

# Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias

Influence of oral contraceptive use on lipid levels and cardiorespiratory responses among healthy sedentary women

Santos MCS<sup>1</sup>, Rebelo ACS<sup>1</sup>, Zuttin RS<sup>1</sup>, César MC<sup>1</sup>, Catai AM<sup>2</sup>, Silva E<sup>1</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a influência do uso de contraceptivos orais (CO) sobre os níveis lipídicos, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a capacidade aeróbia em mulheres jovens sedentárias. **Materiais e métodos:** Vinte mulheres saudáveis (23,55±1,88 anos), sendo dez que utilizam CO (GT) e dez que não utilizam CO (GC). **Protocolos:** teste ergoespirométrico (TE), em cicloergômetro para determinar a capacidade aeróbia no limiar de anaerobiose (LA) e no pico do exercício; captação da FC e dos intervalos R-R (iRR) nas posições supina e sentada durante 15 minutos; análise bioquímica de sangue. Os índices dos iRR(ms) foram analisados no domínio do tempo (DT), RMSSD, RMSM e pNN50(%) e no domínio da frequência (DF), usando a transformada rápida de Fourier a partir das bandas de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF), em unidades normalizadas (un), e a razão a BF/AF. **Estatística:** Mann-Whitney e Kruskal-Wallis,  $\alpha=5\%$ . **Resultados:** Os níveis de triglicérides e de colesterol do GT foram superiores aos do GC ( $p<0,05$ ). No LA e no pico do exercício, a potência (W), o consumo de oxigênio, a produção de dióxido de carbono, a razão  $\dot{V}O_2/\dot{V}CO_2$ , a ventilação pulmonar e a frequência cardíaca (FC) foram semelhantes ( $p>0,05$ ) entre os grupos. Os índices da VFC no DT e no DF da posição supina e sentada intergrupos foram semelhantes. **Conclusões:** O uso de CO não influenciou na capacidade aeróbia e na modulação autonômica da FC, mas influenciou nos níveis de colesterol total e triglicérides. Estas avaliações são importantes para a determinação de protocolos de treinamento físico na prevenção de doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** terapia contraceptiva; frequência cardíaca; capacidade aeróbia.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the influence of oral contraceptive use on lipid levels, heart rate (HR) variability and aerobic capacity among sedentary young women. **Methods:** The subjects were 20 healthy women (23.55±1.88 years): ten used oral contraceptives (TG) and ten did not (CG). Ergospirometric test on a cycle ergometer was used to determine the aerobic capacity at the anaerobic threshold and at the exercise peak. In addition, recordings of HR and R-R (iRR) intervals in the supine and seated positions, for 15 minutes, and biochemical blood analysis were performed. The iRR (ms) indices were analyzed in the time domain (TD) for RMSSD, RMSM and pNN50 (%), and in the frequency domain (FD) using fast Fourier transforms from low (LF) and high (HF) frequency bands in normalized units, obtaining the LF/HF ratio. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis, with  $\alpha=5\%$ , were used for statistical analyses. **Results:** The triglyceride and cholesterol levels in the TG were greater than those in the CG ( $p<0.05$ ). At the anaerobic threshold and at the exercise peak, the power (W), oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$ ), carbon dioxide production ( $\dot{V}CO_2$ ), ( $\dot{V}O_2/\dot{V}CO_2$ ) ratio, pulmonary ventilation and HR were not significantly different between the groups. The indices for HR variability in the TD and FD for the two groups in the supine and seated positions were also not different. **Conclusions:** The use of oral contraceptives did not influence the aerobic capacity or the autonomic modulation of the HR. However, it influenced the total cholesterol and triglyceride levels. These assessments are important for determining protocols for physical training for cardiovascular disease prevention.

