analisar o comportamento auditivo de mulheres em uso de contraceptivos hormonais orais, foram realizadas avaliações audiológicas em 105 mulheres (n=105), sendo um grupo composto por 52 mulheres (n=52) com um distúrbio do sistema auditivo e/ou de equilíbrio e outro grupo composto por 53 mulheres (n=53) sem desordem do sistema auditivo e/ou de equilíbrio, todas usando contraceptivos hormonais por

pelo menos 2 meses (n=105). Na Tabela 4 encontram-se as informações extraídas de cada estudo admitido sobre o tipo de estudo, número amostral, tratamento, frequência do tratamento, avaliação, instrumentos de avaliação e resultados.

A amostra total, a partir da soma do número de sujeitos dos dois estudos selecionados, é de 150 indivíduos do sexo feminino (n=150). A idade das participantes das pesquisas selecionadas foi compreendida entre 18 e 49 anos.

No estudo de El-Zarea et al. (2017), os autores objetivaram explorar a natureza dos distúrbios auditivos em mulheres, correlacionando o grau e a configuração da perda auditiva com o tipo de contraceptivo hormonal utilizado. A partir da análise das Emissões Otoacústicas Produto de Distorção (EOEPD) os mesmos constataram que estas medidas não são afetadas pelo uso dos contraceptivos hormonais, visto que as amplitudes das EOAPD não apresentaram alterações sistemáticas. Da mesma forma, neste mesmo estudo, ao analisar os achados do Potencial Evocado de Tronco Encefálico (PEATE) não foi evidenciada diferença significativa na latência absoluta e nos interpicos de todas as ondas, indicando via auditiva retrococlear sem alterações. Entretanto, dentre os sujeitos que compuseram o estudo, 20% referiram zumbido (n=6) e 26% (n=8) tiveram perda auditiva, sendo que seis mulheres apresentaram perda auditiva sensorineural bilateral de grau leve a moderado, com configuração descendente (maior prejuízo nas altas frequências) e duas tiveram perdas auditivas condutivas. Porém, os autores não encontraram correlação entre estes achados e a duração do uso do contraceptivo. A partir destas evidências, os autores concluíram que os anticoncepcionais hormonais orais podem atuar como fator desencadeante de alterações auditivas e vestibulares em mulheres geneticamente suscetíveis, sendo que estes medicamentos têm impacto na perda auditiva, bem como no tipo de zumbido.

Tabela 4: Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura

Autor/Ano/ País	Tipo de estudo/ pontuação	N	Tratamento	Frequência	Avaliações	Instrumentos de Avaliação	Resultados
URBANIAC et al ^{20/} 2015/ Polônia	Estudos transversais com grupo controle Pithon: 13/13	105	Uso de anticoncepcional hormonal oral por pelo menos 2 meses	Utilizando o contraceptivos hormonal oral por pelo menos 2 meses.	Durante o uso do medicamento	Anamnese; Exame físico laringológico e otoneurológico; Exame de sangue; Avaliação básica; imitanciometria; EOAT e EOAPD; PEATE; VNG; TC ou RMN da cabeça; Testes de parâmetros selecionados do sistema hemostático; Testes de estradiol no plasma e os níveis de progesterona.	Foi constatado dano labiríntico em 40,4% das mulheres e vertigem do tipo central em 59,6% dos casos. Foi verificada perda auditiva de leve a moderada de $5,87 \pm 16,69\%$ para a orelha direita e de $3,47 \pm 8,14\%$ para a orelha esquerda.
EL-ZAREA et al ^{19/} 2017/ Egito	Estudos transversais com grupo controle Pithon: 12/13	45	Em uso de anticoncepcional hormonal oral	Mulheres usuárias de contraceptivo hormonal oral combinado.	Durante o uso do medicamento.	Anamnese, exame otológico, avaliação audiológica básica (ATL, logaudiometria e imitanciometria), EOAPD e PEATE	Foi evidenciada perda auditiva sensorineural bilateral variando de leve a moderada, com as frequências altas mais afetadas, em 26% da amostra. Seis participantes (20%) referiram zumbido. Não houve correlação entre a duração do uso do contraceptivo hormonal oral e a perda auditiva.

Fonte: EL-ZAREA et al., (2017); URBANIAC et al., (2015)

Legenda: N: número amostral; ATL: audiometria tonal liminar; EOAT: Emissões Otoacústicas Evocadas Transiente; EOAPD: Emissões Otoacústicas Produto de Distorção; PEATE: Potencial Evocado de Tronco Encefálico; VNG: Videonistagmografia; RMN: Ressonância magnética; TC: Tomografia computadorizada

No estudo realizado por Urbaniak et al. (2013) as mulheres foram submetidas a avaliação otoneurológica completa, diagnóstico laringológico detalhado, além de exames bioquímicos e laboratoriais a fim de avaliar o nível de fibrinogênio do sistema de controle homeostático, nível de dímero D, estradiol plasmático, progesterona, dentre outros. Foi constatado dano labiríntico em 40,4% (n=21) das mulheres do grupo estudo, incluindo o labirinto direito em 23,1% das participantes (n=12) e o esquerdo em 17,3% (n=9) das mulheres. Além desses achados, foi evidenciada perda auditiva de grau leve a moderado sendo de $5,87 \pm 16,69\%$ para a orelha direita e de $3,47 \pm 8,14\%$ para a orelha esquerda.

O tipo de contraceptivo utilizado pelas mulheres expostas a estes medicamentos, em ambos os estudos, foi o contraceptivo hormonal oral, sendo comprovada a ocorrência de lesões auditivas (Urbaniak et al.,2013; El-Zarea et al., 2017) e vestibulares (Urbaniak et al.,2013), além de sintoma como zumbido (El-Zarea et al., 2017).

6 DISCUSSÃO

O propósito da presente pesquisa consistiu na busca e a análise de evidências científicas sobre os efeitos auditivos decorrente do uso de contraceptivo hormonal oral. Os estudos analisados nesta pesquisa (Urbaniak et al.,2013; El-Zarea et al., 2017), evidenciaram perda auditiva (El-Zarea et al., 2017) e lesão labiríntica (Urbaniak et al.,2013), além de zumbido (El-Zarea et al., 2017), sendo estas alterações relacionadas ao uso dos contraceptivos hormonais orais.

Existem diversas substâncias medicamentosas possivelmente ototóxicas, como antibióticos, anti-inflamatório e os anticoncepcionais (JANCZEWSKI, GOZDZIK-ZOLNIERKIEWICZ, KRAUZE, 1995; WERNECK et al., 2003; VALETE-ROSALINO, 2005). A ototoxicidade pode ser definida como uma reação tóxica resultante de exposição a substâncias químicas, como no caso do uso de medicamentos (JACOB et al., 2006). Essas substâncias afetam tanto o sistema auditivo quanto no sistema vestibular, ocasionando uma perda auditiva de acordo com a característica de cada fármaco, a composição do medicamento, a dose administrada, o tempo de uso, além de suscetibilidades individuais (LOPES, 2006).

No estudo de Mitre et al. (2006) foram realizadas avaliações audiológicas e vestibulares em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral, entretanto foi evidenciado que 100% da amostra obteve limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade. Em contrapartida, Silva e Dias (2013) realizaram um estudo piloto de caráter descritivo, do qual participaram 15 mulheres em uso do contraceptivo. Foi identificado, através da audiometria tonal, limiares auditivos elevados na frequência de 6kHz, em ambas as orelhas, caracterizando uma perda auditiva em altas

frequências, resultado que concorda em parte com o evidenciado em um dos estudos inseridos nesta revisão sistemática que constatou, em 75% das mulheres com perda auditiva, alteração em todas as frequências, porém com maior prejuízo nas frequências altas (El-Zarea et al., 2017).

Pesquisadores que estudaram os efeitos dos contraceptivos hormonais orais e encontraram casos de otosclerose, surdez progressiva e surdez súbita acreditam que as estas alterações não podem ser atribuídas exclusivamente a terapia contraceptiva, mas sim à interação de múltiplos fatores (KLEY; OPITZ, 1978; BAUSCH, 1983). Outro estudo de De Dmenico e Iório (2002) evidencia que o uso dos contraceptivos hormonais orais não é determinante para a ocorrência de alterações nos limiares auditivos das mulheres, no entanto favorece a ocorrência de alterações vestibulares, ocasionando sintomas como zumbido, corroborando parcialmente com o constatado na presente revisão sistemática. Acredita-se que a redução da ocorrência de perda auditiva deve-se à diminuição das doses de hormônios utilizadas atualmente (RIGOTTI, 2012).

Em estudo de caso de uma jovem que apresentou perda auditiva neurossensorial súbita à esquerda após a administração de contraceptivo injetável (6 meses), antecedida por queixa de hipoacusia na referida orelha, associada a zumbido súbito contínuo e flutuação auditiva foi possível evidenciar a recuperação completa dos limiares auditivos após o tratamento clínico prolongado utilizando Dextran fisiológico 1/40.000 e Vitamina A, nos dez primeiros dias (BITTAR; LA CORTINA; SANCHEZ, 2000). Diferente do denotado no referido estudo, um número significativo de mulheres fazem o uso de métodos contraceptivos hormonais orais por tempo prolongado, e às vezes até ininterrupto, o que pode causar danos auditivos irreversíveis.

