



UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**Influência do uso de contraceptivos orais nas respostas
cardiorrespiratórias de mulheres jovens sedentárias**

Marcio Clementino de Souza Santos

2007

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MARCIO CLEMENTINO DE SOUZA SANTOS

INFLUÊNCIA DO USO DE
CONTRACEPTIVOS ORAIS NAS
RESPOSTAS CARDIORRESPIRATÓRIAS DE
MULHERES JOVENS SENDENTÁRIAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, da Universidade Metodista de Piracicaba, para obtenção do Título de Mestre em Fisioterapia. Área de concentração: Intervenção Fisioterapêutica. Linha de pesquisa: Processos de intervenções fisioterapêutica nos sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e metabólico.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ester da Silva

PIRACICABA
2007

Santos, Marcio Clementino de Souza

Influência do uso de contraceptivos orais nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres jovens sedentárias. Piracicaba, 2006
104p.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Ester da Silva

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Metodista de Piracicaba.

1. Contraceptivos orais. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Capacidade aeróbia. I. Silva, Ester. II. Universidade Metodista de Piracicaba, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. III. Título.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais Evaristo Rezende e Maria de Belém, pelo carinho, amor e pela base familiar que me proporcionaram, e tenho certeza que muitas vezes abdicaram de algo para contribuir com a minha formação.

Amo muito vocês!

Agradecimentos Especiais

- A meu irmão por ser um amigo o qual sempre poderei confiar e esteve sempre ao meu lado em todos os momentos da minha vida. Te amo mano!!
- À minha noiva Luciane, por sempre me apoiar em todos os momentos, e me ajudar a superar todas as dificuldades encontradas nesses 3 anos morando longe de nossas famílias. Te amo muito!
- À minhas avós Eunice e Margarida por sempre dedicarem um tempinho de suas orações para mim, pedindo sempre minha proteção, meu bem estar e meu crescimento profissional!

Agradecimentos Especiais

- À professora, orientadora e amiga Dr^a Ester da Silva, que me mostrou o conhecimento científico e contribuiu para minha formação profissional até aqui. Obrigado pela dedicação e pelos grandes ensinamentos que, mesmo de longe, nunca serão esquecidos e com certeza serão aprimorados e repassados, pois já fazem parte da minha formação. Você sempre será uma referência a ser atingida!
- Às grandes amigas Roberta Zuttin (Robs) e Ana Cristina (Goiás) por terem participado ativamente deste trabalho, dedicando sabedoria, tempo e paciência! Queria dizer que se eu pudesse escolher uma irmã, gostaria que ela fosse como vocês. Apesar da distância, vocês nunca serão esquecidas. Adoro muito vocês!!!

Agradecimentos

- Primeiramente a Deus, por me dar força, saúde e a oportunidade de chegar até aqui!
- A todas as voluntárias, por terem cedido um pouco de seus tempos para a formação deste trabalho. A todas o meu imenso respeito e gratidão!
- Ao Dr. Marcelo de Castro César pelos ensinamentos, sugestões, amizade e disponibilidade para contribuir com o sucesso deste trabalho!
- Ao Dr. Guilbert por abrir as portas do Laboratório Municipal de Piracicaba para a realização dos exames bioquímicos de sangue!
- À Prof^a Marlene Aparecida Moreno, pela amizade e pela grande contribuição na análise dos dados deste trabalho!
- A todos os professores e funcionários da UNIMEP que contribuem para o crescimento deste curso, possibilitando que a Fisioterapia seja uma profissão respeitada e admirada por todos.

- A todos os amigos do Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais da UNIMEP, Natália Cardoso, Nane, Carol, Natália Perpétuo, Priscila, Jacqueline, Daniela, Karina, Vandeni, Érica, Lúza e Daniel, por compartilhar os bons momentos vividos naquele ambiente.
- A todos os amigos do Mestrado em Fisioterapia da UNIMEP, Rodrigo, Rommel, João Paulo, Luciano, Fábio, Clívia, Larissa, Silvana, Viviane, Quélem, Mariana, Silvia, Lílian, Lílian Borin, Sabrina, Aline, Teresa, Cecília, Ana Flávia, Fabiana Forti, Dani Ike, Giovana, Sibebe, Priscila e Isa. Espero não ter esquecido de ninguém, caso sim sintam-se todos agradecidos por, de alguma forma, ter compartilhado comigo os momentos vividos nesses dois anos!
- A todos os amigos e professores do NUPEF (UFSCar) que sempre compartilharam conosco suas experiências e ensinamentos, contribuindo para o meu crescimento. Em especial aos amigos Daniel Sakabe e Michel Reis. Obrigado a todos!

“Fazer qualquer coisa completa, inteira, seja boa ou seja má – e, se nunca é inteiramente boa, muitas vezes não é inteiramente má – sim, fazer uma coisa completa causa-me, talvez, mais inveja do que outro sentimento. É como um filho: é imperfeita como todo ente humano, mas é nossa como os filhos são.”

Fernado Pessoa
In Livro do Desassossego

“A adversidade desperta em nós capacidades que, em circunstancias favoráveis teriam ficado adormecidas”

Horácio

RESUMO

O propósito deste estudo foi analisar e comparar a influência dos contraceptivos orais (CO) na capacidade aeróbia durante o teste de esforço físico dinâmico contínuo do tipo rampa (TEFDC-R) no pico do exercício e no limiar de anaerobiose (LA), na modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) em repouso, nas posições supina e sentada e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (MASR), assim como os níveis lipídicos de colesterol total e triglicérides em mulheres jovens sedentárias. Foram estudadas 20 voluntárias, saudáveis com $23,55 \pm 1,88$ anos, divididas em dois grupos de 10, considerando as que utilizam (GT) e as que não utilizam (GC) contraceptivos orais. Protocolos experimentais: a) TEFDC-R ergoespirométrico, com incrementos de potência de 15Watts/min (W/min), e captação das variáveis ventilatórias e metabólicas, respiração a respiração; b) captação da FC e dos intervalos R-R a partir do registro do eletrocardiograma (ECG) em repouso, nas posições supina e sentada e durante a MASR; c) análise bioquímica de sangue. A captação da FC foi realizada na fase folicular no GC, e na fase ativa (GT-FA) e inativa (GT-FI) do uso dos CO no GT. Resultados: As variáveis ventilatórias e metabólicas obtidas a partir do TEFDC-R (potência (W), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em mL.kg.min⁻¹ e L/min, produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) em L/min, razão $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ (RER), ventilação minuto (VE) em L/min e FC em bpm) apresentaram-se semelhantes ($p>0,05$) entre os GC e GT. As correlações entre os valores de potência e $\dot{V}O_2$ (mL.kg.min⁻¹) foram de $r=0,48$ e $0,77$ (GC) e $r=0,82$ e $0,78$ (GT); valores de potência e FC, $r=0,43$ e $0,38$ (GC) e $r=0,47$ e $0,41$ (GT); valores de $\dot{V}O_2$ (mL.kg.min⁻¹) e FC, $r=0,12$ e $0,62$ (GC), $r=0,35$ e $0,60$ (GT) no pico e no LA, respectivamente, sendo estatisticamente significantes ($p<0,05$). Na comparação inter-grupo nenhum índice do domínio do tempo (DT) e domínio da frequência (DF) da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) apresentaram significância estatística ($p>0,05$) comparando as mesmas condições. Na comparação intra-grupo o índice RMSSD foi maior durante a MASR em todos os grupos e estatisticamente significativo ($p<0,05$) em relação às posições supina e sentada nos grupos GC e GT-FA, já no GT-FI obteve ($p<0,05$) apenas em relação a posição sentada. O RMSM foi maior durante a MASR e estatisticamente significativo em relação as posições supina e sentada em todos os grupos, já o pNN50 apresentou diferença estatística ($p<0,05$) entre as condições supina e sentada, e sentada e MASR nos grupos GC, GT-FA e GT-FI. Os índices do domínio da frequência (baixa frequência - BF, alta frequência - AF e razão BF/AF) foram estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre a condição supina e durante a MASR nos GC e GT-FA, já no GT-FI ocorreu significância estatística ($p<0,05$) ao comparar a condição supina com sentada, e supina com MASR. A razão expiração/inspiração dos iR-R (ms) e a variação da FC inspiração-expiração (bpm) não apresentou significância estatística ($p>0,05$) entre os grupos estudados. Conclusão: O uso de CO não influenciou na capacidade aeróbia e na modulação autonômica da FC, contudo, o GT apresentou valores limítrofes de colesterol total e triglicérides, figurando os CO como um fator de risco importante para o desenvolvimento da doença arterial coronariana.

Palavras chaves: Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca, Capacidade Aeróbia, Contraceptivos Orais, Variabilidade da Frequência Cardíaca.

ABSTRACT

The objective of this study was to analyze and comparing the influence of oral contraceptives (OC) in the aerobic capacity during the continuous dynamic physical exercise test in slope (CDPET-S) in the peak of the exercise and the anaerobic threshold (AT), in the autonomic modulation of the heart rate (HR) at rest, supine and sitting positions and during the accentuation maneuver of respiratory sinus arrhythmia (MRSa), as well as the lipids levels of total cholesterol and triglyceride in sedentary young women. The study analyzed twenty volunteers (mean = $23,55 \pm 1,88$ years), divided in two groups of 10, and considered the ones that use (TG) and the ones that they do not use (CG) contraceptive. Experimental protocols: a) CDPET-S, with increments of power of 15Watts/min (W/min), and capitation of the ventilation and metabolic variables, breath by breath; b) capitation of the HR and intervals R-R based on the eletrocardiogram (ECG) at rest, supine and sitting positions and during the MRSa; c) analysis blood biochemist. The HR capitation was carried through in the follicular phase for the CG, and on the active (TG-AP) and inactive phase (TG-IP) of OC usage for the TG. Results: The ventilatory and metabolic variables from the CDPET-S (power (W), consumption of oxygen ($\dot{V}O_2$) in mL.kg.min⁻¹ and L/min, production of carbon dioxide ($\dot{V}CO_2$) in L/min, reason $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ (RER), pulmonary ventilation (VE) in L/min and FC in bpm) presented similarity ($p>0,05$) between CG and TG. The correlations between the values of power and $\dot{V}O_2$ (mL.kg.min⁻¹) had been of $r= 0,48$ and $0,77$ (CG) and $r= 0,82$ and $0,78$ (TG); values of power and HR, $r= 0,43$ and $0,38$ (CG) and $r= 0,47$ and $0,41$ (TG); values of $\dot{V}O_2$ (mL.kg.min⁻¹) and HR, $r= 0,12$ and $0,62$ (CG), $r= 0,35$ and $0,60$ (TG) at the peak and at AT respectively, being significant ($p<0,05$). In the comparison inter-group, no time and frequency domain index of the heart rate variability (HRV) presented statistical significance ($p>0,05$) when comparing the same conditions. In the comparison intra-group index RMSSD was more evident during the MRSa in all the groups and statistically significant ($p<0,05$) in relation to the supine and sitting positions in the groups CG and TG-AP, but TG-IP obtained statistical significance ($p<0,05$) only in relation to the sitting position. The RMSM was bigger during the MRSa ($p<0,05$) in relation the supine and sitting positions in all the groups, while pNN50 presented statistical difference ($p<0,05$) between the supine and sitting conditions, and sitting and MRSa in groups CG, TG-AP and TG-IP. The indices of the frequency domain (low frequency - LF, high frequency - HF and reason LF/HF) were statistically significant ($p<0,05$) between the supine condition and during the MASR in GC and GT-FA, while TG-IP occurred differences statistically significant ($p<0,05$) when comparing the sitting to the supine condition, and supine with MRSa. The reason expiration/inspiration to iR-R (ms) and the variation of the HR inspiration-expiration (bpm) did not present statistically significant differences ($p>0,05$) between the groups studied. Conclusion: The OC use did not influence in the aerobic capacity and in the autonomic modulation of the HR, however, the TG presented bordering values of total cholesterol and triglycerides, appearing the OC as an important risk factor for the development of the coronary artery disease.

Key Words: Autonomic modulation of the heart rate, Aerobic Capacity, Oral Contraceptives, Heart rate variability.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	14
2 – REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 – Doenças Cardiovasculares.....	16
2.2 – Hormônios Sexuais Femininos.....	16
2.3 – Contraceptivos Hormonais Orais.....	18
2.4 – Parâmetros Preditores de Risco Cardiovascular Influenciados pelo uso de Contraceptivos Orais.....	21
2.4.1 – Lípides.....	21
2.4.2 – Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca.....	23
2.4.2 – Capacidade Funcional Aeróbia.....	30
3 – OBJETIVO.....	34
4 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1 – Aspectos Éticos.....	35
4.2 – Local de Realização do Estudo.....	35
4.3 – Voluntárias Estudadas.....	35
4.4 – Critérios de Inclusão.....	37
4.4.1 – Grupo Controle.....	37

4.4.2 – Grupo Terapia.....	37
4.5 – Critérios de Exclusão.....	38
4.6 – Preparação e Controle Ambiental da Sala de Experimentos.....	38
4.7 – Procedimentos Experimentais e Análise dos Dados.....	39
4.7.1 – Procedimento para Captação da Frequência Cardíaca e dos intervalos R-R.....	39
4.7.2 – Frequência Cardíaca em Repouso.....	41
4.7.3 – Frequência Cardíaca Durante Manobra de Acentuação da Arritmia Sinusal Respiratória.....	42
4.7.4 – Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	44
4.7.5 – Teste de Esforço Físico Dinâmico Contínuo do Tipo Rampa (TEFDC-R).....	47
4.7.6 – Análise das Variáveis Ventilatórias e Metabólicas no Pico do Exercício e no Nível do Limiar de Anaerobiose.....	49
4.9 – Análise Estatística.....	48
5 – RESULTADOS.....	52
5.1 – Voluntárias Estudadas.....	52
5.2 – Análise das variáveis ventilatórias e metabólicas do teste ergoespirométrico de avaliação da capacidade funcional aeróbia no pico e no limiar de anaerobiose do TEFDC-R.	56
5.2.1 – Correlação entre as variáveis potência, consumo de oxigênio e frequência cardíaca no pico e no limiar de anaerobiose do TEFDC-R.....	58

5.3 – Análise da frequência cardíaca e de sua variabilidade.....	59
6 – DISCUSSÃO.....	67
6.1 – Voluntárias estudadas.....	67
6.2 – Variáveis ventilatórias e metabólicas.....	70
6.3 – Variabilidade da frequência cardíaca.....	74
6.3.1 – Análise no domínio do tempo.....	75
6.3.2 – Análise no domínio da frequência	77
6.3.3 – Arritmia sinusal respiratória (ASR)	80
Limitações.....	82
7 – CONCLUSÃO.....	83
REFERÊNCIAS.....	84
APÊNDICE 1.....	98
APENDICE 2.....	101
ANEXO 1.....	103

1 – INTRODUÇÃO

Dentre todos os métodos de contracepção, temos os contraceptivos hormonais orais como os mais utilizados, sendo consumidos por mais de 200 milhões de mulheres desde sua introdução na prática médica (Beral, 1999).

O uso de contraceptivos orais associado a outros fatores de risco cardiovasculares, como o sedentarismo, avanço da idade, índice de massa corpórea elevada, tabagismo, dieta alimentar não controlada, dislipidemia, entre outros fatores, podem acelerar o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Sherif, 1999).

A associação do uso de contraceptivos orais e o aparecimento de doenças cardiovasculares ainda é muito controverso na literatura. Stadel (1981) sugere que o uso prolongado de estrogênio exógeno aumenta o risco de doenças cardiovasculares, como doenças trombolíticas e isquêmicas. Em contraste, Bush et al. (1987) referem que o estrogênio endógeno exerce um efeito protetor, evitando o aparecimento de doenças cardíacas até a menopausa, pois, a partir desta, quando ocorre a deficiência estrogênica, os riscos de doenças cardiovasculares em mulheres tornam-se similares aos dos homens.

Ensaios clínicos de grande porte mostram que o uso prolongado de estrogênio associado com progesterona pode não ser benéfico (Hulley et al., 1998) e pode inclusive alterar a modulação autonômica da frequência cardíaca (Liu, Terry e Yang, 2003), assim como a capacidade aeróbia (Giacomoni e Falgairette, 2000). No entanto, outros estudos mostram efeitos favoráveis da terapia estrogênica sobre o controle autonômico da frequência cardíaca em condições de repouso (Rosano et al., 1997; Mercurio et al., 2000).

Estudos da modulação autonômica da frequência cardíaca durante as fases do ciclo menstrual mostram diferenças, as quais são atribuídas às oscilações hormonais (Saeki et al., 1997; Tanaka et al., 2003). No estudo de Schueller et al. (2006), com mulheres usuárias de contraceptivos orais, que bloqueiam as oscilações hormonais, não foi evidenciado alterações na modulação autonômica da frequência cardíaca em relação às não usuárias durante a fase folicular do ciclo menstrual.

Além disso, tem sido referido que o uso de contraceptivos orais contribui para a diminuição da capacidade aeróbia (Lebrun et al., 2002). No entanto, outros estudos relatam não haver influências desses medicamentos na capacidade aeróbia (Bryner et al., 1996).

Um achado importante relacionado ao controle autonômico da FC durante o exercício físico dinâmico é que a taquicardia está relacionada à maior contribuição simpática que ocorre em potências acima do limiar de anaerobiose (LA). O LA tem sido amplamente utilizado para avaliação da capacidade aeróbia e tem sido considerado como um parâmetro de determinação de implicações clínicas, além de ser importante para a prescrição de treinamento físico (Wasserman et al., 1999).

Assim, considerando o grande questionamento atualmente dado ao uso de contraceptivos orais no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, torna-se imperativo a avaliação das dosagens lipídicas, da modulação autonômica da frequência cardíaca e da capacidade aeróbia no pico do exercício físico e no nível do limiar de anaerobiose.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 – Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares adquiriram maior importância durante o século XX, com o aumento da expectativa de vida da população em geral, sendo a causa mais comum de morte no mundo ocidental tanto em mulheres brancas quanto em negras, ocorrendo em uma proporção de uma para quatro (1:4) mulheres (American Heart Association, 2002).

Entretanto, a incidência de doenças cardiovasculares difere significativamente entre homens e mulheres devido a diferentes fatores de risco, e, entre eles, os hormônios sexuais endógenos que têm suas concentrações reduzidas após a menopausa (Barrett-Connor, 1997).