**Key words:** contraceptive therapy; heart rate; aerobic capacity.

**Recebido:** 27/04/2007 – **Revisado:** 21/09/2007 – **Aceito:** 22/02/2008

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep) – Piracicaba (SP), Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos (SP), Brasil

**Apoio financeiro:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), processo 06/56788-1; Fundo de Apoio à Pesquisa da Universidade Metodista de Piracicaba, processo 309/05; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo 350060/2001-0

**Correspondência para:** Ester da Silva, Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais, Mestrado em Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Rodovia do Açúcar, km 156, CEP 13400-911, Piracicaba (SP), Brasil, e-mail: esilvas@unimep.br

## Introdução

As mulheres compartilham de vários fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, tais como história familiar, obesidade, tabagismo, perfil lipídico não favorável, altos níveis de homocisteína e fibrinogênio, inatividade física (sedentarismo), uso de contraceptivos orais (CO), *diabetes mellitus*, hipertensão e fatores genéticos<sup>1</sup>. Dentre esses fatores, a inatividade física associada ao uso de CO monofásicos combinados de baixas dosagens tem sido considerada como um fator de risco importante para dislipidemia, contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose e doença arterial coronariana (DAC)<sup>2,3</sup>. Além disso, estudos revelam influência negativa na capacidade funcional aeróbia com o uso da terapia contraceptiva<sup>4,5</sup>.

Ensaio clínico de grande porte mostram que o uso prolongado de estrogênio associado com progesterona pode não ser benéfico<sup>6</sup> e pode, inclusive, comprometer a eficiência da modulação autonômica da frequência cardíaca (FC). Esses autores referem que em mulheres não usuárias de CO não foram evidenciadas alterações na modulação autonômica da FC na fase folicular do ciclo menstrual em relação às usuárias<sup>7</sup>.

Alguns estudos mostram que em mulheres que praticam treinamento físico regular não foram evidenciados efeitos desfavoráveis da terapia estrogênica sobre o controle autonômico da FC em condições de repouso<sup>8,9</sup>.

Estudos relatam que ocorrem alterações no metabolismo dos lípidios plasmáticos de mulheres jovens em uso de CO e que estão relacionadas às dosagens de estrogênio e de progesterona<sup>7,8</sup>. Tais alterações estão associadas ao aumento do risco de DAC<sup>10,11</sup>. No entanto, outros autores relatam que contraceptivos combinados de baixas dosagens reduzem os efeitos adversos no aumento nos níveis séricos de triglicérides e colesterol total<sup>12</sup>.

Não obstante, existe ainda a necessidade de maior conhecimento dos efeitos da terapia monofásica combinada de estrogênio/progesterona sobre as variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas em mulheres jovens e com estilo de vida sedentário. Assim, a partir de análise das variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas, como parte integrante da avaliação fisioterapêutica, é possível obter informações valiosas das condições fisiológicas das voluntárias e, com isso, identificar precocemente possíveis alterações que contribuirão para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Assim, considerando o grande questionamento atualmente dado ao uso de CO no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, a proposta deste estudo foi investigar os níveis lipídicos, a modulação autonômica da FC e a capacidade aeróbia em mulheres jovens com estilo de vida sedentário e usuárias ou não de CO combinados de baixas dosagens de estrogênio/progesterona.

## Materiais e métodos

### Voluntárias

O cálculo amostral obtido a partir da análise pelo programa GraphPad StatMate 2.0 for Windows, com power de 80% e  $\alpha=5\%$ , foi de oito voluntárias para cada grupo. Todas as voluntárias foram pré-selecionadas a partir de avaliação clínica, eletrocardiograma (ECG) em repouso de 12 derivações, exames bioquímicos de sangue, urina e fisioterapêutica. O estudo foi de corte transversal, conduzido em 20 voluntárias (23,55±1,88 anos), saudáveis, sedentárias (classificação aeróbia fraca, de acordo com a American Heart Association, Tabela 3, na seção Resultados), divididas em dois grupos de dez, considerando as que utilizam CO combinados (grupo terapia, GT) e as que não utilizam (grupo controle, GC). Todas apresentaram ECG de 12 derivações em repouso normal, índice de massa corpórea (IMC) de 21,22±2,01kg/m<sup>2</sup>, de pressão arterial sistólica e diastólica em repouso de 110 e 70mmHg, em valores medianos, respectivamente. As jovens do GC apresentavam ciclo menstrual regular entre 28 e 30 dias e as do GT faziam uso de CO por 15,2±12,77 meses – foi estabelecido apenas um tempo mínimo de seis meses de uso dos CO. As voluntárias não apresentavam qualquer evidência de alterações cardiovasculares, conforme observado por exames clínicos.

Os indivíduos foram orientados 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 (CNS). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep), sob protocolo nº 43/06.