Apesar de haver estudos, como o de Bittar, La Cortina e Sanchez (2000) e de Mitre et al. (2006), que relacionaram o tempo de uso dos hormônios anticoncepcionais com o surgimento de lesões auditivas, na presente revisão não foi encontrada associação entre a duração da utilização dos contraceptivos hormonais orais e a aparição de lesões auditivas (EL-ZAREA et al., 2017). Com relação às alterações vestibulares decorrentes do uso do contraceptivo hormonal oral, Bittar (1997) relata que esse tipo de medicamento é capaz de ocasionar lesões ao sistema vestibular, caracterizando uma labirintopatia e desencadeando sintomas como zumbidos e vertigem.

Um dos estudos contidos na presente revisão sistemática constatou alteração labiríntica em 40,4% das mulheres do grupo estudo (URBANIÁK, Joanna et al., 2013). Em consonância com este resultado, Mitre et al. (2006) evidenciaram relação da Síndrome Vestibular Periférica Irritativa (SVPI) com o uso de contraceptivo hormonal oral, pois 25 das 30 mulheres do grupo de risco apresentaram SVPI. A partir disso, os autores concluíram que o uso do método contraceptivo hormonal oral por um período igual ou superior a 6 meses pode ocasionar alterações na orelha

interna, acarretando sintomas como zumbido e tontura, o que justifica a ocorrência da SVPI no grupo de risco.

Por fim, a literatura aponta que os indivíduos que necessitam utilizar algum tipo de medicamento ototóxico devem realizar monitoramento auditivo constante, prevenindo a instalação de possíveis alterações (JACOB et al., 2006; DAMIAN et al., 2017), visto que grande parte das perda auditivas causadas por ototoxicidade são irreversíveis.

7 CONCLUSÃO

Conforme discutido no presente estudo, o uso do contraceptivo hormonal oral apresenta importantes possibilidades de ocasionar alterações fisiológicas na orelha interna, acarretando perda auditiva neurossensorial e alterações vestibulares, podendo ocasionar sintomas como zumbido. Em mulheres geneticamente suscetíveis, estes anticoncepcionais podem atuar como fatores desencadeantes das referidas alterações.

Sobretudo, conclui-se que se faz necessária à divulgação de informações sobre os efeitos do contraceptivo hormonal oral, pois inúmeras mulheres utilizam o medicamento sem saber os reais danos à saúde.

REFERÊNCIAS

1. BAUSCH, Johannes. Effects and side effects of hormonal contraceptives in the region of the nose, throat, and ear. HNO. Germany, 1983; 31(12)q1:409-14.
 2. BITTAR, Roseli S. M.; LACORTINA, Rodrigo A. C. de; SANCHEZ, Tanit G.. SURDEZ SÚBITA PÓS USO DE CONTRACEPTIVO INJETÁVEL. RELATO DE CASO. Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology, São Paulo, v. 66, n. 3, p. 295-298, jun. 2000. Disponível em: <http://oldfiles.bjorl.org/conteudo/acervo/acervo.asp?id=2457>. Acesso em: 11 nov. 2019.
 3. BITTAR, Roseli Saraiva Moreira. Labirintopatias Hormonais: Hormônios Esteróides, Estrógeno e Progesterona. International Archives Of Otorhinolaryngology, São Paulo, v. 1, n. 4, p. 122-126, dez. 1997. Disponível em: http://arquivosdeorl.org.br/additional/acervo_port.asp?id=32. Acesso em: 05 nov. 2019.
 4. BRITO, Milena Bastos; NOBRE, Fernando; VIEIRA, Carolina Sales. Contraceção hormonal e sistema cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 96, n. 4, p. 81- 89, abr. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000022>.
 5. CARRENO, Ioná et al. Uso de métodos contraceptivos entre mulheres com vida sexual ativa em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 1101-1109, maio 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2006000500023>.
 6. DAMIAN, Priscila Ivanchuk et al. Monitoramento auditivo em adultos submetidos à quimioterapia com carboplatina. Distúrbios da Comunicação, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 438, 29 set. 2017. Portal de Revistas PUC SP. <http://dx.doi.org/10.23925/2176-2724.2017v29i3p438-447>.
 7. DE DOMENICO, Márcia Lotti, IÓRIO, Maria Cecília Martinelli. Avaliação audiológica em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais hormonais orais. Pró-fono. 2002; 14(3):415-24.
 8. EL-ZAREA, Gehan Abd El-Rahman et al. Effect of Combined Oral Contraceptive Pills on Auditory Function. New York Science Journal, Egito, v. 6, n. 10, p. 17-21, 5 out. 2017. <http://dx.doi.org/10.7537/marsnys100617.03>
 9. HYPOLITO, Miguel A.; OLIVEIRA, José Antonio A.. OTOTOXICIDADE, OTOPROTEÇÃO E AUTODEFESA DAS CÉLULAS CILIADAS DA CÓCLEA. Medicina (Ribeirao Preto. Online), [S.L.], v. 38, n. 3/4, p. 279, 30 dez. 2005. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v38i3/4p279-289>.
 10. JACOB, Lilian Cassia Bornia et al. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, [S.L.], v. 72, n. 6, p. 836-844, dez. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992006000600017>.
 11. JANCZEWSKI, G; GOZDZIK-ZOLNIERKIEWICZ, T; KRAUZE, A. Ototoxicity of drugs. Wiad Lek. 1995; 48:125-31.
 12. KLEY, H. A.; OPITZ, H.-J.. Auswirkungen von steroidaler Kontrazeption auf Organe im HNO Bereich? Archives Of Oto-Rhino-Laryngology, [S.L.], v. 219, n. 2, p. 475-475, 1978. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00463898>.
 13. LOPES, Roberta Vilela Etiologia da perda auditiva em escola especial. 2006. 42 f. TCC (Graduação) - Curso de Fonoaudiologia, Departamento de Ciências da Vida – Campus I, Universidade do Estado da Bahia – Uneb, Salvador, 2006.
 14. MIRANDA, Gabriella Morais Duarte; MENDES, Antonio da Cruz Gouveia; SILVA, Ana
-

- Lucia Andrade da. Desafios das políticas públicas no cenário de transição demográfica e mudanças sociais no Brasil. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*, [S.L.], v. 21, n. 61, p. 309-320, 16 nov. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1807-57622016.0136>.
15. MITRE, Edson Ibrahim et al. Avaliações audiométrica e vestibular em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, [S.L.], v. 72, n. 3, p. 350-354, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992006000300009>.
 16. MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-9, 1 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
 17. MYRRHA, Luana Junqueira Dias; OJIMA, Ricardo. DINÂMICA DEMOGRÁFICA, GESTÃO PÚBLICA E REGIMES PRÓPRIOS DE PREVIDÊNCIA SOCIAL: oportunidades e desafios para os servidores e municípios. *Gestão & Planejamento*, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 59-74, 24 mar. 2016. ANPAD. <http://dx.doi.org/10.21714/2178-8030gep.v17i1.3002>.
 18. NATIONS UNITED. Department Of Economic And Social Affairs [Internet]. Population Division. World Population Prospects 2019. Custom data acquired via website. New York: Cepal Nacoes Unidas, 2019. [Citado em: 10 dez 2019]. Disponível em:
 19. <<https://population.un.org/wpp2019/DataQuery/>>.
 20. PINTO, Jacqueline de Assis. Ototoxicidade em indivíduos com uso disfuncional de alcoólicos e com histórico negativo de presbiacusia e exposição a ruído ocupacional. 2011. 132 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011. Disponível em: <http://repositorio.ufjf.br:8080/jspui/handle/ufjf/2098>. Acesso em: 5 nov. 2019.
 21. PITHON, Matheus Melo et al. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: a systematic review. *Journal Of Dentistry*, [S.L.], v. 43, n. 3, p. 297-308, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2014.12.010>.
 22. RIGOTTI, José Irineu Rangel. Transição demográfica. *Educação & Realidade*, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 467-490, ago. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-62362012000200008>.
 23. SCHUNEMANN JUNIOR, Eduardo; SOUZA, Renato Teixeira; DÓRIA, Máira Teixeira. Anticoncepção hormonal e câncer de mama. *Femina*, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 232-235, abr 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n4/a2488.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2019.
 24. SERVILIERI, Kerly Maire et al. Relação dos medicamentos ototóxicos e atividades laborais. In: KWITKO, Airton (org.). *Coletânea n.3: EPIs auditivos, a irrealidade do NRR e NRR-SF, escolha individual, tempo de vida útil, EPIs para motoristas*. São Paulo: Ltr, 2006. p. 168-183.
 25. SILVA, Tatiana Rocha; DIAS, Fernanda Abalen Martins. Amplitude das emissões otoacústicas produto de distorção e o uso de contraceptivos hormonais: estudo preliminar. *Audiology - Communication Research*, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 231-237, dez. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s2317-64312013000400002>.
 26. STECKERT, Ana Paula Panato; NUNES, Sabrina Figueredo; ALANO, Graziela modolon. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. *Arq Catarin Med*, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 78-92, mar 2016. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/64>. Acesso em: 01 nov. 2019.
-

