



16° Congresso de Iniciação Científica

EFEITO DO USO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS NA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE MULHERES JOVENS ATIVAS

Autor(es)

ANDRESSA PEREIRA

Orientador(es)

ESTER DA SILVA

Apoio Financeiro

PIBIC/CNPq

1. Introdução

As mulheres compartilham de vários fatores de riscos para doença cardiovascular, tais como, história familiar, dieta, obesidade, tabagismo, perfil lipídico não favorável, níveis altos de homocisteína e fibrinogênio, sedentarismo, uso de contraceptivos orais (COs), diabetes mellitus, hipertensão e fatores genéticos (GENAZZANI, 2001). No início da década de 60, observações clínicas apontaram uma associação entre o uso de COs de altas dosagens com o aumento freqüente de acontecimentos agudos de infarto do miocárdio, hemorragias, tromboembolismo venoso e elevação da pressão arterial sistólica e aumento do risco de doença cardiovascular (DC) (VESSEY, 1980). A partir da década de 80 e até os dias de hoje, foram desenvolvidos os COs com baixas doses de estrogênio e progesterona, sendo chamados de “modernos”. Estes reduzem reações adversas como, hipersensibilidade, irritabilidade, cefaléia, náuseas, retenção de líquidos e alteração no peso corporal, além de diminuir o risco de DC (VESSEY, 1980; SHERIF, 1999 ; SCHWINGL et al., 1999). A redução na freqüência cardíaca (FC) em repouso e o aumento da atividade vagal estão associados a uma melhora no nível de aptidão física relacionada à saúde. Isto sugere que a estimulação vagal apresenta um efeito protetor sobre a vulnerabilidade elétrica ventricular, ao contrário, uma baixa atividade parassimpática estaria correlacionada ao desenvolvimento de arritmias letais. Tem sido descrito na literatura que as alterações da função cardíaca podem ser identificadas a partir da análise da modulação autonômica da FC, ou seja, a variabilidade da FC (VFC) (NEVES et al, 2007). A diminuição da VFC tem sido considerada um poderoso preditor de morbidade e mortalidade por complicações arrítmicas (BIGGER et al, 1992).

Nossa hipótese foi que o uso de contraceptivos orais poderia provocar uma diminuição na modulação autonômica da FC nas jovens por elevar os níveis de estrogênio circulante alterando o tônus vagal periférico (STACHENFELD, 1999; MINSON et al. 2000; ANGELINK et al. 2000;).

2. Objetivos

Investigar a influência do uso de COs sobre a modulação autonômica da FC em mulheres jovens, com estilo de vida ativo, na condição de repouso nas posturas supina e sentada.

3. Desenvolvimento

Foram selecionadas 20 mulheres jovens saudáveis, sendo divididas em 2 grupos: 10 usuárias de COs, chamado grupo com terapia (GCT), e 10 não usuárias de COs, grupo sem terapia (GST), com idade $24,26 \pm 2,94$ anos e ambas com capacidade aeróbia considerada “boa”, a partir das respostas obtidas do teste ergoespirométrico de avaliação cardiovascular e funcional, de acordo com a American Heart Association (1972). Para exclusão foram os aspectos: alterações patológicas no traçado do ECG de repouso, alteração da pressão arterial de repouso, uso de qualquer tipo de medicamento exceto CO, qualquer patologia osteomioarticular que interferisse na realização dos testes, fumantes, alterações no ciclo menstrual e qualquer disfunção ginecológica. Também foram realizados exames bioquímicos de sangue. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMEP sob protocolo nº 43/06. As voluntárias foram esclarecidas a respeito dos objetivos e da metodologia experimental que seriam submetidas, explicitando o caráter não-invasivo dos mesmos. As condições ambientais foram controladas artificialmente: temperatura entre 22 a 24°C e umidade relativa do ar entre 40 a 60%. Estas medidas foram aferidas por um termo-higrômetro de leitura direta (INCOTERM®, Porto Alegre, RS, Brasil) e por um aparelho de ar condicionado modelo YORK®. As voluntárias foram monitorizadas na derivação DI modificada, com eletrodo negativo no manúbrio esternal, o positivo no quinto espaço na linha axilar anterior esquerda referente a V5 e o eletrodo neutro no quinto espaço intercostal direito. Os sinais do ECG foram captados a partir do monitor cardíaco de 1 canal (MINISCOPE II–Instramed–Porto Alegre, RS, Brasil) e processados por meio de um conversor analógico/digital de 8 canais (Lab-PC+/National Instruments Co, Austin, TX, USA) que constitui uma interface entre o monitor cardíaco e o microcomputador Pentium III. A FC foi obtida em tempo real, batimento a batimento, após a conversão analógico/digital em uma frequência de amostragem de 500Hz e os iR-R do ECG foram calculados utilizando um software específico (SILVA et al., 1994). Para as voluntárias do GCT as captações foram realizadas sempre no último dia de medicação (21º dia – fase ativa) e no último dia sem medicação antes de recomeçar a cartela (28º dia – fase inativa) de acordo com Casazza et al (2002). Já no GST se realizou apenas uma coleta, sendo esta entre o 7º e 10º do ciclo menstrual. Análise estatística: teste de Kolmogorov-Smirnov, para determinar a distribuição de normalidade; teste de Mann-Whitney para amostras não pareadas e teste de Wilcoxon para amostras pareadas; nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada a partir do aplicativo “Statistica for Windows, Realise 6.1. Stat Soft, Inc. 200-2003”.