Os testes foram realizados sempre no período da tarde, a fim de evitar interferências das variações circadianas. O laboratório foi climatizado artificialmente com temperatura média de 22°C e umidade relativa do ar em torno de 50% em pressão barométrica de 710mmHg aproximadamente. As voluntárias foram orientadas a não consumir bebidas estimulantes (chá, café e bebidas alcoólicas), não realizar atividade física 24 horas antes de cada experimento, ter uma boa noite de sono (mínimo de oito horas) e, no dia do teste, realizar refeições leves.

### Protocolos experimentais

Os níveis de colesterol total foram avaliados pelos métodos enzimático clorimétrico e o triglicérides pelo enzimático automatizado. Esses exames foram realizados entre o sétimo e o décimo dia do ciclo menstrual. Todas as voluntárias faziam jejum de 12 a 15 horas para a coleta dos exames bioquímicos de sangue.

A captação dos dados de FC foi obtida a partir do ECG captado de um monitor cardíaco de um canal (Miniscope II, Instramed, Porto Alegre, RS, Brasil), na derivação DII com eletrodos de carbono ativado (R28 Carbo Cone, Implemed, São Paulo, SP, Brasil), sendo o negativo no manúbrio esternal, o positivo no quinto espaço na linha axilar anterior esquerda e o eletrodo neutro no quinto espaço intercostal direito. Os sinais de ECG foram processados por meio de um conversor analógico-digital Lab-PC+ (National Instruments Co., Austin, TX, USA), o qual representa uma interface entre o monitor cardíaco e um microcomputador Pentium III. O sinal foi registrado em tempo real, após conversão A/D, numa taxa de amostragem de 500Hz, e a FC e os intervalos R-R foram calculados, batimento a batimento, usando um software específico<sup>13</sup>. 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.

Os experimentos foram conduzidos para as voluntárias do GC entre o quinto e o décimo dia do ciclo menstrual, considerando as menores flutuações hormonais, e, para as do GT, foram realizados sempre no 21º dia da medicação (fase ativa) e no 28º, dia sem medicação (fase inativa)<sup>14</sup>.

O teste ergoespirométrico (TE) foi realizado com objetivo de avaliar a capacidade funcional aeróbia das voluntárias no nível do LA e no pico do exercício físico, a partir das variáveis cardiorrespiratórias. O TE foi realizado em cicloergômetro de frenagem eletromagnética (modelo Corival 400, Quinton, Seattle, WA, USA) com altura do banco regulada de modo a permitir flexão do joelho de aproximadamente 5°. O protocolo do TE constituiu de 60 segundos de repouso pré-teste, com a voluntária sentada no cicloergômetro, iniciando o exercício com carga livre durante 240 segundos, seguido de incremento de potência de 15 Watts (W) por 60 segundos até a exaustão física, ou seja, quando a voluntária não conseguia manter a velocidade em 60rpm. Durante o TE, as variáveis ventilatórias e metabólicas foram obtidas respiração a respiração, por meio de um sistema de medidas de gases expirados (CPX/D MedGraphics Breeze, St. Paul, MN, USA). Essas variáveis foram posteriormente processadas e calculadas em médias móveis a cada oito ciclos respiratórios, para melhor observação da cinética de suas respostas durante o exercício. A capacidade aeróbia no pico do teste e no LA foi avaliada a partir dos dados do consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) em L/min<sup>-1</sup>.

O LA foi determinado pela análise visual das respostas das variáveis ventilatórias e metabólicas por três observadores devidamente treinados. O critério adotado foi a perda do paralelismo, ou seja, o aumento desproporcional da

produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}CO_2$ ) em relação ao consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ )<sup>15</sup>.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi analisada no domínio do tempo (DT) e da frequência (DF). A região de maior estabilidade da série de dados dos iRR foi utilizada para estas análises, desde que compreendessem, no mínimo, cinco minutos ou 256 batimentos consecutivos.

No DT, foi realizada a partir dos índices RMSSD (raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os iRR no registro, divididos pelo número de iRR 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 iRR da série de dados selecionados) e pNN50 (percentagem dos iRR adjacentes com diferença maior que 50 ms<sup>16</sup>).

