

**17º Congresso de Iniciação Científica****EFEITO DO USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA
FREQÜÊNCIA CARDÍACA EM MULHERES NA PRÉ MENOPAUSA****Autor(es)**

VANESSA SOLIANI CELANTE

Orientador(es)

ESTER DA SILVA

Apoio Financeiro

PIBIC/CNPQ

1. Introdução

No início da década de 60, observações clínicas apontaram uma associação entre o uso de contraceptivos orais de altas dosagens com o aumento frequente de acometimentos agudos de infarto do miocárdio, hemorragias, tromboembolismo venoso e elevação da pressão arterial sistólica (PAS) e aumento do risco de doença cardiovascular (Vessey, 1969).

A partir da década de 80 até os dias de hoje, foram desenvolvidos os contraceptivos orais (CO) com baixas doses de estrogênio e progesterona, sendo chamados de terceira geração. Estes reduzem reações adversas como, hipersensibilidade, irritabilidade, cefaléia, náuseas, retenção de líquidos e alteração no peso corporal, além de diminuir o risco de doenças cardiovasculares (Vessey, 1980; Sherif, 1999; Schwingl et al., 1999).

Muitos estudos discutem o uso de CO como sendo um fator de risco importante para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC), porém, ainda existem muitas controvérsias sobre este tema. Alguns autores relatam que o uso de baixas doses de CO não aumenta o risco cardiovascular, a não ser quando este está associado com o hábito de fumar ou em mulheres com mais de 30 anos (Sidney et al., 1996; Schwingl et al., 1999; Sherif, 1999; Foulon et al. 2001; Schueller et al., 2005). Sabe-se que a terceira geração de CO combinados de etinilestradiol (EE) e progesterona (gestodeno - GEST ou desogestrel - DSG), foi introduzida para reduzir os efeitos adversos dos CO, especialmente os riscos de DAC (Kmmeerren et al., 2004; Krivak, 2007), porém, há uma relação entre alterações nos status inflamatórios com o uso destes compostos e isso pode ter implicações para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso e DAC (Cauci, 2008).

Assim, tendo em vista que alguns autores relatam que o uso de contraceptivo oral pode representar um fator de risco para DAC, justifica-se a realização da avaliação da modulação autonômica da FC, a partir de sua variabilidade (VFC) a qual nos fornece informações sobre integridade neurocárdica, sendo um importante preditor de morbidade e de mortalidade (Bigger et al., 1992; Task Force, 1996).

2. Objetivos

Investigar a influência do uso de contraceptivos orais sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca em mulheres na pré-menopausa, com estilo de vida sedentário, na condição de repouso nas posturas supina e sentada.

3. Desenvolvimento

Aspectos éticos: Respeitando as normas de conduta em pesquisa experimental com seres humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMEP sob protocolo nº 43/06. As voluntárias foram informadas e esclarecidas a respeito dos objetivos e da metodologia experimental que seriam submetidas, explicitando o caráter não-invasivo dos mesmos.

Foram entrevistadas e selecionadas 20 mulheres saudáveis, idade $33,75 \pm 3,09$ anos, com estilo de vida sedentário (classificação aeróbia “regular” de acordo com a American Heart Association, 1972), na pré menopausa as quais foram divididas em 2 grupos: 10 pertencentes ao grupo com terapia (GCT), e 10 ao grupo sem terapia (GST).

Todas as avaliações foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais da Faculdade de Ciências da Saúde (FACIS) da Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP, em condições ambientais controladas com temperatura de 22-24 °C e umidade relativa do ar 40-60%. Os sinais do eletrocardiograma (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. A FC foi obtida em tempo real, batimento a batimento, após a conversão analógico/digital em uma frequência de amostragem de 500 Hz e iR-R do ECG foram calculados utilizando um software específico (Silva et al., 1994). Para avaliar o efeito da posição corporal sobre a resposta da FC e de sua variabilidade, os intervalos R-R foram registrados por um período de 15 minutos em repouso, com as voluntárias nas posições supina e sentada, respectivamente, e respirando espontaneamente.