Após a década de 60, quando o uso de contraceptivos orais teve um grande crescimento, houve uma mudança significativa na incidência de doenças cardiovasculares, principalmente as trombolíticas e isquêmicas (Stadel, 1981). Na atualidade, apesar das propriedades farmacológicas desses medicamentos provocarem menos efeitos colaterais, ainda, sim, o uso prolongado aumenta o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (Wannmacher, 2003).

2.2 – Hormônios Sexuais Femininos

Os hormônios sexuais são substâncias produzidas pelos ovários e pelas glândulas adrenais (ou supra-renais). Estes são sintetizados a partir de alterações na molécula do colesterol, conhecidos também como esteróides. Esses hormônios são responsáveis pela reprodução e pelo desenvolvimento das características sexuais femininas, além de desempenhar um importante papel no crescimento (Pinotti et al., 1994).

Durante a puberdade o sistema nervoso central e a hipófise iniciam a produção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que age primariamente para estimular a glândula pituitária anterior assim como sintetizar e secretar as gonadotrofinas FSH e LH. O hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) são conhecidos por hormônios gonadotrópicos, responsáveis pelo controle do ciclo menstrual e pela produção dos hormônios sexuais femininos: estrogênio e progesterona (Flier e Underhill, 1986).

Os hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) são compostos esteróides, formados principalmente de um lipídio, o colesterol. Estes são responsáveis pelo desenvolvimento sexual da mulher, pelo ciclo menstrual, assim como pelas características que distinguem a mulher do homem. Os níveis destes hormônios flutuam durante todo o ciclo ovariano em intensidades diferentes (Piato, 2002; Glass; Speroff e Kase, 1995).

O conhecimento detalhado da relação e ação destes hormônios é de grande relevância para o estudo do ciclo menstrual do organismo feminino, que é definido como uma série de modificações que ocorrem dentro do organismo da mulher e que, repetidamente, se apresentam a cada 28 a 30 dias. Esse intervalo de tempo varia de uma mulher para outra, caracterizando sempre seu ritmo biológico. Alguns autores dividem o ciclo menstrual em quatro fases: fase folicular, fase ovulatória, fase lútea (pré-menstrual) e fase menstrual. As fases do ciclo menstrual são marcadas por alternâncias dos hormônios FSH e LH liberados pela hipófise e adenohipófise respectivamente, e dos estrogênios e progesterona liberados pelos ovários (Piato, 2002).

Autores como Bush et al. (1987) sugerem que os estrogênios exercem um efeito protetor sobre o sistema cardiovascular graças às concentrações

sélicas de lipídio contidas neste hormônio. Os estrogênios interagem com receptores específicos α (alfa) e β (beta), ambos da família dos hormônios esteróides receptores, situados no citosol da célula alvo. Esses receptores se encontram tanto na célula muscular lisa quanto na endotelial, além de estarem presentes nas células miocárdicas que, ao interagirem com os estrogênios, exercem efeitos como a proteção do leito vascular, o crescimento de células endoteliais após lesão, a vasodilatação devido ao aumento da produção de óxido nítrico, além de impedir a formação de placas ateromatosas (Ruschel e Ceresér, 1998; Mendelsohn e Karas, 1999).

Em mulheres jovens na idade reprodutiva, a terapia hormonal exógena é realizada na forma de contraceptivos hormonais orais, que possuem doses variadas de estrogênio e progesterona (Wannmacher, 2003).

2.3 – Contraceptivos Hormonais Oraís

Os contraceptivos orais são compostos por hormônios sintéticos similares aos naturais da mulher (estrogênio e progesterona), sendo um método indicado para o controle de natalidade, ovários policísticos e regularização do ciclo menstrual. Estes em média, são ingeridos durante 21 dias, seguido de 7 dias sem seu uso (Sherif, 1999).

A ação dos contraceptivos orais ocorre diretamente na corrente sanguínea, bloqueando a liberação das gonadotrofinas hipofisárias, com isso, rebaixando os picos ovulatórios do FSH e LH. Quando o bloqueio é completo, as conseqüências sobre o ovário são drásticas, não ocorrendo o início do desenvolvimento do folículo eleito. No entanto, não ocorrendo o bloqueio

completo, o folículo eleito consegue iniciar o seu desenvolvimento, porém a ovulação não ocorre (Ruschel e Ceresér, 1998; Piato, 2002).

Os contraceptivos orais podem ser combinados (estrógenos + progestógenos) mono, bi ou trifásicos. Os combinados são ditos monofásicos quando as mesmas concentrações de estrógeno e progestógeno estão presentes em todos os comprimidos da cartela. Preparações bi e trifásicas contêm duas ou três variações na concentração dos comprimidos, ao longo dos 21 dias (Wannmacher, 2003).

Garcia, Pincus, Rock (1956) observaram que a ovulação poderia ser bloqueada por ação de preparados estrogênicos administrados por via oral. Esse avanço só foi possível graças à descoberta de estrogênios com potencial de ação elevado, como o etinilestradiol e o mestranol.

O mestranol é menos potente que o etinilestradiol convertendo-se em etinilestradiol por meio de uma desmetilação na posição 3. Inicialmente são metabolizados por hidroxilação aromática na posição 2, com 29% a 64% de uma dose oral, sendo convertida a 2-metoxi-etinilestradiol e ambos são excretados como sulfato e metabólitos glicuronídios. O etinilestradiol tem biodisponibilidade de 40% a 50%, devido ao seu extenso metabolismo na primeira passagem na parede intestinal. Aproximadamente 65% do etinilestradiol sofrem metabolização na primeira passagem, transformando-se em sulfato de etinilestradiol. (Reynolds, 1996).

Estudos como o de Mendelsohn e Karas (1999) relataram que o estrogênio quando administrado transdermicamente exercem menos efeito sobre as concentrações séricas de lipídios em comparação a administração via oral,

tendo em vista que na administração oral a absorção estrogênica é maior e mais rápida ao passar pelo intestino.

Stadel (1981) relatou que, a partir da década de 60, o uso de contraceptivos teve um grande crescimento, chegando em torno de 54 milhões de mulheres norte americanas em 1977. Após esse crescimento, começaram a identificar o aumento dos casos de tromboembolismo em mulheres, logo surgiu a necessidade de estudos epidemiológicos para identificar se tais fatos eram apenas coincidência ou causas do uso dos contraceptivos orais.

É estabelecido que, além de aumentar o risco de doença tromboembólica venosa, os contraceptivos orais aumentam o risco de infarto do miocárdio, derrame trombolítico e derrame hemorrágico. Algumas pesquisas sugerem que contraceptivos orais podem também aumentar o risco de outras formas de doenças cardiovasculares (Royal College Of General Practitioners' Oral Contraception Study, 1981; Stadel, 1981).

Muitos estudos discutem os riscos dos contraceptivos orais quanto ao risco de doenças cardiovasculares, porém ainda existem muitas controvérsias sobre este tema. A maioria dos autores relata que o uso de baixas doses de contraceptivos não aumenta o risco de doenças cardiovasculares, 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., 2006).

A partir da década de 80, começaram a ser desenvolvidos os contraceptivos orais com baixas doses de estrogênio e progesterona, sendo chamados de contraceptivos orais modernos. Estes têm favorecido o não

aparecimento de reações como hipersensibilidade, irritabilidade, cefaléia, náuseas, retenção de líquidos e alteração no peso corporal, além de diminuir o risco de doenças cardiovasculares (Sherif, 1999 ; Schwingl et al., 1999).

Tendo em vista o fato de que os contraceptivos orais figuram entre as causas que podem contribuir para as doenças cardiovasculares, justifica-se a necessidade da identificação precoce dos fatores preditores de risco para doença cardiovascular nesta fase da vida reprodutiva da mulher.

2.4 – Parâmetros Preditores de Risco Cardiovascular Influenciados pelo uso de Contraceptivos Orais

2.4.1 – Lípidos

As mudanças no estilo de vida, observadas a partir da segunda metade do século XX, que incluíram alterações nos hábitos alimentares e a adoção de um estilo de vida sedentário, contribuíram para a epidemia crescente de doenças crônicas tais como a obesidade, o diabetes mellitus e a hipertensão arterial, condições que, por sua vez, freqüentemente cursam com o desenvolvimento de dislipidemias e risco aumentado de doença cardiovascular (Pozzan et al., 2004).

Designam-se dislipidemias as alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionem repercussão nos níveis séricos das lipoproteínas. Os lipídeos são responsáveis por várias funções (produção e armazenamento de energia, absorção de vitaminas, etc.), mas o excesso está relacionado à aterosclerose. Quando a dislipidemia é resultado de ações medicamentosas ou consequência de alguma doença de base é chamada de secundária. Os principais

medicamentos envolvidos nas dislipidemias secundárias são os diuréticos, os beta-bloqueadores, os corticoesteróides, os anabolizantes e os contraceptivos orais (Diretrizes de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2001).

Martins, Gomes e Pasini (1989) relataram que o aumento dos níveis plasmáticos de colesterol decorrentes do uso de contraceptivos orais parece ser relevante na faixa etária entre 30-39 anos, no entanto, em mulheres entre 20-29 anos parece não haver relação entre os níveis lipídicos e esse fator de risco. A literatura tem apontado evidências de que o risco de morte por doenças cardiovasculares aumenta de 4 a 8 vezes nas mulheres que usam contraceptivos orais; por sua vez, o tipo de contraceptivo, a idade das mulheres, o sedentarismo e o hábito de fumar são fatores de risco importantes quando associados (Connel, 1987).

Godsland et al. (1995) observaram em seu estudo o aumento dos níveis plasmáticos de triglicérides e diminuição do HDL colesterol em usuárias de contraceptivos orais combinados. Já Ruschel e Ceresér (1998) e Foulon et al. (2001) atribuem que o uso de contraceptivos orais 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).

A influência dos contraceptivos orais combinados sobre as lipoproteínas irá depender do balanço entre as dosagens de estrogênio e progesterona, pois Sherif (1999) relata que o estrógeno aumenta os níveis séricos de HDL e diminui os de LDL, já a progesterona exerce o efeito inverso.

Diante do exposto, torna-se imperativo conhecer as propriedades farmacológicas dos contraceptivos orais, pois as variações entre as dosagens de estrogênio e progesterona podem influenciar no desenvolvimento de dislipidemias secundárias e, conseqüente aumento do risco de doença arterial coronariana.

2.4.2 – Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca

Os efeitos adversos dos contraceptivos orais no sistema cardiovascular têm sido intensivamente discutidos. As fórmulas de altas dosagens eram fortemente correlacionadas com o aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares, e a diminuição da morbidade cardiovascular pôde ser observada a partir da década de 80 quando foram reduzidas as dosagens de estrogênio e progesterona dos contraceptivos orais (Stade, 1981). Porém, ainda são pequenas as informações referentes aos efeitos dos contraceptivos modernos no balanço autonômico de mulheres saudáveis na idade reprodutiva (Schueller et al., 2006).

O coração é um órgão que recebe influências autonômicas para a manutenção da homeostase, e, nesse sentido, uma de suas principais características consiste na constante modificação da frequência de seus batimentos (Longo, Ferreira e Correia, 1995). Sua principal função é o transporte de oxigênio, nutrientes e remoção dos produtos finais de seu metabolismo, permitindo alto rendimento energético, controle da termo-regulação e o controle neuro-humoral do organismo (Gallo Jr., 1990).

Recentemente têm sido muito utilizado métodos não-invasivos de avaliação da modulação autonômica da frequência cardíaca para verificar a integridade neurocardíaca (Task Force, 1996; Ribeiro et al., 2001).

No coração, a influência autonômica direta ou reflexa pelos eferentes simpáticos e parassimpáticos é exercida sobre todas as propriedades eletrofisiológicas do órgão, representada pelo automatismo, condutibilidade e excitabilidade, bem como sobre a contractilidade do miocárdio. Isto mostra o importante papel que o sistema nervoso autônomo tem na regulação do funcionamento do coração, onde muitos processos fisiopatológicos causam modificações em sua modulação. (Junqueira, 1998).

A partir do registro da atividade elétrica do coração, pode-se obter a frequência dos batimentos cardíacos de cada intervalo R-R do registro do eletrocardiograma (ECG) e as oscilações desses batimentos é o que se denomina variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A análise da variabilidade da frequência cardíaca pode ser usada como um meio não-invasivo para quantificar a integridade do sistema nervoso autônomo (Task Force, 1996).

Pumprla et al. (2002), ressaltaram que análises detalhadas e sofisticadas da flutuação da frequência cardíaca podem ser usadas indiretamente para avaliar o controle autonômico do coração, além de sua diminuição ser um indicativo precoce e sensível de comprometimento cardíaco.

Nas últimas duas décadas, análises da VFC têm sido extensivamente aplicadas para a investigação da fisiologia normal, pois anteriormente à era da VFC, a investigação da fisiologia autonômica requeria o uso de técnicas

invasivas altamente complexas com animais modelos ou testes baseados em reflexos imprecisos em humanos (Malliani et al., 1991).

A VFC tem sido estudada em diversas condições, como: durante o repouso (Sakabe et al., 2004), em estado de vigília ou no sono (Catai et al., 2002); em diferentes posturas corporais (Sato et al., 1995; Saeki et al., 1997; Ribeiro et al., 2001; Acharya et al., 2004; Siebert et al., 2004); durante o exercício físico (Davy et al., 1998; Marães, 1999; Marães et al., 2003); em relação ao índice de massa corpórea (Vallejo et al., 2005); idade (Vallejo et al., 2005; Agelink et al., 2001; Ferreira et al., 2003); terapia de reposição hormonal (Liu, Terry e Yang, 2003; Ferrerira, 2003, Perpétuo, 2005); ciclo menstrual (Leich, Hirning e Allen, 2003; Vallejo et al., 2005); manobras provocatórias (Castro, Nóbrega e Araújo, 1992a; Pumprla et al., 2002; Marães et al., 2004); na pós-menopausa (Ribeiro et al., 2001; Ferreira, 2003; Sakabe et al., 2004) e durante o uso de contraceptivos orais (Schueller et al., 2005), com intuito de avaliar a integridade do SNA e sua influência nas respostas da frequência cardíaca.

Ribeiro (2001) ressalta que o sistema nervoso autônomo é o principal responsável pela variabilidade da frequência cardíaca e seu estudo na condição de repouso permite identificar possíveis alterações referentes ao balanço simpato-vagal sobre o coração. Na condição de repouso na posição supina, tanto o simpático como o parassimpático estão tonicamente ativos, com efeito predominante vagal (Malik e Camm, 1994).

Já outros estudos têm demonstrado que durante mudanças posturais ocorrem ajustes cardiovasculares decorrentes das mudanças hidrostáticas e do deslocamento de sangue das extremidades superiores em direção às inferiores, levando a redução do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica e ativação

dos receptores arteriais e cardiopulmonares (Lindqvist, 1990; Longo, Ferreira e Correia, 1995). Estudos como o de Lida et al. (1999) relatam que na transferência da posição supina em repouso para a posição sentada ocorrem variações da atividade do eferente simpático e do eferente parassimpático sobre o coração, sugerindo que a redução da VFC é decorrente da menor ativação do vago sobre o nódulo sinusal na posição sentada.

A frequência cardíaca exibe um padrão oscilatório em sincronia com o ciclo respiratório, o que denominamos de arritmia sinusal respiratória (ASR), representando uma adequada modulação simpato-vagal (Melo et al., 2005; Santos et al., 2003). Assim, durante a respiração, observa-se o aumento da frequência cardíaca na fase inspiratória por inibição parassimpática, e diminuição da frequência cardíaca na fase expiratória por ativação parassimpática (Lindqvist, 1990). Com isso, a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória é uma importante técnica para avaliar o controle vagal, devido um relacionamento altamente linear entre a atividade eferente vagal e magnitude da ASR durante a respiração espontânea, sendo assim uma manobra de grande valia para verificar a integridade da modulação autonômica do coração (Lamine, 2004).

A ASR consiste em alterações cíclicas da pressão intratorácica que ocorrem durante a ventilação pulmonar, provocando flutuações do retorno venoso, atuando diretamente sobre o nó sinusal ao modificar o grau de estiramento da parede do átrio direito. Em resposta ao represamento de sangue no leito vascular pulmonar, ocorrem variações periódicas no enchimento ventricular esquerdo e da pressão arterial, que barorreflexamente induzem

flutuações da frequência cardíaca durante a respiração (Yasuma e Hayano, 2004).

Existem dois principais índices que podem determinar a magnitude da ASR, a partir de cálculos matemáticos dos iR-R e da frequência cardíaca, tais como: 1) razão expiração/inspiração (E/I): calculado a partir da média dos maiores valores dos iR-R (ms) obtidos durante a expiração, divididos pela média dos menores iR-R obtidos na inspiração; 2) variação da frequência cardíaca (ΔIE): calculada a partir da diferença entre a média dos valores picos da frequência cardíaca durante inspiração e a expiração (Sundkvist, Almer e Lilja, 1979; Smith, 1982; Gautschy et al., 1986; O'Brien, 1986; Santos et al., 2003).

Em 1996 pesquisadores americanos e europeus se reuniram para padronizar algumas normas e valores para a VFC, o que se denominou naquela ocasião de Task Force. O tempo de captação da frequência cardíaca foi um fator importante nesta ocasião, em que se definiu que captações de 5 min ou 256 pontos (batimentos) já seriam suficientes para uma boa análise e de 5 a 15 min para servir como preditor de mortalidade.

Uma das formas de analisar a VFC é por meio de cálculos matemáticos no domínio do tempo (DT). A análise da VFC no DT é denominada assim por expressar os resultados dos índices em unidade de tempo (ms). Esta análise mede cada intervalo R-R normal durante um determinado período de tempo, e, a partir daí, com bases em métodos estatísticos e geométricos, calculam-se os índices, que são: desvio padrão da média aritmética dos iR-R normais (SDNN), a média dos desvios padrão dos iR-R normais obtidos a cada 5 min (SDNN index), o desvio padrão das médias dos iR-R normais a cada 5 min (SDANN), a percentagem dos iR-R adjacentes com diferença maior que 50 ms

(pNN50), a raiz quadrada da somatória do quadrado da diferença dos iR-R, dividido pelo n° de iR-R menos um (RMSSD) e pela raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças dos valores individuais em relação ao valor médio, dividido pelo número de iR-R (RMSM). O índice RMSSD é preferido em relação aos outros, pois é o que fornece melhor propriedade estatística (Task Force, 1996).