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 seqüência dos valores dos intervalos R-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<sup>2</sup>) 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<sup>16</sup>.

A análise de distribuição dos dados de todas as variáveis estudadas nas diferentes condições mostrou que as mesmas não possuíam distribuição normal, analisadas a partir do teste de Kolmogorov-Smirnov. Desta forma, foram escolhidos testes estatísticos não-paramétricos para comparação dos dados. A análise estatística de significância foi realizada a partir dos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para amostras não pareadas com nível de significância estabelecido em 5%.

## Resultados

Na Tabela 1, observa-se que os valores medianos dos exames bioquímicos de sangue referentes às concentrações plasmáticas de colesterol total e triglicérides foram superiores no GT e os de progesterona foram superiores no GC, apresentando diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ).

Na Tabela 2, são apresentadas as dosagens de etinilestradiol e dos prostagênios dos CO utilizados pelo grupo GT. Os

prostagênios variaram entre gestodeno ou acetato de ciproterona ou drospirenona.

Os valores de potência (Watts), consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) em mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}CO_2$ ) em L/min, razão  $\dot{V}O_2/\dot{V}CO_2$  (RER), ventilação pulmonar (VE) em L/min e FC em bpm, obtidas durante o TE no pico do exercício e no nível do limiar de anaerobiose (LA), estão expressos

na Tabela 3. Verifica-se que os valores das variáveis foram semelhantes ( $p>0,05$ ) nas duas situações analisadas entre os grupos GC e GT.

Observa-se, na Tabela 4, que os valores medianos dos índices no DT (RMSSD (ms), RMSM (ms), pNN50 (%)) e no DF (BF (un), AF (un) e razão BF/AF) da VFC, entre os grupos GC com o grupo terapia em sua fase ativa (GT-FA) e inativa (GT-FI), nas

**Tabela 1.** Valores em mediana dos exames bioquímicos de sangue das voluntárias dos grupos controle (GC) e terapia (GT).

| Variáveis                | GC (N=10)        | GT (N=10)       |
|--------------------------|------------------|-----------------|
| Glicose (mg/dL)          | 84 (76; 89)      | 81,5 (75; 99)   |
| Ácido úrico (mg/dL)      | 4 (2,7; 4,7)     | 4 (2,6; 4,5)    |
| Creatinina (mg/dL)       | 0,6 (0,5; 0,84)  | 0,7 (0,6; 0,9)  |
| Colesterol total (mg/dL) | 156 (156; 195)   | 219 (169; 250)* |
| Triglicérides (mg/dL)    | 74 (45; 127)     | 148 (100;180)*  |
| Estradiol (pg/mL)        | 73,1 (7; 452)    | 25 (7; 60)      |
| Progesterona (ng/mL)     | 1 (0,5;16,2)     | 2,8 (0,9; 8,1)* |
| LH (mUI/mL)              | 2,45 (0,5; 15,1) | 1 (0,8; 9,5)    |
| FSH (mUI/mL)             | 2,83 (1; 6,4)    | 0,43 (1; 2,8)   |

Dados expressos em mediana (mínimo; máximo). GC=grupo controle; GT=grupo terapia; N=número de voluntárias; mg/dL=miligramas por decilitros; pg/mL=picograma por mililitro; ng/mL=nanograma por mililitro; mUI/mL=miluiunidades internacionais por mililitro; \* $p<0,05$ . Nível de significância  $\alpha=5\%$ .

**Tabela 2.** Valores das dosagens dos contraceptivos orais monofásicos combinados utilizados pelas voluntárias do grupo terapia (GT).

| N | Nome comercial | Etinil-estradiol (mg) | Gestodeno (desogestrel) (mg) | Acetato de ciproterona (mg) | Drospirenona (mg) |
|---|----------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| 3 | Femiane        | 0,02                  | 0,075                        | -                           | -                 |
| 1 | Harmonet       | 0,02                  | 0,075                        | -                           | -                 |
| 2 | Tâmisa 20      | 0,02                  | 0,075                        | -                           | -                 |
| 1 | Selena         | 0,035                 | -                            | 2,0                         | -                 |
| 2 | Diane 35       | 0,035                 | -                            | 2,0                         | -                 |
| 1 | Yasmin         | 0,03                  | -                            | -                           | 3,0               |

N=número de voluntárias que utilizavam o medicamento; mg=miligramas.