-
27. URBANIAK, Joanna et al. Effects of oral contraceptives on selected parameters of the homeostatic control system in young women having a sudden disorder of the auditory and/or balance system. *European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology*, [S.L.], v. 272, n. 2, p. 321-326, 12 dez. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-013-2853-x>.
 28. VALETE-ROSALINO, Cláudia Maria. Perda auditiva e tontura em idosos: medicamentos e outros fatores associados. 2005. 136 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4432>. Acesso em: 21 nov. 2019.
 29. VASCONCELOS, Ana Maria Nogales; GOMES, Marília Miranda Forte. Transição demográfica: a experiência brasileira. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 539- 548, dez. 2012. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742012000400003>.
 30. VIEIRA, Carolina Sales; OLIVEIRA, Luciana Correa Oliveira de; SÁ, Marcos Felipe Silva de. Hormônios femininos e hemostasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, [S.L.], v. 29, n. 10, p. 538-547, out. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032007001000008>.
 31. WERNECK, Antonio Luiz dos Santos et al. Sudden sensorineural hearing loss: a case report supporting the immunologic theory. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 1018-1022, dez. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2003000600025>.
-

ARTIGO 2**QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA AO CÂNCER DE MAMA NA
MENOPAUSA: REVISÃO SISTEMÁTICA****SUMMARY**

Introduction: Hormonal Therapy (HT) helps to relieve some symptoms and improve the quality of life of women who are postmenopausal. However, its use offers some harm, such as increased risk of myocardial infarction and breast cancer. **Objective:** To verify the quality of life related to post-menopausal breast cancer in women using HT, through a systematic review. **Methods:** For the selection of studies, the combination [(Hormone Replacement Therapy) AND (use) AND (breast cancer) AND (menopausal women) AND (quality of life) AND (randomized controlled trial)] was used]. The search was performed in the Medline, LILACS, Bireme, SciELO, ScienceDirect and Google Scholar databases as a gray search. Randomized articles were included, without language restriction, published between January 2010 and March 2020, which obtained a minimum score of 10 on the modified scale of the literature. Articles that did not have a title, abstract or body of the article related to the research objective were excluded. **Result:** 1217 articles were retrieved, however two articles met the inclusion criteria, being classified as high quality. It has been observed that HT increases the risk of developing breast cancer during post-menopause. **Conclusion:** HT combined with different progestogens improves symptoms caused by postmenopause. However, one should evaluate the advantages and disadvantages of use among women, especially when they present some risk factor for developing the disease. Lower rates of breast cancer risk were observed when HT administered with estrogen alone.

Keywords: Hormone replacement therapy, Breast cancer, Menopause, Quality of life, Women's health.

Introducción: la terapia hormonal (TH) ayuda a aliviar algunos síntomas y a mejorar la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, su uso ofrece algunos daños, como un mayor riesgo de infarto de miocardio y cáncer de mama. **Objetivo:** verificar la calidad de vida relacionada con el cáncer de mama posmenopáusico en mujeres que usan TH, a través de una revisión sistemática. **Métodos:** Para la selección de los estudios, se utilizó la combinación [(Terapia de reemplazo hormonal) Y (uso) Y (cáncer de mama) Y (mujeres menopáusicas) Y (calidad de vida) Y (ensayo controlado aleatorio)]. La búsqueda se realizó

en las bases de datos Medline, LILACS, Bireme, SciELO, ScienceDirect y Google Scholar como una búsqueda gris. Se incluyeron artículos aleatorizados, sin restricción de idioma, publicados entre enero de 2010 y marzo de 2020, con un puntaje mínimo de 10 en la escala modificada de la literatura. Se excluyeron los artículos que no tenían un título, resumen o cuerpo del artículo relacionado con el objetivo de la investigación. **Resultado:** se recuperaron 1217 artículos, sin embargo, dos artículos cumplieron los criterios de inclusión y se clasificaron como de alta calidad. Se ha observado que la TH aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de seno durante la postmenopausia. **Conclusión:** la TH combinada con diferentes progestágenos mejora los síntomas causados por la posmenopausia. Sin embargo, uno debe evaluar las ventajas y desventajas del uso entre las mujeres, especialmente cuando presentan algún factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. Se observaron tasas más bajas de riesgo de cáncer de mama cuando se administró HT con estrógeno solo.

Palabras clave: terapia de reemplazo hormonal, cáncer de mama, menopausia, calidad de vida, salud de la mujer.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most frequent cancer in women, impacting 2.1 million women each year, and is also responsible for the highest number of cancer-related deaths among women in the world^[1]. In Brazil, according to the José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute (2019), breast cancer is the most prevalent among malignant neoplasms that affect women, it is estimated that in Brazil we have about 66,280 new cases for each year of the 2020-2022 triennium, being more prevalent above 50 years of age^[2]. Without considering non-melanoma skin tumors, female breast cancer occupies the first most frequent position in all Brazilian regions.

It is known that with advancing age the female body undergoes physiological changes, with perimenopause being the moment when the body begins a process of changes that precede menopause. This transition lasts an average of two to five years, depending on the individuality of each female organism^[3]. Menopause is a normal and physiological event in a woman's life, characterized by the permanent suspension of menstruation and the interruption of the hormones estrogen and progesterone. Although menopause occurs naturally due to biological changes resulting from advancing age, it can trigger in an artificial way, after specific clinical or surgical procedures that may lead to the stop of hormonal production^[3,4].

This life cycle of women, usually occurs between 40 and 55 years of age, the same period that according to studies, is also the most prevalent for the diagnosis of breast cancer,

and accompanies a series of signs and symptoms that directly affect quality of life (QOL)^[2,5]. Among the main complaints presented by women at this stage are reduced libido, menstrual irregularities, hot flushes, excessive sweating, headache, tiredness, weakness, irritability, mood changes and depression^[6].

Hormone Therapy (HT) is one of the therapies used as an ally in this process, as it helps in clinical conditions and can affect the QOL of patients^[4]. However, although HT helps to attenuate some symptoms and indicate an improvement in QoL during menopause, this therapeutic method also offers some inherent risks, such as an increase in the risk indexes of myocardial infarction, strokes and breast cancer^[7].

Some studies point to HT as one of the probable causes of an increase in the incidence of breast cancer among women, however, there is still no uniformity of opinions in the scientific community^[8-10]. According to the Brazilian Consensus on Menopause Hormone Therapy, HT is not recommended for women with a family history of cancer, since its use may trigger the onset or reappearance of the lesion^[11].

With the evident increase in the number of breast cancer cases in the female population, as well as, given the women's lack of knowledge about the effects of HT, the present study aimed to verify the quality of life of women with breast cancer during menopause or post menopausal women undergoing hormone therapy, through a systematic review. Additionally, we sought to consider the complications and risks inherent to health when using HT.

MATERIALS AND METHODS

Research characterization and search strategies

The systematic review was conducted according to the recommendations of the Preferred Reporting Intens for Systematic Reviews and Meta-Analyzes (PRISMA)^[12].

Searches for scientific articles were conducted by two independent researchers in the electronic databases Medline (Pubmed) ScienceDirect, SciELO, LILACS and BIREME, without restrictions on location or languages, and must have been published from January 2010 to May 2020.

The research was structured and organized in the form **PICOS** (Table 1), which represents an acronym for Target **P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison, **O**utcomes, **S**tudy. The descriptors were selected from the Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Heading Terms (MeSH) dictionary, in view of their great use by the scientific

community for indexing articles in the PubMed database.

Table 1. Description of the PICOS strategy.

Acronym	Definition	description
P	Patient or problem	Women in menopause
I	Intervention	Using Hormone Therapy
C	Control or comparison	Healthy women who do not use any therapeutic methods
O	Outcome	Impact on quality of life of women using Hormone Therapy
S	Type of study	Longitudinal studies

At first, proposals were made for searches on MEDLINE (via PubMed) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) the search strategy used to retrieve the articles was: *[(Hormone Replacement Therapy) AND (breast cancer) AND (menopausal women) AND (quality of life) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR singleblind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))]*.

In view of these descriptors, the adequacy for the other bases used was made ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) and Latin American and Caribbean Center for Health Sciences Information (BIREME) (<https://bvsalud.org/>) when needed. In addition, a search was performed on Google Scholar, as a search in gray literature, using the same strategy as the previous databases.

For the search in the journal Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) (<http://lilacs.bvsalud.org/>) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) (<http://www.Scielo.br/>) the search strategy was used: *[(Hormone Replacement*

Therapy) AND (use) AND (breast cancer) AND (menopausal women) AND (quality of life)] to retrieve the articles.

Selection criteria

Inclusion criteria

The present review included published studies that addressed the QoL of women with breast cancer in the menopause and post-menopause periods, using HT. Period included from 2010 to 2020. There was no restriction on the language for the searches, and the included study was translated when necessary and possible.

Exclusion criteria

Studies with the following characteristics were excluded: Case reports, cohort studies, screening studies, observational studies, letters to the editor, guidelines, systematic reviews, meta-analyzes and abstracts. Articles published before 2010 were also excluded. Studies that did not describe or were unclear or unavailable were also excluded.

