MARCELO GIL NISENBAUM

Avaliação do tônus autonômico em mulheres jovens normotensas
em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo
drospirenona

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Prof. Dr. Nilson Roberto de
Melo

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nisenbaum, Marcelo Gil

Avaliação do tônus autonômico em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona / Marcelo Gil Nisenbaum. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Nilson Roberto de Melo.

Descritores: 1.Anticoncepcionais orais 2.Risco 3.Doenças cardiovasculares 4.Sistema nervoso autônomo 5.Variabilidade da frequência cardíaca 6.Pressão arterial

USP/FM/DBD-405/14

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.

George Bernard Shaw

Dedicatória

À minha família, a quem dedico não só esta tese, mas todos os momentos de minha vida.

Agradecimentos

À minha **família**, razão de minha força e motivação.

À minha esposa, **Luciana**, parceira, compreensiva nos momentos de minha ausência, incentivadora e, acima de tudo, companheira sempre.

A meus filhos, **Isabela** e **Rafael**, fontes inesgotáveis de alegrias.

À minha mãe, **Rosa**, sempre presente, carinhosa, amiga e companheira.

A meu pai, **José**, exemplo e motivo de inspiração não só profissional, como pessoal.

A meus irmãos, **Renato** e **Flavia**, e suas famílias, parceiros de toda a vida.

Ao Professor Doutor **Nilson Roberto de Melo**, orientador e incentivador, que acreditou e apostou em meu potencial desde o dia em que nos conhecemos.

À Professora Doutora **Fernanda Marciano Consolim-Colombo**, alicerce importante para que este trabalho pudesse ser realizado.

Ao Professor Doutor **Edmund Chada Baracat**, pela oportunidade e incentivo constante.

À Doutora **Cassiana Rosa Galvão Giribela**, idealizadora e parceira indispensável e fundamental para a realização desta tese.

À Sra. **Grazia Maria Guerra**, pela colaboração e pelo rigoroso controle dos exames realizados no Laboratório de Hipertensão.

Ao Sr. **Tércio Lemos de Moraes**, companheiro e colaborador essencial do projeto.

Ao Sr. **Gustavo Henrique Pereira** do Instituto de Matemática e Pesquisa da USP, pela paciência e ajuda nas análises estatísticas.

À Sra. **Claudia A. Vieira**, sempre disposta a ajudar.

Às **voluntárias** do projeto de pesquisa, uma vez que, sem sua colaboração, nada seria possível.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (ABNT).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo:Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 Introdução

1.1 Introdução.....	1
1.2 Revisão de literatura.....	2
1.2.1 Risco cardiovascular.....	2
1.2.2 Mulher e risco cardiovascular.....	4
1.2.3 Anticoncepcional e risco cardiovascular/hipertensão.....	8
1.2.4 Drospirenona.....	11
1.2.5 Sistema nervoso autonômico e risco cardiovascular.....	12
1.2.6 Sistema nervoso autonômico e anticoncepcional.....	15

2 Objetivos 18

3 Mulheres e Métodos

3.1 Comitê de Ética em Pesquisa.....	19
3.2 População envolvida.....	19
3.3 Métodos de avaliação	
3.3.1 Aferição da pressão arterial em consultório.....	22
3.3.2 Avaliação de dados antropométricos.....	22
3.3.3 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial.....	23
3.4 Fluxograma.....	28
3.5 Estrutura para a realização do projeto.....	29
3.6 Eventos adversos.....	30
3.7 Análise estatística.....	30

4 Resultados

4.1 Número de pacientes.....	35
------------------------------	----

4.2	Eventos adversos.....	36
4.3	Características da população estudada.....	36
4.4	Resultados do seguimento dos parâmetros clínicos e hemodinâmicos	37
4.5	Resultados do seguimento dos parâmetros autonômicos.....	39
5	Discussão.....	41
6	Conclusões.....	48
7	Anexos.....	49
8	Referências.....	61
	Apêndice.....	71

Lista de Abreviaturas

AHCO	Anticoncepcional hormonal combinado oral
Alfa LF	Sensibilidade do barorreflexo
AVC	Acidente vascular cerebral
bpm	Batimentos por minuto
Cappesq	Comitê de ética em pesquisa
CA	Circunferência abdominal
cm	Centímetros
DC	Débito cardíaco
DCV	Doença(s) cardiovascular(es)
DIU	Dispositivo intrauterino
DRSP	Drospirenona
EEG	Equações de estimação generalizadas
EE	Etinilestradiol
FC	Frequência cardíaca
FCI	Frequência cardíaca intrínseca
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HF	Componente de alta frequência – “ <i>high frequency</i> ”
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
IP	Intervalo de pulso
L/min	Litros/minuto
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LF	Componente de baixa frequência – “ <i>low frequency</i> ”
kg	Quilogramas
m	Metros
m ²	Metro quadrado
mcg	Microgramas
mg	Miligramas
MAPA	Monitoramento ambulatorial da pressão arterial
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	Milissegundos
NU	Unidade numérica
NSA	Nó sinoatrial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
RMSSD	Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN
RPT	Resistência periférica total
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
VAR PAS	Variabilidade da pressão arterial

VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VIGITEL	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
VLF	Componente de muito baixa frequência – “ <i>very low frequency</i> ”

Lista de Figuras

Figura 1	Finometer [®] - Aparelho	24
Figura 2	Finometer [®] - Tela com dados analisados momento a momento.....	24
Figura 3	Finometer [®] - <i>Cuffs</i>	24

Lista de Tabelas

Tabela 1	Tamanho amostral necessário para a realização do estudo	32
Tabela 2	Modelos ou testes estatísticos utilizados.....	36
Tabela 3	Média, erro padrão e valores p dos parâmetros clínicos no momento basal.....	38
Tabela 4	Média, erro padrão e valores p dos parâmetros clínicos e hemodinâmicos no momento basal e ao final de 6 meses..	38
Tabela 5	Valores p dos testes da variável peso.....	39
Tabela 6	Média, erro padrão e valores p das variáveis do tônus autonômico.....	40

Resumo

Nisenbaum MG. *Avaliação do tônus autonômico em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2014.

Importância. O uso de anticoncepcional hormonal combinado oral é associado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos desde a sua introdução na prática clínica. O mecanismo exato pelo qual podem alterar o risco ainda não foi esclarecido, sendo escassa a literatura que avalia a ação dessa classe de medicação no sistema nervoso autonômico. **Objetivo.** O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de contraceptivo contendo 20 mcg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona sobre a variabilidade da frequência cardíaca, da sensibilidade do barorreflexo e sobre a pressão arterial de mulheres saudáveis. **Métodos.** Trata-se de estudo prospectivo controlado com 69 mulheres saudáveis, divididas em dois grupos: 36 voluntárias que fizeram uso de anticoncepcional hormonal combinado oral, e 33 voluntárias que utilizaram métodos contraceptivos não-hormonais. As mulheres foram avaliadas em dois momentos, antes da introdução do método contraceptivo e seis meses após seu uso. Para a aquisição dos dados, utilizou-se o Finomoter[®] (FMS, Finapres Medical System, Anhem, The Netherlands), obtendo-se de forma não invasiva registros contínuos da curva da pressão arterial batimento a batimento. A análise estatística foi realizada para determinar diferenças entre os grupos e entre os momentos, sendo $p < 0,05$ considerado estatisticamente

significativo. **Resultados.** No momento basal, não houve diferenças nos parâmetros demográficos, hemodinâmicos e autonômicos entre os grupos. Além disso, a comparação dos diversos parâmetros hemodinâmicos e autonômicos ao final de seis meses do método contraceptivo não evidenciou diferença tanto entre os grupos como no decorrer do tempo. **Conclusão.** O uso de contraceptivo contendo 20 mcg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona não causou alterações significativas nos parâmetros hemodinâmicos e autonômicos de mulheres saudáveis.

Descritores: anticoncepcionais orais; risco; doenças cardiovasculares; sistema nervoso autônomo; variabilidade da frequência cardíaca; pressão arterial

Abstract

Nisenbaum MG. *Assessment of autonomic tone in young normotensive women using oral combined hormonal contraceptives containing drospirenone [thesis]*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2014.

Background. The use of combined oral contraceptives has been associated with an increased risk of adverse cardiovascular events. Whether these drugs alter cardiac autonomic nervous system control is not completely determined.

Objective. The objective of this study was to evaluate the effect of a contraceptive containing 20 mcg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone on the heart rate variability, baroreflex sensitivity and blood pressure of healthy women. **Methods.** This is a prospective controlled trial with 69 healthy women allocated in two groups: 36 volunteers under oral combined contraceptive use and 33 volunteers under use of non-hormonal contraceptives methods. Subjects were tested before the introduction of the contraceptive method and 6 months after its use. The Finometer[®] (FMS, Finapres Medical System, Anhem, The Netherlands) was used for data acquisition, obtaining noninvasively continuous records of the blood pressure curve beat to beat. Statistical analysis was performed to determine differences between groups and times, with $p < 0.05$ considered statistically significant. **Results.** At baseline, there were no differences in demographic, hemodynamic and autonomic parameters between groups. A comparison of various hemodynamic and autonomic parameters after 6 months of birth control methods showed no difference between both groups as over time. **Conclusion.** A

contraceptive containing 20 mcg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone causes no significant changes in hemodynamic and autonomic parameters of healthy women.

Descriptors: contraceptives, oral; risk; cardiovascular diseases; autonomic nervous system; heart rate variability; arterial pressure

1 Introdução

1.1 Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por 29,4% de todas as mortes registradas no Brasil por ano, o que representa mais de 308 mil mortes, principalmente devido a infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC). A alta frequência do problema coloca o Brasil entre os dez países com maior índice de mortes por DCV no mundo. Estudos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo mostram que 40% dessas vítimas são mulheres (Ministério da Saúde 2013).

Nos Estados Unidos da América, estima-se um caso de IAM a cada 25 segundos, levando a uma morte por minuto por essa causa (Wachira e Stys, 2013).

Desde 2000, observa-se aumento global da doença cardiovascular em todas as faixas etárias, sendo o acréscimo ainda proporcionalmente maior na população com faixa etária entre 35 e 44 anos, fato este relacionado principalmente ao aumento da obesidade, do tabagismo e do sedentarismo (Mishra et al., 2013; Glozier et al., 2013). Além disso, no mesmo período observou-se aumento significativo de usuárias de anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO), passando para cerca de 20% da população, despertando, portanto, potencial correlação entre AHCO e DCV (Destefano et al., 1993; Margolis et al., 2007; Shufelt e Bairey, 2009).

Desde sua introdução na década de 1960, o AHCO foi correlacionado ao aumento de risco cardiovascular. Entretanto, não existe ainda consenso sobre o real efeito dos AHCO, muito menos sobre que mecanismos fisiopatológicos

estariam envolvidos nessa ação. Assim, inúmeros estudos tentam explicar essa suposta relação causa-efeito, sendo o sistema nervoso autonômico um dos potenciais envolvidos nessa fisiopatologia. Esse sistema é responsável pelo estabelecimento e manutenção da homeostase do organismo, sendo que alterações de sua modulação relacionam-se ao aparecimento de hipertensão arterial e risco cardiovascular (Kaplan, 1998; Michelini, 1999).

Assim, considerando a prevalência cada vez maior de DCV na mulher, a importância do sistema nervoso autonômico no risco cardiovascular e os altos índices de uso de AHCO, torna-se importante a avaliação dos efeitos dos AHCO no sistema nervoso autonômico, tema abordado no presente estudo.

1.2 Revisão de literatura

1.2.1 Risco cardiovascular

Os avanços tecnológicos, o aumento da longevidade e as inúmeras mudanças no padrão e nos hábitos de vida da população levaram ao crescimento da incidência e da prevalência de doenças crônicas, sendo marcante o aumento de fatores de risco para DCV. Piora da qualidade de vida, estresse e maiores índices de obesidade e sedentarismo são alguns dos fatores que justificam o aumento da prevalência de DCV na população mundial (Zhang Y, 2010; Mishra et al., 2013; Glozier et al., 2013).

Estudo de 1999-2000 demonstra prevalência de 29-31% de hipertensão, importante fator de risco para DCV, na população americana acima de 18 anos, o que corresponde a uma faixa de 58 a 65 milhões de adultos, nível muito superior aos 43,2 milhões estimados entre 1988 e 1991 (Hajjar I e Kotchen TA, 2003). O mesmo foi observado em outros países industrializados, como Canadá e países europeus, com prevalência de hipertensão variando de 28 a 44% dos adultos (Hajjar et al., 2003; Wolf-Maier et al., 2003).

No Brasil, pesquisa do Ministério da Saúde mostra que a proporção de brasileiros diagnosticados com hipertensão arterial também apresentou aumento, passando de 21,6% em 2006, para 23,3% em 2010. Os dados fazem parte da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), que é realizado anualmente pelo Ministério da Saúde desde 2006. Em 2010, foram entrevistados 54.339 adultos, nas 26 capitais e no Distrito Federal. De acordo com a pesquisa, o diagnóstico de hipertensão é maior em mulheres (25,5%) do que em homens (20,7%). Além disso, em ambos os sexos, o diagnóstico de hipertensão arterial se torna mais comum com o avanço da idade. Observa-se prevalência de cerca de 8% em indivíduos entre os 18 e 24 anos de idade. O percentual de hipertensos não passa de 14% na população até os 34 anos. Dos 35 aos 44 anos, a proporção sobe para 20,9%. O índice eleva-se para 34,5% dos 45 aos 54 anos, e para 50,4%, dos 55 aos 64 anos. O estudo ainda aponta que a associação inversa entre nível de escolaridade e diagnóstico é mais marcante na população feminina. Enquanto 34,8% das mulheres com até oito anos de escolaridade referem diagnóstico de hipertensão arterial, a mesma condição é observada em

apenas 13,5% das mulheres com doze ou mais anos de escolaridade (VIGITEL, 2010).

1.2.2 Mulher e risco cardiovascular

É notória a mudança do papel da mulher na sociedade moderna, expondo-se a cada vez mais fatores de risco e, conseqüentemente, apresentando aumento na incidência de DCV (Zhang Y, 2010).

As DCV estão, em geral, mais associadas ao sexo masculino. Entretanto, observa-se aumento de sua frequência no sexo feminino. Estima-se que 35% das mulheres americanas apresentem alguma DCV e sabe-se que as mortes provocadas por essas doenças representam mais de 30% da mortalidade total de mulheres desse país, sendo o IAM a causa mais prevalente delas (Mosca et al., 2007; Zhang Y, 2010).