**Tabela 3.** Valores das variáveis obtidas no pico e no nível do limiar de anaerobiose (LA) no TE dos grupos controle (GC) e terapia (GT).

|    | TE - Pico | Potência (W) | $\dot{V}O_2$ (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ) | $\dot{V}CO_2$ (L/min) | RER  | VE (L/min) | FC (bpm) |
|----|-----------|--------------|--|-----------------------|------|------------|----------|
| GC | Mediana   | 131          | 25,80  | 1,78                  | 1,22 | 56,60      | 179      |
|    | Min       | 108          | 17,80  | 1,48                  | 1,10 | 42,10      | 168      |
|    | Max       | 156          | 30,40  | 1,78                  | 1,34 | 81,10      | 193      |
| GT | Mediana   | 115,5        | 24,20  | 1,51                  | 1,23 | 62,20      | 183      |
|    | Min       | 84           | 18,30  | 1,13                  | 1,10 | 41,70      | 161      |
|    | Max       | 167          | 27,00  | 2,37                  | 1,34 | 92,10      | 198      |
| GC | LA        |              |  |                       |      |            |          |
|    | Mediana   | 65,5         | 12,1   | 0,67                  | 0,92 | 19,85      | 127      |
|    | Min       | 54           | 8,6  | 0,44                  | 0,91 | 13,00      | 104      |
| GT | Max       | 97           | 18   | 0,89                  | 0,97 | 21,90      | 139      |
|    | Mediana   | 64,5         | 12,3   | 0,65                  | 0,94 | 21,90      | 133      |
|    | Min       | 49           | 8,7  | 0,39                  | 0,89 | 13,2       | 107      |
| GT | Max       | 86           | 19   | 0,97                  | 0,98 | 31,7       | 160      |

Dados expressos em mediana (mínimo; máximo). GC=grupo controle; GT=grupo terapia; W=Watts;  $\dot{V}O_2$ =consumo de oxigênio;  $\dot{V}CO_2$ =produção de dióxido de carbono; RER=razão de trocas gasosas  $\dot{V}O_2/\dot{V}CO_2$ ; VE=ventilação pulmonar; mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>=mililitro por quilograma por minuto; FC=frequência cardíaca; bpm=batimentos por minuto; min=minutos; TE=teste ergoespirométrico. Nível de significância  $\alpha=5\%$ .

**Tabela 4.** Valores dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos controle (GC) e terapia em sua fase ativa (GT-FA) e inativa (GT-FI) nas posições supina e sentada.

| Condição do teste Índices | GC                 | GT-FA             | GT-FI              | p    |
|---------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------|
| <b>Supino</b>             |                    |                   |                    |      |
| RMSSD (ms)                | 43,9 (19; 71,4)    | 46,1 (25,9; 66,4) | 46 (19,4; 90,1)    | 0,84 |
| RMSM (ms)                 | 45,1 (22,4; 66,5)  | 53,3 (28,8; 82,2) | 52,2 (24,7; 137,3) | 0,56 |
| PNN50 (%)                 | 74 (1; 152)        | 26,4 (2,6; 43,8)  | 29,7 (1; 52)       | 0,96 |
| BF (un)                   | 0,3 (0,6; 0,2)     | 0,3 (0,2; 0,7)    | 0,37 (16; 78)      | 0,60 |
| AF (un)                   | 0,6 (0,7; 0,3)     | 0,6 (0,2; 0,7)    | 0,62 (22; 84)      | 0,60 |
| BF/AF                     | 0,5 (0,2; 2,2)     | 0,5 (0,3; 2,9)    | 0,6 (0,1; 3,4)     | 0,61 |
| <b>Sentado</b>            |                    |                   |                    |      |
| RMSSD (ms)                | 24,35 (11,2; 38,8) | 30,3 (13,8; 49,3) | 24,3 (16;74)       | 0,47 |
| RMSM (ms)                 | 41,22 (18,9; 68)   | 43,5 (25,2; 91,5) | 40,8 (27; 130)     | 0,72 |
| PNN50 (%)                 | 4,15 (1; 59)       | 36 (2; 69)        | 3,1 (56; 1)        | 0,34 |
| BF (un)                   | 0,68 (0,4; 0,8)    | 0,6 (0,16; 0,82)  | 0,62 (0,3; 0,8)    | 0,85 |
| AF (un)                   | 0,32 (0,1; 0,5)    | 0,3 (0,1; 0,8)    | 0,38 (0,1; 0,6)    | 0,85 |
| BF/AF                     | 2,08 (0,8; 4,6)    | 1,79 (0,1; 4,7)   | 1,64 (0,5; 8,2)    | 0,85 |

