



20º Congresso de Iniciação Científica

ASSOCIAÇÃO ENTRE A MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E O PERFIL LIPÍDICO DE MULHERES JOVENS USUÁRIAS OU NÃO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS

Autor(es)

CAROLINA PIERONI ANDRADE

Orientador(es)

ESTER DA SILVA

Apoio Financeiro

PIBIC/CNPq

1. Introdução

As mulheres compartilham de vários fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, e dentre eles, inclui o uso de contraceptivos orais (COs). (GENAZZANI; GADDUCCI; GAMBACCIANI, 2001; THAYER, et al. 2010). O sedentarismo associado ao uso de COs monofásicos combinados de baixas dosagens tem sido considerada como um fator de risco importante para alterações dos níveis lipídicos o que favorece o desenvolvimento da aterogênese e a doença arterial coronariana (DAC) (SHERIF, 1999; FOULON et al., 2001, GASPARD, 2004; MACHADO et al., 2010), assim como, alterações na modulação autonômica cardíaca (MINSON et al., 2000).

Porém ainda existem controversas sobre a relação entre o uso de COs e a modulação autonômica cardíaca. Minson et al. (2000) verificaram que o uso de COs pode modificar a sensibilidade barorreflexa alterando indiretamente a distensibilidade dos vasos e a atividade simpática. Considerando a importância de reprodutibilidade da quantificação e da complexidade da regulação cardiovascular em diferentes situações, Takahashi et al. (2011) e Perseguini et al. (2011) utilizaram análises não-lineares a partir do cálculo de entropia (PORTA et al., 1998; 2001) e da dinâmica simbólica (GUZZETTI et al., 2005) para a avaliação da modulação autonômica da FC, pois, trata-se de um assunto relevante, uma vez que os COs associados a outros fatores, como o sedentarismo e a dislipidemia, apresentam-se como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

No que se refere ao uso de COs associado ao metabolismo dos lípidos plasmáticos, estudos relatam que as alterações dependem das dosagens de estrogênio e de progesterona (FOULON, 2001; YILDIZHAN et al., 2009). Sherif (1999) relata que o estrogênio aumenta os níveis séricos de HDL e diminui os de LDL, já a progesterona exerce o efeito inverso. Yildizhan et al. (2009) observaram em seu estudo o aumento dos níveis plasmáticos de triglicérides e diminuição do HDL colesterol em usuárias de COs combinados. Foulon et al. (2001) e Machado et al. (2010) atribuem que o uso de COs combinados aumenta os níveis plasmáticos de colesterol total, podendo também aumentar ou deixar inalterados os níveis de triglicérides. Este fato pode estar relacionado ao colesterol ser o bloco elementar na formação da molécula dos esteróides (PINOTTI et al., 1994). No entanto, outros autores relatam que COs combinados de baixas dosagens reduzem os efeitos adversos no aumento nos níveis séricos de triglicérides e colesterol total (SZLENDAK-SAUER; RADOWICKI; SKÓRZEWSKA, 2009).

Diante do exposto a hipótese, do presente estudo foi identificar que a análise da complexidade e da dinâmica simbólica da VFC pode ser capaz de identificar diferenças na modulação autonômica da frequência cardíaca em mulheres sedentárias, usuárias ou não de contraceptivos orais combinados de baixas doses.

2. Objetivos

Este trabalho teve como objetivo avaliar e comparar as dosagens lipídicas e a modulação autonômica da FC em mulheres jovens sedentárias usuárias e não usuárias de COs, a partir de métodos não lineares.

3. Desenvolvimento

Aspectos Éticos: As voluntárias foram esclarecidas sobre a relevância do trabalho, dos procedimentos experimentais e após concordarem, assinaram um termo de consentimento informado conforme as normas nº 196 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIMEP protocolo nº 43/06.

Foram estudadas 37 voluntárias jovens saudáveis com idade de $23,40 \pm 3,17$ anos, sendo divididas em 2 grupos: 17 pertencentes ao grupo usuárias de COs (GT), com idade de $23,70 \pm 2,82$ anos e 20 ao grupo não usuárias (GC) com idade de $23,15 \pm 3,49$ anos. Com relação à massa corpórea, estatura, IMC, FC, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, os grupos apresentaram dados semelhantes ($p < 0,05$).

Os procedimentos experimentais foram realizados no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais da UNIMEP/FACIS, entre 7º e 10º dia do ciclo menstrual (fase folicular) para o GC e para o GT na vigência da 28ª pílula e no último dia sem medicação. A preparação e calibração dos equipamentos, dos materiais e organização da sala foram sempre realizadas com antecedência à chegada de cada voluntária.

A temperatura ambiente foi controlada artificialmente, a partir de um condicionador de ar YORK® mantida entre 22 °C a 24 °C, a umidade relativa do ar entre 40% e 60%, ambas aferidas por meio de um termo higrômetro de leitura direta, e a pressão barométrica foi mensurada a partir do barômetro de Torricelli (INCOTERM, Porto Alegre, RS, Brasil) e procurou-se manter um trânsito mínimo de pessoas, no ambiente, durante a execução dos experimentos. As voluntárias foram orientadas para não ingerirem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes 24 horas antes do teste e que fizessem uma refeição leve pelo menos duas horas antes do teste. Os protocolos experimentais consistiram de registro da FC batimento a batimento em repouso na postura supina.