Estima-se em 38,2 milhões o número de mulheres com alguma DCV nos Estados Unidos, com gasto de 403 bilhões de dólares em 2006, incluindo despesas diretas e perda de produtividade, comparado a 190 bilhões de despesas relacionadas ao tratamento de câncer e a 29 bilhões para pacientes com o vírus da imunodeficiência adquirida (Thom, 2006; Mosca et al., 2007).

O risco de morte por DCV em mulheres antes da menopausa é baixo e significativamente menor do que em homens da mesma idade. O risco aumenta principalmente no período pós-menopausal. Portanto, fica evidente a

importância do conhecimento da interação entre os esteroides sexuais e o aparelho cardiovascular, para o adequado manejo dos riscos das DCV em mulheres, em suas diferentes fases de vida (Kallen e Pal, 2011).

Após período de potencial reprodutivo máximo, inicia-se o envelhecimento, que se caracteriza por uma série de alterações que levam à deterioração de funções fisiológicas no decorrer do tempo, sendo esse processo variável de acordo com o sexo. Existe um dimorfismo sexual claro no envelhecimento que determina diferenças no desenvolvimento de diversas doenças, como a síndrome metabólica e as DCV. Os hormônios sexuais têm importante papel na prevalência, idade de aparecimento e no desfecho das DCV. Assim, evidencia-se que os homens são acometidos mais precocemente e em maior prevalência quando comparados a mulheres na pré-menopausa, que parecem protegidas pelas propriedades estrogênicas (Kallen e Pal, 2011). A incidência de DCV em mulheres na pré-menopausa é semelhante à encontrada em homens 10 anos mais jovens. A diferença diminui com o avançar da idade e, desde 1984, nos Estados Unidos, o número de mortes por DCV em mulheres ultrapassou o dos homens, com o sexo feminino representando 52,6% da mortalidade total por DCV (Zhang Y, 2010).

Do período pré-puberal até a menopausa, a mulher passa por várias fases hormonais distintas que, como já descrito anteriormente, estão intimamente ligadas a seus riscos, sendo interessante estudar cada fase isoladamente.

Na fase pré e peri-puberal, a prevalência de DCV não congênitas é extremamente baixa. Apesar dos baixos níveis estrogênicos, sua presença já exerce influência no risco cardiovascular. Assim, meninas com deficiência

estrogênica apresentam riscos aumentados, o que foi evidenciado em estudos com adolescentes com disgenesia gonadal ou síndrome de Turner, ambas com falência ovariana precoce. Nessas populações, observa-se aumento da pressão arterial, diabetes e obesidade, sendo diabetes e doença isquêmica coronariana causas importantes de morte (Gravholt et al., 1998; Cooley et al., 2003). Além disso, estudo também mostrou espessamento significativo da camada íntima arterial em meninas com deficiência estrogênica, sendo essa alteração parcialmente revertida com a reposição hormonal, mostrando potencial ação cardioprotetora do estrogênio (Ostberg et al., 2007).

Na fase reprodutiva, fase de exposição aos AHCO, observa-se ainda baixa prevalência e incidência de DCV na mulher, quando se compara com homens da mesma idade. Essa suposta “vantagem feminina” deve ser atribuída, em parte, aos efeitos benéficos dos estrogênios, que gradativamente diminuem até a menopausa. O efeito cardioprotetor depende de mecanismos genômicos e não genômicos. Experimentos em animais mostraram que o estrogênio induz relaxamento do endotélio através da liberação de óxido nítrico, prostaciclina e da ativação de vias de hiperpolarização, além de induzir a diminuição da concentração de cálcio livre intracelular. Outro mecanismo protetor conhecido dos estrogênios é o efeito benéfico no metabolismo lipídico, ação indireta pela melhora dos fatores de risco para DCV, com diminuição do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Perez-Lopez et al., 2010).

Portanto, a produção adequada de hormônios sexuais ovarianos é imprescindível para ter o efeito protetor, sendo que, em situações de funcionamento inadequado, como falência ovariana precoce, disgenesia

gonadal e síndrome de ovários policísticos, observam-se implicações cardiovasculares a longo prazo (Kallen e Pal, 2011).

Em mulheres em idade reprodutiva, a síndrome de ovários policísticos é a doença endócrina mais comum e, apesar do hiperestrogenismo, observa-se aumento do risco cardiovascular. Esse risco pode ser explicado pelo aumento dos androgênios que predominam nessas pacientes, ofuscando a suposta proteção feminina. Encontra-se maior prevalência de síndrome metabólica, com aumento de triglicérides, diminuição de lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento de marcadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral alfa, interleucina 6 e homocisteína, comprovando o efeito deletério desse desequilíbrio hormonal (Rizzo et al., 2009).

No período de transição menopausal, observa-se aumento de marcadores de risco de DCV cerca de um ano antes da última menstruação (Guarner-Lans et al., 2011). Nesse período, inicia-se o desequilíbrio entre estrogênios e androgênios, passando de estado predominantemente estrogênico para período de excesso relativo de androgênios. No estudo SWAN, verificou-se aumento da relação testosterona/estradiol, assim como aumento da prevalência de síndrome metabólica. O excesso androgênico deve ter relação direta com a hipertrigliceridemia, aumento dos níveis glicêmicos, da pressão arterial e da circunferência abdominal, além da diminuição da HDL nessa população (Guarner-Lans et al., 2011).

Apesar dessas mudanças iniciais, o período de transição ainda se caracteriza por relativa baixa incidência de DCV, ainda menor que em homens

de mesma idade, e quando comparada à taxa encontrada no período pós-menopausal.

Na menopausa, ocorre redução drástica da produção estrogênica ovariana. Com isso, os processos de deterioração metabólica que se iniciaram no período de transição se aceleram, com escalada na incidência das DCV (Huang et al., 2009).

A média de idade da menopausa na população americana é de 51 anos. Estudos epidemiológicos mostram serem raros eventos cardiovasculares em mulheres antes dos 45 anos, enquanto mulheres acima de 55 anos apresentam risco de morte por doença coronariana maior que o risco constatado na população masculina (Buyuk et al., 2010).

1.2.3 Anticoncepcional e risco cardiovascular/hipertensão

Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 20% das mulheres façam uso de contraceptivos hormonais, e que 80% delas os utilizarão em algum momento de suas vidas. O método mais frequentemente usado é o AHCO, que apresenta na grande maioria de suas formulações combinação de etinilestradiol (EE) com diferentes tipos de progestagênios (Wilson et al., 1984; Nicohls et al., 1993; Shufelt e Bairey, 2009).

O uso do AHCO foi relacionado ao aumento do risco de DCV desde a sua introdução na década de 1960. A incidência de tais eventos varia de acordo com a região geográfica, idade, tabagismo e presença de outros fatores

de risco conhecidos, como diabetes, dislipidemia e DCV prévias (Shufelt e Bairey, 2009).

O mecanismo exato pelo qual os contraceptivos influenciam o risco cardiovascular ainda não foi esclarecido.

Estudos com anticoncepcionais de alta dosagem, com quantidade de EE maior ou igual a 50mcg, mostraram aumento dos níveis pressóricos sistólico e diastólico médio respectivamente de 3-6/2-3 mmHg e aumento da incidência de IAM e de AVC com uso crônico na população geral (Woods, 1988; Chasan-Taber e Stampfer, 1998). Observou-se também que esses contraceptivos com dose hormonal elevada poderiam desencadear hipertensão em até 5% das usuárias (Weir et al., 1974; Fisch e Frank, 1977; Meade et al., 1977; Wilson et al., 1984). Além disso, mesmo AHCO com baixas dosagens de EE e com novos progestagênios, com menor efeito androgênico, podem aumentar o risco cardiovascular em mulheres (Nichols et al., 1993; Baillargeon et al., 2005). Cardoso et al., em 1997, observou aumento de 8 mmHg na pressão arterial sistólica de mulheres normotensas em uso de AHCO de baixa dosagem (Cardoso et al., 1997). Outro estudo prospectivo com 68.297 mulheres normotensas mostrou risco 1,8 vezes maior de desenvolvimento de hipertensão em usuárias crônicas atuais por mais de quatro anos de AHCO, quando comparadas a não usuárias (Chasan-Taber et al., 1996). Em número absoluto, equivale a 41,5 casos de hipertensão relacionada ao uso de AHCO por 10.000 mulheres/ano. No mesmo estudo, evidenciou-se quase normalização do risco após interrupção do método, sendo esse efeito observado logo após a pausa do contraceptivo (Chasan-Taber et al., 1996).

Por outro lado, Spitzer et al., em 2002, não mostraram aumento do risco de IAM com os AHCO de baixa dosagem (Spitzer et al., 2002). Além disso, estudo sueco de 10 anos de seguimento com 48.321 mulheres também não evidenciou aumento do risco de IAM em usuárias de AHCO (Margolis et al., 2007).

Um possível mecanismo pelo qual o AHCO leva ao aumento da pressão arterial é a alteração no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Os estrogênios exógenos, como o EE presente na maioria dos AHCO usados atualmente, levam ao estímulo da síntese hepática de angiotensina, que induz aumento dos níveis plasmáticos de aldosterona pela ativação do SRAA. Com isso, ocorrerá maior reabsorção de sódio e água pelos rins, com maior retenção de volume, podendo causar elevação da pressão arterial (Oelkers, 1996). Em relação aos progestagênios, a maioria dos AHCO possui derivados da 17-hidroxiprogesterona ou da 19-nortestosterona, que não possuem a atividade antimineralocorticoide da progesterona natural, não exercendo, portanto, um efeito compensatório à ação estrogênica (Sundsfjo.Ja, 1971; Oelkers et al., 1974). Os novos progestagênios, como desogestrel, gestodeno e norgestimato, apresentam menor ação androgênica e não apresentam ação significativa na retenção hídrica, mas também não conseguem contrabalançar os efeitos estrogênicos por serem desprovidos de ação antimineralocorticoide (Wilson et al., 1984; Nicohls et al., 1993; Narkiewicz et al. 1995).

1.2.4 Drospirenona

A drospirenona (DRSP), também conhecida como 1,2-dihidrospirorenona, é um progestagênio sintético, esteroidal, com propriedades antimineralocorticoide e fracamente antiandrogênica.

Os mineralocorticoides atuam no equilíbrio hidroeletrolítico, promovendo retenção de sódio e água e aumento da excreção de potássio e íons hidrogênio. Essa ação é mediada por receptores mineralocorticoides citoplasmáticos localizados nas células epiteliais da porção final do túbulo distal e no tubo coletor dos rins. Esse receptor apresenta alta afinidade para a aldosterona e, ao se ligarem, formam o complexo receptor mineralocorticoide-aldosterona, que se desloca ao núcleo e regula a expressão de múltiplos produtos gênicos, denominados proteínas induzidas pela aldosterona (Oelkers, 2004). Por outro lado, agentes como a espironolactona inibe de forma competitiva a ligação da aldosterona ao receptor mineralocorticoide, formando o complexo receptor mineralocorticoide-espironolactona, que não é capaz de alterar a expressão gênica celular, sendo, portanto, considerada um antagonista de aldosterona (Bazotte et al., 2005).

Os contraceptivos hormonais, de uma maneira geral, apresentam discreta atividade mineralocorticoide, acarretando retenção de sódio e água, o que despertou interesse para o desenvolvimento de hormônios destituídos dessa atividade, mantendo, porém, as propriedades contraceptivas (Boschitsch et al., 2000). Essa linha de pesquisa levou ao desenvolvimento da DRSP, um

progestagênio sintético com perfil semelhante ao da progesterona natural, com propriedade antimineralocorticoide e antiandrogênica, porém destituída de atividade glicocorticoide (Elger et al., 2003; Rubig, 2003). A DRSP é um análogo da espironolactona. Assim, atua como antagonista da aldosterona, com alta afinidade de ligação pelos receptores mineralocorticoides, apresentando, em modelos animais e em humanos, efeito antimineralocorticoide (Oelkers, 2004). Além disso, assim como a progesterona e a espironolactona, a DRSP tem uma baixa afinidade de ligação pelo receptor androgênico e exibe atividade antiandrogênica (Guido et al., 2004).

Estudos comprovaram efeito contraceptivo e supressão da ovulação com uso de DRSP na dose de 3mg associada ao EE, tendo essa combinação, em teoria, efeitos mais balanceados em relação ao equilíbrio de sódio e, conseqüentemente, menor alteração na retenção de líquido e na pressão arterial, quando comparada a outros AHCO (Oelkers et al., 1991; Bachmann et al., 2004).

1.2.5 Sistema nervoso autonômico e risco cardiovascular

O bom controle pressórico é essencial para assegurar adequada perfusão dos tecidos corpóreos nas mais variadas situações fisiológicas (Michellini, 1999).

Esse equilíbrio hemodinâmico depende de mecanismos complexos e redundantes, que determinam ajustes apropriados na frequência e

contratilidade cardíacas, no estado contrátil dos vasos arteriais e venosos e na distribuição de fluido dentro e fora dos vasos. Para adequada regulação, participam núcleos autonômicos do sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, rins, sistema renina-angiotensina, e outros sistemas hormonais, incluindo vias endócrinas e parácrinas. O sistema nervoso autonômico é o que é ativado mais rapidamente frente a uma alteração aguda na pressão arterial, promovendo ajustes rápidos e de curta duração (Kaplan, 1998; Michelini, 1999).

O nó sinoatrial (NSA) é o marca-passos natural do coração, capaz de despolarizar espontaneamente, numa frequência própria chamada frequência cardíaca intrínseca (FCI). Dessa forma, o coração, sem nenhum controle externo, apresenta uma FCI que, no ser humano, está ao redor de 110-120 batimentos por minuto (bpm). O sistema nervoso simpático e o parassimpático atuam momento a momento sobre a FCI. A estimulação simpática libera noradrenalina, que age em receptores beta adrenérgicos aumentando a velocidade de despolarização das células do NSA, com consequente aumento da frequência cardíaca; a estimulação do parassimpático libera acetilcolina, que age nos receptores muscarínicos tipo 2 causando discreta hiperpolarização das células e lentificando a despolarização, com consequente redução da frequência cardíaca (Levy e Swartz, 1994).