Dados expressos em mediana (mínimo; máximo). ms=milissegundos; %=percentual; un=unidades normalizadas. Nível de significância  $\alpha=5\%$ .

posições supina e sentada, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ( $p>0,05$ ).

## Discussão

Muitos estudos discutem os riscos dos CO combinados quanto ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, porém ainda existem confrontos sobre este tema. A dosagem de estrogênio/progesterona contida nos CO é um fator importante, pois, antes da década de 1980, esses hormônios apresentavam doses elevadas, causando efeitos colaterais como retenção líquida, náuseas, cefaléia, alteração no peso corporal além de aumentar o risco de doenças trombolíticas e isquêmicas<sup>17</sup>. Com a redução das dosagens de estradiol e progesterona nos CO, esses efeitos colaterais só foram observados em mulheres com mais de 35 anos ou quando associado ao hábito de fumar<sup>18,19</sup>.

Os CO combinados monofásicos utilizados pelas voluntárias deste estudo variaram entre: etinilestradiol/gestodeno (desogestrel), etinilestradiol/acetato de ciproterona ou etinilestradiol/drospirona. Esses medicamentos possuem um excelente perfil de segurança, pois pertencem à classe dos contraceptivos modernos, com menos de 35 microgramas de estrógeno (baixas doses) e os progestógenos pertencem à "segunda e terceira geração" de CO com eficácia e efeitos colaterais semelhantes entre mulheres jovens<sup>20,21</sup>.

No presente estudo, os resultados dos exames bioquímicos de colesterol total e de triglicérides das jovens usuárias de terapia contraceptiva apresentaram valores superiores em relação às jovens do grupo controle, alcançando valores limítrofes em relação à faixa de normalidade. Esta ocorrência pode ser atribuída

ao fato do colesterol ser o bloco elementar na esteroidogênese<sup>22</sup>. Estes dados estão concordantes com os de Sherif<sup>2</sup> e Foulon et al.<sup>3</sup>, os quais relatam que o uso de CO combinados (estrogênio/progesterona) aumenta os níveis plasmáticos de colesterol total, podendo também aumentar ou deixar inalterados os níveis de triglicérides. Foulon et al.<sup>3</sup> relatam ainda que este aumento de triglicérides foi encontrado em mulheres usuárias de CO monofásicos combinados de etinilestradiol/desogestrel, semelhante aos dados encontrados no presente estudo.

A influência dos CO combinados sobre os lipídios plasmáticos irá depender do balanço entre as dosagens de estrogênio/progesterona. Koh et al.<sup>23</sup> observaram, em seu estudo, que os contraceptivos combinados de baixas dosagens de estrogênio/progesterona reduzem os efeitos adversos sobre os lipídios plasmáticos e nas lipoproteínas. Já Martins, Gomes e Pasini<sup>24</sup> relatam que a terapia contraceptiva oral contribui para o aumento dos níveis plasmáticos de colesterol, sendo mais evidente na faixa etária entre 30 e 39 anos. Porém, esses autores referem ainda que parece não haver relação entre os níveis de colesterol e o uso de CO em mulheres na faixa etária de 20 a 29. No entanto Godsland et al.<sup>25</sup> observaram, em usuárias de CO combinados de baixas dosagens, um aumento de 13 a 75% nos níveis de triglicérides.

A limitação do estudo está relacionada ao fato do próprio desenho experimental ser transversal e de ser considerado apenas o tempo mínimo de uso, obtendo uma dispersão considerável no tempo total do uso dos CO. Desta forma, as características dos níveis lipídicos antes do uso de contraceptivos não foram conhecidos. Assim, considera-se relevante a realização de exames do perfil lipídico antes do uso de CO. Também é importante que sejam realizados exames mais detalhados das frações lipídicas tanto antes como durante o uso de

contraceptivos, uma vez que a dislipidemia é um importante fator de risco para a doença da artéria coronária.