Selection of studies

The articles admitted to this systematic review were selected by two independent authors. Initially, articles were identified through electronic search, organized and reviewed for duplication by the two authors independently, duplicate studies were excluded. Subsequently, the titles of the articles were independently analyzed. Articles that did not meet any inclusion criteria were excluded. Afterwards, the abstracts of the selected articles were examined. In case of insufficient data, the summary was left for the next evaluation step. In the following phase, the full texts of the articles were recovered and revised in full. We selected studies that presented data regarding the quality of life of women with menopausal breast cancer using hormone therapy. The divergences were resolved by consensus between the authors and, when necessary, consulted a third researcher.

Data analysis

Data extraction for the studies' eligibility process was performed using a form prepared by the researchers in the Excel® 2010 Program, in which the extracted data were initially added by one of the researchers and then checked by the other researcher. For the

data obtained from the eligible studies, these were also transported and information was collected regarding: demographic characteristics of the patients included in the study, type of study, frequency, evaluations performed, components evaluated and results obtained.

Evaluation of the quality of studies

The evaluation of the methodological quality of the studies was carried out using the modified protocol of Pithon et al, 2015^[13]. The methodological quality of the included articles was verified, marking the score obtained, through a protocol for qualitative scoring of the selected studies, modified from literature, with scores, being categorized as high quality (between 13 and 11 points), moderate quality (between 10 and 6 points) and low (below 6 points). For this study, it was decided to include in the data analysis and development of meta-analysis only studies that scored ≥ 6 points.

RESULTS

A total of 1217 articles were identified in primary searches. However, when performing the exclusion due to duplicity, 1176 articles remained, and after exclusion by title and abstracts, 52 articles remained. Thus, 12 articles were selected for evaluation in accordance with the title and their revised abstracts. When evaluating the articles in their entirety, two studies met all the proposed inclusion criteria which met the guiding question. No study was included in the analysis after examining the reference lists of the reviewed articles. The divergences were resolved by consensus between the authors or requested for the intervention of a third researcher. This inclusion selection was established according to the recommendations of the Preferred Reporting Intens for Systematic Reviews and Meta-Analyzes (PRISMA). All phases of study selection can be seen in Figure 1.

Study Description

The two studies analyzed were of the randomized controlled study type. In the study by Manson et al (2013)^[14] a sample composed of 27,347 postmenopausal women aged 50 to 79 years, divided into four groups, in Group 1a and 1b, were evaluated for a mean period of five years, in 16608 women with an intact uterus, and in Group 2a and 2b 10,739 women with a history of uterine cancer, with no history of breast cancer, however the type of neoplasia was not reported in the study.

In the study by Fahlén et al (2011)^[15] 75 women under the age of 70 were randomized, the sample was divided into four groups, in Group 1a and 1b, there were 38 women and in Group 2a and 2b 37 participants, in both the participating groups reported previous treated breast cancer, free of recurrence of breast cancer. However, in this study, the types of neoplasia among the study participants were not described.

Figure 1. Flowchart of the search process

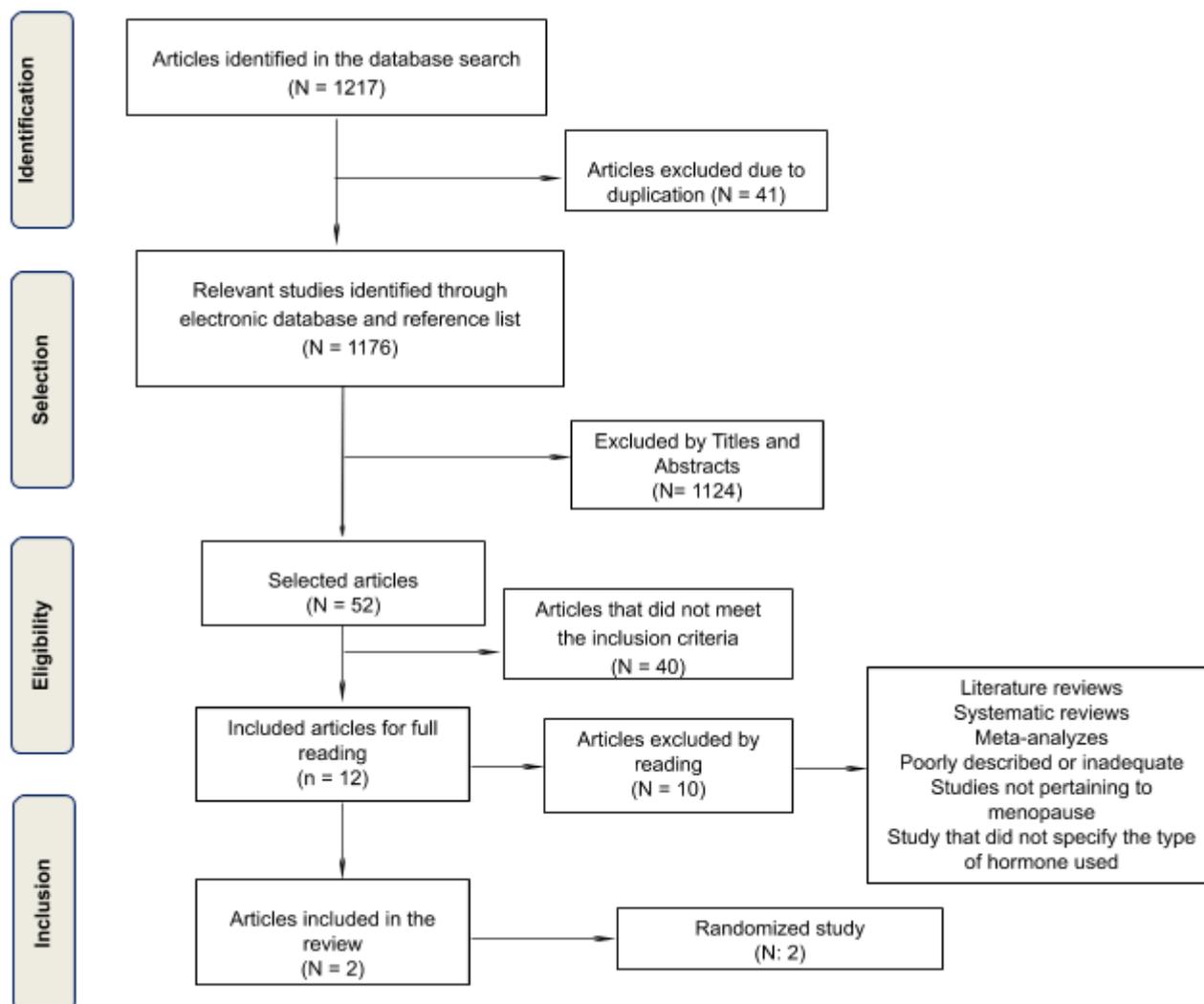


Table 2 shows the indicative information for each study regarding the variables, type of study, treatment, frequency of treatment, evaluation, assessment instruments and results.

Table 2: Characteristics of the selected articles.

Author / Year / Country	Study type / score	Treatment	Frequency	Assessments	Assessment Instruments	Results
MANSON et al./ 2013/ Boston	Randomized clinical trial Pithon: 11/13	CEE + MPA or placebo; CEE alone or placebo.	Daily CEE dose of 0.625 mg / day and 2.5 mg / day.	Evaluation of quality of life, cognitive and cancer incidence after intervention.	RAND.	Significant improvement in vasomotor symptoms was observed in women who used combined hormone therapy, when comparing those who used estrogen alone. For the group treated with CEE, a risk of 1.28% of the patient's risk of developing breast cancer was observed, while in the group treated with CEE alone, a reduction of 0.79% was observed to develop the disease. However, even after the interruption in the use of hormonal treatment, new cases of breast cancer were evidenced.
FAHLÉN et al./ 2011 / Sweden	Randomized clinical trial Pithon: 13/13	Estradiol + progestogen; Estradiol + progestogen + tamoxifen.	2 mg of estradiol combined with daily progestogen.	Quality of life, anxiety and depression, and functional symptoms.	EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23, HADS.	For the group using hormonal therapy, there was a significant improvement in relation to insomnia, as well as in anxiety, depression and emotional functions. However, when combined HT was associated with the use of Tamoxifen, a significant improvement in the quality of life of patients was observed.

Legend: CEE: Conjugated Equine Estrogens; MPA: Medroxyprogesterone Acetate; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast Cancer - 23; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HT: Hormone Therapy .

The total sample, from the sum of the number of subjects in the two selected studies, was 27,422 female individuals. The age of the research participants varied between 42 and 79 years old in both studies.

Therapeutics used in studies

The study by Mason et al (2013)^[14] aimed to assess the effects of HR with post-intervention monitoring of hormonal therapy in a four groups (1a, 1b, 2a and 2b). In group 1a, women with an intact uterus were included, who used Conjugated Equine Estrogens (CEE) for oral use administered at 0.625 mg daily, associated with the use of Medroxyprogesterone Acetate (MPA) at 2.5 mg daily, in group 1b there were women with an intact uterus, who used only placebo (formulation without pharmacological effect). Group 2a, on the other hand, composed of women with a history of hysterectomy, used only oral CEE at 0.625 mg per day and, in group 2b, women who used only placebo.