A frequência cardíaca, portanto, apresenta uma variabilidade decorrente da ação simultânea do simpático e do parassimpático sobre as células do NSA, sendo o estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) ou da pressão arterial uma das maneiras utilizadas para se estudar o balanço autonômico no sistema cardiovascular. O interesse pelo método surgiu de observações

descritas desde 1965, que mostravam relação entre alteração da variabilidade dos batimentos cardíacos fetais com má evolução fetal ao nascer, sendo a partir desses achados pré-natais levantada a possibilidade de utilização da avaliação da VFC em adultos (Kleiger et al., 1987). Desde então, a análise da VFC tem se tornado uma ferramenta extremamente útil no entendimento da modulação autonômica.

Inúmeras evidências apontam para a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão arterial, a um maior grau de aterosclerose carotídea e a um aumento da mortalidade por DCV (Wyss, 1993; Irigoyen e Krieger, 1998; Mancia et al., 2000; Sander et al., 2000; Kikuya et al., 2000). Quanto maior a magnitude da variabilidade da pressão arterial, pior o prognóstico (Sander, 2000).

Os dados atuais deixam pouca dúvida de que a frequência cardíaca é um fator de risco para a mortalidade cardiovascular independente dos fatores de risco atualmente aceitos e de outras potenciais variáveis de confusão, como características demográficas e fisiológicas (Jouven et al., 2005; Fox et al., 2007). O uso da frequência cardíaca como fator prognóstico independente tem como suporte vários estudos epidemiológicos, além de grande série pós-IAM (Schmidt et al., 1999; Fox et al., 2008; Hall e Palmer, 2008).

A redução da VFC tem sido apontada como um forte indicador de risco relacionado a eventos adversos em indivíduos normais e em pacientes com um grande número de doenças, refletindo o papel vital que o sistema nervoso autonômico desempenha na manutenção da saúde (Pumprla et al., 2002).

Além da frequência cardíaca, o estudo da função barorreflexa também mostrou correlação com riscos cardiovasculares. O barorreflexo é o principal

mecanismo de prevenção de alterações excessivas na pressão arterial, sendo o mecanismo primário de resposta compensatória às alterações agudas e contínuas da pressão arterial que ocorrem em diversas situações. Quando a pressão arterial aumenta, ocorrem distensão e excitação dos barorreceptores, células nervosas especializadas situadas nas paredes do arco aórtico e da artéria carótida. Esses barorreceptores enviam sinais pelo sistema nervoso autonômico, o que leva à diminuição da frequência e da contratilidade cardíacas, dilatação do sistema arteriolar e das grandes veias corpóreas, resultando na diminuição e normalização da pressão arterial. Efeitos exatamente opostos ocorrem quando a pressão arterial diminui (Michellini, 1999). Os estudos clássicos de Schwartz et al. atentam para a importância da função dos barorreceptores na determinação da suscetibilidade a arritmias fatais associadas com isquemia miocárdica e IAM (Schwartz et al., 1988; Kaplan, 1998).

1.2.6 Anticoncepcional e sistema nervoso autonômico

Além de pesquisas com a realização de dosagens séricas de parâmetros metabólicos, de coagulação, e do estudo da função endotelial relacionando uso de AHCO a risco cardiovascular, outro foco muito importante deve ser dado à avaliação do funcionamento do sistema nervoso autonômico, cuja alteração é considerada um dos mecanismos fisiopatológicos mais importantes na gênese da hipertensão arterial e risco cardiovascular (Wyss, 1993; Irigoyen e Krieger,

1998). Assim, a avaliação dos efeitos dos contraceptivos hormonais no balanço autonômico ajudará na avaliação da segurança de sua prescrição.

Poucos estudos foram realizados nesta área. Em 2000, Minson e colaboradores avaliaram as sensibilidades barorreflexas simpática e cardiovagal em nove voluntárias, comparando a fase de placebo ou baixa hormonal com a fase de alta hormonal, que corresponderia ao período de uso do contraceptivo por 17 a 21 dias. A sensibilidade barorreflexa simpática foi avaliada através da resposta da atividade simpática nervosa do nervo peroneal e da pressão arterial diastólica ao uso de nitroprussiato de sódio e fenilefrina intravenosos. A sensibilidade barorreflexa simpática e cardiovagal e a pressão arterial média foram maiores na fase de baixa hormonal, concluindo que ocorrem mudanças da resposta simpática no decorrer dos 28 dias do ciclo do contraceptivo (Minson et al., 2000). Por outro lado, estudo publicado em 2010, com 12 pacientes, avaliou a resposta nervosa muscular simpática no nervo peroneal ao estímulo ortostático, e não observou diferenças entre as fases de alta e baixa hormonal, concluindo que contraceptivos não alteram a sensibilidade do barorreflexo no decorrer do ciclo (Carter et al., 2010). Schueller et al., em 2006, realizaram estudo transversal no qual avaliaram os parâmetros da VFC e sensibilidade do barorreceptor em mulheres jovens saudáveis usuárias de contraceptivos contendo apenas progestagênios (n=27), comparando-as com um grupo de não usuárias de contraceptivos (n=31). Observou-se que o uso de contraceptivos orais contendo progestagênios não foi associado à alteração da modulação do tônus autonômico, apesar dos efeitos adversos nos parâmetros lipídicos e nos níveis de proteína C (Schueller

et al., 2006). Estudo transversal recente de Rebelo et al., com 232 mulheres, comparando a VFC em usuárias e não usuárias de AHCO, também não observou diferenças nos parâmetros autonômicos da VFC com o uso de contraceptivos (Rebelo et al., 2013). Estudo de 2013, de Cagnacci et al., avaliou mulheres saudáveis antes e ao final de 6 meses do uso de contraceptivo contendo EE e DRSP. O método de avaliação utilizado foi a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), registrada por 41 horas, sendo as últimas 24 horas utilizadas para análise. O estudo não demonstrou diferenças significativas nos níveis de pressão arterial, mas tinha um pequeno e significativo aumento da frequência cardíaca de 4 bpm (Cagnacci, 2013). Finalmente, estudo polonês de 2013 comparou a VFC de mulheres jovens saudáveis usuárias ou não de AHCO. Avaliaram 53 usuárias de AHCO por pelo menos 3 meses e 113 não usuárias. Os resultados mostraram ausência de diferença nos diversos parâmetros da VFC, mas evidenciou piora do barorreflexo (Wilczak A et al., 2013).

Assim, poucos estudos prospectivos e controlados foram realizados, não havendo consenso da ação dos contraceptivos no sistema nervoso autonômico.

2 Objetivos

2. Objetivos

Avaliar, em mulheres saudáveis, no período reprodutivo, em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral de baixa dose contendo 20 mcg de etinilestradiol e 3mg de drospirenona, com 24 dias de comprimido ativo e 4 dias de intervalo, os seguintes dados:

2.1 Parâmetros do sistema nervoso autonômico

- Variabilidade da frequência cardíaca
- Variabilidade da pressão arterial
- Sensibilidade do barorreflexo (índice alfa)

2.2 Parâmetros hemodinâmicos

- Pressão arterial sistólica (PAS)
- Pressão arterial diastólica (PAD)
- Pressão arterial média (PAM)
- Frequência cardíaca (FC)
- Resistência periférica total (RPT)

3 Mulheres e Métodos

3. Mulheres e métodos

3.1 Comitê de Ética em Pesquisa

Este estudo é parte do projeto intitulado “Avaliação da pressão arterial, perfil metabólico e índice de androgenicidade em mulheres jovens hipertensas em uso de diversos métodos anticoncepcionais”, aprovado em 2007 pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Cappesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), protocolo Nº 0647/07. Devido à inclusão de novos métodos de avaliação e confecção de novo termo de consentimento informado livre e esclarecido, a emenda do projeto foi submetida novamente ao Cappesq, sendo essas modificações aprovadas em dezembro de 2009. A aprovação do presente estudo, braço do original, foi realizada em 18 de agosto de 2011, protocolo 0514/11 (Anexo 1).

3.2 População envolvida

O recrutamento de mulheres foi realizado no ambulatório da Divisão de Clínica Ginecológica do Complexo HC-FMUSP. As voluntárias, em sua maioria, eram procedentes de unidades básicas de saúde. A divulgação do estudo foi realizada entre as próprias mulheres e com auxílio da assessoria de imprensa do Hospital das Clínicas, objetivando-se criar grupo representativo da

população saudável em geral, fugindo dos vícios de seleção observados nas pacientes já acompanhadas no serviço, em sua maioria com doenças clínicas de base associadas. Assim, a maior parte das voluntárias do estudo eram mulheres que procuravam o serviço em função do protocolo de pesquisa.

As voluntárias foram submetidas à anamnese e exame físico geral e ginecológico, registrando-se idade, peso, altura, circunferência abdominal (CA), pressão arterial e antecedentes pessoais para DCV. Em todas as mulheres, foi realizado rastreamento para câncer de colo do útero, através da coleta de colpocitologia oncológica, além de exames laboratoriais que faziam parte dos critérios de seleção, como medidas de glicemia, colesterol total e frações e triglicérides.

Após realização de avaliação clínica e laboratorial, foi estabelecida a elegibilidade da mulher para o protocolo, respeitando-se os critérios descritos abaixo.

Os critérios de inclusão foram:

- Desejo de participar do protocolo de pesquisa
- Mulheres normotensas saudáveis, sem diagnóstico de doenças crônicas
- Idade entre 18 e 40 anos
- Vida sexual ativa

Os critérios de exclusão foram:

- Teste de gravidez positivo

- Critérios de elegibilidade 3 e 4 para uso de contraceptivos da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2009) (Anexo 2)
- Tabagismo
- Alterações no perfil lipídico:
 - Níveis de colesterol total acima de 240 mg/dl
 - Níveis de LDL-colesterol acima de 160 mg/dl
 - Níveis de HDL-colesterol abaixo de 40 mg/dl
 - Triglicérides acima de 150 mg/dl
- Glicemia de jejum acima de 99 mg/dl
- Obesidade: índice de massa corpórea (IMC) acima de 30
- Síndrome dos ovários policísticos
- Hiperandrogenismo
- Uso de injetável trimestral no último ano ou de outros métodos contraceptivos hormonais nos últimos três meses.

Todas as mulheres selecionadas foram devidamente orientadas quanto à natureza e aos objetivos do presente estudo, e assinaram o consentimento livre e esclarecido (Anexo 3).

As participantes do estudo foram divididas em dois grupos de acordo com o método anticoncepcional escolhido:

I) Mulheres normotensas sem uso de nenhum método hormonal como contracepção, que iniciaram o uso de AHCO contendo 20 µg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona durante 24 dias com 4 dias de intervalo – grupo AHCO.

II) Mulheres normotensas sem uso de nenhum método hormonal como contracepção, que optaram por método não hormonal como dispositivo intrauterino de cobre (DIU) ou preservativo – grupo não hormonal.

3.3 Métodos de avaliação

3.3.1 Aferição da pressão arterial de consultório

A aferição da pressão arterial foi realizada pela técnica descrita na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial Sistêmica de 2006, sendo feitas três medidas e o valor considerado foi a média das aferições (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010).

3.3.2 Avaliação de dados antropométricos

Realizaram-se medidas de altura e peso para o cálculo do índice de massa corpórea, e medida da circunferência abdominal.

A circunferência abdominal foi avaliada com fita métrica com precisão de um milímetro. As voluntárias estavam em pé, com abdome relaxado, braços estendidos e peso igualmente distribuído entre as pernas, com os pés próximos e paralelos. A medida foi realizada ao final da expiração, tomando-se o cuidado

para não comprimir a pele, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (WHO, 2000).

Estes parâmetros foram reavaliados a cada consulta, sendo registrados para análise estatística os dados ao início e término do protocolo de pesquisa.

3.3.3 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial

A monitorização da pressão arterial batimento a batimento foi realizada de maneira contínua e não invasiva, com o monitor de pressão Finometer® (Finometer, FMS, Finapres Medical System, Holland). O equipamento utiliza como princípio básico a técnica da fotopletismografia digital, gerando curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da artéria digital, através da colocação de um manguito de pressão circundando a falange média de dedo da mão esquerda conforme descrito por Penaz e desenvolvido por Wesseling (O'Brien et al., 1990; White et al., 1993). O equipamento é provido de programa (Software BeatScope) capaz de gerar dados hemodinâmicos como pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência periférica total, tendo como base valores derivados da curva da pressão arterial e informações sobre idade, sexo, peso e altura (Figura 1, 2 e 3).

Figura 1. Finometer® - Aparelho

Figura 2. Finometer® - Tela com dados analisados momento a momento

Figura 3. Finometer® - Cuffs

Para o registro eletrocardiográfico foram colocados três eletrodos torácicos nas posições bipolares, para captação de sinal eletrocardiográfico na derivação CM5.

As curvas de pressão arterial obtidas pelo Finometer[®], assim como o sinal do eletrocardiograma, eram registrados simultaneamente em outro computador provido de um sistema de aquisição e conversão de sinais biológicos AT/MCA- CODAS (DATAC Instruments Inc. Akron, Ohio, EUA). Posteriormente, os sinais armazenados foram submetidos a uma rotina de análises para fornecer os valores da VFC e da pressão arterial.

Inicialmente se realizou a edição manual dos sinais através da detecção dos eventos sistólicos (picos) do sinal da PAS batimento a batimento. O intervalo de pulso (IP) foi estimado pelo intervalo entre sístoles consecutivas. Em seguida, cada batimento cardíaco foi identificado com a utilização de algoritmo do programa Matlab MT (método de Welch), que realizou a detecção automática dos eventos sistólicos da onda de pressão, gerando o resultado final da análise espectral com as respectivas faixas de interesse.

A análise dos sinais foi realizada respeitando cada momento do protocolo, sendo excluídos os cinco minutos iniciais de registro a fim de se aguardar a estabilização do sinal, com registro mínimo total de 20 minutos.

A análise da VFC foi realizada de duas maneiras, no domínio do tempo e da frequência.

Para a análise da VFC no domínio do tempo, expresso em unidade de tempo (milissegundos), mediu-se cada intervalo RR normal (batimentos sinusais) durante determinado intervalo de tempo e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão e índices derivados

do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR), calcularam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos (Task Force, 1996; Rassi Jr, 2000).