A outra forma consiste na análise espectral no domínio da frequência (DF), tendo como parâmetro os componentes de muito baixa frequência (série temporal dos intervalos R-R de muito baixa frequência variando de 0 a 0,04 Hz), de baixa frequência - BF (série temporal dos intervalos R-R de baixa frequência variando de 0,04 a 0,15 Hz), de alta frequência – AF (série temporal dos intervalos R-R de alta frequência variando de 0,15 a 0,40 Hz) (Task Force, 1996).

Akselrod et al. (1981), foram os primeiros a propor a análise do espectro de potência da VFC para avaliar a influência do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular. Os mecanismos fisiológicos envolvidos com a análise espectral são os mesmos das situações subjacentes, na qual o espectro total observado reflete os componentes da atividade simpática e parassimpática, sendo possível diferenciá-las de acordo com os valores das bandas espectrais (Castro, Nóbrega e Araújo, 1992b).

A análise espectral pode ser usada empregando diversos algoritmos matemáticos, entre eles os mais conhecidos são os métodos paramétricos (ARMA, ARMAX, e Yule Walker) e não paramétricos (Transformada Rápida de Fourier - FFT) (Galo, Farbiarz e Alvarez, 1999).

A regulação do controle autonômico em mulheres ocorre de maneira diferente, dependendo da fase do ciclo menstrual. Tanaka et al. (2003) referem que durante a fase folicular ocorre menor interferência dos hormônios femininos durante o restante dos 28 dias do ciclo menstrual, logo é nesta fase que o controle autonômico da frequência cardíaca sofre menos alterações. Porém, Leicht (2003), refere não haver influência do ciclo menstrual no controle autonômico cardíaco.

Estudos prévios, como o de Vallejo (2005), mostraram que é na fase folicular do ciclo menstrual que apresentam menores valores de VFC no domínio do tempo, indicando menor atividade parassimpática. Porém, Saeki et al. (1997) e Sato et al. (1995) relataram que a atividade parassimpática é significativamente maior na fase folicular comparada com as demais fases do ciclo ovariano, indicando que ocorrem flutuações da atividade autonômica durante todo o ciclo menstrual.

Mercurio et al. (2000), relataram em um de seus estudos que os níveis de estrogênio estão relacionados com a atividade parassimpática, enquanto que a atividade simpática está mais relacionada com os níveis de progesterona.

A influência dos contraceptivos orais na modulação autonômica da frequência cardíaca ainda é muito pouco discutida na literatura. Um estudo de Schueller et al. (2006) analisaram a interação de barorreflexos sensitivos e a VFC no domínio do tempo e da frequência nas quais não observaram diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo que fazia uso de contraceptivos orais. Apesar dos contraceptivos orais não terem mostrado influência na modulação autonômica da frequência cardíaca, o grupo que fazia

uso obteve maiores níveis lipídicos comparados com o controle, evidenciando maior risco de doenças cardiovasculares.

2.4.3 – Capacidade Funcional Aeróbia

Testes ergométricos e ergoespirométricos têm sido utilizados para avaliar a função cardiovascular, cardiopulmonar e metabólica. A partir da ergoespirometria, podemos determinar as fases metabólicas durante o exercício progressivo, a partir da relação entre consumo de oxigênio, ventilação pulmonar e produção de dióxido de carbono (Yazbek et al., 1998).

O desenvolvimento tecnológico de sistemas computadorizados utilizados em ergoespirometria tem sido de grande valor na avaliação de indivíduos com graus variados de capacidade funcional. A utilização desse método permite a monitorização e registro em tempo real, da ventilação pulmonar e das trocas respiratórias, figurando-se como metodologia não-invasiva de suma importância na análise mais precisa e adequada das respostas cardiorrespiratórias e metabólicas durante o exercício (Yazbek Jr et al., 2001).

O $\dot{V}O_2$ máximo ou pico reflete a capacidade máxima ou próxima desta de um organismo captar, transportar, liberar e utilizar o oxigênio, principalmente pela musculatura ativa, e este é considerado um padrão para mensurar a capacidade aeróbia durante o exercício (Kawamura, 2001).

O consumo máximo de oxigênio ocorre quando a taxa de aumento do $\dot{V}O_2$ forma um platô, onde incrementos adicionais de carga não mais o modificam, indicando a saturação nos sistemas de transporte do oxigênio momentos antes da exaustão física. No entanto, nem sempre é observado este platô no consumo de oxigênio, principalmente em indivíduos sedentários e

portadores de alguma patologia, uma vez que a interrupção do exercício é decorrente de sintomas como dores nos membros inferiores e/ou no peito e/ou sintomas cardiorrespiratórios. Nestes casos, é obtido no final do exercício o $\dot{V}O_2$ pico do indivíduo, que corresponde a um valor inferior ao $\dot{V}O_2$ máximo previsto e que depende da intolerância ao exercício aplicado e não é representativo de um nível de saturação fisiológica no transporte do oxigênio (Wasserman et al., 1999).

Em mulheres jovens, o $\dot{V}O_2$ pico pode variar com a influência dos hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona). Alguns estudos têm examinado a influência desses hormônios na capacidade aeróbia (Lebrun et al., 1995; Casazza et al., 2002). Bryner et al. (1996) descreveram que o uso a curto prazo de contraceptivos orais não afetam a capacidade aeróbia. Já Notelovitz et al. (1987) referem que o uso de contraceptivos orais de baixas dosagens está associado com a diminuição desta.

Durante testes incrementais com protocolos contínuos, chega-se a um nível do exercício chamado de limiar de anaerobiose (LA) e este pode ser definido como a intensidade do exercício sobre o qual a produção de energia pelo mecanismo aeróbio é suplementada pelo mecanismo anaeróbio (Chacon-Mikahil et al., 1998; Wasserman et al., 1999). Este fenômeno fisiológico é de grande importância, uma vez que vem sendo utilizado na prescrição de atividades físicas no tratamento de cardiopatas e no treinamento físico para indivíduos saudáveis, sendo um importante parâmetro fisiológico para avaliação da capacidade aeróbia no homem, fornecendo informações acerca dos principais sistemas fisiológicos envolvidos na realização do exercício físico.

O limiar de anaerobiose pode ser identificado por vários métodos invasivos e/ou não invasivos. Dentre os não invasivos existe a possibilidade de se medir o LA por métodos ventilatórios, usando-se procedimentos automáticos, o que permitiu grandes avanços no estudo de transporte de O_2 em indivíduos saudáveis, e, principalmente, a caracterização das anormalidades desse transporte em pacientes com doenças cardiorrespiratórias e metabólicas (Wasserman et al., 1999).

A literatura tem documentado que a determinação do LA pela análise do comportamento das variáveis ventilatórias pode ser considerada um método adequado e eficaz, por ser suficientemente sensível e não-invasivo, tanto para a prática clínica como para fins de pesquisa, na qual a determinação do LA pode ser realizada a partir da intensidade do exercício em que a produção de gás carbônico ($\dot{V}CO_2$) começa a se elevar mais rapidamente em relação ao $\dot{V}O_2$, perdendo o paralelismo entre si (Sakabe, 2004).

Outra forma não-invasiva de determinar o LA é a partir de modelos matemáticos e estatísticos que visam representar o comportamento dinâmico das variáveis de interesse para a determinação do processo fisiológico que ocorre no momento do LA (Sakabe, 2004; Pessoti, 2005; Higa, 2006).

Como pode ser observado, os estudos realizados no sentido de compreender as alterações da modulação autonômica da frequência cardíaca e da capacidade aeróbia em mulheres jovens que utilizam contraceptivos orais, permanecem sem elucidação definitiva. Dessa forma, torna-se imprescindível que trabalhos sejam realizados no sentido de trazer contribuições mais conclusivas neste assunto, que é de extrema importância, uma vez que os

contraceptivos orais associados a outros fatores como o sedentarismo e a dislipidemia apresentam-se como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

3 - OBJETIVOS

- Analisar e comparar as dosagens lipídicas, a modulação autonômica da frequência cardíaca e a capacidade aeróbia em mulheres jovens sedentárias usuárias e não usuárias de contraceptivos orais.

4 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – Aspectos Éticos

Respeitando as normas de conduta em pesquisa experimental com seres humanos (Resolução 196/96 do CNS), este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMEP sob protocolo nº 43/06 (Anexo 1). Cada voluntária foi informada e esclarecida a respeito dos objetivos e da metodologia experimental a que seriam submetidas, explicitando o caráter minimamente invasivo dos mesmos, não acarretando riscos a sua integridade física. No caso de aceitação plena, elas assinavam um termo de consentimento informado de participação no estudo (Apêndice 1).

4.2 – Local de Realização do Estudo

Todos os procedimentos de avaliação das voluntárias, assim como os experimentos foram realizados no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia em nível de Mestrado da Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP / FACIS).

4.3 – Voluntárias Estudadas

Foi aplicado o cálculo amostral no programa *GraphPad StatMate 2.0 for Windows*, com *power* de 80%, $\alpha = 5\%$ e o N sugerido foi de 8 voluntárias para cada grupo. No entanto, foram estudadas vinte (20) voluntárias jovens, divididas em dois grupos de dez (10), sendo todas saudáveis, não fumantes, com idade de $23,55 \pm 1,88$ anos, com padrão de vida sedentário e classificação aeróbia fraca, com o $\dot{V}O_2$ de $24,9 \text{ mL.kg.min}^{-1}$, obtido a partir das respostas obtidas do teste

ergoespiométrico de avaliação cardiovascular e funcional, estando de acordo com a *American Heart Association* (1972).

As voluntárias foram divididas em dois grupos: sendo um grupo de jovens que fazia uso de terapia contraceptiva oral (GT) e outro que não fazia uso de terapia contraceptiva oral, grupo controle (GC).

Todas as voluntárias que participaram do estudo foram submetidas à avaliação clínica constando de anamnese completa (hábitos de vida diários, história pregressa e familiar de patologias existentes), eletrocardiograma (ECG) de repouso de 12 derivações, ausculta cardíaca, inspeção física geral, registros da frequência cardíaca e da pressão arterial nas condições de repouso supino e sentado. A avaliação fisioterapêutica constou de exame físico com medidas dos ângulos articulares, de retrações musculares, medidas antropométricas e avaliação postural. Também foram realizados exames bioquímicos como: hemograma completo (método automatizado); glicose e colesterol total pelo método enzimático cloromimétrico automatizado; ácido úrico e triglicérides pelo método enzimático automatizado; creatinina (método cinético automatizado); Urina (tipo I) (método físico químico); Dosagens hormonais de estrogênio e progesterona pelo método quimioluminescência, LH e FSH pelo método enzimaensaio.

Os exames bioquímicos foram realizados no Laboratório Municipal de Piracicaba, por intermédio de uma parceria realizada entre o Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais – FACIS/UNIMEP e a Secretaria Municipal de Saúde de Piracicaba, SP.

4.4 – Critérios de Inclusão

4.4.1 – Grupo Controle

Fizeram parte do grupo controle as voluntárias que atenderam os seguintes requisitos:

- Idade compreendida entre 20 a 30 anos;
- Índice de massa corporal inferior a 25kg/m²;
- Ciclo menstrual regular (28 a 30 dias)
- Ausência de uso de contraceptivos orais nos últimos seis meses;
- Ausência de gravidez confirmada ou suspeita;
- Capacidade aeróbia fraca.

4.4.2 – Grupo Terapia

Fizeram parte do grupo terapia as voluntárias que atenderam os seguintes requisitos:

- Idade compreendida entre 20 a 30 anos;
- Índice de massa corporal inferior a 25 kg/m²;
- Usar contraceptivos orais monofásicos combinados nos últimos seis meses;
- Capacidade aeróbia fraca.

4.5 – Critérios de Exclusão

Para exclusão do estudo foram considerados os seguintes aspectos: alterações patológicas no traçado do ECG de repouso (arritmias, sinais de isquemias miocárdicas), alteração da pressão arterial de repouso, uso de qualquer tipo de medicamento que pudesse interferir no controle autonômico cardíaco, qualquer patologia osteomioarticular que pudesse interferir na realização dos testes, fumantes, alterações no ciclo menstrual e qualquer disfunção ginecológica.

4.6 – Preparação e Controle Ambiental da Sala de Experimentos

Na sala onde foram realizados os experimentos, as condições ambientais foram controladas artificialmente, de forma que a temperatura e umidade relativa do ar variassem de 22 a 24°C e de 40 a 60%, respectivamente (tabela 1, apêndice 2). As medidas de umidade relativa do ar e temperatura foram aferidas por meio de um termo-higrômetro de leitura direta (*INCOTERM*[®], Porto Alegre, RS, Brasil). O controle da temperatura e umidade relativa do ar foram realizados por um aparelho de ar condicionado modelo *YORK*[®] e um umidificador e purificador de ambiente (*WaterClear Plus 2001*). Para verificação da pressão barométrica foi utilizado um barômetro de Torricelli (*INCOTERM*[®], Porto Alegre, RS, Brasil).

Com o objetivo de preparar a sala de experimentos e garantir que as condições ambientais pré-teste fossem ideais, os pesquisadores chegavam cerca de 1 hora e meia antecipadamente ao laboratório. Neste tempo eram realizados os procedimentos de calibração de todos os equipamentos utilizados

nos testes, bem como a organização de todo o material que seria usado no experimento.

Na preparação da voluntária para realização dos testes, foram realizadas a limpeza e abrasão da pele com álcool e algodão e, quando necessária, a tricotomia dos pêlos dos membros superiores e inferiores, para a adequada colocação dos eletrodos de registro do ECG. Foi tomado cuidado especial neste procedimento, de modo a garantir a menor impedância possível da pele aos eletrodos.

Após estes procedimentos as voluntárias permaneciam cerca de 10 min em repouso na posição supina para avaliar se as variáveis cardiovasculares, pressão arterial e frequência cardíaca estavam dentro da faixa de normalidade e adaptadas às condições ambientais.

4.7 – Procedimentos Experimentais e Análise dos Dados

4.7.1 – Captação da Frequência Cardíaca e dos intervalos R-R.

Para a coleta dos dados, as voluntárias foram monitorizadas na derivação DI modificada (Figura 1) com eletrodo negativo no manúbrio esternal (vermelho), o positivo no quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda referente a V5 (amarelo) e o eletrodo neutro no quinto espaço intercostal direito (preto). 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 frequência cardíaca 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) (Figura 2). Durante a coleta, as voluntárias foram orientadas a não falar e a não se movimentar.

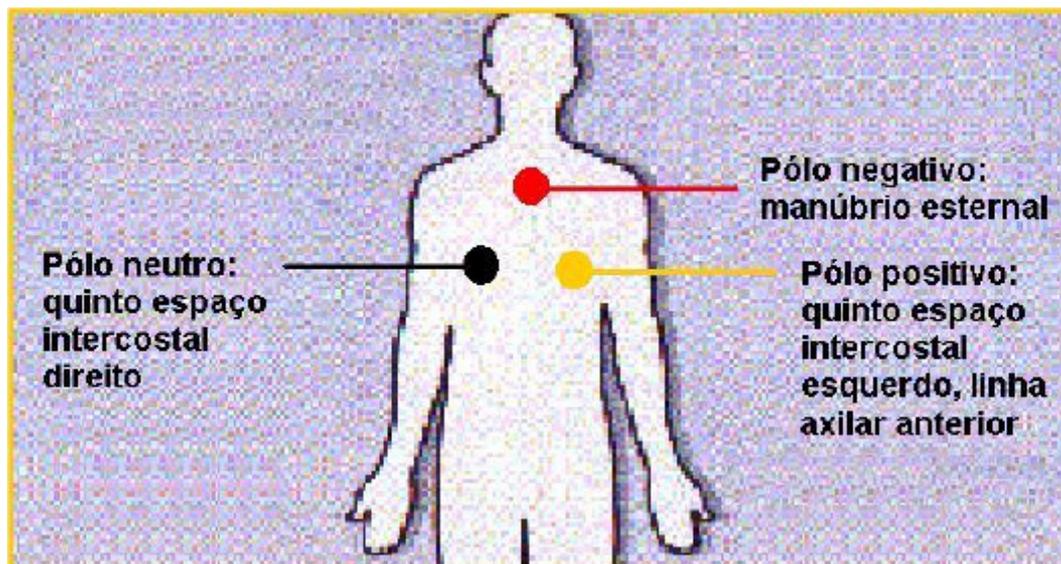


Figura 1: Disposição dos eletrodos: positivo, negativo e neutro na derivação MC5.

Os experimentos foram conduzidos para as voluntárias do GC entre o 5º e o 10º dia do ciclo menstrual, considerando as menores flutuações hormonais (fase folicular). Já para as do GT foram realizados sempre no último dia de medicação (21º dia – fase ativa) e no último dia sem medicação (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.

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

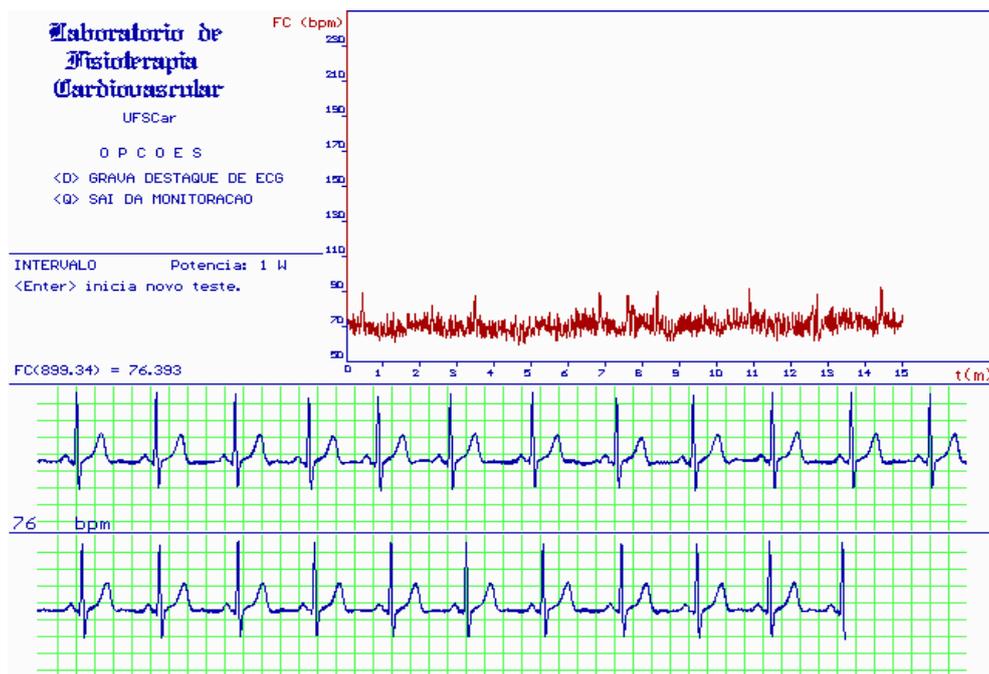


Figura 2: Ilustração da aquisição do sinal do ECG e da frequência cardíaca (bpm) obtidos pelo cálculo dos iR-R (ms), batimento a batimento em tempo real, na condição de repouso.