In the study by Fahlén et al (2011)^[15], the authors aimed to assess the effects of HT on menopause on QOL in women after breast cancer. The sample of 75 women was divided into four groups, and in Group 1a and 1b, 38 women used HT with 2 mg of estradiol combined with progestogens daily, and in Group 2a and 2b, 37 women were used as controls, without no hormonal treatment. In addition, 67%, 25 patients in group 1b and 25 in group 2b, used tamoxifen orally as an adjunct to treatment.

Quality of life assessment

Regarding QOL assessment, Fahlén et al (2011)^[15] used two questionnaires, the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) and the Quality of Life Questionnaire Breast Cancer - 23 (QLQ- BR23). Regarding the results obtained, no significant differences were found between the groups at the beginning of treatment, however there was a marked improvement throughout the treatment, where there was an increase of 13.6 points in the QOL scale after 12 months of using the hormonal therapy, while in the group without the use of HT, variance was observed only in the anxiety subitems.

However, of the 33.3% of patients who were using only tamoxifen, lower levels of anxiety and emotional function were observed when compared to those without the use of the drug. However, after one year of use, no additional benefits were seen among women who used tamoxifen, in addition to those already mentioned. On the other hand, when using HRT with estrogen and progesterone, there were numerous positive effects

reported, such as the 6.8% improvement in body image and 18.2% for the sexual pleasure item, demonstrating an improvement in the overall quality of life of the woman patients^[15].

In the study by Mason et al (2013)^[14], quality of life was assessed using the RAND 36-Item Short Form Health Survey, in which it was observed that treatment with EEC associated with the use of MPA resulted in statistically significant benefits after one year after intervention in relation to physical functioning, body pain and general health, when compared to the group treated only with placebo. In addition, the group treated with isolated EEC alone was associated with a greater number of negative events in relation to emotional and social function in the scores assessed by the QOL scale.

Secondary outcomes

In the study by Manson et al (2013)^[14], the results showed that 38.7% of women in group 1a treated with HT with SCC + MPA reported feeling some mild, moderate or severe vasomotor symptom at the beginning of treatment, in the However, after five years of intervention, symptoms were reported in only 16.36% of cases. In group 2a, treated only with SCC before the intervention, vasomotor symptoms were prevalent in 43.6% and, after treatment, they were reported in only 29.15% of cases. In both groups 1a and 2a, there was an improvement in vasomotor symptoms, however, these results demonstrate a significant improvement of these symptoms in patients in group 1a, treated with conjugated estrogen plus the use of medroxyprogesterone.

Fahlén et al (2011)^[15] used the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), aimed at assessing the anxiety and depression of non-psychiatric patients. As a result of the study, patients in groups 1a and 1b had 8 points on the scale of sub-items assessed by HADS at the beginning of treatment, with an improvement in the score to 4.5 points after 12 months of intervention for the items anxiety, depression, emotional functions, cognitive and social and global quality of life. In the group without the use of HRT, groups 2a and 2b, a reduction from 7 points to 5.5 points on the HADS scale was observed after one year of intervention.

Another data evaluated in the study by Mason et al (2013)^[14], was the Body Mass Index (BMI), in which 38.8% had a BMI ≥ 30 , while 26.6% had a BMI <25 , that is, the study sample ranged from adequate weight to grade I obesity.

As for the health risk assessment, the results of this same study^[14], showed that during the post-intervention phase the results remained statistically significant, with a 1.28% relative risk of developing breast cancer in the group treated TPH with CCE +

MPA , in addition to a significant relationship between the patient's age and the risk of developing the disease, when older women had higher risks when compared to younger women. However, for the group treated with estrogen alone, a reduction in the risk of developing breast cancer was observed in 0.79% of cases. It is noteworthy that, even after interrupting the use of therapy, cases of breast cancer diagnosis were reported among women in group 1a.

Another data analyzed dealt with the patients' risk of developing endometrial cancer, in which it was verified that after cessation of use, there was a 0.3% drop in the risk of developing cancer in group 1a^[14]. In the study by Fahlén et al (2011)^[15], no recurrence of breast cancer was reported among women in groups 1a and 1b, using HT.

Methodological quality of studies

When evaluating the methodological analysis of the studies, the quality score of the included studies ranged from 11 to 13 points, with an average of 12 points. This score reflects that the quality of the studies included in this systematic review has reached high quality, representing the studies as acceptable for research.

DISCUSSION

The purpose of this research was to search for and analyze scientific evidence on the effects of hormone therapy on breast cancer in menopause.

The studies analyzed in this research^[14,15], showed marked vasomotor symptoms in both samples and, a significant improvement after the use of HT, included in the patients' quality of life. However, in only one of the studies^[14], it was found that even after the treatment ceased, the risks of developing breast cancer remained relatively high, in addition to the risk of developing endometrial cancer among women.

According to the Ministry of Health, among the main risk factors for developing breast cancer are age, family and personal history, lifestyle, obesity, hormonal therapy, among others^[16]. In a cross-sectional case-control study carried out in Bahia, the authors verified the association between body mass index and breast cancer. In this study, with 190 participants, where 70.8% of the study sample was in menopause and only 30.9% used HT. A great relationship was observed between obesity and the occurrence of breast cancer among women, indicating overweight as a risk factor for developing breast cancer^[18].

In line with this finding, in one of the studies the Body Mass Index (BMI) ≥ 30 was observed in most of the sample, 38.8% had grade I obesity, demonstrating another risk factor favorable to the occurrence of the disease^[14,16]. In addition, according to the literature, women who are physically active have a lower risk of developing the disease when compared to sedentary women^[18]. If we analyze the risk factors established in this study, the chances of a woman in menopause to develop breast cancer can be increased by the number of factors in this population, such as age, obesity and the use of HT.

Regarding the use of hormone therapies, Fournier, Berrino and Clavel-chapelon^[19], through a prospective cohort study, investigated the risk factors for cancer in women in the metropolitan region of France. In this study, approximately one million volunteers participated, aged between 40 and 65 years, where 70% used HT for an average period of seven years. A higher relative risk of developing the disease was observed among women who used hormonal therapy, being possible to observe it before two years of use, when compared with those women who never used the hormone. In addition, there was a significant increase in risk among women who used estrogen plus different progestogens, when compared to those who used estrogen alone.

Similar data to the study by Fournier, Berrino and Clavel-chapelon^[19] were found in our review, where greater risks of developing breast cancer were found among women who used estrogen combined with different progestogens.

Despite the data found in this review, it is at odds with those reported by the National Cancer Institute (INCA)^[20], where the risk of developing a disease decreases progressively after discontinuation of HT. Among the studies analyzed, disease diagnostic tests were reported after the hormone was stopped, showing that minimal exposure to hormone therapy can increase a woman's risk of developing breast cancer.

Although some authors report disagreement in the relationship between the use of HT and breast cancer^[8]. In a population-based case control study carried out in the United States, with 1,044 patients aged 55 to 74 years old, they aimed to assess the relationship between the use of HT and cases of breast cancer. In this study, the authors evidenced 2.7 and 3.3 times more risks of lobular and ducto-lobular carcinoma, respectively, regardless of tumor stage, size or nodal status. In addition, the increase in risk indices was evidenced in users who used estrogen and progestogen combined for a period of three years, and no relevant evidence was found after use for longer periods^[21].

Although the studies analyzed in this review do not specify the type of cancer prevalent among the participants, the data presented by a study in the literature indicates the risks and benefits of using HT among women. Among the benefits mentioned are the decrease in the occurrence of osteoporosis and coronary heart disease, however, the risks of using this therapy include the occurrence of venous thromboembolism, especially when combined with the progestogen^[22].

Therefore, the results of this study prove to be plausible that the use of hormone therapy can increase the risk of women developing breast cancer during menopause. This index may change depending on method hormone used, the woman's age and, especially, the time of hormone use, where a considerable increase in the risk of developing breast cancer in women using hormone therapy for prolonged periods is observed.

CONCLUSION

As discussed in the present study, the use of HT presents risks and benefits during menopause. As a benefit, we can mention the treatment and prevention of osteoporosis and reduction of vasomotor symptoms, directly interfering in the quality of life of women. As health risks for women, many authors point out divergences regarding the use of hormone therapy and the development of breast cancer in menopausal women, despite strong evidence regarding the risk factors for the occurrence of the disease, especially in women aged more advanced.

As for the applicability of HT in women with risk factors for the occurrence of breast cancer, the use of combined hormonal therapy is not recommended, since the rates of disease development were higher in women who had a risk factor for the disease despite this, lower rates of breast cancer risk were observed when hormone therapy was administered with estrogen alone.

Finally, use for a period of more than five years is not indicated by scientific evidence, since in the studies analyzed, the time of use directly influenced the occurrence of the disease.

REFERENCES

1. World Health Organization. Cancer Overview: Breast cancer. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2020.
<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>.