Os índices estatísticos, no domínio do tempo, obtidos pela determinação de intervalos RR foram (Pumprla, 2002; Ribeiro e Moraes Filho, 2005; Niskanen et al., 2004; Novais et al., 2004):

- a) IP – Intervalo de pulso – média do intervalo entre duas sístoles consecutivas.
- b) SDNN – desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; representa as atividades simpática e parassimpática, porém não permite distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal.
- c) rMSSD – raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; representa atividade parassimpática.

O domínio da frequência é outra forma de análise linear, sendo a densidade de potência espectral a mais utilizada atualmente para estudos com indivíduos em condições de repouso (Brunetto, 2005). Essa análise decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais, sendo que a faixa de frequências de interesse para análise espectral no ser humano encontra-se no intervalo que vai de zero até em torno de três hertz (Rajendra et al., 2006; Novais, 2004; Melo et al., 2005; Chua et al., 2008):

- a) Componente de alta frequência (*High Frequency* - HF): com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;
- b) Componente de baixa frequência (*Low Frequency* - LF): com variação de 0,04 a 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;
- c) Componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF) e ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency* - ULF): índices menos utilizados, cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico;
- d) Relação LF/HF: reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo, caracterizando o balanço simpatovagal sobre o coração;
- e) Sensibilidade do barorreflexo (índice alfa): caracterizado pelo grau de mudança na frequência cardíaca para cada alteração na unidade da pressão arterial. A inclinação da linha de regressão entre a PAS e o intervalo de pulso nessa sequência nos fornece o ganho da magnitude do reflexo. Na análise espectral, o barorreflexo foi analisado através de uma frequência de banda entre 0,04 e 0,35 hz, e é resultado de uma relação de coerência entre PAS e o intervalo RR, sendo que cada componente deve oscilar em uma mesma potência espectral.

3.4 Fluxograma

Todas as voluntárias recrutadas realizaram o preenchimento de termo de consentimento livre e esclarecido e foram atendidas e submetidas aos exames clínico, ginecológico e laboratorial iniciais no ambulatório de Planejamento Familiar- Unidade 103, da Divisão de Clínica Ginecológica do Complexo HC-FMUSP.

Em seguida, as mulheres selecionadas eram encaminhadas à Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-FMUSP), com agendamento de acordo com seu ciclo menstrual. Neste laboratório, realizavam exame de avaliação cardiovascular, com registro da pressão arterial batimento a batimento e outras variáveis hemodinâmicas por período mínimo de 20 minutos, em repouso, pelo aparelho Finometer[®], sendo excluídos para análise os cinco minutos iniciais de registro, objetivando-se maior estabilidade dos dados coletados.

Após avaliação inicial, inclusão no protocolo e coleta dos dados no momento basal, as voluntárias retornavam em prazo máximo de três meses para avaliar a adaptação ao método contraceptivo, efeitos colaterais e adversos. Ao final de seis meses da utilização do método anticoncepcional, as mulheres foram submetidas à nova avaliação clínica, ginecológica e laboratorial no ambulatório de Planejamento Familiar e encaminhadas para a Unidade de Hipertensão do InCor-FMUSP para realização de exame de seguimento.

Todas as voluntárias foram avaliadas durante a mesma fase do ciclo menstrual. No momento basal, todas as mulheres realizaram o teste na fase folicular, do quinto ao décimo dia do ciclo menstrual. O mesmo período de análise foi utilizado no seguimento das mulheres do grupo não hormonal, enquanto as participantes do grupo AHCO realizaram o seguimento durante a última semana da cartela contraceptiva, ou seja, na fase de alta hormonal.

Todos os exames foram realizados em sala com temperatura controlada, durante o mesmo período do dia. As mulheres foram instruídas a abster-se de exercício, cafeína e álcool por 12 horas antes do teste. Os grupos AHCO e não hormonal foram analisados para os mesmos parâmetros nos mesmos pontos de intervalo de tempo.

3.5 Estrutura para realização do projeto

A monitorização não invasiva da pressão arterial através do Finometer[®] foi realizada na Unidade de Hipertensão do Incor, que já possui a estrutura e os equipamentos necessários para a realização dessa técnica. O manuseio e a manutenção desses equipamentos são mantidos por verba de reserva técnica da Unidade de Hipertensão.

A avaliação clínica realizada no ambulatório de Planejamento Familiar não requereu qualquer equipamento especial.

3.6 Eventos adversos

As mulheres tiveram retornos periódicos no ambulatório de Planejamento Familiar, sendo monitorizadas pela equipe médica em relação ao surgimento de eventos adversos. A avaliação foi realizada clinicamente, através de anamnese e exame físico, a cada três meses ou antes, se qualquer efeito adverso fosse constatado.

As pacientes em acompanhamento foram orientadas a procurar o pronto-socorro do Hospital das Clínicas caso apresentassem sinais ou sintomas de eventos adversos, devendo notificar os membros da equipe. Todas as mulheres assinaram o consentimento livre e esclarecido e receberam os telefones de contato da equipe para notificação caso ocorresse algum evento adverso ou para qualquer esclarecimento relacionado ao estudo.

3.7 Análise estatística

As voluntárias de ambos os grupos foram avaliadas em relação às variáveis de interesse no momento basal e ao final de seis meses da utilização do método contraceptivo escolhido. As análises estatísticas foram feitas utilizando-se os softwares R 2.9 e SAS 9.1.

O tamanho mínimo da amostra foi determinado a partir de uma amostra piloto contendo dez observações em cada grupo. Como as variáveis de interesse são medidas em cada mulher em dois instantes diferentes, há

dependência entre as observações. Dessa forma, foi considerada na determinação do tamanho amostral a correlação existente entre as medidas obtidas no instante basal e ao final de seis meses do uso do método contraceptivo. Foram utilizadas, para a determinação do tamanho da amostra, seis variáveis consideradas as mais importantes do estudo, sendo duas variáveis hemodinâmicas e quatro variáveis do tônus autonômico (PAS, PAD, %LH, %HF, LF/HF, Alfa LF). Os cálculos foram baseados na equação 2.4.1 da página 29 de Diggle et al (Diggle et al., 2002).

Após coleta de todos os dados, o primeiro objetivo foi testar se existia diferença entre as médias das variáveis de parâmetros clínicos nos dois grupos no instante basal. Para as sete variáveis clínicas consideradas foi utilizado o teste t de Student, já que para nenhuma delas a hipótese de normalidade foi rejeitada (Bussab e Morettin, 2002). Em todos os testes deste trabalho, considerou-se um nível de significância de 5%.

O objetivo seguinte foi estudar de forma inferencial a média de cada uma das variáveis em função do instante e do grupo. Conforme mencionado anteriormente, há dependência entre as observações, já que as mesmas mulheres foram analisadas em dois instantes diferentes. Dessa forma, a análise inferencial deve ser feita a partir de modelos apropriados para essas situações. Foram utilizados modelos de equações de estimação generalizadas (EEG) (Hardin e Hilbe, 2003). Em princípio, dadas as variáveis preditoras do modelo (instante, grupo e a interação entre elas), supôs-se que as variáveis tinham distribuição normal. Para checar se essa suposição era razoável, utilizaram-se gráficos de probabilidade meio-normal com envelope simulado específicos para essa classe de modelos, desenvolvidos por Venezuela et al.

(Venezuela et al., 2007). Quando a suposição de normalidade não era razoável, utilizou-se a distribuição gama, que também foi checada a partir dos gráficos de Venezuela et al. (Venezuela et al., 2007). Quando o ajuste do modelo não ficou adequado, nem com a distribuição normal nem com a distribuição gama, utilizaram-se testes não paramétricos (testes de Mann-Whitney e testes de postos sinalizados de Wilcoxon) (Gibbons e Chakraborti, 2003). A Tabela 1 apresenta os modelos ou os testes estatísticos utilizados para cada variável.

Tabela 1 - Modelos ou testes estatísticos utilizados

Variável	Modelo ou teste	Variável	Modelo ou teste
Peso	EEG normal	IP	EEG normal
IMC	EEG normal	SDNN	EEG normal
CA	EEG normal	RMSSD	EEG normal
PAS	EEG normal	%LF	EEG normal
PAD	EEG normal	%HF	EEG normal
PAM	EEG normal	LF/HF	EEG gama
FC	EEG normal	VAR PAS	Não paramétricos
DC	Não paramétricos	LF	EEG gama
RPT	EEG gama		

IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco; RPT: resistência periférica total; IP: intervalo de pulso; SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; RMSSD: Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN; VAR PAS: variabilidade da pressão arterial; EEG: equações de estimação generalizadas.

Nas variáveis estudadas com os modelos de EEG, foi usado o teste escore para as hipóteses de interesse. Assim, para análise da média de cada uma das variáveis em função do instante e do grupo são apresentados três valores p:

Valor p da interação: refere-se ao teste que verifica se a diferença entre as médias no instante basal e ao final de seis meses do início do uso de método contraceptivo são iguais nos dois grupos. Dessa forma, valores p

superiores a 0,05 mostram que não há indícios de que a variação dos valores da variável em estudo ao final de seis meses do uso de método contraceptivo, em média, seja diferente nos dois grupos. Em outras palavras, valores p superiores a 0,05 sugerem que os grupos com e sem método hormonal se “comportam” de forma semelhante. Quando o valor p da interação é maior do que 0,05, são apresentados dois outros valores p descritos a seguir. Quando o valor p da interação é menor do que 0,05, torna-se necessário comparar os instantes em cada grupo e esses últimos em cada instante.

Valor p do instante: refere-se ao teste que indica se, em média, o valor da variável em estudo apresenta mudanças do instante basal para o instante ao final de seis meses do uso de método contraceptivo. Quando o valor p da interação apresenta valores superiores a 0,05, os grupos se “comportam” de forma semelhante, sendo possível, portanto, obter um único valor p da comparação entre o instante basal e ao final de seis meses do uso de método contraceptivo. Assim, avalia-se, em ambos os grupos, se o valor da variável em estudo, em média, cresce, decresce ou se mantém constante. Valores p do instante maiores que 0,05 sugerem que não há indícios de que o valor da variável em estudo, em média e para ambos os grupos, cresça ou decresça ao final de seis meses do uso de método contraceptivo.

Valor p do grupo: refere-se ao teste que revela se, em média, o valor da variável em estudo varia entre o grupo AHCO e o grupo não hormonal. Quando o valor p da interação apresenta valores superiores a 0,05, os grupos se “comportam” de forma semelhante, sendo possível, portanto,

obter um único valor p da comparação entre os grupos. Assim, avalia-se, em ambos os instantes, se o valor da variável em estudo no grupo AHCO, em média, é maior, igual ou menor do que o valor da variável no grupo não hormonal. Valores p do grupo maiores que 0,05 sugerem que não há indícios de que o valor da variável, em média e em ambos os instantes, seja diferente nos dois grupos.

4 Resultados

4. Resultados

4.1 Número de pacientes

Após estudo piloto com 10 mulheres em cada grupo, o tamanho mínimo amostral em cada grupo foi de 32 mulheres, número calculado entre seis variáveis, baseado na equação 2.4.1 da página 29 de Diggle et al., considerando-se um erro tipo I de 0,05 e um poder de 0,8 para a detecção de uma diferença, em média, de 20% entre os dois grupos (Diggle et al., 2002)(Anexo 4).

No total, 153 mulheres foram triadas até atingir o número desejado para confiabilidade do estudo, determinado por análise amostral inicial. As principais causas de exclusão foram: uso de contraceptivos hormonais (n=39), tabagismo (n=10) e obesidade (n=24).

O estudo teve inicialmente 80 mulheres saudáveis divididas em dois grupos. Após término do período de coleta de dados, somaram-se 11 perdas de seguimento, 4 no grupo AHCO (3 por perda de seguimento e 1 por impossibilidade de análise dos dados) e 7 no grupo não hormonal (5 por perda de seguimento e 2 por impossibilidade de análise dos dados). Assim, foram analisadas 69 mulheres, 36 no grupo AHCO e 33 no grupo não hormonal.

4.2 Eventos adversos

Não foi constatado nenhum evento adverso grave com a metodologia utilizada em ambos os grupos.

4.3 Características da população estudada

A Tabela 2 apresenta os resultados dos parâmetros clínicos no momento basal. Pode-se notar que para nenhuma das variáveis há indícios de que a média da variável seja diferente nos dois grupos ($p > 0,28$ em todos os parâmetros). De fato, pode-se notar na Tabela 2 que, para todas as variáveis, as diferenças entre as médias amostrais nos dois grupos no instante basal são pequenas em relação aos valores dos erros padrão.

Tabela 2 - Média, erro padrão e valores p dos parâmetros clínicos no momento basal

Variável	Grupo				Valor p
	AHCO (n = 36)		Não Hormonal (n = 33)		
	Média	EP	Média	EP	
Idade (anos)	28,75	1,07	30,30	0,95	0,284
Altura (metros)	1,59	0,01	1,59	0,01	0,970
Peso (Kg)	64,27	1,73	62,93	1,61	0,574
IMC (Kg/m²)	25,32	0,62	24,78	0,59	0,526
CA (cm)	85,29	2,59	85,00	1,58	0,921
PAS (mmHg)	112,55	2,01	115,51	2,00	0,300
PAD (mmHg)	66,49	1,23	67,12	1,53	0,750

Os valores são expressos em média e erro padrão (EP). Considerou-se nível de significância de 5%. IMC- índice de massa corpórea; CA- circunferência abdominal; PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica.

4.4 Resultados do seguimento dos parâmetros clínicos e hemodinâmicos

As Tabelas 3 e 4 apresentam os valores p dos testes de interesse para as variáveis de parâmetros clínicos e hemodinâmicos, respectivamente.

Pode-se notar que, para a variável peso, houve p de interação significativo, menor que 0,05 ($p = 0,024$). Dessa forma, para essa variável compararam-se os instantes em cada um dos níveis dos grupos e esses últimos em cada um dos níveis do instante. A Tabela 5 apresenta os resultados. Pode-se notar que a média de peso no grupo não hormonal é diferente nos instantes basal e ao final de seis meses do uso de DIU ou preservativo ($p = 0,001$). Observando-se conjuntamente as Tabelas 3 e 5, conclui-se que a média do peso é maior ao final de seis meses do uso de DIU ou preservativo do que no instante basal. Estima-se que, em média, no grupo não hormonal, o peso aumenta 1,1 quilos ao final de seis meses de seguimento. Para o grupo AHCO, não há indícios de que a média do peso seja diferente nos instantes basal e ao final de seis meses do uso do AHCO estudado ($p = 0,955$). Para ambos os instantes, também não há indícios de que a média do peso seja diferente entre os grupos AHCO e não hormonal ($p > 0,56$ nas duas comparações).