Para as voluntárias do grupo com terapia (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). Esta metodologia foi adotada a partir de um estudo realizado por Casazza et al. 2002), que avaliou suas voluntárias nessas fases. Já no grupo sem terapia (GST) foi realizado apenas uma coleta, sendo esta entre o 7º e 10º do ciclo menstrual (fase folicular), pois, durante esse período ocorrem menores flutuações hormonais.

Todos os experimentos foram realizados na mesma hora do dia (entre as 14:00h e 17:00h), como objetivo de evitar as influências do ciclo circadiano nas variáveis estudadas.

A VFC foi analisada no domínio do tempo e da frequência. Para isto foi selecionado o trecho de maior estabilidade da captação dos intervalos R-R, de forma que o mesmo apresentasse no mínimo 256 batimentos consecutivos (Task Force, 1996). No domínio do (DT), foi realizada a partir dos índices RMSSD (raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os iR-R no registro, divididos pelo número de iR-R da série de dados selecionados menos um); RMSM (raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças dos valores individuais em relação ao valor médio, dividido pelo número de iR-R da série de dados selecionados) e pNN50 (percentagem dos iR-R adjacentes com diferença maior que 50 ms).

Para análise no domínio da frequência (DF), utilizou-se o procedimento de retirada de tendência linear e a transformada rápida de Fourier foi aplicada em janela única, na sequência dos valores dos iR-R, previamente selecionados. Os componentes espectrais de potência foram computados nas bandas de baixa (BF: 0,04-0,15Hz) e alta frequência (AF: 0,15-0,4Hz), em unidades absolutas (ms^2) e em unidades normalizadas (un), as quais correspondem ao percentual do espectro total de potência subtraído do componente de muito baixa frequência (MBF: 0,003-0,04Hz). Desde que a banda de BF é modulada por ambas as divisões do sistema nervoso autônomo, simpático e parassimpático, e a banda de AF é correlacionada ao controle vagal, a razão BF/AF foi calculada para avaliar o balanço simpátovagal (Antila, 1979).

Análise estatística: Para amostras não pareadas de Mann-Whitney e para análise pareada foi utilizado o teste de Wilcoxon, com nível de significância = 5%.

4. Resultado e Discussão

Verifica-se na tabela 1, os dados estão expressos em mediana e foram analisados no domínio do tempo, a partir dos índices RMSSD (ms), RMSM (ms), pNN50 (%), iR-R(ms) e no domínio da frequência, por meio dos índices BF (un) e AF (un) e da razão BF/AF. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) na comparação entre GST e GCT tanto na fase ativa como na inativa na postura supina e na postura sentada.

Na tabela 2, os dados expressos mostram que também não houve diferença significativa na comparação entre as fases ativa e inativa do GCT ($p>0,05$).

A associação entre estrogênio exógeno e DAC ainda é controverso. Mendelsohn e Karas (1999) referem que o estrogênio endógeno tem um efeito cardioprotetor por meio do aumento a vasodilatação e inibição da resposta do vaso sanguíneo para as injúrias e também para o desenvolvimento da aterosclerose. Já estudos têm reportado que o uso da terapia estrogênica protege contra o desenvolvimento de DAC em mulheres na pós-menopausa (Neves, 2007).

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 tanto na fase ativa como na fase inativa, nas posturas supina e sentada, sendo esses achados concordantes com os estudos de Shueller (2006), que não encontrou alterações na modulação autonômica da FC quando comparou mulheres que tomavam contraceptivos com que não tomavam e tinham seu ciclo menstrual regular.

Dessa forma nossos resultados não suportam a hipótese de que o uso de CO atuaria de forma deletéria na função neurocárdica, uma vez que nenhuma diferença foi observada entre os grupos controle e terapia para as variáveis mensuradas.

5. Considerações Finais

A partir desses resultados, conclui-se que o uso de contraceptivos orais não influenciou nos índices da modulação autonômica cardíaca de mulheres sedentárias e isto pode estar atribuído ao uso de baixas dosagens de CO combinados com progesterona pertencente à terceira geração.