4.7.2 – Captação da Frequência Cardíaca em Repouso

Este teste teve como objetivo avaliar a variabilidade da resposta da frequência cardíaca para verificar a modulação do controle autonômico sobre a mesma na condição de repouso nas posições supina e sentada.

As voluntárias foram orientadas a permanecerem em repouso por um período de 10 min, evitando conversar com os experimentadores. Em seguida dava-se início à coleta da frequência cardíaca, durante 15 min na posição supina e na posição sentada com apoio das costas e joelhos flexionados em 90° e os pés apoiados no chão, mantendo respiração espontânea (Figura 3).

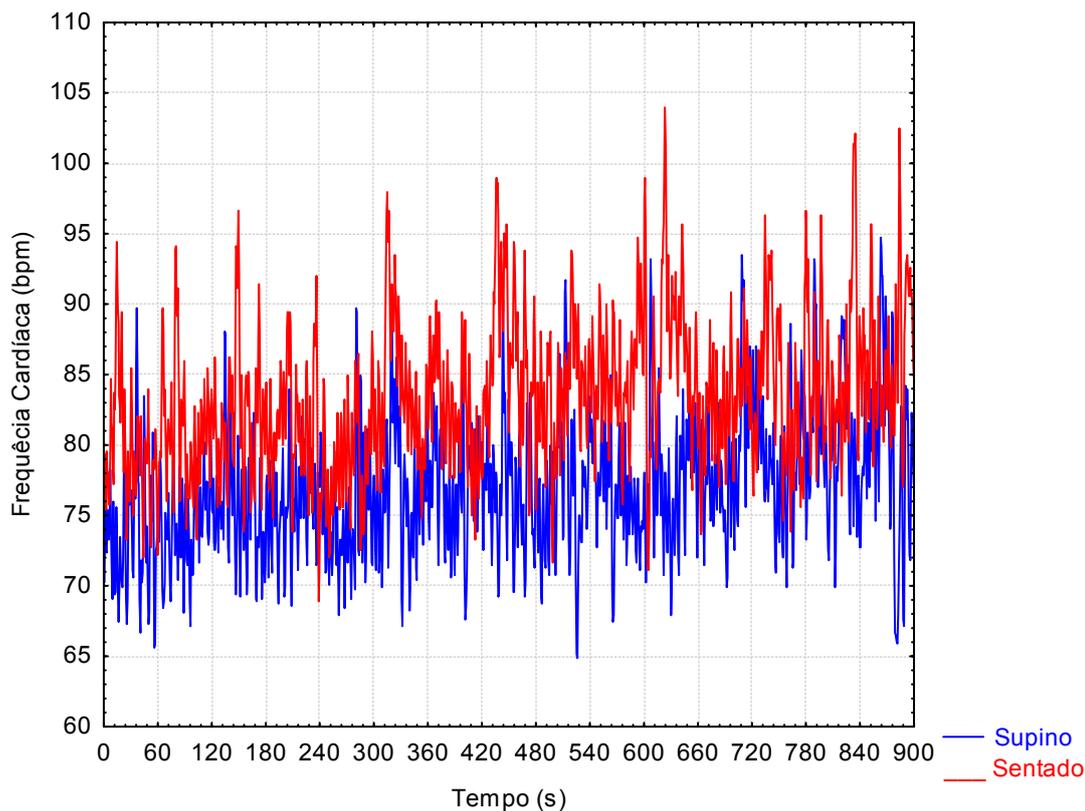


Figura 3: Dados da frequência cardíaca (bpm) nas posições supina e sentada, durante 900 s de captação, de uma voluntária do grupo controle.

4.7.3 – Captação da Frequência Cardíaca Durante Manobra de Acentuação da Arritmia Sinusal Respiratória

Este teste teve como objetivo avaliar a influência da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (MASR) sobre a resposta da frequência cardíaca para verificar a integridade do controle autonômico sobre a mesma. O teste foi realizado na posição supina, sendo captada a frequência cardíaca por: 1 min em repouso, seguido de 4 min de MASR e 1 min de recuperação. Durante a manobra as voluntárias foram orientadas a manterem um ciclo respiratório que tivesse 10 s de duração, ou seja, 5 s de inspiração e 5 s de expiração, mantendo o ritmo respiratório profundo e lento, entre 5 a 6 ciclos por min. As voluntárias controlaram a frequência respiratória usando tanto

feedback visual, por meio de um relógio de ponteiros, como verbal, fornecido pelo experimentador. O *feedback* verbal foi realizado em tempo real, baseado na observação visual da resposta da frequência cardíaca mostrada instantaneamente na tela do microcomputador. Assim era possível verificar se o ciclo respiratório era mantido entre 5 a 6 ciclos por min. Ao final da MASR, na fase de recuperação as voluntárias eram orientadas a respirarem espontaneamente durante 1 min (Figura 4).

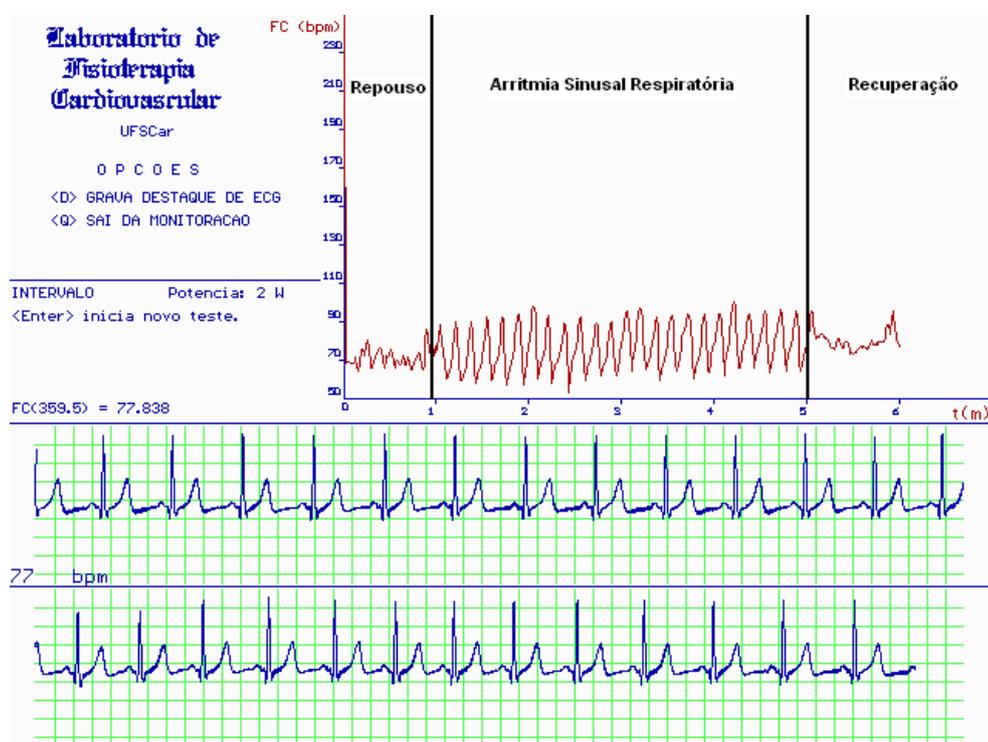


Figura 4: Ilustração da aquisição dos dados da frequência cardíaca, batimento a batimento, em tempo real, obtida a partir dos intervalos R-R do eletrocardiograma durante a MASR de uma das voluntárias estudadas.

4.7.4 – Análise da Variabilidade da Freqüência Cardíaca

- Domínio do Tempo

Inicialmente foi realizada uma inspeção visual da distribuição dos iR-R (ms) obtidos no tempo de coleta na condição supina, sentada e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (MASR), para seleção dos trechos com maior estabilidade no traçado dos iR-R do ECG. Em seguida, os mesmos foram analisados desde que compreendessem, no mínimo, 5 min de registro ou 256 batimentos consecutivos (Task Force, 1996).

Nesse período selecionado foram calculados os índices dos iR-R (ms) no domínio do tempo: RMSSD - raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os iR-R no registro, divididos pelo nº 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; pNN50 - percentagem dos iR-R adjacentes com diferença maior que 50 ms (Antila, 1979).

Os índices da variação da resposta da freqüência cardíaca durante a arritmia sinusal respiratória foram calculados a partir de 10 ciclos respiratórios completos consecutivos, considerando o trecho de maior regularidade da mesma. Estes foram escolhidos devido à relação da resposta vagal ao ciclo respiratório, sendo sensíveis para avaliar a modulação autonômica da freqüência cardíaca. Após a escolha do trecho os seguintes índices foram calculados.

1 – Índice dos iR-R na expiração/inspiração (E/I) da arritmia sinusal respiratória: esse foi calculado a partir da média (X) dos maiores valores obtidos durante a expiração, divididos pela média dos menores valores obtidos durante a inspiração (Sundkvist, Almer e Lilja, 1979; Smith, 1982; Gautschy et al., 1986; O'Brien, 1986; Santos et al., 2003).

$$E/I = \frac{\text{X dos maiores iR-R da E}}{\text{X dos menores iR-R da I}} \quad (\text{equação 1})$$

2 – Variação da frequência cardíaca inspiração-expiração (Δ I-E): essa foi calculada a partir da diferença da média dos maiores valores picos da frequência cardíaca na inspiração, menos a média dos menores valores da frequência cardíaca atingidos na expiração (Sundkvist, Almer e Lilja, 1979; Smith, 1982; O'Brien, 1986; Santos et al., 2003).

$$\Delta I-E = \text{X da FC inspiração} - \text{X FC expiração} \quad (\text{equação 2})$$

- Domínio da Frequência

A análise dos dados no domínio da frequência foi realizada nos dados coletados nas mesmas condições e trechos selecionados para análise no domínio do tempo.

Para análise no domínio da frequência, 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: 0,04-0,15 Hz) e alta frequência (AF: 0,15-0,4 Hz), 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: 0,003-0,04 Hz). Desde que a banda de BF é modulada por ambas 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 simpato-vagal (Task Force, 1996).

A figura 6 ilustra o resultado da análise dos iR-R (ms) da condição de repouso na posição supina de uma voluntária utilizando o espectro de potência do modelo autoregressivo, para uma melhor visualização dos componentes espectrais.

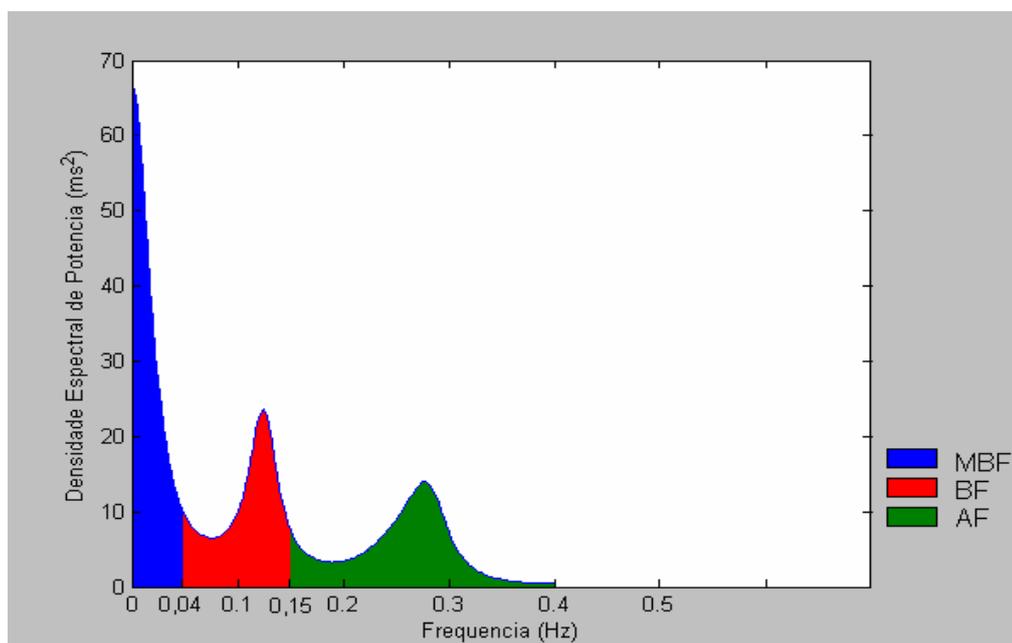


Figura 6: Ilustração dos componentes espectrais obtidos a partir do modelo autoregressivo a série de dados dos intervalos R-R na posição supina em 15 min de coleta do ECG. Em azul: banda de muito baixa frequência (MBF); vermelho: baixa frequência (BF) e verde: alta frequência (AF) de uma voluntária do grupo controle.

4.7.5 – Teste de Exercício Físico Dinâmico Contínuo do Tipo

Rampa (TEFDC-R)

Este teste foi realizado com o objetivo de avaliar a capacidade aeróbia funcional das voluntárias, assim como avaliar as respostas cardiorrespiratórias ao exercício. Anormalidades apresentadas neste teste foram consideradas como critério de exclusão para o estudo.

O TEFDC-R foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais, com todas as condições necessárias para a realização de tal exame e acompanhado por um médico.

Para realização do TEFDC-R foi utilizado um 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 TEFDC-R constituiu de 60s de repouso pré-teste com a voluntária sentada no cicloergômetro, iniciando o exercício com carga livre durante 240s seguido de incremento de potência de 15 Watts (W) por 60 s até a exaustão física (Figura 5).

O incremento de potência durante cada minuto está de acordo com valores estabelecidos pela fórmula descrita por Warsserman et al. (1999), observado na equação 3. Durante o TEFDC-R o ECG e a frequência cardíaca foram captados conforme descrito no item (4.7.1) e a pressão arterial foi aferida pelo método auscultatório de Korotkoff a cada 2 min, utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Wan Med).

$$\text{Incremento de potência (W)} = \frac{[(\text{altura} - \text{idade}) \times N] - [150 + (6 \times \text{peso corporal})]}{100}$$

N = 14 para mulheres e 20 para homens sedentários.
Sendo: altura em cm; idade em anos e peso corporal e kg.

(equação 3)

As variáveis ventilatórias e metabólicas foram captadas durante todo o experimento, respiração a respiração, por meio de um sistema de medidas de gases expirados (CPX/D MedGraphics – Breeze, St. Paul, Minnesota, USA). Essas variáveis foram posteriormente processadas e calculadas em médias móveis a cada 8 ciclos respiratórios para melhor observação da cinética de suas respostas durante o exercício.

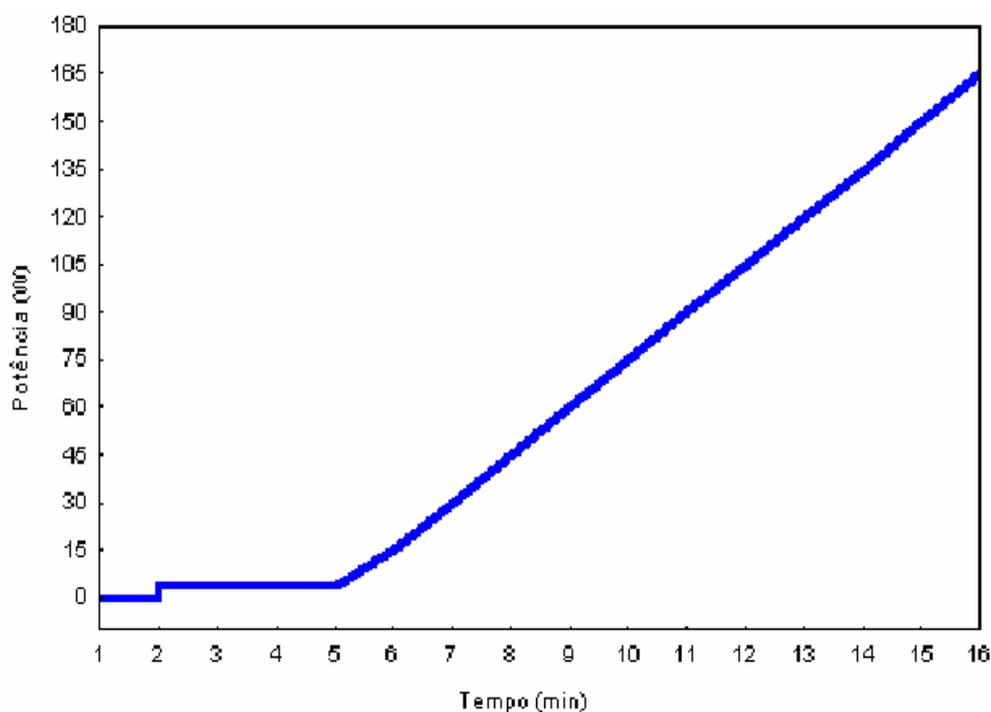


Figura 5: Ilustração esquemática do protocolo do teste de exercício físico dinâmico contínuo tipo rampa, com 1 minuto de repouso, seguido de 4 min de aquecimento com 4W de potência, e com incremento de potência de 15 W/min.

4.7.6 – Análise das Variáveis Ventilatórias e Metabólicas no Pico do Exercício e no Nível do Limiar de Anaerobiose.

O limiar de anaerobiose (LA) foi determinado pela análise visual das respostas das variáveis ventilatórias e metabólicas por três observadores independentes, 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 ($\dot{V}O_2$). A partir das três determinações do LA foi calculada a média entre os valores do tempo (min) determinado pelos pesquisadores, obtendo, assim, um único valor, além da determinação das demais variáveis ventilatórias.

As variáveis obtidas no pico do exercício eram fornecidas pelo próprio equipamento.