Na análise da modulação autonômica da FC, a partir dos índices no DT (RMSSD, RMSM e pNN50) e no DF (BF, AF e BF/AF), verificou-se que o uso de contraceptivos não influenciou os resultados, já que nenhuma diferença foi observada entre os grupos estudados. Tal fato pode ser atribuído às propriedades farmacológicas de baixas dosagens de estrogênio/progesterona, assim como na manutenção da integridade da modulação autonômica da FC, uma vez que os valores encontrados estão dentro da faixa de normalidade<sup>26</sup>. Esses achados são corroborados com o estudo de Schueller et al.<sup>7</sup>, que verificou que mulheres jovens – 27 pertencentes a um grupo controle e 31 que faziam uso de CO monofásicos – não apresentaram diferenças na modulação autonômica da FC, a qual foi atribuída à duração e às propriedades farmacológicas utilizadas nos contraceptivos. No entanto, os autores referem que mulheres menopausadas estão mais suscetíveis a efeitos da terapia de reposição hormonal e apresentam mudança na atividade do sistema nervoso autônomo.

Outros estudos, que avaliaram mulheres antes e após a terapia contraceptiva oral, observaram diminuição da capacidade aeróbia durante a terapia<sup>24</sup>. Os autores relatam que este fato pode estar relacionado à diminuição da atividade do sistema nervoso autônomo induzido pela administração de estradiol exógeno, aumentando os níveis de óxido nítrico, que é um potente vasodilatador. Esse mecanismo prejudica a redistribuição do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa, limitando o desempenho no pico do exercício. No entanto, os efeitos do contraceptivo sobre nossos resultados, durante o exercício físico (potência (W),  $\dot{V}O_2$  em mL.kg.min<sup>-1</sup>,  $\dot{V}CO_2$  (L/min), RER, VE (L/min) e FC (bpm)) obtidos no pico do exercício durante o TE, não apresentaram diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os grupos GC e GT, sugerindo que os CO não influenciaram na capacidade aeróbia de mulheres jovens sedentárias.

Ainda que os valores medianos de potência e FC não tenham apresentado diferenças significantes, foi observado, no GC, maior valor de potência atingida para menor FC no pico do exercício, em relação ao GT, sugerindo maior aptidão

cardiorrespiratória. Esses achados estão concordantes com Giacomoni e Falgairette<sup>27</sup>, que encontraram menor aptidão cardiorrespiratória em usuárias de CO.

Vale ressaltar que os valores medianos obtidos de  $\dot{V}O_2$  no pico do exercício (25,80mL/kg/min) estão de acordo com Neves et al.<sup>28</sup>, que observou, em mulheres jovens sedentárias, valores médios de  $\dot{V}CO_2$  pico =  $22,6 \pm 3,1$  mL/kg/min.

As variáveis ventilatórias e metabólicas encontradas em nosso estudo, no nível do LA, não apresentaram diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos GC e GT. Esses dados estão concordantes com o estudo de Redman et al.<sup>29</sup>, que não observaram influências dos CO monofásicos combinados na capacidade aeróbia no nível do LA. Tal ocorrência, em nosso estudo, pode ser atribuída ao fato das voluntárias estarem fazendo uso do CO de baixa dosagem. Assim, fazem-se necessários mais estudos sobre este tema, incluindo outras faixas etárias e outros fatores de risco associados ao uso de CO.

## Conclusão : : : .

Os resultados deste estudo sugerem que as baixas dosagens de estrogênio/progesterona não comprometem a capacidade aeróbia e a modulação autonômica na faixa etária estudada. No entanto, mesmos em baixas dosagens os contraceptivos orais contribuem para modificar o metabolismo das lipoproteínas, relacionado ao aumento dos níveis de colesterol total e triglicérides, figurando os mesmos como um fator de risco importante para o desenvolvimento da DAC em mulheres sedentárias.

## Agradecimentos : : : .

Ao doutor Guilbert Ernesto de Freitas Nobre e à Secretaria de Saúde de Piracicaba, pela contribuição para a realização dos exames bioquímicos de sangue; ao Fundo de Apoio à Pesquisa (FAP) da Unimep e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), processo 06/56788/1.