A análise da VFC foi realizada por meio de métodos não lineares através da análise simbólica: 1) padrões, sem variação [0V], 2) padrões com uma variação [1V], 3) padrões com duas variações similares [2VS] e padrões com duas variações diferentes [2VD] e através da Entropia de Shannon a qual fornece quantitativamente a complexidade da distribuição dos padrões.

As amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum para dosagem dos níveis de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides. O teste de Shapiro Wilk foi utilizado para determinar a distribuição de normalidade. Para amostras não pareadas foi utilizado o teste estatístico de Mann-Whitney, para as amostras pareadas foi utilizado o teste de Wilcoxon com nível de significância $p < 0,05$. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados a partir do aplicativo BioEstat versão 5.0.

4. Resultado e Discussão

Na tabela 1 estão expressos em média e desvio padrão o resultado da análise não linear a partir da ES e percentuais de aparecimento dos padrões da análise simbólica (0V%, 1V%, 2VS e 2VD%), dos grupos estudados. Observa-se que os índices da VFC foram semelhantes entre os grupos estudados ($p > 0,05$). Esses achados são concordantes com o estudo de Rebelo et al. (2011) os quais utilizaram métodos não lineares. Tal fato pode ser atribuído às propriedades farmacológicas de baixas dosagens de estrogênio/progesterona, as quais estão associadas ao menor risco de desenvolver doenças cardiovasculares (BRUYNER et al., 1996). (ISACCO; DUCHÉ; BOISSEAU, 2012). Schueller et al. (2006) sugerem que progestágenos sintéticos contidos nos contraceptivos orais modernos ou de terceira geração não influenciam na modulação autonômica da FC.

Na tabela 2 apresentam-se os valores de colesterol total (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL) e triglicérides (mg/dL) das voluntárias do GT e GC expressos em média e desvio padrão. Vale ressaltar que os mesmos estão dentro da faixa de normalidade, os valores obtidos estavam acima em relação aos do GC, porém o colesterol total, bem como o LDL colesterol e o triglicérides do GT foram superiores em relação GC.

A literatura refere que as alterações nos níveis lipídicos com o uso de contraceptivos orais combinados dependem das dosagens de

estrogênio e progesterona e da atividade antiandrogênica da progesterona o que pode gerar mudanças desfavoráveis para metabolismo dos lipídeos e das lipoproteínas. Os vários progestágenos afetam diferentemente o perfil lipídico como é o caso do lenvonorgestrel e noretisterona promovendo efeito desfavorável devido diminuição do HDL colesterol (WIEGRATZ et al., 2010). Contudo, tem sido referido que combinações com drospirenona (baixa atividade androgênica) e desogestrel (propriedade antiandrogênica) reduzem o impacto nos lipídeos em usuárias de contraceptivos orais (NOFER, 2002). Dessa forma, os estudos indicam que os COs contendo novos progestágenos (terceira geração) apresenta menor impacto metabólico em relação aos progestágenos da segunda geração, os quais são mais potentes, possuem efeitos androgênicos e induz o aumento do perfil lipídico (WIEGRATZ et al., 2010).

Segundo Teichmann (1995) e Gaspard et al. (2004) os quais estudaram jovens usuárias da terapia contraceptiva de etinilestradiol associado a diferentes combinações de progestágenos, por um período de 12 meses, verificou aumento nas concentrações de colesterol total e triglicérides. Concluiu que, as diferentes combinações de contraceptivos orais modernos (estrogênio/progesterona), têm o mesmo impacto nos níveis séricos dos lipídios. Entretanto há controversas se estas elevações lipídicas podem representar risco cardiovascular, pois Teichmann (1995) refere que isto parece não contribuir para aterogênese. Já Gaspard et al. (2004) e Yong Du, et al. (2011) o aumento do colesterol, LDL colesterol e triglicérides estão associados com maior risco doença cardiovascular.

Diante dos resultados encontrados consideramos importante que sejam realizados exames bioquímicos previamente ao uso do CO, bem como o controle do perfil lipídico durante a terapia contraceptiva, uma vez a dislipidemia é considerada um fator de risco para a doença arterial coronariana.

5. Considerações Finais

Os resultados mostram que a terapia contraceptiva associada ao sedentarismo promoveu redução da modulação autonômica da FC. Além disso, contribuiu negativamente sobre o perfil lipídico evidenciado pelos maiores valores do colesterol total, do LDL colesterol e do triglicérides.