4. Resultado e Discussão

Na tabela 1 (em anexo) apresenta-se os dados das características antropométricas e idade das voluntárias, expressos em média e desvio padrão, dos grupos GCT e GST. Observa-se que os grupos apresentaram dados semelhantes ($p > 0,05$).

Todas as voluntárias incluídas neste estudo apresentaram resultados do hemograma, exame de urina rotina e eletrocardiograma em repouso, dentro dos limites de normalidade. Na tabela 2 e 3 (em anexo) os dados

estão expressos em média e foram analisados no domínio do tempo (DT), a partir dos índices RMSSD (ms), RMSM (ms), pNN50 (%), dos intervalos R-R(ms) e no domínio da frequência (DF), por meio dos índices BF (un) e AF(un) e da relação BF/AF. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) para a comparação entre os grupos GST e GCT (fase ativa e fase inativa) na postura supina (tabela 2) e na postura sentada (tabela 3). Também não houve diferença significativa na comparação intragrupo (GCT), fase ativa e inativa ($p>0,05$).

Muitos estudos discutem o uso de COs como sendo um fator de risco importante para o desenvolvimento de DAC, porém ainda existem muitas controvérsias sobre este tema. O que a maioria dos autores relata é que o uso de baixas doses de contraceptivos não aumenta o risco de DAC, a não ser quando este está associado com o hábito de fumar ou em mulheres com mais de 35 anos (SIDNEY ET AL, 1996; SCHWINGL ET AL, 1999; SHERIF, 1999; FOULON et al. 2001; SCHUELLER et al, 2005). As adaptações cardiovasculares obtidas pelo comportamento da FC podem ser decorrentes de modificações no balanço simpato-vagal ou mesmo de adaptações intrínsecas, como melhora no sistema de condução atrioventricular (STEIN, 2000). Porém os efeitos do treinamento sobre as variáveis cardiorrespiratórias podem produzir também modificações no SNA. Nossa hipótese foi que o uso de contraceptivos orais poderia provocar uma diminuição na modulação autonômica da FC nas jovens, por elevar os níveis de estrogênio circulante alterando o tônus vagal periférico (STACHENFELD, 1999; MISSON 2000), porém os nossos resultados não suportam a hipótese de que o contraceptivo oral atuaria de forma deletéria na função neurocárdica, uma vez que nenhuma diferença foi observada entre os grupos controle, fase ativa e inativa para as variáveis mensuradas. No presente estudo, os índices no DT (RMSSD, RMSM e pNN50) e DF (AF, BF e BF/AF) não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) quando se comparou o GST com o GCT (fase ativa e fase inativa), estando ambas nas mesmas condições estudadas, em repouso nas posturas supina e sentada. Nossos achados concordam com estudos de Shueller (2006) e de Santos (2007) que não encontrou alterações na modulação autonômica da FC quando comparou mulheres em uso ou não de COs.

5. Considerações Finais

A relação dos contraceptivos orais combinados (estrogênio e progesterona), treinamento físico e a modulação autonômica da FC ainda geram dúvidas, pois o mecanismo de ação desses hormônios no sistema nervoso autônomo é pouco esclarecido. No entanto, fazem-se necessários mais estudos sobre este tema, incluindo outras faixas etárias e outros fatores de risco associados ao uso de COs.