Referências Bibliográficas

ANTILA, K. Quantitative characterization of heart rate during exercise. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* v.80, p.153-155, 1979.

BIGGER, JT Jr, FLEISS, J.L, STEINMAN, R.C, ROLNITZKY, L.M, KLEIGER, R.E, ROTTMAN, J.N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* v.85, p.164- 171, 1992.

CASAZZA GA, SUH SH, MILLER BF, NAVAIZO FM, BROOKS GA. Effects of oral contraceptives on peak exercise capacity. *J Appl Physiol.* n.93, v.5, p. 1698-702, 2002.

CAUCI S, Di SANTILOLO M, CULHANE JF, Stel G, GONANO F, GUASCHINO S. Effects of third-generation oral contraceptives on high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine in young women. *Obstet Gynecol.* v. 111, n.4, p. 857-64, 2008.

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.* n.64, v.1, p. 11-16, 2001.

KEMMERREN JM, ALGRA A, MEIJERS JC, Tans G, BOURNA BN, CURVES J, et al. Effect of second and third generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood.* n. 33, p. 103-922, 2004.

KRIVAK TC, ZORN KK. Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol.* n.77, p. 109-761, 2007.

MENDELSON ME, KARAS RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Eng J Med.* n.340, v. 23, p. 1801-1811, 1999.

NEVES, V. F., et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res.* n. 40, v. 4, p. 491 -9, 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.*n.111, v.1, p. 42-8, 2006.

SIDNEY, S. et al. Myocardial Infarction in users of low-dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* n.88, p. 939-44, 1996.

SHERIF, K. Benefits and risks of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol. n.180, p. 343-8,1999.

SCHWINGL PJ, SHELTON J. Modeled estimates of myocardial infarction and 20. venous thromboembolic disease in users of second and third generation oral contraceptives. Contraception. n.55, v. 3, p.125-9, 1997.

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, n.1, v.3, p. 419, 1994.

TASK FORCE - Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation. n.17, v.3, p. 354-81, 1996.

VESSEY, M.P. Female hormones and vascular disease: epidemiologic overview, Br J Fam Plann. n.6, v.1, p.1-12, 1980.

Anexos

Tabela 1: Valores em mediana dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos GCT (fase ativa: 21º dia e fase inativa: 28º dia) e GST, na postura supina.

E	Variáveis	Grupos				
		GCT (n= 10)			GST (n=10)	
		Fase ativa	p FA x C	Fase inativa	p FI x C	Controle
D T	RMSSD (ms)	32,05	0,19	31,93	0,40	46,66
	RMSM (ms)	32,45	0,21	39,14	0,49	49,40
	PNN50 (%)	10,46	0,32	8,47	0,54	26,43
D F	BF (un)	0,40	0,32	0,44	0,32	0,51
	AF (un)	0,59	0,82	0,55	0,76	0,56
	BF/AF	0,68	0,80	0,81	0,82	0,80

Domínio do tempo (DT); domínio da frequência (DF); FA= fase ativa; FI= fase inativa; C= controle; GCT= grupo com terapia; GST= grupo sem terapia;

Tabela 2: Valores em mediana dos índices da análise da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos GCT (fase ativa: 21º dia e fase inativa: 28º dia) e GST.

Variáveis	Grupos					
	GCT (n=5)			GST (n=5)		
	Fase ativa	p FA x C	Fase inativa	p FI x C	Controle	
D T	RMSSD (ms)	43,13	0,65	54,03	0,59	37,50
	RMSM (ms)	49,82	0,32	57,43	0,19	47,84
	PNN50 (%)	22,59	0,44	28,89	0,25	16,20
D F	BF (un)	0,51	0,76	0,52	0,76	0,54
	AF (un)	0,48	0,65	0,47	0,65	0,45
	BF/AF	1,05	0,76	1,14	0,76	2,11

Domínio do tempo (DT); domínio da frequência (DF); FA= fase ativa; FI= fase inativa; C= controle; GCT= grupo com terapia; GST= grupo sem terapia; ms=milissegundos; un= unidades normalizadas; n= número de voluntárias