4.8 – Análise Estatística

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, sendo rejeitada a hipótese de normalidade de todas as variáveis. Desta forma, foram escolhidos testes estatísticos não-paramétricos para comparação dos dados.

A análise estatística de significância foi realizada a partir de testes não paramétricos: teste de Wilcoxon para amostras pareadas, teste de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis para amostras não pareadas, e o teste de Friedman para medidas repetidas, seguido de técnicas de comparação múltiplas, juntamente com o teste de Dunn, que mostra o ponto de significância dos dados. O teste de correlação usado foi o de Spearman, para determinados pares de variáveis estudadas. O nível de significância estabelecido em todos os testes estatísticos usados foi de 5%.

Para a análise descritiva dos dados, os resultados foram apresentados graficamente em “Box-plot” contendo os valores da mediana, 1º quartil (25%), 3º quartil (75%), valores máximos e mínimos, “outliers” e extremos.

Todos os procedimentos estatísticos foram realizados a partir do aplicativo “Statistica for Windows, Release 6.1. Stat. Soft, Inc. 2000-2003”.

A figura 7 ilustra os dados do índice RMSSD a partir dos valores observados em relação aos esperados (A), assim com a curva de Gauss e o histograma com o número de observações em relação aos limites superiores (B).

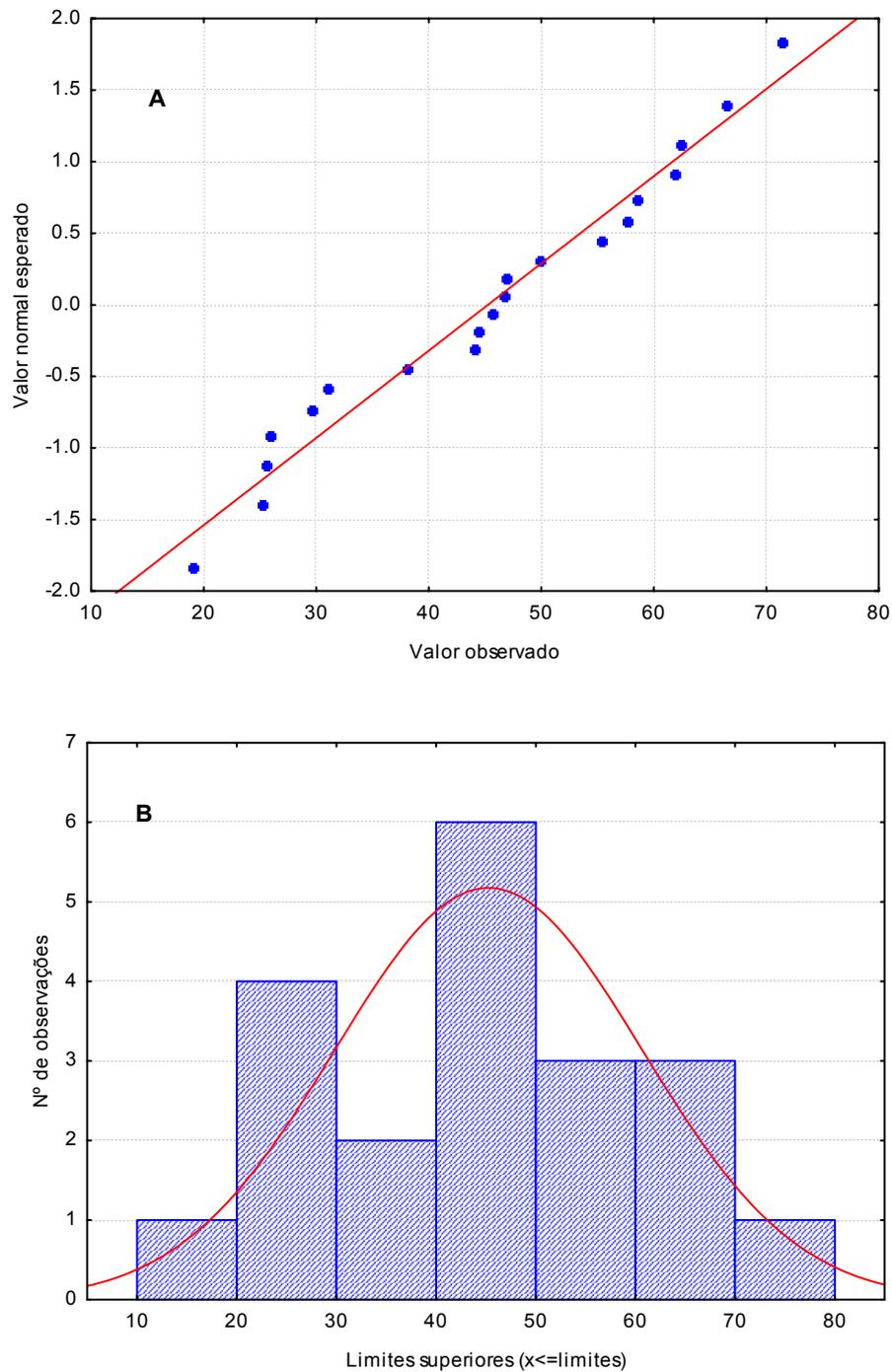


Figura 7: Análise dos valores do índice RMSSD (ms), quanto a distribuição dos dados. Em A estão representados os valores observados em relação aos esperados. Em B está representada a curva de Gauss e o histograma do número de observações.

5 – RESULTADOS

5.1 – Voluntárias Estudadas

Na tabela 2 estão apresentados os valores medianos referentes à idade, massa corporal, estatura, índice de massa corpórea (IMC), calculado pela relação entre massa corporal, em kg, dividido pela estatura, em metro, ao quadrado, pressão arterial sistólica e diastólica de repouso, frequência cardíaca, tempo do ciclo menstrual e tempo de uso dos contraceptivos orais, das 20 voluntárias incluídas neste estudo, sendo 10 do grupo controle (GC) e 10 do grupo terapia (GT) que faziam uso de contraceptivos orais. Verifica-se que os dados dos dois grupos estudados não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$).

Na tabela 3 estão expressas as dosagens e a nomenclatura comercial dos contraceptivos orais utilizados pelo grupo terapia. Todos os contraceptivos orais utilizados pelas voluntárias eram monofásicos combinados, sendo que todos eram compostos de uma dosagem de etinil-estradiol combinada com uma dosagem de um prostagênio, gestodeno ou acetato de ciproterona ou drospirenona.

Tabela 2: Valores da idade, características antropométricas, dados da frequência cardíaca (FC) em bpm, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em mmHg, tempo do ciclo menstrual em dias e tempo de uso dos contraceptivos orais em meses, dos grupos controle (GC) e terapia (GT).

Variáveis	GC N = 10	GT N = 10
Idade (anos)	24	23,5
Massa Corpórea (kg)	56	52,6
Estatura (m)	1,65	1,64
IMC (kg/m²)	22,21	20,8
PAS (mmHg)	110	110
PAD (mmHg)	70	70
FC (bpm)	75	74
Tempo do Ciclo (dias)	29	28
Tempo de uso do contraceptivo (meses)	-----	10

IMC = índice de massa corporal; kg/m² = quilograma por metro quadrado; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial distólica; mmHg = milímetros de mercúrio; bpm = batimentos por minuto; FC = frequência cardíaca; N = número de voluntárias. Nível de significância $\alpha = 5\%$.

Tabela 3: Valores das dosagens de etinil-estradiol (mg), gestodeno (mg), acetato de ciproterona (mg) e drospirenona dos contraceptivos orais monofásicos combinados utilizados pelas voluntárias do grupo terapia.

N	Nome Comercial do Medicamento	Etinil-estradiol (mg)	Gestodeno (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.

No que se refere aos exames bioquímicos de sangue, pode-se observar na tabela 4 que os resultados em valores medianos estão dentro da faixa de normalidade. Porém, verifica-se que os valores de colesterol total e triglicérides das jovens do grupo terapia foram superiores aos das jovens do grupo controle e estatisticamente significativa ($p < 0,05$), estando acima e próximo da faixa limítrofe, respectivamente. Já a glicose, ácido úrico e creatinina apresentaram valores semelhantes e dentro da faixa de normalidade. Os valores referentes ao hemograma completo e a análise da urina tipo 1 apresentaram-se todos normais.

Tabela 4: Valores da glicose (mg/dL), ácido úrico (mg/dL) , creatinina(mg/dL), colesterol total(mg/dL) e triglicérides (mg/dL) dos grupos controle (GC) e terapia (GT).

Exames	GC N = 10	GT N = 10	Valor de Referência
Glicose (mg/dL)	83,00	81,50	70 a 100
Ácido Úrico (mg/dL)	4,00	4,05	1,5 a 6,0
Creatinina (mg/dL)	0,60	0,70	0,6 a 1,4
Colesterol Total (mg/dL)	156,00	219,50 *	Até 200
Triglicérides (mg/dL)	74,00	148,00 *	30 a 150

mg/dL = miligramas por decilitros; * $p < 0,05$ (em relação ao grupo controle); N = número de voluntárias. Nível de significância $\alpha = 5\%$.

As dosagens plasmáticas hormonais de estrogênio, progesterona, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) estão expressos na tabela 5. Apesar do nível plasmático de progesterona do GC estar dentro da faixa de normalidade, este apresentou maior concentração em relação ao GT ($p < 0,05$).

Tabela 5: Valores referentes aos níveis plasmáticos hormonais de estradiol (pg/mL), progesterona (ng/mL), LH (mUI/mL) e FSH (mUI/mL) dos grupos controle (GC) e terapia (GT).

Dosagens Hormonais	GC N = 10	GT N = 10	Valor de Referência
Estradiol (pg/mL)	73,10	25,00	0 a 400
Progesterona (ng/mL)	1,00	0,43 *	0,20 a 24,1
LH (mUI/mL)	3,07	1,00	0,80 a 61,20
FSH (mUI/mL)	3,34	2,89	1,0 a 20,0

pg/mL = picograma por mililitro; ng/mL = nanograma por mililitro; mUI/mL = miliunidades internacionais por mililitro; * = $p < 0,05$ (em relação ao GC); N = número de voluntárias. Nível de significância $\alpha = 5\%$.

5.2 – Análise das variáveis ventilatórias e metabólicas do teste ergoespirométrico de avaliação da capacidade funcional aeróbia no pico e no limiar de anaerbiose do TEFDC-R.

O teste ergoespirométrico foi realizado para avaliar a capacidade funcional aeróbia das voluntárias, assim como as respostas cardiovasculares ventilatórias e metabólicas frente ao exercício físico.

Nas tabelas 6 e 7 estão expressos os valores de potência (Watts), consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em mL.kg.min⁻¹ e L/min, produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) em L/min, razão $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ (RER), ventilação pulmonar (VE) em L/min e frequência cardíaca (FC) em bpm, obtidas durante o TEFDC-R no pico do exercício e no nível do limiar de anaerbiose (LA). Verifica-se que os valores das variáveis foram semelhantes ($p > 0,05$) no pico do exercício e no nível do LA entre os grupos GC e GT.

Tabela 6: Valores da Potência (Watts), $\dot{V}O_2$ (mL.kg.min⁻¹), $\dot{V}O_2$ (L/min), $\dot{V}CO_2$ (L/min), Razão $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ (RER), VE (L/min), FC, PAS e PAD, obtidos no pico do exercício físico durante o TEFDC-R, dos grupos controle (GC) e terapia (GT).

	Potência (Watts)	$\dot{V}O_2$ (mL.kg.min ⁻¹)	$\dot{V}O_2$ (L/min)	$\dot{V}CO_2$ (L/min)	RER	VE (L/min)	FC (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
GC									
Mediana	131	25,8	1,43	1,78	1,22	56,6	179	160	80
Máximo	156	30,4	2,05	2,40	1,34	81,1	193	180	90
Mínimo	108	17,8	1,18	1,48	1,10	42,1	168	150	70
GT									
Mediana	115,5	24,2	1,28	1,51	1,23	62,2	183	160	80
Máximo	167	35,2	1,98	2,37	1,34	92,10	198	180	80
Mínimo	84	18,3	0,84	1,13	1,10	41,7	161	150	80

GC = grupo controle; GT = grupo terapia; DP = desvio padrão; mL.kg.min⁻¹ = mililitro por quilograma por minuto; L/min = litros por minuto; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; mmHg = milímetros de mercúrio; TEFDC-R = teste de esforço físico dinâmico contínuo do tipo rampa. Nível de significância $\alpha = 5\%$.

Tabela 7: Valores da Potência (Watts), $\dot{V}O_2$ (mL.kg.min⁻¹), $\dot{V}O_2$ (L/min), $\dot{V}CO_2$ (L/min), Razão $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ (RER), VE (L/min) e FC (bpm) obtidos no nível do limiar de anaerobiose (LA) durante o TEFDC-R, dos grupos controle (GC) e terapia (GT).

	Potência (Watts)	$\dot{V}O_2$ (mL.kg.min ⁻¹)	$\dot{V}O_2$ (L/min)	$\dot{V}CO_2$ (L/min)	RER	VE (L/min)	FC (bpm)
GC							
Mediana	65,5	12,1	0,72	0,67	0,92	19,85	127
Máximo	97	18	0,95	0,89	0,97	21,9	139
Mínimo	54	8,6	0,48	0,44	0,91	13	104
GT							
Mediana	64,5	12,3	0,70	0,65	0,94	21,90	133
Máximo	86	19	1,04	0,97	0,98	31,7	170
Mínimo	49	8,7	0,41	0,39	0,89	13,2	107

GC = grupo controle; GT = grupo terapia; DP = desvio padrão; mL.kg.min⁻¹ = mililitro por quilograma por minuto; L/min = litros por minuto; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; mmHg = milímetros de mercúrio; TEFDC-R = teste de esforço físico dinâmico contínuo do tipo rampa. Nível de significância $\alpha = 5\%$.

5.2.1 – Correlações entre as variáveis potência, consumo de oxigênio e frequência cardíaca no pico e no limiar de anaerobiose do TEFDC-R.

Na tabela 8 estão expressos os valores das correlações entre as variáveis de potência (Watts), frequência cardíaca (bpm) e consumo de oxigênio (ml.kg.min^{-1}) no pico do exercício físico e no nível do limiar de anaerobiose entre os grupos GC e GT.

Tabela 8: Correlações entre as variáveis potência em Watts (W), frequência cardíaca (FC) em bpm, e consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em mL.kg.min^{-1} , no pico do exercício e no nível do limiar de anaerobiose dos grupos controle (GC) e terapia (GT).

Correlação	GC		GT	
	Pico r =	LA r =	Pico r =	LA r =
Potência (W) x $\dot{V}O_2$ (ml.kg.min^{-1})	0,48*	0,77*	0,82*	0,78*
Potência (W) x FC (bpm)	0,43*	0,38*	0,47*	0,41*
FC (bpm) x $\dot{V}O_2$ (ml.kg.min^{-1})	0,12*	0,62*	0,35*	0,60*

GC = grupo controle; GT = grupo terapia; W = Watts; $\dot{V}O_2$ = consumo de oxigênio; mL.kg.min^{-1} = mililitro por quilograma por minuto; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; * $p < 0,05$. Nível de significância $\alpha = 5\%$.

A correlação entre os valores de potência (W) e consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) no nível LA mostraram-se fortes, com $r = 0,77$ e $0,78$ nos grupos GC e GT respectivamente, enquanto que no pico do exercício essa foi moderada no GC ($r = 0,48$) e forte no GT ($r = 0,82$).

Em relação à correlação da potência (W) com a frequência cardíaca (bpm) foram observadas correlações fracas, tanto no pico ($r=0,43$ e $0,47$), quanto no nível do LA ($r=0,38$ e $0,41$) durante o TEFDC-R nos grupos GC e GT, respectivamente.

Os valores das correlações entre o consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) e a frequência cardíaca foram moderados no nível do LA, atingindo valores de $r= 62$ e 60 nos grupos GC e GT, respectivamente, enquanto que no pico do exercício essa foi fraca em ambos os grupos com $r= 0,12$ e $0,35$ nos grupos GC e GT, respectivamente.

5.3 – Análise da frequência cardíaca e de sua variabilidade.

Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência dos intervalos R-R (ms) para verificar a integridade neurocárdica do coração na modulação autonômica da frequência cardíaca das voluntárias, estão expressos nas tabelas de 9 a 12. Os valores dos índices no domínio do tempo (RMSSD (ms), RMSM (ms), pNN50 (%)), e no domínio da frequência (BF (un), AF (un) e razão BF/AF) da VFC estão apresentados em valores medianos.

Nas comparações dos resultados (tabela 9) entre os grupos controle (GC) com o grupo terapia em sua fase ativa (GT-FA) e inativa (GT-FI), nas posições supina, sentada e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (MASR), verifica-se que as diferenças não foram estatisticamente significantes ($p>0,05$).

Na tabela 10 verifica-se que os resultados das análises da posição supina com a sentada do GC, apenas os índices RMSSD e pNN50 apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p>0,05$). Na comparação da condição

de repouso supina com a MASR, todos os índices mostraram diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$), com exceção do pNN50. Enquanto que comparando a condição de repouso sentada com a MASR, apenas os índices RMSSD, RMSM e pNN50 apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

Tabela 9: Valores dos índices no domínio do tempo (DT) RMSSD (ms), RMSM (ms) e pNN50 (%) e no domínio da frequência (DF) baixa frequência (BFun), alta frequência (AFun) e razão BF/AF nos grupos controle (GC) e terapia em sua fase ativa (GT-FA) e inativa (GT-FI) nas posições supina, sentada e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (MASR).

Tipo de Análise	Condição do teste / Índices	GC	GT-FA	GT-FI	p
Supino					
DT	RMSSD (ms)	43,96	46,14	46,06	0,84
	RMSM (ms)	45,13	53,34	52,21	0,56
	pNN50 (%)	24,59	26,41	29,73	0,96
DF	BF (un)	0,33	0,35	0,37	0,60
	AF (un)	0,67	0,65	0,62	0,60
	BF/AF	0,50	0,53	0,60	0,61
Sentado					
DT	RMSSD (ms)	24,35	30,33	24,35	0,47
	RMSM (ms)	41,22	43,51	40,83	0,72
	pNN50 (%)	4,15	9,13	3,15	0,34
DF	BF (un)	0,68	0,64	0,62	0,85
	AF (un)	0,32	0,36	0,38	0,85
	BF/AF	2,08	1,79	1,64	0,85
MASR					
DT	RMSSD (ms)	68,00	63,82	62,42	0,67
	RMSM (ms)	101,67	95,75	101,60	0,61
	pNN50 (%)	29,48	32,60	33,41	0,96
DF	BF (un)	0,87	0,88	0,86	0,67
	AF (un)	0,13	0,12	0,14	0,67
	BF/AF	6,87	7,63	6,02	0,62

ms= milissegundos; %= percentual; un= unidades normalizadas; DT= Domínio do Tempo; DF= Domínio da Frequência; MASR= manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. Nível de significância estatística $\alpha=5\%$.