Ao analisar todas as demais variáveis de parâmetros clínicos e hemodinâmicos, pode-se notar que não há indícios de que a média da variável em estudo oscile entre os instantes ou entre os grupos.

Tabela 3 - Média, erro padrão e valores p dos parâmetros clínicos

Variável	Instante	Grupo				Valor p		
		AHCO (n=36)		Não Hormonal (n=33)		Inst.	Grupo	Inter.
		Média	EP	Média	EP			
Peso (Kg)	Basal	64,27	1,73	62,93	1,61	---	---	0,024
	Ao final de 6 meses	64,29	1,79	64,03	1,64			
IMC (Kg/m ²)	Basal	25,32	0,62	24,78	0,59	0,138	0,677	0,070
	Ao final de 6 meses	25,30	0,66	25,14	0,59			
CA (cm)	Basal	85,29	2,59	85,00	1,58	0,616	0,897	0,342
	Ao final de 6 meses	84,84	2,79	85,92	1,89			

Os valores são expressos em média e erro padrão (EP). Considerou-se nível de significância de 5%. IMC- índice de massa corpórea; CA- circunferência abdominal; Inst.- valor p de instante; Grupo- valor p do grupo; Inter.- valor p da interação.

Tabela 4 - Média, erro padrão e valores p dos parâmetros hemodinâmicos

Variável	Instante	Grupo				Valor p		
		AHCO (n=36)		Não Hormonal (n=33)		Inst.	Grupo	Inter.
		Média	EP	Média	EP			
PAS (mmHg)	Basal	112,55	2,01	115,51	2,00	0,833	0,093	0,362
	Ao final de 6 meses	111,62	1,79	117,13	2,30			
PAD (mmHg)	Basal	66,49	1,23	67,12	1,53	0,568	0,329	0,388
	Ao final de 6 meses	65,01	1,04	67,47	1,57			
PAM (mmHg)	Basal	85,39	1,55	87,29	1,68	0,907	0,099	0,312
	Ao final de 6 meses	84,10	1,24	88,41	1,77			
FC (bpm)	Basal	74,31	1,86	71,83	1,07	0,775	0,138	0,803
	Ao final de 6 meses	74,25	1,67	71,25	1,32			
DC (L/min)	Basal	5,66	0,16	5,84	0,23	0,931	0,479	0,807
	Ao final de 6 meses	5,72	0,20	5,81	0,18			
RPT (NU)	Basal	0,93	0,03	0,94	0,04	0,619	0,637	0,604
	Ao final de 6 meses	0,91	0,03	0,94	0,03			

Os valores são expressos em média e erro padrão (EP). Considerou-se nível de significância de 5%. PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; PAM- pressão arterial média; FC- frequência cardíaca; DC- débito cardíaco; RPT- resistência periférica total; Inst.- valor p de instante; Grupo- valor p do grupo; Inter.- valor p da interação.

Tabela 5 - Valores p dos testes da variável peso

Variável	Comparação	Nível	Valor p
Peso	Instante	AHCO	0,955
	Instante	Não hormonal	0,001
	Grupo	Basal	0,565
	Grupo	Ao final de 6 meses	0,913

4.5 Resultados do seguimento dos parâmetros autonômicos

A Tabela 6 apresenta os valores p dos testes de interesse para as variáveis do tônus autonômico. Pode-se notar que para nenhuma há indícios de que a média da variável em estudo oscile entre os instantes ou entre os grupos ($p > 0,05$ para todas as variáveis). Assim, não há indícios de que a média das variáveis do tônus autonômico sofra alteração após o início do uso de DIU, preservativo ou do AHCO em estudo.

Tabela 6 - Média, erro padrão e valores p das variáveis do tônus autonômico

Variável	Instante	Grupo				Valor p		
		AHCO (n=36)		Não Hormonal (n=33)		Inst.	Grupo	Inter.
		Média	EP	Média	EP			
IP (ms)	Basal	841,90	21,56	857,18	17,11	0,444	0,632	0,725
	Ao final de 6 meses	858,98	19,75	863,47	14,43			
SDNN (ms)	Basal	51,95	3,62	59,93	3,85	0,774	0,134	0,451
	Ao final de 6 meses	54,44	2,75	58,70	3,16			
RMSSD (ms)	Basal	46,06	3,77	54,37	4,35	0,909	0,126	0,683
	Ao final de 6 meses	47,36	3,25	53,57	3,84			
%LF	Basal	44,01	2,41	40,48	2,28	0,258	0,601	0,254
	Ao final de 6 meses	39,57	1,93	40,56	2,31			
%HF	Basal	46,87	2,47	43,92	2,71	0,250	0,790	0,301
	Ao final de 6 meses	42,27	2,10	43,73	2,71			
LF/HF	Basal	1,11	0,11	1,14	0,12	0,747	0,814	0,971
	Ao final de 6 meses	1,15	0,15	1,19	0,15			
VAR	Basal	27,63	3,11	29,43	2,87	0,570	0,098	0,523
PAS	Ao final de 6 meses	26,80	2,64	38,68	6,57			
LF	Basal	6,55	0,87	7,91	0,96	0,675	0,134	0,958
	Ao final de 6 meses	6,83	0,89	8,35	0,83			
ALFA LF	Basal	11,38	0,82	11,74	0,94	0,995	0,896	0,425
	Ao final de 6 meses	11,85	0,92	11,22	0,80			

Os valores são expressos em média e erro padrão (EP). Considerou-se nível de significância de 5%.

IP- intervalo de pulso; SDNN- Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; RMSSD- Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN; LF- componente de baixa frequência; HF- componente de alta frequência; LF/HF- balanço autonômico; VAR PAS- variabilidade da pressão arterial; Alfa LF- sensibilidade do barorreflexo.

5 Discussão

5. Discussão

Existe uma suspeita da relação entre o uso do AHCO e o aumento do risco cardiovascular (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008; Shufelt CL, Bairey MCN, 2009). São inúmeros os possíveis mecanismos envolvidos, sendo a alteração do tônus simpático uma das possibilidades. O sistema nervoso autonômico é responsável pela homeostase do organismo, sendo que alterações de sua modulação são correlacionadas ao aumento do risco cardiovascular em inúmeras situações clínicas (Palatini et al., 2009; Thayer et al., 2010). Assim, este estudo avaliou a possível ação dos AHCOs, amplamente utilizados pelas mulheres, no sistema nervoso autonômico, relação esta alvo de poucos estudos até o momento.

A revisão de literatura revelou não haver consenso sobre os efeitos autonômicos dos AHCOs. Enquanto Minson et al., em um estudo transversal, concluíram que existem mudanças da resposta simpática ao longo do ciclo de anticoncepcionais, Carter et al. não observaram qualquer alteração (Minson et al., 2000; Carter et al., 2010). Em ambos os estudos, o pequeno tamanho amostral e a falta de grupos controle podem ter diminuído a acurácia e influenciado a análise, sendo, portanto, pouco conclusivos. O estudo de Cagnacci et al. avaliou o impacto de 6 meses de uso de AHCO contendo EE e DRSP sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca em mulheres normotensas através do MAPA (Cagnacci et al., 2013). O estudo não demonstrou diferenças significativas nos níveis de pressão arterial, mas evidenciou pequeno e significativo aumento da frequência cardíaca de 4 bpm. O presente estudo e o de Cagnacci et al. apresentam algumas semelhanças:

ambos utilizaram a mesma combinação contraceptiva, são prospectivos, e tiveram período de observação de 6 meses. No entanto, o presente estudo analisou PA e FC registrados em uma condição mais estável e reprodutível em relação ao método utilizado por Cagnacci. Além disso, no presente estudo, avaliou-se não só a frequência cardíaca, mas também dados da VFC, com informações mais completas sobre a modulação autonômica cardíaca, marcador independente de risco cardiovascular. Ao comparar os resultados apresentados nesta pesquisa com os relatados por Rebello et al.(2013) e Wilczak et al. (2013), observamos que em todos os trabalhos não houve diferenças nos diversos parâmetros da VFC com o uso de AHCOs. Entretanto, enquanto o presente estudo não encontrou alteração no barorreflexo, Wilczak et al. mostraram piora em seu uso. Esta diferença pode ser decorrente da utilização de formulações anticoncepcionais distintas nos dois estudos, pois, enquanto este trabalho avaliou a ação específica de contraceptivo com EE e DRSP, no estudo de Wilczak as voluntárias fizeram uso de diferentes formulações (Wilczak et al., 2013).

Uma possível crítica ao estudo pode ser a falta de aleatoriedade na seleção dos grupos. Não foi realizada randomização para a escolha da intervenção, optando-se por deixar a critério da própria mulher a escolha do método anticoncepcional (AHCO, DIU ou preservativo), após orientação adequada e detalhada a respeito das vantagens, desvantagens e efeitos colaterais de cada método. Assim, objetivou-se maior aderência ao estudo, além de se respeitar o interesse voluntário de utilizar método hormonal ou não. Consideraríamos ato antiético obrigar a voluntária a utilizar um método sem

que sua vontade prevalecesse, ou proceder à divisão dos métodos diferentes de forma aleatória. Ao contrário de estudos que comparam efeitos de diferentes contraceptivos orais, no presente trabalho foram oferecidas formas distintas de contracepção, sendo usado o princípio da autonomia da voluntária na escolha do método. Além disso, como descrito no item “Resultados”, a não randomização não gerou vícios de seleção e os grupos apresentaram características clínicas, hemodinâmicas e autonômicas semelhantes no momento basal. Dessa forma, não há indícios de que as mulheres que escolheram utilizar AHCO como método contraceptivo tenham perfil diferente daquelas que optaram pelo DIU ou preservativo. Ademais, um importante aspecto do presente estudo foi a comparação do perfil da voluntária antes e após a introdução do método, sendo a própria mulher usada como seu controle, fato que independe de randomização. Finalmente, visando diminuir o efeito da ausência de randomização, a análise dos dados foi realizada de forma cega.

A perda voluntária foi um pouco menor no grupo hormonal – AHCO, provavelmente porque as mulheres desse grupo recebiam a medicação a cada retorno, o que pode ter aumentado a motivação e a aderência ao protocolo de tratamento. No entanto, ao avaliar os resultados da comparação entre os grupos no momento basal, mesmo após levar em consideração as perdas de participantes, não existem diferenças significativas entre os grupos em relação às várias características analisadas. Além disso, o tamanho da amostra final foi maior do que 32 voluntárias em cada grupo. Assim, considerando-se que a perda não superou 20% em cada grupo, que o número total de voluntárias em

cada grupo superou o definido pelo cálculo amostral, e que não se identificou diferença entre os grupos no momento basal, considerou-se que as perdas não afetaram os resultados e a confiabilidade do estudo.

Apesar da falta de dados na literatura, considerou-se que seis meses seriam suficientes para avaliar o possível efeito crônico do uso de contraceptivos nos parâmetros avaliados. A maioria dos estudos na área comparou apenas o período placebo ou a baixa hormonal (intervalo da cartela) com o período de alta hormonal, correspondente ao uso de pelo menos 17 dias do contraceptivo (Minson et al., 2000; Carter et al., 2010). Embora se saiba que as mudanças autonômicas ocorrem rapidamente, apenas o período de intervalo da cartela foi considerado insuficiente, sendo esse conceito reforçado por estudo de Nicohls et al., 1993, que mostra que a pressão arterial não diminuía durante o período de sete dias sem a pílula (Nicohls et al., 1993). Assim, optou-se por um período de 6 meses, sendo possível comparar os perfis autonômicos antes e após introdução do método contraceptivo, mesmo intervalo observado em estudo recentemente publicado (Cagnacci et al., 2013).

Todas as mulheres foram examinadas no mesmo período do ciclo menstrual. Apesar de resultados conflitantes, a maioria dos estudos mostra que existem pequenas variações autonômicas ao longo do ciclo (Middlekauff et al., 2012; Leicht et al., 2003; Princi et al., 2005). Assim, para evitar que os resultados do estudo fossem consequência de alterações fisiológicas do ciclo menstrual normal e não do uso do contraceptivo, estabeleceu-se período específico para o exame. No momento basal, todas as mulheres realizaram o teste na fase folicular, do quinto ao décimo dias do ciclo menstrual. O mesmo

ocorreu no seguimento do grupo não hormonal. A seleção da fase folicular foi por questão prática e funcional do estudo, sendo que a realização em qualquer outra fase do ciclo implicaria em controles de ovulação, uma vez que, apesar de apresentarem ciclos regulares, existe variação do intervalo dos ciclos das mulheres, o que dificultaria a correta sistematização do exame. O seguimento das participantes do grupo AHCO foi realizado na fase de alta hormonal, na última semana de uso da cartela anticoncepcional. Assim, evita-se a realização no intervalo da cartela e objetiva-se estudar as variáveis em momento de plena ação do contraceptivo.

Em relação ao método utilizado para a avaliação autonômica, apesar de utilizar medidas indiretas, existem inúmeros estudos na literatura que demonstram boa acurácia do método com utilização do Finometer[®], apresentando curvas de pressão sobreponíveis às da artéria braquial. Assim, pode-se utilizar método não invasivo, prático e rápido, com grande aceitação e aderência das voluntárias, com ótima e comprovada reprodutividade clínica (Obrien et al., 1990; Bos et al., 1996; Imholz et al., 1998; Finometer, 2003).

Optou-se pela utilização de apenas uma formulação contraceptiva. Existem diversas formulações no mercado e, possivelmente, diferentes composições devem estar relacionadas a efeitos distintos. Assim, ao se padronizar apenas um tipo específico, minimiza-se a possibilidade do resultado ser falseado e obtém-se a informação para essa composição específica. Alguns dos estudos realizados e mencionados acima, além de terem sido realizados com pequeno número de casos, apresentavam mais de uma

formulação no estudo, o que também pode ter influenciado no resultado final (Minson et al., 2000; Carter et al., 2010).