2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
3. Lui Filho JF, Baccaro LFC, Fernandes T, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto NAM. Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatéricos em mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: inquérito populacional domiciliar. : inquérito populacional domiciliar. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, [s.l.], v. 37, n. 4, p. 152-158, abr. 2015. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/so100-720320150005282>.
4. Oliveira J, Chaves A. O USO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA. Infarma - Ciências Farmacêuticas, [S.l.], v. 23, n. 9/12, p. 15-22, dec. 2012. ISSN 2318-9312. Disponível em <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=20>.
5. Ferreira ICC, Almeida RS, Silva SS. Menopausa, sinais e sintomas e seus aspectos psicológicos em mulheres sem uso de reposição hormonal. Rev Ensaios Cienc Biol Agrar Saúde.2015;19:60–4.
6. Trench B, Santos CG. Menopausa ou Menopausas? Saúde e Sociedade, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 91-100, abr. 2005. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-12902005000100010>.
7. Oliveira VM, Aldrighi JM, Gebara OC. E agora, José? Como ficam os riscos do câncer de mama e do infarto do miocárdio nas usuárias da terapia hormonal após a menopausa? Revista da Associação Médica Brasileira, [s.l.], v. 57, n. 4, p. 361-364, jul. 2011. Elsevier BV. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302011000400003>.
8. Pardini D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, [s.l.], v. 58, n. 2, p. 172-181, mar. 2014. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003044>.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-

333. doi:10.1001/jama.288.3.321
10. Kenemans P, Kubista E, Foidart JM, et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients--design and baseline data 'LIBERATE' trial [published correction appears in *Breast*. 2008 Apr;17(2):214-5. Egberts, J [added]; van Os, S [added]; Planellas, J [added]]. *Breast*. 2007;16 Suppl 2:S182-S189. doi:10.1016/j.breast.2007.07.028
 11. Wender MCO, Pompei LM, Fernandes CE. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2014.
 12. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, A Stewart L. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 1-9, 1 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
 13. Pithon MM, Sant'Anna LI, Baião FC, Santos RL, Coqueiro RS, Maia LC. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: a systematic review. *J Dent*. 2015;43:297–308. 15.
 14. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *Jama*, v. 310, n. 13, p. 1353-1368, 2 out. 2013. American Medical Association (AMA). Disponível em <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.278040>.
 15. Fahlén M, Wallberg B, Von Schoultz E, Carlström K, Svensson G, Wilking N, et al. Health-related quality of life during hormone therapy after breast cancer: a randomized trial. : a randomized trial. *Climacteric*, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 164-170, fev. 2011. Informa UK Limited. Disponível em <http://dx.doi.org/10.3109/13697131003660593>.
 16. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995.
 17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no

- Climatério/Menopausa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008
18. Pinheiro AB, Barrero-Neto NJS, Rio JA, Crusoé NSDR, Pinto RMO, Santos IO, et al. Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia. *Rev Bras Mastologia*. 2014;24(3):76-81.
 19. FOURNIER, Agnès; BERRINO, Franco; CLAVEL-CHAPELON, Françoise. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the e3n cohort study. : results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Research And Treatment*, [s.l.], v. 107, n. 1, p. 103-111, 27 fev. 2007. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x>.
 20. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de mama: é preciso falar disso. Rio de Janeiro: Inca, 2014.
 21. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, CushingHaugen KL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003;289:3254–63.
 22. Souza NRR, Viana MEL, Miranda MLC, De Miranda ML, De Souza JHK. Relação entre terapia de reposição hormonal no climatério e o desenvolvimento de neoplasias. *Repositório Institucional, Universidade Federal de Ouro Preto*, v. 25, n. 2, p. 135-143, 2019.



Instruções para Autores

Procedimento editorial

La radiologia medica, jornal oficial da Sociedade Italiana de Radiologia Médica, aceita artigos originais de todo o mundo no campo dos aspectos básicos e clínicos da Radiologia moderna, incluindo diagnóstico por imagem e técnicas de intervenção, medicina nuclear, radiobiologia e física da saúde.

Os manuscritos devem ser submetidos online no idioma inglês.

A submissão eletrônica reduz substancialmente o processamento editorial e os tempos de revisão e encurta os tempos gerais de publicação. Por favor, acesse diretamente o site <http://www.editorialmanager.com/rame> e carregue seu manuscrito seguindo as instruções na tela.

Língua

Os manuscritos aceitos para publicação serão verificados por nossos revisores quanto à ortografia e estilo formal.

Se o inglês não for seu idioma nativo, esta edição pode não ser suficiente. Para evitar a necessidade de edição substancial, você pode querer que seu manuscrito seja editado por um falante nativo antes da publicação. A utilização de um serviço de edição não é um requisito nem uma garantia de aceitação para publicação.

Autoria

A autoria deve ser baseada em contribuições substanciais para:

- (a) Concepção e desenho do artigo, ou aquisição, análise e interpretação dos dados
- (b) Redação do artigo ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; e
- (c) Aprovação final da versão a ser publicada.

Todas as condições (a), (b) e (c) devem ser atendidas por cada autor. A participação apenas na obtenção de financiamento ou na coleta de dados não justifica a autoria. Cada autor também deve estar preparado para assumir a responsabilidade pública pelo artigo.

A ordem dos autores deve ser uma decisão conjunta de todos os autores. Devem ser fornecidos nomes e sobrenomes completos dos autores.

Observe que o número máximo de autores está limitado a dez (10). Uma autoria maior requer uma carta especial de justificativa ao Editor-Chefe. Apenas por razões fortes, mais autores serão aceitos.

Tipos de papéis

Os seguintes tipos de artigos serão considerados para publicação: Editoriais (geralmente solicitados).

- **Avaliações**
não deve exceder 4000 palavras. O número de referências não deve ultrapassar 70 e são permitidas até 15 figuras.
- **Artigos originais**
não deve exceder 3500 palavras, 40 referências e 4 a 6 figuras.
- **Comunicações breves**
são reservados para relatórios experimentais e clínicos de excepcional interesse e aplicação imediata. Eles não devem exceder 1000 palavras, 2-3 ilustrações e 15 referências.
- **Cartas para o editor**
podem ser submetidos em tópicos tratados em números publicados da revista ou em artigos publicados recentemente. Devem ser endereçados ao Editor-Chefe e, quando cabível, os autores do artigo original serão convidados a responder. As cartas ao editor não devem ter mais de 600 palavras e podem incluir no máximo 5 referências.

Submissão de manuscrito

A submissão de um manuscrito implica: que o trabalho descrito não foi publicado antes; que não está sob consideração para publicação em nenhum outro lugar; que sua publicação foi aprovada por todos os coautores, se houver, bem como pelas autoridades responsáveis - tácita ou explicitamente - do instituto onde o trabalho foi realizado. O editor não será responsabilizado legalmente caso haja qualquer reclamação de compensação.

Permissões

Os autores que desejam incluir figuras, tabelas ou passagens de texto que já foram publicadas em outro lugar devem obter permissão do proprietário dos direitos autorais para o formato impresso e online e incluir evidências de que tal permissão foi concedida ao enviar seus artigos. . Qualquer material recebido sem tais evidências será assumido como proveniente dos autores.

Submissão Online

Por favor, siga o link “Enviar online” à direita e carregue todos os seus arquivos manuscritos seguindo as instruções fornecidas na tela.

Certifique-se de fornecer todos os arquivos de origem editáveis relevantes. Deixar de enviar esses arquivos de origem pode causar atrasos desnecessários no processo de revisão e produção.

Estilo científico

Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units). Os nomes dos gêneros e espécies devem estar em itálico.

São preferidos nomes genéricos de drogas e pesticidas; se nomes comerciais forem usados, o nome genérico deve ser fornecido na primeira menção.

Folha de rosto

Use esta **página de título do modelo** para fornecer as seguintes informações.

A página de título deve incluir:

- O (s) nome (s) do (s) autor (es)
- Um título conciso e informativo
- A (s) afiliação (ões) do (s) autor (es), ou seja, instituição, (departamento), cidade, (estado), país
- Uma indicação clara e um endereço de e-mail ativo do autor para correspondência
- Se disponível, o ORCID de 16 dígitos do (s) autor (es)

Se as informações de endereço forem fornecidas com a (s) afiliação (ões), elas também serão publicadas.

Para autores que não são (temporariamente) afiliados, iremos apenas capturar sua cidade e país de residência, não seu endereço de e-mail, a menos que especificamente solicitado.

Resumo

Forneça um resumo de 150 a 250 palavras. O resumo não deve conter abreviações indefinidas ou referências não especificadas.

Apenas para periódicos de ciências da vida (quando aplicável)

Número de registro do teste e data de registro

Número de registro do teste, data de registro seguido de "registrado retrospectivamente"

Palavras-chave

Forneça de 4 a 6 palavras-chave que podem ser usadas para fins de indexação.

Declarações

Todos os manuscritos devem conter as seguintes seções sob o título 'Declarações'.

Se alguma das seções não for relevante para o seu manuscrito, inclua o título e escreva 'Não aplicável' para essa seção.