Referências Bibliográficas

- ALMEIDA, B.M., ARAUJO, S. G. C. Efeitos do treinamento aeróbio sobre a frequência cardíaca. Rev Bras Med Esporte _ Vol. 9, Nº 2 – Mar/Abr, 2003.
- ANGELINK, M. W., et al. Standardized test of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. Clin Auton Res. 2000; 11: 99-108.
- BIGGER, JT Jr., et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation. 1992; 85: 164- 171.
- FOULON, T., et al. Effects of two low-dose oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or levonorgestrel on serum lipids and lipoproteins with particular regard to LDL size. Contraception. 64: 11-16, 2001.
- GENAZZANI, A.R., GAMBACCILANI, M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone

replacement therapy and cancer. *Maturitas*. 2001; 40(2):117-30.

MINSON, C.T., et al. Sympathetic activity and baroreflex sensitivity in young women taking oral contraceptives. *Circulation*. 2000 Sep 26;102(13):1473-6.

NEVES, V. F., et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(4):491-9.

SANTOS, M.C.S. Influência do uso de contraceptivos orais nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres jovens sedentárias. [Dissertação]. Piracicaba: UNIMEP; 2007.

SCHUELLER, P.O., et al. Effects of synthetic progestagens on autonomic tone, neurohormones and C-reactive protein levels in young healthy females in reproductive age. *Int J Cardiol*. 2006; 111(1): 42-8.

SCHWINGL, P.J., et al. Estimates of risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 180: 241-9, 1999.

SHERIF, K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 180: S343-8, 1999.

SILVA, E., et al. Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. *Annals of the World Congress on Medial Phys. and Biom. Engineering*, 1994; 1: 419.

STACHENFELD, N.S., et al. Physiological variability of fluid-regulation hormones in young women. *J. Appl Physiol* 86: 1092-1096. STEIN, R., et al. Atrial automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic regulation. *Eur J Appl Physiol*, 2000; 82:155-7.

TASK FORCE - Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 17(3):354-81.

VESSEY, M.P. Female hormones and vascular disease: epidemiologic overview, *Br J Fam Plann*. 1980; 6: Suppl: 1-12.

Anexos

Tabela 1: Características antropométricas e idades das voluntárias estudadas

Variáveis	GC ⁺ (n=10)	GC ⁻ (n=10)
Idade (anos)	24,4±2,01	24,1±3,85
Massa corpórea (Kg)	57,7±6,30	59,3±7,98
Ectatura (cm)	148,1±51,9	166,8±6,93
MC (Kg/m ²)	21,8±2,15	21,7±1,47

IMC = índice de massa corporal; kg/m² = quilograma por metro quadrado; N = número de voluntárias

Tabela 2: Postura supina - valores dos índices em médias da análise de variabilidade da frequência cardíaca no L1 e L2 dos grupos GC⁺ (fase ativa 21" dia e fase inativa 2L" dia) e GC⁻, n=10 voluntárias para cada grupo

Variáveis	Grupos		
	GC ⁺ (n=10)		GC ⁻ (n=10)
	Fase ativa	Fase inativa	Controle
RMSSD [ms]	66,96±22,00	65,11±23,01	52,06±22,06
RMSSM [ms]	67,76±22,01	62,54±23,12	60,50±21,60
PNH50 (%)	60,36±38,13	70,24±37,76	74,12±33,13
BF (un)	63,61±52,00	63,61±52,00	61,7±52,14
AF (un)	63,74±51,83	63,71±51,88	61,32±51,99
UI/AF	60,74±51,06	60,74±51,06	61,20±52,00

m = médias; un = unidades normalizadas

Tabela 3: Postura sentada: valores dos índices em média da análise de variabilidade da frequência cardíaca no DT e DF dos grupos GCT (fase ativa 21º dia e fase inativa 25º dia) e GCT, um n=10 voluntários para cada grupo.

Variáveis	Grupos		
	GCT (N=10)		GCT (N=10)
	Fase ativa	Fase inativa	Controle
RMSD (ms)	75,83±28,22	76,08±30,20	76,18±26,45
RMSM (ms)	79,72±28,22	81,01±23,95	83,99±19,93
PNN50 (%)	51,17±21,47	52,10±24,01	57,57±10,42
RF (µV)	51,28±52,03	51,29±52,02	51,26±52,04
AF (µV)	51,23±52,08	51,22±52,09	51,24±52,07
BF/AF	51,56±51,74	51,60±51,62	51,57±51,70

ms= milisegundos, µV= microvolts normalizados