O contraceptivo utilizado neste estudo contém EE e DRSP. A escolha pelo método que contém esse progestagênio deu-se em função de seu potencial efeito benéfico cardiovascular. Estudos mostram ausência de efeito ou redução discreta da pressão arterial com uso de DRSP (Oelkers et al., 2004; Giribela et al., 2012; Cagnacci et al., 2013). Além disso, um dos mecanismos propostos para aumento da pressão arterial com uso do AHCO, como citado anteriormente, é a alteração do SRAA e sabe-se que a DRSP, assim como a progesterona natural, pode contrapor o efeito do EE e atenuar esta ação indesejada (Arias-Loza PA, 2006). Estudos apontam que a ação antimineralocorticoide pode melhorar a função endotelial através do aumento da disponibilidade de óxido nítrico e inibição da conversão vascular de angiotensina I em II (Farquhanson e Struthers, 2000; Bauersachs et al., 2002). Em modelos animais, o bloqueio da aldosterona também resultou em diminuição significativa na geração de radicais livres oxidase dependentes na parede vascular, além de melhorar a vasodilatação endotélio-dependente (Rajagopalan et al., 2002; Schafer et al., 2003; Sartório et al., 2002). Em seres humanos, Giribela et al. não observaram alteração da função endotelial com uso de AHCO com DRSP (Giribela et al., 2012). Finalmente, estudo recente mostra uma ação anti-inflamatória da DRSP com potencial efeito cardioprotetor (Moro et al., 2013).

Em relação ao peso corpóreo, o contraceptivo hormonal em estudo não mostrou qualquer alteração ao longo do tempo, o que é compatível com outros

estudos da literatura (Oelkers et al., 2004; Giribela et al., 2012). Em contrapartida, houve aumento de 1,1 kg no grupo não hormonal. Os dois grupos foram submetidos a mesma abordagem e receberam exatamente as mesmas orientações de cuidados gerais de saúde. Assim, não se pode creditar esse aumento a maior atenção com o grupo AHCO. Além disso, apesar de significativa, a alteração não apresenta grande significado clínico, e quando se comparam os grupos, tanto no momento basal como ao final de 6 meses, não se observaram diferenças entre eles em relação ao peso corpóreo.

Ao avaliar a pressão arterial, assim como outros estudos na literatura, não se observou alteração significativa, sendo evidenciada diminuição de aproximadamente 1 mmHg em ambas as médias de PAS e PAD (Oelkers et al., 2004; Giribela et al., 2012; Cagnacci et al., 2013). Esses dados reforçam a provável ação antimineralocorticoide da DRSP, contrapondo efeito do EE.

Finalmente, na ausência de valores de normalidade para os parâmetros autonômicos avaliados, pode-se observar que este estudo apresentou valores semelhantes aos de outra investigação com mulheres saudáveis, o que demonstra a reprodutibilidade dos dados obtidos (Leicht et al., 2003).

Portanto, deve-se ressaltar que esta investigação contribuiu para demonstrar que não houve alterações significativas na pressão arterial, na variabilidade da frequência cardíaca e na sensibilidade do barorreflexo de mulheres saudáveis em uso de AHCO contendo 20 mcg de EE associado a 3 mg DRSP, com 24 dias de comprimidos ativos e 4 dias de intervalo, pelo período de 6 meses, o que é de grande relevância clínica.

6 Conclusões

6. Conclusões

O uso de anticoncepcional hormonal combinado oral de baixa dose, contendo 20 mcg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona, com 24 dias de comprimidos ativos e 4 dias de intervalo, em mulheres saudáveis no período reprodutivo, NÃO desencadeou alterações significativas em todos os parâmetros avaliados e especificados abaixo:

2.1 Parâmetros do sistema nervoso autônomo

- Variabilidade da frequência cardíaca
- Variabilidade da pressão arterial
- Sensibilidade do barorreflexo (índice alfa)

2.2 Parâmetros hemodinâmicos

- Pressão arterial sistólica (PAS)
- Pressão arterial diastólica (PAD)
- Pressão arterial média (PAM)
- Frequência cardíaca (FC)
- Resistência periférica total (RPT)

7 Anexos

7. Anexos

Anexo 1. Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0514/11

Título: AVALIAÇÃO DO TÔNUS AUTONÔMICO EM MULHERES JOVENS NORMOTENSAS EM USO DE ANTICONCEPCIONAL HORMONAL COMBINADO ORAL CONTENDO DROSPIRENONA

Pesquisador Responsável: Nilson Roberto de Melo

Pesquisador Executante: Marcelo Gil Nisenbaum

Co-autores: Fernanda Marciano Consolim- Colombo

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 17/08/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 18 de Agosto de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE CEP:

TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação do tônus autonômico em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona.

PESQUISADOR: Marcelo Gil Nisenbaum

CARGO/FUNÇÃO: médico da divisão de clínica ginecológica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 104.369

UNIDADE DO HCFMUSP: .Ginecologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ XX

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

1- Desenho do estudo e objetivo(s)

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar se o uso do anticoncepcional leva a alterações na pressão arterial ou no funcionamento do sistema nervoso que faz o controle da pressão arterial, chamado pelos médicos de “sistema nervoso autonômico”.

Importância da pesquisa: Está sendo pesquisado se os anticoncepcionais alteram o controle da pressão ou os mecanismos de controle da pressão arterial. A alteração do funcionamento dos vasos sanguíneos pode levar a piora da pressão arterial e ao surgimento no futuro de doenças como a aterosclerose.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

A) INTRODUÇÃO DE UM MÉTODO CONTRACEPTIVO: Após avaliação em consulta médica, através de exame físico geral e ginecológico, medida da pressão arterial, e realização de exames de sangue como glicemia, colesterol e triglicérides, será oferecido a senhora os métodos anticoncepcionais mais aconselhados ao seu caso, principalmente os que tenham menor chance de alterar sua pressão arterial. Existem vários métodos anticoncepcionais, hormonais e métodos não hormonais. Dentre os métodos hormonais existem: a pílula combinada (com estrogênio e progesterona), a pílula só de

progesterona, a injeção mensal (que contém estrogênio e progesterona), a injeção trimestral (que só contém progesterona). Como exemplos de métodos não hormonais podemos citar: o DIU (dispositivo intra-uterino) e a camisinha masculina (condon). Após a introdução do método anticoncepcional sua pressão arterial será avaliada periodicamente. A senhora realizará exames antes da introdução do método, e depois de 6 meses de uso, para ver se houve alguma alteração nos exames.

B) Monitorização da pressão arterial e dos batimentos cardíacos pelo aparelho de FINOMETER® - para avaliar o funcionamento do sistema nervoso autônomo, que é um dos responsáveis pelo controle da pressão arterial.

Descrição do exame: o Finometer é um moderno aparelho, que através de um anel (chamado “Cuff”) colocado em um dos dedos da mão esquerda, fará as medidas da pressão arterial e dos batimentos cardíacos (frequência cardíaca). Além do aparelho do Finometer® serão colocados eletrodos para o registro do eletrocardiograma, na região do tórax, e uma faixa de tecido, também ao redor do tórax, para monitorização da frequência respiratória (quantidade de respirações por minuto). Após a colocação dos aparelhos, e alguns minutos de repouso, o registro do exame no computador será iniciado. A senhora ficará deitada em uma maca, confortavelmente, durante 30 minutos, em ambiente calmo e silencioso. Durante todo o exame, a pressão arterial e os batimentos cardíacos são monitorizados continuamente.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

→ Coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço:

A senhora será atendida em consulta médica no ambulatório de Ginecologia, onde serão pedidos exames de sangue de rotina, como glicemia (exame de diabetes), colesterol, entre outros exames, que serão colhidos no laboratório do hospital. Estes exames de sangue são colhidos por uma agulha, introduzida na veia (normalmente do antebraço) após limpeza da área.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3

ITEM 2

A) INTRODUÇÃO DE UM MÉTODO CONTRACEPTIVO: desconfortos e riscos esperados → Quando são introduzidos métodos anticoncepcionais hormonais alguns efeitos colaterais são esperados, principalmente nos primeiros meses. Os mais comuns são: enjôo, sangramentos menstruais irregulares, dor nas mamas. Com os

métodos não hormonais, como o DIU, pode haver aumento das cólicas menstruais, aumento da quantidade e número de dias de sangramento.

B) Monitorização da pressão arterial e dos batimentos cardíacos pelo aparelho de FINOMETER® -

Desconfortos e riscos esperados: O anel do FINOMETER® causa uma pequena sensação de pressão no dedo onde é colocado, mas não machuca, nem deixa o local arroxado. Os eletrodos colocados no tórax e a cinta respiratória não costumam causar desconfortos, a não ser pela sua própria presença.

ITEM 3

- Coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço:

Desconfortos e riscos esperados O desconforto é o da punção da veia, uma sensação de picada pela agulha. Pode ocorrer bem pouco de inchaço e roxo local, ou ficar um pouco dolorido.

5 – Benefícios para o participante

Ao participar deste protocolo de pesquisa, a senhora terá atendimento ginecológico gratuito durante toda a duração da pesquisa, além de receber orientações sobre o uso correto de anticoncepcionais para que não venha a ocorrer uma gestação não planejada. Será aconselhado um método contraceptivo com baixo risco de alterar sua pressão e baixo risco de gravidez. Além disso, realizará exames de sangue importantes para sua saúde, como de diabetes e colesterol, e fará avaliação frequente da sua pressão arterial, o que é muito importante para que não venha a desenvolver doença do coração. A senhora será acompanhada se o anticoncepcional que está usando está afetando a sua pressão arterial, e o funcionamento de seus vasos sanguíneos.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Caso a senhora não deseje usar nenhum anticoncepcional hormonal, e preferir utilizar apenas métodos de barreira, como o preservativo, a senhora pode participar da

pesquisa da mesma maneira, e receber o mesmo atendimento e realização dos exames.

7 – Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O principal investigador é o Dr. Marcelo Gil Nisenbaum, que pode ser encontrado no endereço: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia HC- FMUSP Instituto Central, 10 º andar, Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, bairro Cerqueira Cesar CEP 05403 900. Telefone: 30697838 / 75833753

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – Liberdade da retirada de consentimento

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9 – Direito à confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito a ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas

Quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Avaliação do tônus autonômico em mulheres jovens normotensas em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral contendo drospirenona”**.

Eu discuti com o Dr Marcelo Gil Nisenbaum sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Anexo 3. Cálculo Amostral

Amostragem

Para estudos de dois grupos com mais de uma observação em cada paciente ao longo do tempo, pode-se utilizar a equação 2.4.1 da página 29 de Diggle et al. (2002) para o cálculo do tamanho amostral. A equação é dada por:

$$n = \frac{2(z_\alpha + z_Q)^2 \sigma^2 (1 - \rho)}{m s_x^2 d^2}$$

em que:

n é o tamanho da amostra mínima em cada grupo;

P é o poder do teste;

$Q = 1 - P$;

α é o erro tipo I;

z_k o k -ésimo quantil da distribuição normal padrão;

σ^2 é a variância da variável de interesse;

ρ é a correlação entre duas observações do mesmo indivíduo;

m é o número de vezes em que cada paciente é observado;

s_x^2 é variância das variável “tempo” do modelo que para os modelos deste trabalho é igual a 0,25;

d é a menor diferença detectável entre os 2 grupos.

Para este trabalho, considerando a variável LF/HF e os parâmetros discutidos na Seção 2 do relatório, o cálculo da equação foi obtido da seguinte forma:

$$n = \frac{2(-1,645 - 0,84)^2 0,4569(1 - 0,8765)}{2(0,25)0,2118^2} = 31,1$$

Logo, para este trabalho, o tamanho mínimo amostral necessário em cada grupo é de 32 pacientes, já que precisaríamos no mínimo 31,1 pacientes.

Anexo 4. Critérios médicos de elegibilidade da OMS para uso de métodos anticoncepcionais (WHO, 2009)

- **Categoria 4:** o método não deve ser utilizado

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP) EMBOLIA PULMONAR (EP)

a) Histórico de TVP/EP

b) TVP/ EP aguda

d) Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada

MUTAÇÕES TROMBOGÊNICAS CONHECIDAS

- Fator V de Leiden

- Mutação da Protrombina

- Deficiência de proteína S ou proteína C ou antitrombina III

DOENÇA CARDÍACA ISQUÊMICA PREGRESSA OU ATUAL

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

DOENÇA CARDÍACA VALVULAR COMPLICADA

- Hipertensão pulmonar, risco de fibrilação atrial, antecedente de endocardite bacteriana

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

- com anticorpos antifosfolipídicos positivos ou desconhecidos

HEPATITE VIRAL

- Aguda ou exacerbada

CIRROSE

- Grave (descompensada)

TUMORES HEPÁTICOS

- benigno: adenoma

- maligno: hepatoma

LACTAÇÃO

- menos de 6 semanas após o parto

TABAGISMO

- Idade maior ou igual a 35 anos e número maior ou igual a 15 cigarros por dia

MÚLTIPLOS FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR ARTERIAL

- Idade avançada, tabagismo, diabetes e hipertensão
- Esclarecimento: quando a mulher possui diversos fatores de risco importantes, e qualquer um deles poderia aumentar substancialmente o risco de doença cardiovascular, o uso de AHCO pode elevar o risco a níveis inaceitáveis

HIPERTENSÃO

- Sistólica maior ou igual a 160 mmHG e diastólica maior ou igual a 100mmHg
- ou com doença vascular associada

DIABETES

c) nefropatia/ retinopatia/ neuropatia (categoria 3/4)

d) outras doenças vasculares ou diabetes com duração maior de 20 anos (categoria 3/4)

Esclarecimento: a categoria deve ser avaliada de acordo com a intensidade da condição

CEFALEIAS

- Enxaqueca com aura em qualquer idade

DOENÇA MAMÁRIA

d) Câncer de mama atual

- **CATEGORIA 3:** não se recomenda geralmente o método a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitos.