Para ser usado em revistas científicas não biológicas

Financiamento (informações que explicam se e por quem a pesquisa foi financiada)

Conflitos de interesse / interesses concorrentes (incluir divulgações apropriadas)

Disponibilidade de dados e materiais (transparência de dados)

Disponibilidade de código (aplicativo de software ou código personalizado)

Contribuições dos autores (opcional: reveja as diretrizes de submissão do periódico se as declarações são obrigatórias)

Para ser usado em revistas de ciências da vida + artigos com aplicações biológicas

Financiamento (informações que explicam se e por quem a pesquisa foi financiada)

Conflitos de interesse / interesses concorrentes (incluir divulgações apropriadas)

Aprovação de ética (inclua aprovações ou isenções apropriadas)

Consentimento para participar (incluir declarações apropriadas)

Consentimento para publicação (inclua appropriate statements)

Disponibilidade de dados e materiais (transparência de dados)

Disponibilidade de código (aplicativo de software ou código personalizado)

Contribuições dos autores (opcional: reveja as diretrizes de submissão do periódico se as declarações são obrigatórias)

Consulte as seções relevantes nas diretrizes de envio para obter mais informações, bem como vários exemplos de redação. Reveja / personalize os exemplos de declarações de acordo com as suas necessidades.

Texto

Formatação de Texto

Os manuscritos devem ser submetidos em Word.

- Use uma fonte normal e simples (por exemplo, Times Roman de 10 pontos) para o texto.
- Use itálico para dar ênfase.
- Use a função de numeração automática de páginas para numerar as páginas.
- Não use funções de campo.
- Use paradas de tabulação ou outros comandos para recuos, não a barra de espaço.
- Use a função de tabela, não planilhas, para fazer tabelas.
- Use o editor de equação ou MathType para equações.
- Salve seu arquivo em formato docx (Word 2007 ou superior) ou formato doc (versões anteriores do Word).

Títulos

Use no máximo três níveis de cabeçalhos exibidos.

Abreviações

As abreviaturas devem ser definidas na primeira menção e usadas consistentemente depois disso.

Referências

Citação

As citações de referências no texto devem ser identificadas por números entre colchetes. Alguns exemplos:

1. A pesquisa em negociação abrange muitas disciplinas [3].
2. Este resultado foi posteriormente desmentido por Becker e Seligman [5].
3. Este efeito foi amplamente estudado [1-3, 7].

Lista de referência

A lista de referências deve incluir apenas trabalhos citados no texto e que tenham sido publicados ou aceitos para publicação. Comunicações pessoais e trabalhos não publicados devem ser mencionados apenas no texto. Não use notas de rodapé ou notas de fim como um substituto para uma lista de referência.

As entradas na lista devem ser numeradas consecutivamente.

- artigo de jornal
- Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Efeito do treinamento intermitente de alta intensidade na variabilidade da frequência cardíaca em crianças pré-púberes. *Eur J Appl Physiol* 105: 731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>
- Idealmente, os nomes de todos os autores devem ser fornecidos, mas o uso de "et al" em longas listas de autores também será aceito:
- Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Futuro do seguro saúde. *N Engl J Med* 341: 325-329

- Artigo por DOI
- Slifka MK, Whitton JL (2000) implicações clínicas da produção desregulada de citocinas. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

- Livro
- South J, Blass B (2001) O futuro da genômica moderna. Blackwell, Londres

- Capítulo de livro
- Brown B, Aaron M (2001) A política da natureza. In: Smith J (ed) A ascensão da genômica moderna, 3ª ed. Wiley, Nova York, pp 230-257

- Documento online
- Cartwright J (2007) Grandes estrelas também têm clima. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Acessado em 26 de junho de 2007

- Dissertação
- Trent JW (1975) Insuficiência renal aguda experimental. Dissertação, Universidade da Califórnia

TABELAS

- Todas as tabelas devem ser numeradas em algarismos arábicos.
- As tabelas devem ser sempre citadas em texto em ordem numérica consecutiva.
- Para cada tabela, forneça uma legenda (título) explicando os componentes da tabela.
- Identifique qualquer material publicado anteriormente, fornecendo a fonte original na forma de uma referência no final da legenda da tabela.
- As notas de rodapé das tabelas devem ser indicadas por letras minúsculas sobrescritas (ou asteriscos para valores de significância e outros dados estatísticos) e incluídas abaixo do corpo da tabela.

Diretrizes de arte e ilustrações

Envio de Figura Eletrônica

- Forneça todas as figuras eletronicamente.
- Indique qual programa gráfico foi usado para criar a arte.
- Para gráficos vetoriais, o formato preferido é EPS; para meios-tons, use o formato TIFF. Arquivos MSOffice também são aceitáveis.
- Os gráficos vetoriais contendo fontes devem ter as fontes incorporadas aos arquivos.
- Nomeie seus arquivos de figura com "Fig" e o número da figura, por exemplo, Fig1.eps.
- Definição: Gráfico em preto e branco sem sombreamento.
- Não use linhas e / ou letras esmaecidas e verifique se todas as linhas e letras nas figuras são legíveis no tamanho final.
- Todas as linhas devem ter pelo menos 0,1 mm (0,3 pt) de largura.
- Desenhos de linhas digitalizados e desenhos de linhas em formato bitmap devem ter uma resolução mínima de 1200 dpi.
- Os gráficos vetoriais contendo fontes devem ter as fontes incorporadas aos arquivos.
- Definição: Fotografias, desenhos ou pinturas com sombreamento fino etc.
- Se alguma ampliação for usada nas fotografias, indique-o usando barras de escala dentro das próprias figuras.
- Os meios-tons devem ter uma resolução mínima de 300 dpi.
- Definição: uma combinação de meio-tom e arte de linha, por exemplo, meio-tom contendo desenho de linha, letras extensas, diagramas de cores, etc.
- A arte combinada deve ter resolução mínima de 600 dpi.

Arte colorida

- A arte colorida é gratuita para publicação online.
- Se preto e branco for mostrado na versão impressa, certifique-se de que as informações principais ainda estarão visíveis. Muitas cores não são distinguíveis umas das outras quando convertidas para preto e branco. Uma maneira simples de verificar isso é fazer uma cópia xerográfica para ver se as distinções necessárias entre as diferentes cores ainda são aparentes.
- Se as figuras forem impressas em preto e branco, não faça referência à cor nas legendas.
- Ilustrações coloridas devem ser enviadas em RGB (8 bits por canal).

Figura Lettering

- Para adicionar letras, é melhor usar Helvetica ou Arial (fontes sans serif).
- Mantenha as letras de tamanho consistente em todo o seu trabalho artístico de tamanho final, geralmente cerca de 2–3 mm (8–12 pt).
- A variação do tamanho do tipo em uma ilustração deve ser mínima, por exemplo, não use tipo de 8 pontos em um eixo e tipo de 20 pontos para o rótulo do eixo.
- Evite efeitos como sombreamento, contorno de letras, etc.
- Não inclua títulos ou legendas em suas ilustrações.

Numeração de figuras

- Todas as figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos.
- As figuras devem ser sempre citadas em texto em ordem numérica consecutiva.
- As partes da figura devem ser denotadas por letras minúsculas (a, b, c, etc.).
- Se um apêndice aparecer em seu artigo e contiver uma ou mais figuras, continue a numeração consecutiva do texto principal. Não numere as figuras do apêndice, "A1, A2, A3, etc." As figuras dos apêndices online (Material Suplementar Eletrônico) devem, entretanto, ser numeradas separadamente.

Legendas de figuras

- Cada figura deve ter uma legenda concisa descrevendo com precisão o que a figura representa. Inclua as legendas no arquivo de texto do manuscrito, não no arquivo de figura.
- As legendas das figuras começam com o termo Fig. Em negrito, seguido do número da figura, também em negrito.
- Nenhuma pontuação deve ser incluída após o número, nem qualquer pontuação deve ser colocada no final da legenda.
- Identifique todos os elementos encontrados na figura na legenda da figura; e usar caixas, círculos, etc., como pontos de coordenadas em gráficos.
- Identifique o material publicado anteriormente, fornecendo a fonte original na forma de uma citação de referência no final da legenda da figura.

Posicionamento e tamanho da figura

- As figuras devem ser enviadas separadamente do texto, se possível.
- Ao preparar suas figuras, dimensione as figuras para caber na largura da coluna.

- Para periódicos de grande porte, as figuras devem ter 84 mm (para áreas de texto de coluna dupla) ou 174 mm (para áreas de texto de coluna única) de largura e não mais que 234 mm.
- Para revistas de pequeno porte, os números devem ter 119 mm de largura e não mais que 195 mm.

Submissão

- Forneça todo o material suplementar em formatos de arquivo padrão.
- Inclua as seguintes informações em cada arquivo: título do artigo, nome do periódico, nomes dos autores; filiação e endereço de e-mail do autor para correspondência.
- Para acomodar os downloads do usuário, lembre-se de que arquivos de tamanho maior podem exigir tempos de download muito longos e que alguns usuários podem ter outros problemas durante o download.

Áudio, vídeo e animações

- Proporção: 16: 9 ou 4: 3
- Tamanho máximo do arquivo: 25 GB
- Duração mínima do vídeo: 1 s
- Formatos de arquivo suportados: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Texto e Apresentações

- Envie seu material em formato PDF; Arquivos .doc ou .ppt não são adequados para viabilidade de longo prazo.
- Uma coleção de figuras também pode ser combinada em um arquivo PDF.