## Referências bibliográficas

1. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M; International Menopause Society Expert Workshop. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas*. 2001;40(2):117-30.
2. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 2):S343-8.
3. Foulon T, Payen N, Laporte F, Bijaoui S, Dupont G, Roland F, 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*. 2001;64(1):11-6.
4. Notelovitz M, Zauner C, McKenzie L, Suggs Y, Fields C, Kitchens C. The effect of low-dose oral contraceptives on cardiorespiratory function, coagulation, and lipids in exercising young women: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(3):591-8.
5. Bonen A, Haynes FW, Graham TE. Substrate and hormonal responses to exercise in women using oral contraceptives. *J Appl Physiol*. 1991;70(5):1917-27.
6. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation*. 1987;75(6):1102-9.
7. Schueller PO, Feuring M, Sharkova Y, Grimm W, Christ M. 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.
8. Davy KP, DeSouza CA, Jones PP, Seals DR. Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. *Clin Sci*. 1998;94:579-84.
9. Perini R, Fisher N, Veicsteinas A, Pendergast DR. Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(4):700-8.
10. Wiegratz I, Jung-Hoffmann C, Gross W, Kuhl H. Effect of two oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene or norgestimate on different lipid and lipoprotein parameters. *Contraception*. 1998;58(2):83-91.
11. Gaspard U, Endrikat JP, Desager C, Buicu C, Gerlinger R, Heithecker R. 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*. 2004;69(4):271-8.
12. Bergink EW, Kloosterboer HJ, Lund L, Nummi S. Effects of levonorgestrel and desogestrel in low-dose oral contraceptive combination on serum lipids, apolipoproteins A-I and B and glycosylated proteins. *Contraception*. 1984;30(1):61-72.
13. Silva E, Catai AM, Trevelin LC, Guimarães JO, Silva Jr LP, Silva LMP, et al. Design of a computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. In: *Annals of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. 1994;1:419.
14. Casazza GA, Suh SH, Miller BF, Navazio FM, Brooks GA. Effects of oral contraceptives on peak exercise capacity. *J Appl Physiol*. 2002;93(5):1698-702.
15. Higa MN, Silva E, Neves VF, Catai AM, Gallo L Jr, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(4):501-8.
16. Antila K. Quantitative characterization of heart rate during exercise. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1979;(153):3-68.
17. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease (first of two parts). *N Engl J Med*. 1981;305(11):612-8.
18. Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM. Estimates of risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(1 Pt 1):241-9.
19. O'Brien PA. The third generation oral contraceptive controversy. The evidence shows they are less safe than second generation pills. *BMJ*. 1999;319(7213):795-6.
20. Schwingl PJ, Shelton J. Modeled estimates of myocardial infarction and venous thromboembolic disease in users of second and third generation oral contraceptives. *Contraception*. 1997;55(3):125-9.
21. Pinotti JA, Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW. *Fisiologia menstrual*. São Paulo: Atheneu; 1994.
22. Teichmann A. Metabolic profile of six oral contraceptives containing norgestimate, gestodene and desogestrel. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1995; 40 Suppl 2:98-104.
23. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1516-21.
24. Martins IS, Gomes AD, Pasini U. Serum lipids levels and some risk factors of cardiovascular diseases in a population of the municipality of Sao Paulo, SP (Brazil). *Rev Saude Publica*. 1989;23(1):26-38.
25. Godsland IF, Crook D, Devenport M, Wynn V. Relationships between blood pressure, oral contraceptive use and metabolic risk markers for cardiovascular disease. *Contraception*. 1995;52:143-9.
26. Bryner RW, Toffle RC, Ullrich IH, Yeater RA. Effect of low dose oral contraceptives on exercise performance. *Br J Sports Med*. 1996;30(1):36-40.
27. Giacomoni M, Falgairrette G. Decreased submaximal oxygen uptake during short duration oral contraceptive use: a randomized cross-over trial in premenopausal women. *Ergonomics*. 2000;43(10):1559-70.
28. Neves VF, Silva de Sá MF, Gallo L Jr, Catai AM, Martins LE, Crescêncio JC, 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.
29. Redman LM, Scroop GC, Westlander G, Norman RJ. Effect of a synthetic progestin on the exercise status of sedentary young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3830-7.