Tabela 10: Valores dos índices no domínio do tempo (DT) RMSSD (ms), RMSM (ms) e pNN50 (%) e no domínio da frequência (DF) baixa frequência (BFun), alta frequência (AFun) e razão BF/AF do grupo controle (GC) nas posições supina, sentada e durante a MASR.

Grupo	Tipo de Análise	Índice	Supino	Sentado	MASR
GC	DT	RMSSD (ms)	43,96	24,35 *	68,00●†
		RMSM (ms)	45,13	41,22	101,67 ●†
		pNN50 (%)	24,59	4,15 *	29,48†
	DF	BF (un)	0,33	0,68	0,87 ●
		AF (un)	0,67	0,32	0,13 ●
		BF/AF	0,50	2,08	6,87 ●

ms= milissegundos; %= percentual; un= unidades normalizadas; MASR= manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória; * $p < 0,05$ (em relação a posição supina x sentada); † = $p < 0,05$ (em relação a posição sentada x MASR); ● $p < 0,05$ (em relação a posição supina x MASR). Nível de significância estatística $\alpha = 5\%$.

Observa-se na tabela 11 que os índices RMSSD e pNN50 da posição supina foram maiores e estatisticamente significantes ($p < 0,05$) em relação à sentada do GT-FA. Já na comparação dos resultados da condição de repouso supino com os da MASR todos os índices apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) com exceção do pNN50. Quando comparamos a condição de repouso sentada com a MASR, apenas os índices RMSSD, RMSM e pNN50 apresentaram significância estatística ($p < 0,05$).

Tabela 11: Valores dos índices no domínio do tempo (DT) RMSSD (ms), RMSM (ms) e pNN50 (%) e no domínio da frequência (DF) baixa frequência (BFun), alta frequência (AFun) e razão BF/AF do grupo terapia em sua fase ativa (GT-FA) nas posições supina, sentada e durante a MASR.

Grupo	Tipo de Análise	Índice	Supino	Sentado	MASR
GT-FA	DT	RMSSD (ms)	46,14	30,33 *	63,82 •†
		RMSM (ms)	53,34	43,51	95,75 •†
		pNN50 (%)	26,41	9,13 *	32,60 †
	DF	BF (un)	0,35	0,64	0,88 •
		AF (un)	0,65	0,36	0,12 •
		BF/AF	0,53	1,79	7,63 •

ms = milissegundos; % = percentual; un = unidades normalizadas; * $p < 0,05$ (em relação a posição supina x sentada); † = $p < 0,05$ (em relação a posição sentada x MASR); • $p < 0,05$ (em relação a posição supina x MASR). Nível de significância estatística $\alpha = 5\%$.

A tabela 12 representa os valores medianos dos índices no domínio do tempo e da frequência do GT-FI. Na comparação dos resultados das condições supina, sentada e durante a MASR, observamos que apenas os índices RMSSD e RMSM não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre a posição supina com a sentada. Quando comparamos a posição supina com a MASR verifica-se diferença estatisticamente significativa dos índices RMSM, AF, BF e BF/AF ($p < 0,05$). E ao comparar a posição sentada com a MASR, encontramos diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) apenas nos índices RMSSD, RMSM e pNN50.

Tabela 12: Valores dos índices no domínio do tempo (DT) RMSSD (ms), RMSM (ms) e pNN50 (%) e no domínio da frequência (DF) baixa frequência (BFun), alta frequência (AFun) e razão BF/AF do grupo terapia em sua fase inativa (GT-FI) nas posições supina, sentada e durante a MASR.

Grupo	Tipo de Análise	Índice	Supino	Sentado	MASR
GT-FI	DT	RMSSD (ms)	46,06	24,35	62,42 †
		RMSM (ms)	52,21	40,83	101,60 ●†
		pNN50 (%)	29,73	3,15 *	33,41 †
	DF	BF (un)	0,37	0,62 *	0,86 ●
		AF (un)	0,62	0,38 *	0,14 ●
		BF/AF	0,60	1,64 *	6,02 ●

ms = milissegundos; % = percentual; un = unidades normalizadas; * p<0,05 (em relação a posição supina x sentada); † = p<0,05 (em relação a posição sentada x MASR); ● p<0,05 (em relação a posição supina x MASR). Nível de significância estatística $\alpha=5\%$.

Na figura 8 está representado a razão dos intervalos R-R da expiração/inspiração (E/I), obtida a partir de 10 ciclos respiratórios consecutivos estáveis durante MASR. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) na razão E/I entre os grupos GC, GT-FA e GT-FI.

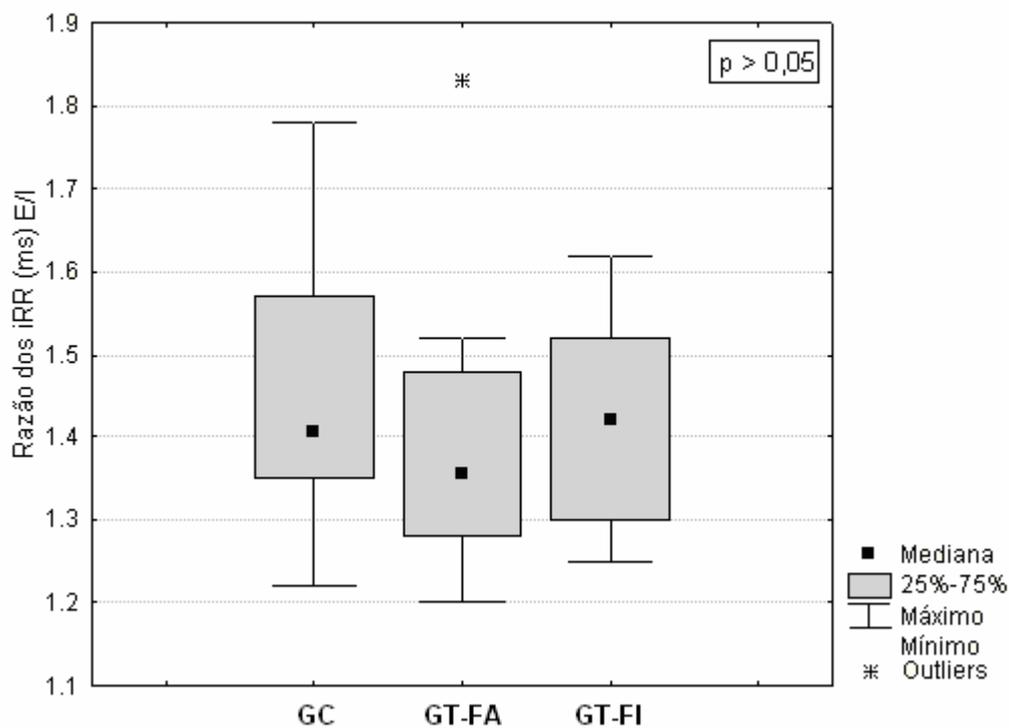


Figura 8: Valores da razão dos intervalos R-R expiração/inspiração (E/I), do grupo controle (GC) e nas fases ativa (GT-FA) e inativa (GT-FI) do grupo terapia. Nível de significância $\alpha=0,05$.

A figura 9 representa as variações da frequência cardíaca (ΔFC), em (bpm) obtidas a partir da diferença da inspiração-expiração de 10 ciclos respiratórios consecutivos estáveis durante MASR. Verifica-se que na comparação das ΔFC entre os grupos GC, GT-FA e GT-FI não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$).

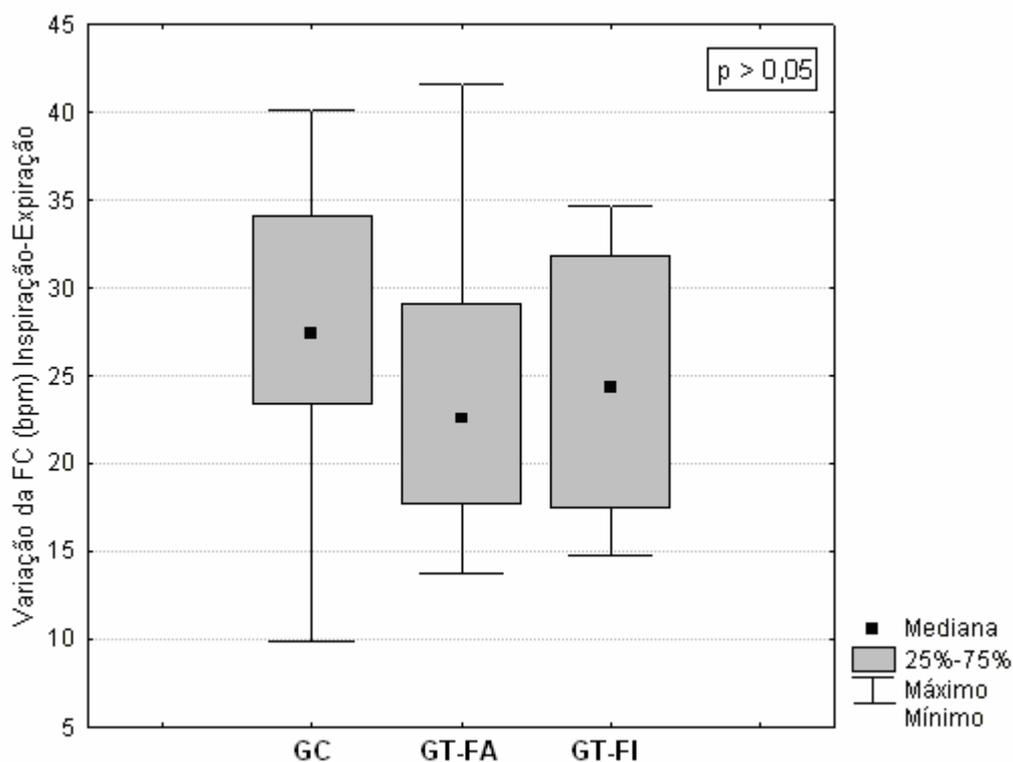


Figura 9: Variação da frequência cardíaca (FC) em bpm, da inspiração-expiração do grupo controle (GC) e do grupo terapia nas fases ativa (GT-FA) e inativa (GT-FI). Nível de significância $\alpha=0,05$.

6 – DISCUSSÃO

6.1 – Voluntárias estudadas

O sistema cardiovascular, assim como os demais sistemas orgânicos, está sujeito a mudanças fisiológicas provocadas por vários estímulos internos e externos, como: idade, sexo, nível de aptidão física, padrão respiratório, temperatura e umidade relativa do ar, características antropométricas, drogas, enfermidades, posição corporal, exercício físico, ciclo menstrual, tabagismo, alcoolismo, protocolos experimentais, tipo de exercício físico se dinâmico, isométrico ou misto, entre outros (Shannon et al., 1987; Gallo Jr. et al., 1990; Silva, 1998; Minson et al., 2000; Agelink et al., 2001; Pumpirla et al., 2002; Ferreira, 2003; Perpétuo, 2005; Vallejo et al., 2005). Dessa forma, buscou-se uma padronização desses fatores, objetivando a homogeneidade dos grupos.

Nesta investigação utilizou-se uma abordagem minimamente invasiva e as voluntárias, ao participarem dos testes, estavam familiarizadas com os equipamentos e com a metodologia utilizada. Os procedimentos só foram realizados desde que as jovens não apresentassem problemas físicos, alterações de natureza emocional e as variações da frequência cardíaca e pressão arterial estivessem dentro da faixa de normalidade em condições de repouso.

As voluntárias estudadas nessa investigação não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$) em relação à idade e características antropométricas. Essas variáveis foram cuidadosamente observadas com intuito de minimizar a influência destas no resultado da pesquisa, assim como garantir o controle de qualidade da mesma.

Os contraceptivos orais combinados monofásicos utilizados pelas voluntárias deste estudo, variaram em três tipos de progestógenos, sendo eles: gestodeno ou acetato de ciproterona ou drospirenona. 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 a “segunda e terceira geração” de contraceptivos orais com eficácia e efeitos colaterais semelhantes entre mulheres jovens (O’Brien, 1999; Schwingl e Shelton, 1997).

No que se refere aos resultados do exame clínico, não foram evidenciadas alterações. A frequência cardíaca de repouso encontrada no presente estudo foi de 75 e 74 bpm nos grupos GC e GT respectivamente. Estes valores estão concordantes aos encontrados por Wilmore e Costill (2002) que referem que a frequência cardíaca média de repouso deve variar entre 60 e 80 bpm. No TEFDC-R a frequência cardíaca mediana obtida no pico do exercício foi de 179 e 183 bpm nos grupos GC e GT respectivamente. No entanto, esses valores são submáximos e inferiores ao máximo previsto para idade (196 bpm). Ressalta-se que as voluntárias interromperam o teste por fadiga muscular mesmo antes de atingir a frequência cardíaca máxima, o que pode ser atribuído ao padrão de vida sedentário das mesmas.

Em relação à pressão arterial de repouso, os valores medianos observados nesse estudo foram de PAS = 110 mmHg e PAD = 70 mmHg nos dois grupos. Apesar das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial referirem que o sedentarismo e o uso de contraceptivos orais estarem entre os fatores de risco para hipertensão arterial, os valores encontrados no presente estudo estão de acordo com a faixa de normalidade referida por esta fonte. As II

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico (2002), referem como critério de interrupção do teste a elevação da PAS até 260 mmHg e da PAD até 120 mmHg. Os valores medianos atingidos no pico do exercício físico, nos dois grupos estudados foram de 160 e 80 mmHg para PAS e PAD respectivamente. O comportamento da resposta da PA frente ao exercício físico foi dentro dos padrões de normalidade.

No que se referem aos resultados dos exames bioquímicos de colesterol total e de triglicérides, as jovens usuárias de terapia contraceptiva apresentaram valores superiores em relação às jovens do grupo controle. Esta ocorrência pode ser atribuída ao fato do colesterol ser o bloco elementar na esteroidogênese (Pinotti et al., 1994). Estes dados estão concordantes com os de Sherif (1999) e Foulon et al. (2001) que atribuem ao uso de contraceptivos orais combinados (estrogênio e progesterona) o aumento dos níveis plasmáticos de colesterol total, podendo também aumentar ou deixar inalterados os níveis de triglicérides. Assim consideramos 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, onde diversos estudos demonstram uma forte relação entre os níveis plasmáticos de colesterol e triglicérides e mortalidade por doença cardiovascular. O risco para o desenvolvimento da aterosclerose aumenta progressivamente em função de níveis mais elevados de colesterol na corrente sanguínea (III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

A limitação do estudo está relacionada ao próprio desenho experimental ser transversal. Desta forma, as características dos níveis lipídicos antes do uso de contraceptivos não foram conhecidos.

Os valores das dosagens hormonais de estradiol, progesterona, FSH e LH encontraram-se muito discrepantes entre as voluntárias desta investigação, pois foram realizados apenas como critério de avaliação não obedecendo a mesma fase do ciclo menstrual para a coleta sanguínea das voluntárias. No entanto, estimam-se valores mínimos e máximos para cada fase do ciclo menstrual e todas as dosagens hormonais encontraram-se dentro da faixa de normalidade (Batzer, 1980; Bergquist, Nilius e Wide, 1983). O progesterona foi o único hormônio a apresentar níveis superiores do GC em relação ao GT e com diferença estatisticamente significativa.

6.2 – Variáveis ventilatórias e metabólicas

A função do sistema cardiovascular e pulmonar é, basicamente, manter o processo de respiração celular e uma maneira de se aferir essa função é por meio da análise do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) e da produção de gás carbônico ($\dot{V}CO_2$), que variam com a intensidade de trabalho realizado. No entanto, a utilização de um teste de esforço no qual se consiga determinar o consumo de oxigênio e a eliminação de gás carbônico diretamente reflete, em última análise, a integridade desses sistemas, bem como suas adaptações durante a realização de um exercício (Wasserman et al., 1999).

Para a interpretação adequada de um teste cardiorrespiratório é necessária uma avaliação criteriosa dos parâmetros ventilatórios envolvidos, que são fornecidos em um período pré-determinado, ou mesmo a cada ciclo

respiratório. Os principais parâmetros envolvidos são: ventilação pulmonar (V_E - BTPS l/min); consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ mL.kg.min⁻¹); produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$ l/min); razão de trocas gasosas (RER); equivalentes ventilatórios para o oxigênio (V_{EO_2} l/min) e dióxido de carbono (V_{ECO_2} l/min); pulso de oxigênio (Pulso de O_2); e relação consumo de oxigênio–carga de trabalho (Barros Neto, Tebexreni e Tambeiro, 2001).

Na prática laboratorial, Godoy, Mantovanini e Santana (2001) referem alguns aspectos e respostas específicas das mulheres frente ao teste de esforço, como: menor desempenho físico, respostas mais atenuadas tanto cardiovasculares como cardiorrespiratória, além de maior valorização dos sintomas relacionados à dor, palpitação e dispnéia durante o teste.

Estudos prévios que avaliaram mulheres antes e após a terapia contraceptiva oral observaram diminuição da capacidade aeróbia durante a terapia (Giacomoni e Falgairette, 2000; Casazza et al., 2002). 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 (potência (W), $\dot{V}O_2$ em mL.kg.min⁻¹ e l/min, $\dot{V}CO_2$ (l/min), RER, V_E (l/min) e frequência cardíaca (bpm)) obtidos no pico do exercício durante o TEFDC-R, não apresentaram diferença estatística ($p>0,05$) entre os grupos GC e GT, sugerindo que os contraceptivos orais não influenciaram na capacidade aeróbia de mulheres jovens sedentárias.

Giacomoni e Falgairette (2000) estudaram mulheres jovens que utilizavam contraceptivos orais monofásicos, e verificaram que durante a fase de ingestão da pílula foi observada menor capacidade aeróbia, prejudicando a performance no pico do exercício. Os estudos de Casazza et al. (2002) e Giacomoni e Falgairette (2000), foram longitudinais, avaliando as mulheres antes e durante a utilização dos contraceptivos orais, enquanto que o nosso foi comparativo entre um grupo que fazia uso de contraceptivos orais e outro que não fazia.