Planilhas

- As planilhas devem ser enviadas como arquivos .csv ou .xlsx (MS Excel).

Formatos especializados

- Também podem ser fornecidos formatos especializados como .pdb (químico), .wrl (VRML), .nb (bloco de notas do Mathematica) e .tex.

Coletando vários arquivos

- É possível coletar vários arquivos em um arquivo .zip ou .gz.

Numeração

- No caso de fornecimento de material suplementar, o texto deve fazer menção específica ao material como citação, semelhante à de figuras e tabelas.
- Consulte os arquivos suplementares como "Recurso Online", por exemplo, "... conforme mostrado na animação (Recurso Online 3)", "... dados adicionais são fornecidos no Recurso Online 4".

- Nomeie os arquivos consecutivamente, por exemplo, "ESM_3.mpg", "ESM_4.pdf".

Legendas

- Para cada material suplementar, forneça uma legenda concisa descrevendo o conteúdo do arquivo.

Processamento de arquivos suplementares

- O material eletrônico suplementar será publicado conforme recebido do autor, sem qualquer conversão, edição ou reformatação.

Acessibilidade

A fim de permitir que pessoas de todas as habilidades e deficiências tenham acesso ao conteúdo de seus arquivos suplementares, certifique-se de que

- O manuscrito contém uma legenda descritiva para cada material suplementar
- Os arquivos de vídeo não contêm nada que pisque mais de três vezes por segundo (para que os usuários propensos a convulsões causadas por tais efeitos não sejam colocados em risco)

Integridade de pesquisa e relatórios

Padrões éticos

Os manuscritos submetidos para publicação devem conter uma declaração de que todos os estudos em humanos e animais foram aprovados pelo comitê de ética apropriado e, portanto, foram realizados de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores.

Também deve ser declarado claramente no texto que todas as pessoas deram seu consentimento informado antes de sua inclusão no estudo. Detalhes que possam revelar a identidade dos sujeitos em estudo devem ser omitidos.

Essas instruções devem ser adicionadas em uma seção separada antes da lista de referência. Se essas declarações não forem aplicáveis, os autores devem declarar: O manuscrito não contém estudos clínicos ou dados de pacientes.

Os editores reservam-se o direito de rejeitar manuscritos que não cumpram os requisitos acima mencionados. O autor será responsabilizado por falsas declarações ou não cumprimento dos requisitos acima mencionados

Conflito de interesses

Os autores devem indicar se possuem ou não relacionamento financeiro com a organização que patrocinou a pesquisa. Esta nota deve ser adicionada em uma seção separada antes da lista de referência.

Se não houver conflito, os autores devem declarar: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Responsabilidades Éticas dos Autores

Esta revista tem o compromisso de manter a integridade do registro científico. Como membro do Comitê de Ética em Publicações (COPE), a revista seguirá as diretrizes do COPE sobre como lidar com possíveis atos de má conduta.

Os autores devem evitar deturpar resultados de pesquisas que possam prejudicar a confiança na revista, o profissionalismo da autoria científica e, em última instância, todo o empreendimento científico. Manter a integridade da pesquisa e sua apresentação é ajudado pelo cumprimento das regras de boas práticas científicas, que incluem *:

- O manuscrito não deve ser submetido a mais de uma revista para consideração simultânea.
- O trabalho submetido deve ser original e não deve ter sido publicado em outro lugar em qualquer forma ou idioma (parcial ou totalmente), a menos que o novo trabalho diga respeito a uma expansão de um trabalho anterior. (Forneça transparência sobre a reutilização de material para evitar preocupações sobre a reciclagem de texto ('autoplágio').
- Um único estudo não deve ser dividido em várias partes para aumentar a quantidade de submissões e submetido a vários periódicos ou a um periódico ao longo do tempo (ou seja, 'fatiar / publicar salame').
- A publicação simultânea ou secundária às vezes é justificável, desde que certas condições sejam atendidas. Os exemplos incluem: traduções ou um manuscrito que se destina a um grupo diferente de leitores.
- Os resultados devem ser apresentados de forma clara, honesta e sem fabricação, falsificação ou manipulação inadequada de dados (incluindo manipulação baseada em imagem). Os autores devem aderir às regras específicas da disciplina para a aquisição, seleção e processamento de dados.
- Nenhum dado, texto ou teorias de terceiros são apresentados como se fossem do próprio autor ('plágio'). Agradecimentos adequados a outras obras devem ser dados (isso inclui material que é copiado fielmente (quase literalmente), resumido e / ou parafraseado), aspas (para indicar palavras retiradas de outra fonte) são usadas para cópia literal do material e permissões garantidas para material protegido por direitos autorais.

Nota importante: a revista pode usar software para rastrear plágio.

- Os autores devem certificar-se de que possuem permissões para o uso de software, questionários / pesquisas (web) e escalas em seus estudos (se apropriado).
- Artigos de pesquisa e artigos que não sejam de pesquisa (por exemplo, artigos de opinião, revisão e comentários) devem citar a literatura apropriada e relevante para apoiar as afirmações feitas. A autocitação excessiva e inadequada ou os esforços coordenados entre vários autores para autocitar coletivamente são fortemente desencorajados.
- Os autores devem evitar declarações falsas sobre uma entidade (que pode ser um indivíduo ou uma empresa) ou descrições de seu comportamento ou ações que possam ser vistas como ataques pessoais ou alegações sobre essa pessoa.

- Pesquisas que podem ser mal aplicadas para representar uma ameaça à saúde pública ou à segurança nacional devem ser claramente identificadas no manuscrito (por exemplo, uso duplo de pesquisa). Os exemplos incluem a criação de consequências prejudiciais de agentes biológicos ou toxinas, interrupção da imunidade das vacinas, perigos incomuns no uso de produtos químicos, armamentização da pesquisa / tecnologia (entre outros).
- Os autores são fortemente aconselhados a garantir que o grupo de autores, o autor correspondente e a ordem dos autores estejam corretos no momento da submissão. Adicionar e / ou excluir autores durante os estágios de revisão geralmente não é permitido, mas em alguns casos pode ser garantido. As razões para mudanças na autoria devem ser explicadas em detalhes. Observe que alterações na autoria não podem ser feitas após a aceitação de um manuscrito.

* Todos os itens acima são diretrizes e os autores precisam se certificar de respeitar os direitos de terceiros, como direitos autorais e / ou direitos morais.

Mediante solicitação, os autores devem estar preparados para enviar documentação ou dados relevantes a fim de verificar a validade dos resultados apresentados. Isso pode ser na forma de dados brutos, amostras, registros, etc. Excluem-se informações confidenciais na forma de dados confidenciais ou proprietários.

Se houver suspeita de mau comportamento ou suposta fraude, o Jornal e / ou Editor realizará uma investigação seguindo as diretrizes do COPE. Se, após investigação, houver dúvidas válidas, o (s) autor (es) em questão serão contatados através do endereço de e-mail fornecido e terão a oportunidade de abordar a questão. Dependendo da situação, isso pode resultar na implementação do Jornal e / ou Editor das seguintes medidas, incluindo, mas não se limitando a:

- Se o manuscrito ainda estiver sendo considerado, ele pode ser rejeitado e devolvido ao autor.
- Caso o artigo já tenha sido publicado online, dependendo da natureza e gravidade da infração:
 - - uma errata / correção pode ser colocada com o artigo
 - - uma expressão de preocupação pode ser colocada com o artigo
 - - ou em casos graves pode ocorrer retração do artigo.

O motivo será fornecido na errata / correção publicada, na expressão de preocupação ou na nota de retratação. Observe que a retração significa que o artigo é **mantido na plataforma**, com a marca d'água "retraída" e a explicação para a retração é fornecida em uma nota vinculada ao artigo com a marca d'água.

- A instituição do autor pode ser informada
- Um aviso de suspeita de transgressão dos padrões éticos no sistema de revisão por pares pode ser incluído como parte do registro bibliográfico do autor e do artigo.

Erros fundamentais

Os autores têm a obrigação de corrigir os erros assim que descobrirem um erro significativo ou imprecisão em seu artigo publicado. Solicita-se ao (s) autor (es) que contate a revista e explique em que sentido o erro está impactando o artigo. A decisão sobre como corrigir a literatura dependerá da natureza do erro. Isso pode ser uma correção ou retratação. A nota de retratação deve deixar transparecer quais partes do artigo foram impactadas pelo erro.

Sugerir / excluir revisores

Os autores são convidados a sugerir revisores adequados e / ou solicitar a exclusão de determinados indivíduos ao enviarem seus manuscritos. Ao sugerir revisores, os autores devem certificar-se de que são totalmente independentes e não estão vinculados ao trabalho de forma alguma. É altamente recomendável sugerir uma combinação de revisores de diferentes países e diferentes instituições. Ao sugerir revisores, o autor correspondente deve fornecer um endereço de e-mail institucional para cada revisor sugerido ou, se não for possível incluir outros meios de verificação de identidade, como um link para uma página inicial pessoal, um link para o registro da publicação ou uma identificação do pesquisador ou autor na carta de submissão. Observe que o Journal pode não usar as sugestões, mas sugestões são bem-vindas e podem ajudar a facilitar o processo de revisão por pares.