Referências Bibliográficas

- BRUYNER, R. W. et al. Effect of low dose oral contraceptives on exercise performance. **British Journal Sports Medicine**. v. 30, n. 1, p. 36-40, 1996.
- 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**. v. 64, n. 1, p. 11-16, 2001.
- GASPARD, U. et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. **Contraception**. v. 69, n.4, p. 271-278, 2004.
- GENAZZANI, A. R.; GADDUCCI, A.; GAMBACCIANI, M. International Menopause Society Expert Workshop. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. **Maturitas**. v. 40, n. 2, p. 117-30, 2001.
- GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**. v. 112, n. 4, p. 465-470, 2005.
- ISACCO, L.; DUCHE, P.; BOISSEAU, N. Influence of hormonal status on substrate utilization at rest and during exercise in the female population. **Sports Medicine**. v. 12, n. 4. p. 327-342, 2012.
- MACHADO, R. B. et al. Effect of a continuous regimen of contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone on lipid, carbohydrate and coagulation profiles. **Contraception**. v. 81, n. 2, p. 102-106, 2010.
- MINSON, C. T. et al. Sympathetic activity and baroreflex sensitivity in young women taking oral contraceptives. **Circulation**. v. 102, n. 13, p. 1473-1476, 2000.
- NOFER, J. R. et al. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. **Atherosclerosis**. v. 161, n. 1, p. 1-16, 2002.
- PERSEGUINI, N. M. et al. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 44, n. 1, p. 29-37, 2011.
- PINOTTI, J. A. et al. **Fisiologia menstrual**. São Paulo: Atheneu; 1994.
- PORTA, A. et al. Entropy, Entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Transaction on Bio-medical Engineering**. v. 48, n. 11, p. 1282-1291, 2001.
- PORTA, A. et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. **Biological Cybernet**. v. 78, n. 1, p. 71-78, 1998.
- REBELO, A. C. et al. Influence of third-generation oral contraceptives on the complexity analysis and symbolic dynamics of heart

rate variability. **The European journal of contraception e reproductive health care.** v. 16, n. 4, p. 289-97, 2011.

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. **Internal Journal of Cardiology.** v. 111, n. 1, p. 42-48, 2006.

SHERIF, K. Benefits and risks of oral contraceptives. **American Journal of Obstetric Gynecology.** v.180, n. 6, p. 343-348, 1999.

SZLENDAK-SAUER, K.; RADOWICKI, S.; SKÓRZEWSKA, K. The impact of a new low dose oral contraceptive containing drospirenone on lipid profile, carbohydrate metabolism and hepatic function. **Ginekologia Polska.** v. 80, n. 2, p. 99-102, 2009.

TAKAHASHI, A. C. M. et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. **Internal Emergency of Medicine.** v. 7, n.3, p. 229-235, 2011.

TEICHMANN, A. Metabolic profile of six oral contraceptives containing 22. norgestimate, gestodene and desogestrel. **Internal Journal Fertil Menopausal Study.** v. 40, n. 2, p. 98-104, 1995.

THAYER, J. F. et al. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International Journal of Cardiology.** v. 141, n. 2, p. 122-131, 2010.

WIEGRATZ, I. et al. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on lipid metabolism during 1 year of conventional or extended cycle use. **Contraception.** v. 81, n. 1, p. 57-61, 2010.

YILDIZHAN, R. et al. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 30 microg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure. **Archives of Gynecology and Obstetric.** v. 280, n. 2, p. 255-261, 2009.

YONG DU, et al. Hormonal Contraceptive Use Among Adolescent Girls in Germany in Relation to Health Behavior and Biological Cardiovascular Risk Factors. **Journal of Adolescent Health.** v. 48, n. 4, p. 331-337, 2011. 10.

Anexos

Tabela 1: Valores dos índices da análise da variabilidade da frequência cardíaca, expressos em media e desvio padrão, a partir da entropia de Shannon e análise simbólica.

| Variáveis | GT (n=17) | | GC (n=20) |
|---------------------|-------------|--------------|------------|
| | Fase ativa | Fase inativa | |
| Entropia de Shannon | 3,65±0,42 | 3,90±0,37 | 3,92±3,45 |
| Análise Simbólica | | | |
| 0V % | 12,97±8,41 | 7,13±0,78 | 10,38±7,15 |
| 1V% | 49,59±7,07 | 39,81±11,87 | 47,10±8,44 |
| 2VS% | 15,19±5,55 | 20,96±9,45 | 17,79±7,76 |
| 2VD% | 24,02±12,13 | 32,22±14,62 | 24,71±9,70 |

0V%: percentual de padrão sem variação; 1V%: percentual de padrão com uma variação; 2VS%: percentual de padrão com duas variações similares; 2VD%: percentual de padrão com duas variações diferentes.

Tabela 2: Descrição dos valores de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides em mg/dL.

| Variáveis | GT (n=17) | GC (n=20) |
|--------------------------|------------------|------------------|
| Colesterol total (mg/dL) | 132,15±19,59* | 98,52±12,47 |
| HDL (mg/dL) | 41,60±8,36 | 44,58±11,81 |
| LDL (mg/dL) | 119,65±34,70* | 76,66±24,54 |
| Triglicérides (mg/dL) | 125,29±65,68* | 69,40±29,77 |

mg/dL= miligramas por decilitros; GT = grupo terapia; GC = grupo controle; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

* p<0,05 (Teste de Mann-Whitney)