Ainda que os valores medianos de potência e frequência cardíaca não tenham apresentado diferenças significantes, foi observado no GC maior valor de potência atingida para menor frequência cardíaca no pico do exercício, em relação ao GT, sugerindo maior aptidão cardiorrespiratória do GC. Porém não foram encontrados dados na literatura consultada em usuárias de contraceptivos orais concordantes com os deste estudo.

As variáveis ventilatórias e metabólicas encontradas no nível do LA não apresentaram diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos GC e GT. Esses dados estão concordantes com os estudos de Redman et al. (2005) e Redman e Weatherby (2004) que não observaram influências dos contraceptivos orais monofásicos combinados na capacidade aeróbia no nível do LA. Tal ocorrência em nosso estudo pode ser atribuída ao fato das voluntárias apresentarem estilo de vida, idade e características antropométricas semelhantes.

Bonen et al. (1991) identificaram que o uso de contraceptivos orais modificou o metabolismo de lipídios e carboidratos, além de contribuir para o aumento da glicose sanguínea. Esse fato pode estar ligado com o nível de estrogênio contido nos contraceptivos orais, provocando, assim, a diminuição da

capacidade aeróbia. Em nosso estudo não foi observado diminuição da capacidade aeróbia nas voluntárias que utilizavam contraceptivos orais, porém nestas verificou-se um aumento significativo nos níveis de colesterol total e triglicérides, em relação ao GC, potencializando o risco de desenvolver doença cardiovascular.

A correlação entre os valores de potência (W) e consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) no nível do LA mostraram-se fortes, com $r=0,77$ e $0,78$ nos grupos GC e GT respectivamente. Em relação aos valores obtidos no pico do exercício, essa foi moderada no GC ($r=0,48$) e forte no GT ($r=0,82$). A inclinação da relação linear entre a captação pulmonar de oxigênio e a potência aplicada oferece informações úteis acerca da eficiência em suprir, através de vias predominantemente aeróbias, as demanda metabólicas, onde valores reduzidos indicam baixa aptidão cardiorrespiratória e/ou limitação na oferta de oxigênio (Neder e Nery, 2003). Diante das fortes relações encontradas entre essas variáveis, podemos afirmar que os valores de $\dot{V}O_2$ obtidos foram adequados para a taxa de trabalho atingida.

Em relação à correlação da potência (W) com a frequência cardíaca (bpm) foram observadas correlações fracas tanto no pico ($r=0,43$ e $0,47$), quanto no nível do LA ($r=0,38$ e $0,41$) durante o TEFDC-R nos grupos GC e GT, respectivamente. A frequência cardíaca normalmente aumenta abruptamente no início do ciclo sem carga, devido à retirada vagal, então aumenta aproximada e linearmente com a taxa de trabalho imposta até a frequência cardíaca máxima prevista para cada indivíduo e o desvio dessa relação indica incapacidade cronotrópica ou baixa capacidade aeróbia (Wasserman et al., 1999). Fato este

observado em nosso estudo, no qual as voluntárias atingiram valores inferiores ao da frequência cardíaca máxima para idade.

Os valores das correlações entre o consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) e a frequência cardíaca foram significativamente maiores no nível do LA, atingindo valores de $r= 62$ e 60 nos grupos GC e GT, respectivamente. Em relação aos valores obtidos no pico do exercício, essa foi fraca em ambos os grupos com $r= 0,12$ e $0,35$ nos grupos GC e GT, respectivamente. O débito cardíaco e a frequência cardíaca normalmente aumentam linearmente com o $\dot{V}O_2$ durante o exercício com carga crescente (Wasserman et al., 1999). No entanto, no pico do exercício pode ocorrer redução do volume de ejeção sistólico e da taxa de extração periférica de oxigênio por batimento cardíaco, ocorrendo com maior frequência em mulheres e em indivíduos com baixa aptidão cardiorrespiratória (Neder e Nery, 2003).

6.3 – Variabilidade da Frequência Cardíaca

Nas últimas duas décadas tem sido evidenciada a relação existente entre o sistema nervoso autônomo (SNA) e a mortalidade cardiovascular. No entanto, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi considerada como um importante auxiliar diagnóstico para estratificação de risco e detecção de doenças cardiovasculares, assim como um excelente método para investigação da integridade neurocardíaca, sendo descrita como constantes oscilações da frequência cardíaca e dos intervalos R-R (iR-R) (Task Force, 1996).

A constatação de que o coração humano saudável não funciona tal qual um relógio, mas que pela modulação autonômica varia seu ritmo, batimento a batimento, fez com que a variabilidade da frequência cardíaca se tornasse uma

janela aberta para a avaliação do SNA (Cruz Filho e Maia, 1997). Assim, a manutenção da homeostase cardíaca é obtida por uma adequada modulação autonômica entre os eferentes simpáticos e parassimpáticos (Eckberg, 1997).

Os métodos computacionais para análise da VFC dependem inteiramente dos dados originais. Um registro eletrocardiográfico de má qualidade afeta completamente os resultados, impossibilitando a interpretação correta dos índices obtidos. Assim, o experimento deve ser conduzido com o maior rigor científico possível, obedecendo todas as condições necessárias para sua realização.

6.3.1 – Análise no Domínio do Tempo

A influência dos contraceptivos orais combinados na VFC é pouco discutida na literatura. No entanto, recentemente tem-se voltado à atenção para os efeitos do estrogênio e progesterona sobre sistema cardiovascular, assim como na modulação autonômica da frequência cardíaca, mas os mecanismos com que esses hormônios agem ainda são pouco elucidados (Saleh e Connel, 1998; Leich, Hirning e Allen, 2003).

A literatura ainda é muito controversa em relação aos efeitos do estrogênio e progesterona na modulação autonômica da frequência cardíaca. Saeki et al. (1997) relatou que a atividade vagal está aparentemente influenciada pela ação estrogênica, enquanto que a simpática pela ação do progesterona. No entanto, em estudos relacionados à terapia de reposição hormonal com estrogênio e progesterona, este tema ainda gera polêmicas, pois alguns estudos relatam que a terapia não influencia na modulação autonômica da frequência cardíaca (Ferreira, 2003; Perpétuo, 2005), enquanto que outros (Rosano et al.,

1997; Mercurio et al., 2000) relatam que a terapia de reposição hormonal com estrogênio isoladamente diminui a atividade simpática aumentando a VFC.

Em nosso estudo os índices do domínio do tempo (RMSSD, RMSM e pNN50) não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) quando se comparou o grupo controle (GC), com o grupo terapia na fase ativa (GT-FA) e inativa (GT-FI) do medicamento nas mesmas condições. Esses dados são concordantes com o estudo de Schueller et al. (2006), que estudou mulheres jovens, 27 pertencentes a um grupo controle e 31 que faziam uso de contraceptivos orais monofásicos. O autor refere que mulheres pós-menopausadas diferentemente das jovens em idade reprodutiva, apresentam mudança na atividade do SNA e estão mais suscetíveis aos efeitos da terapia de reposição hormonal. Outro fator importante são as propriedades farmacológicas dos contraceptivos orais que apresentam dosagens de estrogênio e progesterona inferiores às dosagens contidas na terapia de reposição hormonal.

Nesta investigação, as análises dos índices temporais da VFC (RMSSD, RMSM e pNN50) mostraram-se superiores na posição supina em relação à sentada nos grupos GC, GT-FA e GT-FI, havendo uma tendência a maior atividade vagal em repouso na posição supina. Estes resultados estão de acordo com os encontrados por (Silva et al., 2001; Sakabe et al., 2004; Marães et al., 2004; Reis et al., 2005) que relataram que a mudança postural, ativa ou passiva, desencadeia importantes modificações nas variáveis cardiovasculares por desvios hidrostáticos e respostas reflexas adaptativas, causadas por deslocamento de sangue das extremidades superiores para inferiores, diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica, ativação dos

mecanorreceptores arteriais e cardiopulmonares e integração de informações periféricas centrais (Lindqvist, 1990).

Na transição do repouso da posição supina para posição sentada ou ereta ocorrem variações da atividade do eferente simpático e do eferente parassimpático sobre o coração, sugerindo que a redução da VFC é decorrente da menor ativação vagal sobre o nó sinusal (Longo, Ferreira e Correia, 1995; Siebert et al., 2004).

Os índices no domínio do tempo (RMSSD, RMSM e pNN50) mostraram-se superiores durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (MASR) nos três grupos em relação às demais condições estudadas. Estes dados são concordantes com os encontrados por Santos et al. (2003) e Melo et al., (2005), que acharam maiores valores dos índices no domínio do tempo durante a MASR, indicando maior VFC e predomínio da atividade vagal durante esta manobra.

6.3.2 – Análise no Domínio da Frequência

Em nosso estudo utilizamos a FFT para o processamento dos dados referente ao domínio da frequência, que é uma ferramenta matemática para manipulação de fenômenos descritos por funções que variam de acordo com outra função, no qual uma onda periódica pode ser representada por uma série infinita de ondas senoidais e cosenoidais determinada pela série de Fourier (Ribeiro, Brum e Ferrario, 1992). Nos registros de curta duração, os componentes espectrais observados são: alta frequência (AF), correspondente à atividade vagal sobre o coração; baixa frequência (BF), que representa a ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração com

predominância simpática, e razão BF/AF refletindo o equilíbrio vago-simpático (Task Force, 1996).

No que se refere à terapia de reposição hormonal, muitos autores têm estudado a ação endógena e exógena dos hormônios ovarianos sobre a VFC a partir da análise espectral (Sato et al., 1995; Rosano et al., 1997) e ainda alterações da VFC durante as fases do ciclo menstrual (Leicht, Hirning e Allen, 2003).

Porém, neste estudo com mulheres jovens, os índices no domínio da frequência (AF, BF e BF/AF) não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) quando se comparou o GC, GT-FA e GT-FI nas mesmas condições estudadas, em repouso na posição supina e sentada e durante a MASR. Estes dados são concordantes com os de Schueller et al. (2006) que relataram que os contraceptivos orais usados eram de baixas dosagens, não alterando a VFC das jovens.

No que se refere à avaliação da VFC em relação à mudança postural, os resultados do índice de AF (un) apresentaram maiores valores na posição supina em relação à sentada, indicando maior predomínio vagal em supino. Estes dados são semelhantes aos encontrados por Malliani et al. (1991) e Saeki et al. (1997) que relatam que na condição de repouso ambos os sistemas estão tonicamente ativos, com predominância dos efeitos da estimulação vagal. Portanto, o estudo da VFC em repouso, nas posições supina e sentada permite identificar possíveis alterações no balanço simpato-vagal (Longo, Ferreira e Correia, 1995; Sakabe et al., 2004).

Os dados referentes ao componente de BF (un) mostraram-se superiores na posição sentada em relação à posição supina. Esta resposta está concordante com os estudos de Pomeranz et al. (1985) e Lida et al. (1999), indicando que em mudanças posturais da condição supina para sentada ou ereta ocorre um predomínio da atividade simpática, sendo representada pelo componente de BF.

No que se refere aos dados da razão BF/AF, em nosso estudo esse índice se apresentou superior na posição sentada em relação à posição supina, estando concordante com o estudo de Acharya et al. (2004) que observou menor VFC e maior predomínio simpático na posição sentada. Durante a mudança postural ocorre um acúmulo de sangue nos membros inferiores e vísceras abdominais, acarretando diminuição do retorno venoso e uma tendência à queda da pressão arterial. Tal modificação induz, através do barorreflexo arterial, ativação simpática e inibição vagal provocando aumento da frequência cardíaca e diminuição de sua variabilidade (Castro, Nóbrega e Araújo, 1992a).

No que se refere análise espectral da VFC, as voluntárias deste estudo apresentaram maiores valores do componente de BF em relação ao de AF, e conseqüentemente maior razão BF/AF durante a MASR em relação as demais condições estudadas. Tendo em vista que a banda de BF reflete a modulação simpato-vagal (Task Force, 1996), os valores observados estão condizentes com os relatados por Lamine et al. (2004) que referem acerca da atividade simpática também modular a arritmia sinusal respiratória. No entanto, Melo et al. (2005) observaram superioridade do componente de AF, indicando maior modulação vagal durante a MASR.

6.3.3 – Arritmia Sinusal Respiratória (ASR)

As oscilações fisiológicas dos iR-R durante a ASR mostram que existe uma estreita relação entre os ciclos cardíacos e o padrão respiratório. Essas oscilações representam uma complexa interação da atividade simpática e parassimpática (Yasuma e Hayano, 2004). Alguns autores relatam que a ASR é um indicador puro da atividade vagal (Grossman, Wilhelm e Spoerle, 2004; Gilad et al., 2004), enquanto que outros mostram que a atuação simpática também modula a ASR (Lamine et al., 2004).

No que se refere ao índice expiração/inspiração dos iR- R (ms), alguns autores referem valores de normalidades acima de 1,10 para indivíduos com idade inferior a 50 anos (Sundkvist, Almer e Lilja, 1979), enquanto que outros autores atribuem que valores acima de 1,23 são normais para a faixa etária entre 16 e 50 anos (Smith, 1982; Gautschy et al., 1986). Os valores medianos do índice expiração/inspiração dos iR- R (ms), obtidos nesta investigação, referentes aos grupos GC, GT-FA e GT-FI foram de 1,40 , 1,35 e 1,42 respectivamente, estando dentro da faixa de normalidade referida pelos autores acima mencionados. Os índices nessa faixa caracterizam que a modulação do sistema nervoso autônomo no coração está íntegra.

Em relação à variação da frequência cardíaca inspiração/expiração os valores medianos encontrados foram de (27,44; 22,55 e 24,43 bpm) nos grupos GC, GT-FA e GT-FI respectivamente. Estes dados são concordantes com o estudo de O'Brien (1986), Taylor (1994) e Neuman e Schmid (1997) que referem os valores acima de 9 bpm considerados como normais e caracterizam um perfeito funcionamento vagal. Ressalte-se que os índices E/I e a ΔIE não apresentaram diferença estatisticamente significante entre os grupos GC, GT-FA

e GT-FI, este fato pode ser atribuído à homogeneidade dos grupos, no que se refere à idade e características antropométricas.

Muitos estudos discutem os riscos dos contraceptivos orais combinados quanto ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, porém, ainda existem confrontos sobre este tema. A dosagem de estrogênio e progesterona contido nos contraceptivos orais é um fator importante, pois, anteriormente à década de 80, esses hormônios apresentavam doses elevadas, causando efeitos colaterais como retenção líquida, náuseas, cefaléia, alteração no peso corporal além de aumentar o risco de doenças tromboembolíticas e isquêmicas (Stadel, 1981; Sherif, 1999). Com a redução das dosagens de estradiol e progesterona nos contraceptivos orais, o risco de doenças tromboembolíticas e isquêmicas só foram encontrados em mulheres com mais de 35 anos quando associados ao hábito de fumar (Sidney et al., 1996; Schwingl et al., 1999).

A relação dos contraceptivos orais combinados (estrogênio e progesterona) com a modulação autonômica da frequência cardíaca ainda gera 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 contraceptivos orais.

Limitações

- 1- O Laboratório Municipal de Piracicaba não realiza os exames bioquímicos de sangue referentes às frações de HDL, LDL, e VLDL colesterol, o que nos impossibilitou de obter informações mais conclusivas referentes ao risco para doenças cardiovasculares.
- 2- Todos os exames bioquímicos de sangue foram realizados em uma única semana, conforme solicitação do laboratório. Este fato excluiu a possibilidade de analisarmos as dosagens hormonais de estrogênio, progesterona, LH e FSH na mesma fase do ciclo menstrual, e assim avaliarmos a influência dos contraceptivos orais nas concentrações séricas desses hormônios.

7 – CONCLUSÃO

Com base nos resultados encontrados nesse estudo, podemos concluir que:

1. O uso de contraceptivos orais monofásicos combinados não influenciou na capacidade aeróbia e na modulação autonômica da frequência cardíaca de mulheres jovens sedentárias. Este fato pode ser atribuído ao tempo de uso e as baixas dosagens da terapia contraceptiva.
2. As alterações evidenciadas nos níveis dos lipídeos das voluntárias, usuárias de contraceptivos orais, pode estar relacionada ao fato do colesterol ser o bloco elementar da molécula dos esteróides. Isto pode representar um fator de risco importante para o desenvolvimento de dislipidemias e consequentemente de doença arterial coronariana.

REFERÊNCIAS

Acharya R, Kannathal N, Hua LM, Mei Yi L. Study of heart rate variability signals at sitting and lying postures. *J Biochem Mol Biol*. 2004: 1-8.

Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit Z, 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*. 2001; 11(2): 99-108.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213(4504): 220-2.

American Heart Association. Exercise testing and training of apparently health individuals: A handbook for physicians. 1972; 5.

American Heart Association Learn and Live. Women and Cardiovascular Diseases – Statistics. 2002.

Antila K. Quantitative characterization of heart rate during exercise. *Scand J Clin Lab Invest*. 1979; 13-58.

Barros Neto TL, Tebexreni AS, Tambeiro VL. Aplicações práticas de ergoespirometria no atleta. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*. 2001; 11(3): 695-705.

Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease: Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys lecture. *Circulation*. 1997; 95: 252-264.

Batzer F. Hormonal evaluation of early pregnancy. *Fertil Steril*. 1980; 34: 1-13.

Bergquist C, Nilus SJ, Wide L. Human gonadotropin therapy: 1. Serum estradiol and progesterone patterns during conceptual cycles. *Fertil Steril*. 1983; 39: 761-5.

Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1999; 318(7176):96-100.

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.

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.

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) : 1102-1109.

Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte 1. *Arq Bras Cardiol*. 1992 a; 59(1): 76-85.

Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte 1. *Arq Bras Cardiol*. 1992 b; 59(2): 151-57.

Catai AM, Chacon-Mikahil MP, Martinelli F, Forti VA, Silva E, Golfetti R, et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res*. 2002; 35(6): 741-52.

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.

Chacon-Mikahil MP, Forti VA, Catai AM, Szrajer JS, Golfetti R, Martins LEB, et al. Cardiorespiratory adaptations induced by aerobic training in middle-aged men: the importance of a decrease in sympathetic stimulation for the contribution of dynamic exercise tachycardia. *Braz J Med Biol Res.* 1998; 31(5): 705-12.