TERAPIA ANTIRETROVIRAL

- com inibidores de protease potencializados com ritonavir

TERAPIA ANTICONVULSIVANTE

- determinados anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbamazepina)

TERAPIA ANTIMICROBIANA

- Rifampicina ou terapia com rifabutina

PÓS-PARTO

- De 6 semanas a 6 meses após o parto (primordialmente amamentando)
- Mulheres lactantes com menos de 21 dias do parto

HIPERTENSÃO

- a) Antecedente de hipertensão, em que a pressão arterial NÃO PODE ser avaliada (inclusive hipertensão na gravidez)
- b) Hipertensão adequadamente controlada, em que a pressão arterial PODE ser avaliada
- c) Níveis elevados de pressão arterial (medições feitas corretamente)
 - (i) sistólica 140-159 ou diastólica 90-99

CEFALEIAS

- Enxaqueca sem aura e idade maior ou igual a 35 anos

DOENÇA MAMÁRIA

- d) Câncer de mama no passado ou sem evidência de doença por 5 anos

DOENÇA DA VESÍCULA BILIAR

- a) Sintomática
 - ii- tratada clinicamente
 - iii- ativa

ANTECEDENTE DE COLESTASE

- Relacionada ao uso de AHCO no passado

HEPATITE VIRAL

- Aguda ou exacerbada (considerar categorias 3-4)

HIPERLIPIDEMIAS CONHECIDAS

- Considerar categorias 2-3

8 Referências

8. Referências¹

Arias-Loza PA, Hu K, Schafer A, Bauersachs J, Quaschnig T, Galle J, Jazbutyte V, Neyses L, Ertl G, Fritzemeier KH, Hegele-Hartung C, Pelzer T. Medroxyprogesterone acetate but not drospirenone ablates the protective function of 17 beta-estradiol in aldosterone salt-treated rats. *Hypertension* 2006; 48: 994–1001.

Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, Benda N, Marr J. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004; 70: 191-198.

Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90: 3863-3870.

Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, Christ M. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide syntase expression. *Journal of The American College of Cardiology* 2002; 39(2):351-8.

Bazotte RFS, Marcon A. Aspectos farmacológicos e clínicos de um novo contraceptivo oral, contendo drospirenona como componente progestínico. 2005, Arq. Ciênc. Saúde Unipar.

Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency-domain measures of heart period variability and mortality after myocardial-infarction. *Circulation* 1992;85: 164-171.

Blode H, Wuttke W, Look W, Roll G, Heithecker R. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 256-264.

Bos WJW, vanGoudoever J, vanMontfrans GA, vandenMeiracker AH, Wesseling KH. Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurements. *Circulation* 1996; 94: 1870-1875.

¹ De acordo com:

Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Boschitsch E, Skarabis H, Wuttke W, Heithecker R. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 Suppl 3: 34-40.

Brunetto AF, Roseguini BT, Silva BM, Hirai DM, Guedes DP. Limiar ventilatório e variabilidade de frequência cardíaca em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte* 2005; 11(1):22-7

Bussab W, Morettin P. *Estatística Básica, 5 Ed, Saraiva: São Paulo, 2002.*

Buyuk E, Nejat E, Neal-Perry G. Determinants of Female Reproductive Senescence: Differential Roles for the Ovary and the Neuroendocrine Axis. *Seminars in Reproductive Medicine* 2010; 28: 370-379.

Cagnacci, A; Ferrari, S; Napolitano, A; Piacenti, I; Arangino, S; Volpe, A. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study. *Contraception* 2013; 88 (3): 413-7.

Cardoso F, Polonia J, Santos A, Silva-Carvalho J, Ferreira-de-Almeida J. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1997; 59: 237-243.

Carter JR, Klein JC, Schwartz CE. Effects of oral contraceptives on sympathetic nerve activity during orthostatic stress in young, healthy women. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 2010; 298: R9-R14.

Chasan-Taber L, Stampfer MJ. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Annals of Internal Medicine* 1998;128: 467-477.

ChasanTaber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94: 483-489.

Chua KC, Chandran V, Acharya UR, Lim CM. Cardiac state diagnosis using higher order spectra of heart rate variability. *J Med Eng Technol* 2008; 32(2):145-55.

Cooley M, Bakalov V, Bondy CA. Lipid profiles in women with 45,X vs 46,XX primary ovarian failure. *JAMA* 2003; 290: 2127-2128.

Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Inaba Y *et al.* Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: The JACC study. *Journal of Epidemiology* 2006; 16: 177-184.

Destefano F, Merritt RK, Anda RF, Casper ML, Eaker ED. Trends in nonfatal coronary heart-disease in the united-states, 1980 through 1989. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153: 2489-2494.

Diggle P, Heagerty P, Liang K, Zeger S. *Analysis of Longitudinal Data. Second Edition. Oxford University Press: New York.*, 2002.

Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68: 891-905.

Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and supresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594-7.

Finometer. Finometer, FMS, Finapres. Medical System BV. Copyright 2003. FMS. CE0344. 2003.

Fisch IR, Frank J. Oral-contraceptives and blood-pressure. *JAMA* 1977; 237: 2499-2503.

Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Sendon JLL, Steg PG, Tardif JC, Tavazzi L, Tendera M. Resting heart rate in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50: 823-830.

Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-816.

Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-821.

Gibbons J, Chakraborti S. *Nonparametric Statistical Inference, 4, Ed. Marcel Dekker: New York*, 2003.

Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, Dagostino RB. Influence of heart-rate on mortality among persons with hypertension - the framingham-study. *American Heart Journal* 1993; 125: 1148-1154.

Giribela CR, Melo NR, Silva RC, Hong VM, Guerra GM, Baracat EC, Consolim-Colombo FM. A combined oral contraceptive containing drospirenone changes neither endothelial function nor hemodynamic parameters in heahty young women: a prospective clinical trial. *Contraception* 2012; 86(1): 35-41.

Glasier A. Contraception: Your questions answered, 2nd edition. *Studies in Family Planning* 1999; 30: 88-89.

Glozier N, Tofler GH, Colquhoun DM, Bunker SJ, Clarke DM, Hare DL, Hickie IB, Tatoulis J, Thompson DR, Wilson A, Branagan MG. Psychosocial risk factors for coronary heart disease. *The Medical Journal of Australia* 2013; 199(3):179-80.

Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, Christiansen JS. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome - The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998; 21: 1062-1070.

Guarner-Lans V, Rubio-Ruiz ME, Perez-Torres I, de MacCarthy GB. Relation of aging and sex hormones to metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Experimental Gerontology* 2011; 46: 517-523.

Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, Lanzone A. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: A clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 2817-2823.

Hajjar I, Hoffmann RG, Kotchen TA. Factors in the increasing prevalence of hypertension - Reply. *JAMA* 2003; 290: 2940-2940.

Hajjar I e Kotchen TA. Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290(2): 199-206.

Hall AS, Palmer S. The heart rate hypothesis: ready to be tested. *Heart* 2008; 94: 561-565.

Hardin J, Hilbe J. *Generalized estimating equations, Chapman and Hall: Boca Raton*, 2003.

Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Santoro N. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8: 3-12.

Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 639-643.

Ibanez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Hormone Research* 2006; 65: 112-115.

Imholz BPM, Wieling W, van Montfrans GA, Wesseling KH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovascular Research* 1998; 38: 605-616.

Irigoyen MCC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1998; 31: 1213-1220.

Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1951-1958.

Kallen AN, Pal L. Cardiovascular disease and ovarian function. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2011; 23: 258-267.

Kaplan N. *Primary Hypertension: Pathogenesis*, 1998.

Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H *et al.* Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities - The Ohasama study. *Hypertension* 2000; 36: 901-906.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart-rate-variability and its association with increased mortality after acute myocardial-infarction. *American Journal of Cardiology* 1987; 59: 256-262.

La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, Investigators A. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484.

Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, Wareham NJ, Ong KK. Early Age at Menarche Associated with Cardiovascular Disease and Mortality. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94: 4953-4960.

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): 441-446.

Levy M, Swartz P. Vagal control of the heart: experimental basis and clinical application. *The Bakken Research Center series*. 1994, pp. 173-205.

Lundjohansen P. Central hemodynamics in essential-hypertension at rest and during exercise - a 20-year follow-up-study. *Journal of Hypertension* 1989; 7: S52-S55.

Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart-rate-variability in relation to prognosis after myocardial-infarction - selection of optimal processing techniques. *European Heart Journal* 1989; 10: 1060-1074.

Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Bond G, Zanchetti A. 24 h ambulatory blood pressure variability and carotid artery damage: Baseline data from the Elsa study. *Hypertension* 2000; 36: 684-684.

Margolis KL, Adami HO, Luo JH, Ye WM, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and Sterility* 2007; 88: 310-316.

Marshall Y. The prehistory of sex: Four million years of human sexual culture - Taylor, T. *Nature* 1996; 383: 683-683.

Meade TW, Haines AP, North WRS, Chakrabarti R, Howarth DJ, Stirling Y. Hemostatic, lipid, and blood-pressure profiles of women on oral-contraceptives containing 50-mcg or 30-mcg estrogen. *Lancet* 1977; 2: 948-951.

Melo RC, Santos MD, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, Verzola IA, Oliveira L, Martins LEB, Gallo-Junior L, Catai AM. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(9): 1331-8.

Michellini L. Regulação neuro-humoral da pressão arterial. Em: Fisiologia, Ayres MM, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999: 473-88.

Middlekauff HR, Park J, Gornbein JA. Lack of effect of ovarian cycle and oral contraceptives on baroreceptor and nonbaroreceptor control of sympathetic nerve activity in healthy women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302(12): H2560-6.

Ministério da Saúde 2013. Site. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/sobre/saude/saude-do-homem/doencas-cardiovasculares>

Minson CT, Halliwill JR, Young TM, Joyner MJ. Sympathetic activity and baroreflex sensitivity in young women taking oral contraceptives. *Circulation* 2000; 102: 1473-1476.

Mishra S, Banerjee S, Sengupta TK, Behera AA, Manjareeka M, Mishra J. Association of diet and anthropometric measures as cardiovascular modifiable risk factors in young adults. *Journal of Basic Clinical Physiology and Pharmacology* 2013; 18:1-8.

Moro F, Morciano A, Tropea A, Sagnella F, Palla C, Scarinci E, Ciardulli A, Martinez D, Familiari A, Liuzzo G, Tritarelli A, Cosentino N, Niccoli G, Crea F, Lanzzone A, Apa R. Effects of drospirenone-ethinylestradiol and/or metformin on CD4+CD28null T lymphocytes frequency in women with hyperinsulinemia having polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reproductive Science* 2013; 20(12): 1508-17.

Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C *et al.* Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49: 1230-1250.

Narkiewicz K, Graniero GR, Deste D, Mattarei M, Zonzin P, Palatini P. Ambulatory blood-pressure in mild hypertensive women taking oral-contraceptives - a case-control study. *American Journal of Hypertension* 1995; 8: 249-253.

Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Guillebaud J. Effect of 4 combined oral-contraceptives on blood-pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993; 47: 367-376.

Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2004; 76(1):73-81.

Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter* 2004; 8(3): 207-13.

O'Brien E, Mee F, Atkins N, Omalley K. Inaccuracy of the Hawksley random zero sphygmomanometer. *Lancet* 1990; 336: 1465-1468.

Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 217: 255-261.

Oelkers W, Berger V, Bolik A, Bahr V, Hazard B, Beier S, Elger W, Heithecker A. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity - effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1991; 73: 837-842.

Oelkers W, Schonesh.M, Blumel A. Effects of progesterone and 4 synthetic progestagens on sodium balance and renin-aldosterone system in man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1974; 39: 882-890.

Oelkers WKH. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61: 166-171.

Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJH, Halcox JPJ, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 557-564.

Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Current Hypertension Reports* 2009; 11(3): 199-205.

Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 986-990.

Perez-Lopez FR, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor HS. Gender Differences in Cardiovascular Disease: Hormonal and Biochemical Influences. *Reproductive Sciences* 2010; 17: 511-531.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertility and Sterility* 2008; 90(Suppl 3): S103-S113.

Princi T, Parco S, Accardo A, Radillo O, De Seta F, Guaschino S. Parametric evaluation of heart rate variability during the menstrual cycle in young women. *Biomed Sci Instrum* 2005; 41: 340-345.

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

Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patek P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2212-6.

Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput* 2006; 44(12): 1031-51.

Rassi Jr. A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *J Diag Cardiol*. 8 ed., 2000.

Rebelo AC, Verlengia R, Kunz VC, Tamburus NY, Silva de Sá MF, Hirata RD, Cerda A, Hirata MH, da Silva E. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with autonomic modulation of heart rate in users and nonusers of oral contraceptives. *Contraception* 2013; 88(1):183-8.

Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Hipertens* 2005; 12(1): 14-20.

Rizzo M, Berneis K, Spinass G, Rini GB, Carmina E. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome on cardiovascular risk. *Fertility and Sterility* 2009; 91: 1563-1567.

Rubig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric* 2003; 6 Suppl 3: 49-54.

Sander D, Kukla C, Klingelhoefer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis - A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536-1541.

Sartório CL, Fraccarollo D, Galuppo P, Leutke M, Ertl G, Stefanon I, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor blockade improves vasomotor dysfunction and vascular oxidative stress early after myocardial infarction. *Hypertension* 2007; 50(5): 919-25.

Schafer A, Fraccarollo D, Hildemann SK, Tas P, Ertl G, Bauersachs J. Addition of the selective aldosterone receptor antagonist eplerenone to ACE inhibition in heart failure: effect on endothelial dysfunction. *Cardiovascular Research* 2003; 58: 655-62.

Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Schomig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-1396.

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. *International Journal of Cardiology* 2006; 111: 42-48.

Schwartz PJ, Vanoli E, Strambabadiale M, Deferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden-death - new insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial-infarction. *Circulation* 1988; 78: 969-979.

Shufelt CL, Bairey MCN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53: 904-904.

Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51.

Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *New England Journal of Medicine* 1993; 328: 303-307.

Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Human Reproduction* 2002; 17: 2307-2314.

Sundsfo.Ja. Plasma renin activity and aldosterone excretion during prolonged progesterone administration. *Acta Endocrinologica* 1971; 67(3): 483-90.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93(5):1043-65.

Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology* 2010; 141(2): 122-31.

Thom T. Heart disease and stroke statistics - 2006 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113(6): e85-151.

Venezuela M, Botter D, Sandoval M. Diagnostic techniques in generalized estimating equations. *Journal of Statistical Computation and Simulation* 2007; 77: 879-888.

Vigitel, 2010. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico 2010. Ministério da Saúde.

Wachira JK, Stys TP. Cardiovascular disease and bridging the diagnostic gap. *S D Med* 2013; 66(9): 366-9.

Weir RJ, Briggs E, Mack A, Naismith L, Taylor L, Wilson E. Blood-pressure in women taking oral-contraceptives. *British Medical Journal* 1974; 1: 533-535.

White WB, Berson AS, Robbins C, Jamieson MJ, Prisant LM, Roccella E, Sheps SG. National standard for measurement of resting and ambulatory blood pressures with automated sphygmomanometers. *Hypertension* 1993; 21: 504-509.