Charney P. Coronary artery disease in young women: the menstrual cycle and other risk factors. *Ann Intern Med.* 2001; 135(11):1002-4.

Connel, BE. Oral contraceptives: the benefits and cardiovascular risks. *Post grad. Med.* 1987; 81: 46-58.

Crescêncio JC. Determinação do limiar de anaerobiose ventilatório no exercício físico dinâmico em indivíduos saudáveis. Comparação entre métodos obtidos por análise visual e modelos matemáticos [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2002.

Cruz Filho FES, Maia IG. Eletrofisiologia clínica e intervencionista das arritmias cardíacas. Rio de Janeiro: Revinter; 1997. 839p.

Davy KP, DeSouza CA, Jones PP, Seals DR. Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. *Clin Sci (Lond).* 1998; 94 (6): 579-84.

Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation.* 1997; 96(9): 3224-32.

Ferreira, VFC. A influência da idade e da reposição hormonal sobre a modulação autonômica do coração e o limiar de anaerobiose [dissertação]. São Carlos: Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo; 2003.

Flier, JS; Underhill, LH. Gonadotropin-releasing hormone: role of pulsation secretion in the regulation of reproduction. *N Engl J Med.* 1986; 305 (23): 1459.

Foulon T, Payen N, Laport 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): 11-16.

Garcia CR, Pincus J, Rock J. Effects of certain 19-nor steroids on the normal human menstrual cycle. *Science.* 1956; 124 (3227): 891-3.

Gallo Jr, Maciel BC, Marin Neto JA, Martins LEB. Ajustes cardiovasculares ao exercício físico. Efeitos do treinamento aeróbio. *Medicina, Ribeirão Preto.* 1990; 23(2): 101-106.

Gallo JA, Farbiarz J, Álvarez DL. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Iatreia.* 1999; 12(2): 61-71.

Gautschy B, Weidmann P, Gnadinger MP. Autonomic function tests as related to age and gender in normal man. *Klin Wochenschr.* 1986; 64(11):499-505.

Giacomoni M, Falgairette 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.

Glass RH; Speroff L; Kase NG. *Clin Gynecol Endocr Infert.* Oregon: Williams e Wilkins; 1999.

Godoy M, Mantovanini JA, Santana RFT. Teste de esforço na mulher. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2001; 11(3): 621-632.

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: 143-149.

Gonçalves, HMSLM. Caracterização da variabilidade de frequência cardíaca através de métodos lineares e não-lineares [dissertação]. Portugal: Faculdade de Ciência da Universidade do Porto; 2004.

Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287(2):H728-34.

Gilad O, Swenne CA, Davrath LR, Akselrod S. Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288(2):H504-10.

Higa M. Determinação do limiar de anaerobiose pela análise visual gráfica e pelo modelo matemático de regressão linear bi-segmentado de Hinkley em mulheres saudáveis [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2006.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280(7):605-13.

II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (supl II): 1-18.

III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 77(suplemento III): 1-48.

Iida R, Hirayanagi K, Iwasaki K, Oqawa S, Suzuki H, Yajima K, et al. Non-invasive assessment of human baroreflex during different body positions. *J Auton Nerv Syst.* 1999; 75 (2-3):164-170.

IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Soc Bras Hipert.* 2002; 5(4): 123-165.

Junqueira LJ, Disfunção autonômica cardíaca. In: Porto CC, editor. *Doenças do Coração - Tratamento e Reabilitação* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. p. 306-311.

Kawamura T. Avaliação da capacidade física e teste ergométrico. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2001; 11(3): 659-672.

Lamine SB, Calabrese P, Perrault H, Dinh TP, Eberhard A, Benchetrit G. Individual differences in respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H2305–H2313.

Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol.* 2003; 88(3), 441-6.

Liu CC, Terry BJ, Yang CCH. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J of Physiol – Heart and Circ Physiol.* 2003; 258: 2188-2193.

Lindqvist A. Noninvasive Methods to Study Autonomic Nervous Control of Circulation. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1990; 588: 1-107.

Longo A, Ferreira D, Correia MJ. Variabilidade da frequência cardíaca. *Rev Port. Cardiol.* 1995; 14 (3): 242 – 262.

Malik M, Camm AJ. Heart rate variability and clinical cardiology. *Br Heart J.* 1994; 71(1): 3-6.

Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* Aug. 1991; 84(2): 482-92.

Marães VRFS. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca durante o exercício físico dinâmico em voluntários sadios [dissertação]. Campinas: UNICAMP; 1999.

Marães VRFS, Teixeira LCA, Catai AM, Milan LA, Rojas FAR, Oliveira L, et al. Determinação do limiar de anaerobiose a partir de métodos de análise da frequência cardíaca e de sua variabilidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2003; 13(4) (Supl A): 1-16.

Marães VRFS, Santos MDB, Catai AM, Moraes FR, Oliveira L, Gallo Jr, et al, Modulação do Sistema Nervoso Autônomo na Resposta da Frequência Cardíaca em Repouso e à Manobra de Valsava com Incremento da Idade. *Rev Bras Fisiot.* 2004; 8(2): 97-103.

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.

Melo RC, Santos MD, Silva E, Quiterio RJ, Moreno MA, Reis MS, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38: 1331-1338.

Mendelsohn ME; Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Eng J Med.* 1999; 340(23): 1801-1811.

Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, Zoncu S, Mascia M, Melis GB, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol.* 2000; 85(6): 787-9.

Minson CT, Halliwill JR, Young TM, Joyner MJ. Sympathetic Activity and Baroreflex Sensitivity in young women taking oral contraceptives. *Circulation.* 2000; 102(13):1473-76.

Neder JA, Nery LE. *Fisiologia clínica do exercício. Teoria e prática.* São Paulo: Artes Médicas; 2002.

Neuman C, Schmid H. Standardization of a computerized method for calculation autonomic function tests responses in the health subjects and patients with diabetes mellitus. *Br J Med Res.* 1997; 30: 197-205.

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.

O'Brien IAD, O'Hare P, Corral RJM. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Be Heart J.* 1986; 55: 348-54.

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.

Piato S. *Tratado de Ginecologia.* 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas: 2002.

Pinotti JA, Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW. *Fisiologia Menstrual.* São Paulo: Atheneu; 1994.

Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Inter J Cardiol.* 2002; 84(1): 1-14.

Perpétuo, NM. Avaliação da modulação autonômica da frequência cardíaca e da capacidade aeróbia relacionada ao gênero, a depressão estrogênica e a terapia hormonal em humanos. [Dissertação]. Piracicaba: UNIMEP, 2003.

Pessotti ER. Determinação do limiar de anaerobiose a partir da resposta da frequência cardíaca, da atividade mioelétrica, do consumo de oxigênio ao exercício físico dinâmico de homens de meia idade sedentários e de hipertensos. [Dissertação]. Piracicaba: UNIMEP. 2005.

Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985; 248(1 Pt 2): H151-3.

Pozzan R, Pozzan R, Magalhães MEC, Brandão AA, Brandão AP. Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. *Revista da SOCERJ.* 2004; 17(2): 97-104.

Redman LM, Weatherby RP. Measuring performance during the menstrual cycle: a model using oral contraceptives. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(1): 130-6.

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.

Reis MS, Moreno MA, Sakabe DI, Catai AM, Silva E. Análise da modulação autonômica da frequência cardíaca em homens sedentários jovens e de meia-idade. *Rev Fisiot Movim,* 2005; 18(2):11-18.

Reynolds EFM. The extra pharmacopoeia. 31. ed. London: Pharmaceutical Press; 1996.

Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation*. 2003; 108(14):1688-93.

Ribeiro MP, Brum JM, Ferrario CM. Análise espectral da frequência cardíaca. Conceitos básicos e aplicações clínicas. *Arq Bras Cardiol*. 1992; 59(2): 141-49.

Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescêncio JC, Marães VRFS, Papa V, Catai AM, et al. Heart rate variability under resting conditions in a postmenopausal and young women. *Bras J Med Biol Res*. 2001; 34 (7): 871-877.

Rosano GM, Patrizi R, Leonardo F, Ponikowski P, Collins P, Sarrel PM, et al. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 1997; 80(6): 815-7.

Royal College Of General Practitioners' Oral Contraception Study. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. *Lancet*. 1 (8219):541-6, 1981.

Ruschel SB; Ceresér KMM. Anticoncepcionais orais. *RBM-GO*. 1998; IX (4): 164-175

Saeki Y, Atogani F, Takahashi K, Yoshizawa T. Reflex control of autonomic function induced by posture change during the menstrual cycle. *J Auton Nerv Syst*. 1997; 66(1-2): 69-74.

Sato N, Miyake S, Akatsu J, Kumashiro M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Am Psychosom Med*. 1995; 57(4): 331-5.

Sakabe DI, Catai AM, Neves VFC, Oliveira L, Silva de Sá MF, Azevedo GD et al. Análise da modulação autonômica do coração durante condições de repouso em homens de meia idade e mulheres pós-menopausa. *Rev Bras Fisioter.* 2004; 8(1): 89 – 95.

Sakabe DI. Correlação entre os pontos de mudança da variabilidade da frequência cardíaca, dos sinais eletromiográficos e das variáveis ventilatórias para a identificação do limiar de anaerobiose durante exercício físico dinâmico. [dissertação]. São Paulo: UFSCar; 2004.

Saleh TM, Connell BJ. Role of 17beta-estradiol in the modulation of baroreflex sensitivity in male rats. *Am J Physiol.* 1998; 275(3 Pt 2): R770-8.

Santos MDB, Moraes FR, Marães VRFS, Sakabe DI, Takahashi ACM, Oliveira L, et al. Estudo da arritmia sinusal respiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de homens jovens e de meia idade. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo.* 2003; 13 (3) (supl. A): 15-23.

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.

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.

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.

Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP Jr, Klatsky AL, Ziel HK, Wolf S. Myocardial Infarction in users of low-dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 1996; 88 (6): 939-44.

Shannon DC, Carley DW; Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am. J. Physiol.* 1987; 253 (4 Pt 2): H874-7.

Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180 (6 Pt 2): S343-8.

Siebert J, Drabik P, Lango R, Szyndler K. Stroke volume variability and heart rate power spectrum in relation to posture changes in healthy subjects. *Med Sci Monit.* 2004; 10(2): MT31-7.

Silva C. Análise da modulação autonômica do coração em repouso e da atividade eletromiográfica relacionada à variabilidade da frequência cardíaca durante exercício dinâmico em cicloergômetro [Dissertação]. São Paulo: USFCar; 2002.

Silva E. Influência do exercício isométrico nas respostas da frequência cardíaca e eletromiográficas no homem [Tese] Campinas: UNICAMP; 1998.

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. *Annals of the World Congress on Medical Phys. and Biom. Engineering,* 1994; 1: 419.

Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 285(6355):1599-601.

Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prevent Med* 1991; 20: 47-63.

Stadel, BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease (First of two parts). *N Engl J Med*. 1981; 305 (11):612-8.

Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease (Second of two parts). *N Engl J Med*. 1981; 305 (12):672-7.

Sundkvist G, Almer L, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J*. 1979; 1(6168): 924-5.

Tanaka M, Sato M, Umehara S, Nishikawa T. Influence of menstrual cycle on baroreflex control of heart rate: comparison with male volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285(5): 1091-1097.

Taylor A. Autonomic control of cardiovascular function: clinical evaluation in health and disease. *J Clin Pharmacol*. 1994; 34; 363-74.

Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 17(3):354-81.

The Writing Group For The Pepi Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995; 273(3):199-208.

Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol*. 1998; 274(2 Pt 2): 424-9.

Vallejo M, Marquez MF, Borja-Aburto VH, Cardenas M, Hermosillo AG. Age, body mass index, and menstrual cycle influence young women's heart rate variability: A multivariable analysis. *Clin Auton Res*. 2005; 15(4): 292-98.

Wannmacher L. Anticoncepcionais Orais: o que há de novo. Uso racional de medicamentos. 2003; 1(1): 1-5.

Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Williams & Wilkins: 3a ed, 1999.

Wilmore JC, Costill DL. Fisiologia do esporte e do exercício. São Paulo: Manole: 2ª ed, 2002.

Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?. *Chest*. 2004; 125(2): 683-90.

Yazbek Jr P, Tuda CR, Sabbag LMS, Zarzana AL, Battistella LR. Ergoespirometria: tipos de equipamentos, aspectos metodológicos e variáveis úteis. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2001; 11(3): 682-694.

Yazbek Jr P, Carvalho RT, Sabbag LMS, Battistella LR. Ergoespirometria. Metodologia e interpretação. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71(5): 719-724.

APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Formal

Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Mestrado em Fisioterapia



CONSENTIMENTO FORMAL DOS VOLUNTÁRIOS QUE PARTICIPARÃO DO PROJETO DE PESQUISA: “Influência do uso de contraceptivos orais nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres jovens sedentárias”.

ORIENTADORA DO PROJETO: PROF^a. DR^a. ESTER DA SILVA
ALUNOS DO MESTRADO: MARCIO CLEMENTINO DE SOUZA SANTOS

ALUNA DE APOIO TÉCNICO A PESQUISA CNPq: ROBERTA SILVA ZUTTIN
LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais da Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP.

Eu, _____
_____, nascida em ____/____/____, portadora do RG nº _____,
residente à _____

nº _____, bairro _____, CEP _____,
Cidade _____, fone (_____) _____
_____, voluntariamente concordo em participar do projeto de pesquisa acima mencionado.

É de meu conhecimento que este projeto será desenvolvido em caráter de pesquisa científica e objetiva verificar a influência da atividade física e do uso de contraceptivos orais na modulação autonômica de mulheres jovens.

Estou ciente, de que, antes da minha participação nas avaliações específicas, serei submetida a uma avaliação clínica e diagnóstica, que constará de uma anamnese, exames físicos e laboratoriais, eletrocardiograma em repouso e teste ergométrico. Estes testes objetivam a identificação ou não de qualquer manifestação clínica ou eventual patologia que contra-indique a minha participação nas avaliações subseqüentes.

Estou ciente que durante a realização do teste de esforço físico máximo (Teste Ergométrico), estarei sujeito aos riscos ligados à execução deste, como cansaço, falta de ar, dor no peito, sendo mínima as chances de ocorrerem complicações de difícil controle clínico, segundo o Consenso Nacional de

Ergometria (Arq Bras Cardiol, 1995). Porém, esses riscos serão minimizados, a medida que este teste será realizado na presença de um médico e de uma equipe com experiência em intercorrências clínicas cardiovasculares durante atividades de esforço.

Após a avaliação clínica, serei submetida a uma série de testes funcionais não invasivos (sem a utilização de drogas medicamentosas ou de procedimentos invasivos) no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais da UNIMEP, que constam das seguintes etapas: 1ª Etapa - Condição de repouso, nas posições supina, sentada e em manobra para acentuar a arritmia sinusal respiratória (MASR), com registro da frequência cardíaca batimento a batimento, em tempo real, visando a avaliação autonômica; 2ª Etapa - Teste ergoespirométrico de exercício físico dinâmico contínuo (tipo rampa), para avaliar a capacidade funcional máxima aeróbia e o limiar de anaerobiose a partir de medidas ventilatórias, metabólicas e pela resposta da frequência cardíaca.

Estou ciente ainda, de que, as informações obtidas durante as avaliações serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas, sem a minha devida autorização. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser usadas para fins de pesquisa científica, desde que a minha privacidade seja sempre resguardada.

Estes exames não oferecem riscos ou complicações para a saúde, sendo os riscos nestes casos menores que o mínimo especificado na Resolução 196/96 do CNS e os desconfortos que poderão ocorrer com os testes de esforço no cicloergômetro (bicicleta ergométrica) são cansaço muscular, falta de ar à medida que aumenta a intensidade de esforço como acontece quando se faz exercícios mais intensos como corrida, jogar futebol, ciclismo, etc.

Li e entendi as informações precedentes, bem como, eu e os responsáveis pelo projeto já discutimos todos os riscos e benefícios decorrentes deste, sendo que as dúvidas futuras que possam surgir, poderão ser prontamente esclarecidas, bem como o acompanhamento dos resultados obtidos durante a coleta de dados.

Piracicaba, de de 200 .

VOLUNTÁRIA	

CPF: _____	
RG: _____	
Fone: () _____	

PESQUISADOR RESPONSÁVEL	

CPF: _____	
RG: _____	
Fone: () _____	

APÊNDICE 2 – Tabela 1 (condições ambientais durante os experimentos)

Tabela 1: Condições ambientais durante os testes de exercício físico dinâmico contínuo do tipo rampa e durante as coletas da frequência cardíaca (FC).

Voluntária	TEFDC-R		1ª coleta da FC		2ª coleta da FC	
	Umidade Relativa do ar (%)	Temperatura (°C)	Umidade Relativa do ar (%)	Temperatura (°C)	Umidade Relativa do ar (%)	Temperatura (°C)
GC						
ACSR	59	23,0	54	22,7	X	X
CAB	47	22,1	41	23,4	X	X
JFB	48	23,0	45	22,0	X	X
JB	59	23,1	52	21,9	X	X
MBB	58	23,0	49	23,8	X	X
MCZ	59	23,1	58	22,1	X	X
RSZ	55	22,0	53	24,0	X	X
SYMT	59	22,8	43	23,2	X	X
SCL	57	22,5	48	22,8	X	X
VJB	59	23,4	55	22,3	X	X
GT						
			GT-FA		GT-FI	
AFNA	53	22,0	51	21,8	42	22,3
APFF	43	22,5	49	23,5	49	22,7
CBT	58	23,1	46	22,4	53	23,7
DI	60	22,0	40	22,9	58	23,8
LMG	47	21,0	56	22,5	49	21,9
LLS	60	23,3	50	23,7	56	23,0
MV	45	24,0	41	22,1	51	22,5
PBB	54	22,0	45	23,9	44	23,1
PGJ	55	23,4	54	22,0	43	23,9
VCK	60	23,9	53	24,0	59	22,1
Média	54,75	22,76	49,15	22,84	50,34	22,9
DP	5,63	0,74	5,37	0,81	6,15	1,72
Mediana	57,5	23,0	49,5	22,75	50,0	22,85

% = porcentagem; °C = graus Celsius; GC = grupo controle; GT= grupo terapia; GT-FA = grupo terapia na fase ativa; GT-FI = grupo terapia na fase inativa; DP = desvio padrão.