Wilczak A, Marciniak K, Kłapciński M, Rydlewska A, Danel D, Jankowska EA. Relations between combined oral contraceptive therapy and indices of autonomic balance (baroreflex sensitivity and heart rate variability) in young healthy women. *Ginekol Pol* 2013; 84(11):915-21.

Wilson ESB, Cruickshank J, McMaster M, Weir RJ. A prospective controlled-study of the effect on blood-pressure of contraceptive preparations containing different types and dosages of progestogen. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1984; 91: 1254-1260.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F. Hypertension, prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-2369.

Woods JW. Oral-contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988; 11: S11-S15.

World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation*. Geneva: WHO, 2000. Technical Report Series, 894.

World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 4th ed. Geneva: WHO; 2009

Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 265-273.

Zhang Y. Cardiovascular diseases in American women. *Nutricion, Metabolism and Cardiovascular Disease* 2010; 20(6): 386-93.

Apêndice

Apêndice 1. RESULTADOS DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Apêndice 1.1

Resultados dos parâmetros antropométricos no grupo AHCO no momento basal, antes da introdução do método anticoncepcional, e ao final de seis meses de uso do AHCO.

GRUPO AHCO			MOMENTO BASAL		APÓS 6 MESES	
PACIENTE	IDADE	ALTURA	PESO	IMC	PESO	IMC
FRT	29	1,62	69	26,29	73	27,8
JMJ	39	1,46	62	29,09	61	28,6
LMP	31	1,71	76	25,99	76	26
PCS	26	1,55	70	29,14	67	27,9
VCR	20	1,75	76	24,82	74	24,2
AFSS	20	1,61	60	23,15	58	22,4
ESS	35	1,6	66	25,78	64	25
MAS	38	1,58	74	29,64	76	30,4
ACS	31	1,68	64	22,68	62	22
LAS	20	1,51	62	27,19	64	28,1
CRXC	38	1,53	58	24,78	59	25,2
DCC	29	1,67	59	21,16	60	21,5
LFS	24	1,66	61	22,32	60	22
LMAM	32	1,58	60	24,03	58	23,2
MLS	32	1,5	53	23,56	53	23,6
ECS	25	1,6	60	23,44	59	23
SASW	24	1,62	60	23,05	57	21,9
LSA	23	1,6	59	23,05	55	21,5
RAB	23	1,5	50	22,44	51	22,9
ACCS	20	1,54	51	21,5	51	21,5
EFS	40	1,51	66	28,95	66	28,9
EMJ	29	1,55	65	27,06	64	26,6
KCSN	24	1,61	61	23,53	62	24,2
DAS	25	1,63	57	21,49	58	21,8
KMJ	36	1,65	81	29,75	80	29,5
MGS	36	1,54	65	27,41	64	27
MAF	28	1,66	76	27,58	75	27,2
AS	26	1,65	49	18,26	48	17,8
CAR	29	1,7	86	29,76	86	30
RMO	28	1,63	77	29,24	80	30,3
CRA	21	1,63	61	22,96	61	23
RRA	40	1,53	56	23,92	58	25
SLS	26	1,52	60	25,97	68	29,4
ACTS	26	1,5	57	25,33	57	25,3
AGA	22	1,6	69	26,95	70	27,3
SSM	40	1,58	74	29,96	74	29,8

IMC = índice de massa corpórea

Apêndice 1.2

Resultados dos parâmetros antropométricos no grupo NÃO HORMONAL no momento basal, antes da introdução do método anticoncepcional, e ao final de seis meses de uso do método.

GRUPO NÃO HORMONAL			MOMENTO BASAL		APÓS 6 MESES	
PACIENTE	IDADE	ALTURA	PESO	IMC	PESO	IMC
ES	25	1,54	62	26,14	64	27,2
KKOD	32	1,56	59	24,24	64	26,3
TCB	25	1,6	61	23,83	61	23,8
AJAN	23	1,61	62	24,19	64	24,7
KAL	22	1,7	82	28,37	82	28,4
JMFB	38	1,56	50	20,75	52	21,6
TDSM	22	1,59	65	25,71	66	26,5
SMSM	30	1,63	61	23,18	61	23
TCSB	25	1,58	54	21,63	57	22,8
TLM	27	1,65	53	19,47	51	19
VRS	34	1,53	69	29,48	72	30,8
JAS	32	1,57	50	20,28	51	20,7
TS	28	1,65	67	24,61	66	24,2
RCL	38	1,59	65	25,99	65	26
RACLV	29	1,68	80	28,34	80	28,3
PRS	28	1,62	63	24,01	65	24,9
RS	36	1,6	76	29,69	76	29,7
AEC	37	1,66	68	24,68	68	24,7
MLL	34	1,56	72	29,83	75	31
MOSL	28	1,53	61	26,06	61	26,4
MBS	35	1,51	56	24,56	57	25
JOSL	28	1,53	57	24,35	57	24,7
JMS	39	1,49	53	23,87	53	24,1
SRCIG	35	1,71	71	24,28	71	24,3
IRS	23	1,68	59	20,9	58	20,8
MSS	29	1,53	54	23,07	54	23,1
SCFS	31	1,63	73	27,48	77	29
TEA	23	1,65	63	23,14	65	23,9
TMS	28	1,57	46	18,66	47	19,1
MTDS	35	1,57	62	25,15	61	24,7
EAS	30	1,48	65	29,9	68	31,3
GAN	24	1,65	60	22,04	60	22
AL	31	1,58	74	29,64	76	30,8

IMC = índice de massa corpórea

Apêndice 2. RESULTADOS DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

Apêndice 2.1

Resultados dos parâmetros hemodinâmicos no grupo AHCO no momento basal, antes da introdução do método anticoncepcional.

GRUPO AHCO – MOMENTO BASAL						
PACIENTE	PAS	PAD	PAM	FC	DC	RPT
FRT	96,56	58,41	74,801	70,953	5,525	0,814
JMJ	101,07	61,13	77,877	81,064	5,195	0,899
LMP	120,39	73,976	92,654	95,575	8,267	0,674
PCS	112,48	64,279	83,854	85,68	7,101	0,709
VCR	119,921	68,437	87,362	72,985	5,992	0,876
AFSS	98,087	61,665	76,631	90,395	5,123	0,899
ESS	98,416	61,692	77,736	85,077	5,928	0,787
MAS	118,619	72,274	91,646	71,434	6,011	0,916
ACS	120	71,331	93,504	67,608	6,314	0,891
LAS	115,648	72,313	87,07	95,514	5,421	0,966
CRXC	125,886	71,795	93,786	68,15	5,35	1,054
DCC	101,36	57,612	73,919	75,046	5,5	0,881
LFS	100,276	61,89	77,787	86,773	5,57	0,84
LMAM	105,821	57,245	77,49	84,27	7,347	0,633
MLS	99,663	62,35	79,419	69,952	4,329	1,105
ECS	122,466	71,201	91,846	57,641	4,377	1,263
SASW	126,599	77,987	99,788	70,779	5,411	1,115
LSA	106,534	59,586	77,967	71,915	5,112	0,918
RAB	129,53	78,04	100,55	68,03	4,45	1,36
ACCS	107,44	60,16	80,74	73,27	5,04	0,97
EFS	108,01	64,33	82,03	81,88	6,03	0,82
EMJ	108,01	66,20	84,56	56,71	4,24	1,20
KCSN	105,53	63,58	80,35	76,36	5,28	0,92
DAS	105,30	58,47	75,84	67,64	4,64	0,98
KMJ	118,39	73,23	91,76	76,22	6,95	0,80
MGS	119,99	72,29	93,98	83,94	6,75	0,84
MAF	93,00	55,58	70,61	69,25	5,26	0,80
AS	118,33	61,98	83,78	59,03	4,79	1,05
CAR	90,15	48,56	63,97	80,31	6,86	0,55
RMO	117,93	64,56	84,61	48,93	5,38	0,94
CRA	105,61	69,21	84,38	85,23	4,81	1,05
RRA	122,04	71,84	92,84	75,65	5,36	1,04
SLS	120,14	68,68	88,42	70,48	5,39	0,98
ACTS	123,53	76,13	98,39	59,73	4,42	1,33
AGA	144,01	80,65	105,02	60,75	5,82	1,08
SSM	117,68	67,13	87,62	74,17	7,41	0,71

PAS = pressão arterial sistólica (mmHg); PAD = pressão arterial diastólica (mmHg); PAM = pressão arterial média (mmHg) ; FC = frequência cardíaca (batimentos por minuto); DC = débito cardíaco (litros/minuto); RPT = resistência periférica total (NU).

Apêndice 2.2

Resultados dos parâmetros hemodinâmicos no grupo AHCO ao final de seis meses de uso do AHCO.

GRUPO AHCO – AO FINAL DE 6 MESES DO MÉTODO CONTRACEPTIVO						
PACIENTE	PAS	PAD	PAM	FC	DC	RPT
FRT	112,88	67,67	87,23	57,56	5,05	112,88
JMJ	110,01	65,38	83,73	77,09	5,24	110,01
LMP	119,49	74,63	92,20	84,39	6,97	119,49
PCS	106,86	59,04	78,58	83,34	6,79	106,86
VCR	100,54	58,17	74,60	72,62	4,96	100,54
AFSS	112,63	66,87	85,46	78,25	5,12	112,63
ESS	119,67	77,79	96,25	81,31	5,19	119,67
MAS	113,03	68,51	87,96	92,40	8,14	113,03
ACS	90,83	48,83	67,18	83,14	6,17	90,83
LAS	108,42	66,95	82,01	100,09	5,81	108,42
CRXC	121,04	66,96	89,58	75,38	7,00	121,04
DCC	97,90	59,02	75,54	71,28	4,89	97,90
LFS	114,08	68,90	87,61	71,72	5,32	114,08
LMAM	108,06	59,98	80,60	65,14	5,49	108,06
MLS	95,24	59,22	75,97	76,88	4,87	95,24
ECS	121,15	66,10	87,07	60,94	4,58	121,15
SASW	104,31	59,49	79,32	64,46	5,02	104,31
LSA	109,31	64,03	81,41	74,41	4,91	109,31
RAB	110,70	67,01	85,64	77,52	4,52	110,70
ACCS	118,30	70,39	90,65	86,19	5,51	118,30
EFS	103,56	62,56	79,83	72,25	5,23	103,56
EMJ	117,87	74,73	93,24	73,59	4,87	117,87
KCSN	102,66	54,25	73,06	83,06	6,23	102,66
DAS	105,30	58,47	75,84	67,64	4,64	0,98
KMJ	115,83	63,08	84,77	83,34	9,77	115,83
MGS	120,24	67,80	91,55	86,68	7,89	120,24
MAF	94,23	59,79	74,22	68,53	4,96	94,23
AS	122,26	61,68	85,12	60,75	5,57	122,26
CAR	104,93	64,15	80,27	70,89	6,27	104,93
RMO	120,24	64,54	83,07	58,24	6,12	120,24
CRA	95,01	59,71	74,22	73,98	4,02	95,01
RRA	132,60	72,40	95,78	66,93	5,58	132,60
SLS	106,72	63,09	80,30	72,87	5,41	106,72
ACTS	115,29	68,83	90,18	66,32	4,84	115,29
AGA	136,17	68,72	92,54	59,6	6,2	136,17
SSM	124,78	74,97	96,69	67,73	5,86	124,78

PAS = pressão arterial sistólica (mmHg); PAD = pressão arterial diastólica (mmHg); PAM = pressão arterial média (mmHg) ; FC = frequência cardíaca (batimentos por minuto); DC = débito cardíaco (litros/minuto); RPT = resistência periférica total (NU).

Apêndice 2.3

Resultados dos parâmetros hemodinâmicos no grupo NÃO HORMONAL no momento basal, antes da introdução do método anticoncepcional.

GRUPO NÃO HORMONAL – MOMENTO BASAL						
PACIENTE	PAS	PAD	PAM	FC	DC	RPT
ES	119,699	71,306	90,324	80,409	5,698	0,953
KKOD	99,099	61,445	77,2	76,353	4,552	1,018
TCB	110,879	63,423	82,156	78,025	5,986	0,828
AJAN	106,804	52,376	72,58	67,662	5,556	0,786
KAL	127,298	61,83	86,343	80,669	9,435	0,557
JMFB	106,66	52,72	74,96	63,45	6,01	0,75
TDMS	127,98	71,85	91,72	72,49	5,32	1,04
SMSM	101,46	58,1	75,43	62,92	4,88	0,92
TCSB	100,31	58,57	76,11	75,93	5,82	0,78
TLM	111,65	62,61	82,23	75,3	6,06	0,81
VRS	109,8	59,33	80,32	70,59	6,6	0,73
JAS	127,77	83,92	103,48	76,79	4,08	1,52
TS	100,31	58,57	76,11	75,93	5,82	0,78
RCL	123,36	78,75	97,74	82,21	5,18	1,13
RACLV	118,77	68,28	89,58	68,8	7,61	0,7
PRS	106,583	65,251	82,81	66,183	4,828	1,032
RS	130,71	81,38	102,97	63,74	4,62	1,33
AEC	101,59	60,1	78,5	71,92	6,12	0,77
MLL	122,67	69,02	90,83	77,52	7,66	0,71
MOSL	113,328	71,905	91,363	76,209	5,297	1,038
MBS	126,3	82,44	103,78	71,87	4,17	1,5
JOSL	109,97	72,11	88,09	66,97	3,96	1,35
JMS	114,05	67,25	86,98	71,88	4,96	1,07
SRCIG	130,061	70,614	93,958	70,052	7,38	0,765
IRS	115,18	68,5	86,85	61,86	4,51	1,15
MSS	106,93	63,72	82,18	66,27	4,4	1,12
SCFS	130,55	78,99	102,88	63,64	5,98	1,03
TEA	107,93	62,88	81,22	72,28	6,17	0,79
TMS	123,46	60,61	87,38	77,19	7,01	0,75
MTDS	101,3	56,77	76,31	65,85	5,82	0,78
EAS	121,28	72,66	94,85	72,33	6,22	0,91
GAN	141,21	76,26	100,13	66,26	6,05	0,99
AL	129,3	76,02	97,55	81,36	8,57	0,71

PAS = pressão arterial sistólica (mmHg); PAD = pressão arterial diastólica (mmHg); PAM = pressão arterial média (mmHg) ; FC = frequência cardíaca (batimentos por minuto); DC = débito cardíaco (litros/minuto); RPT = resistência periférica total (NU).

Apêndice 2.4

Resultados dos parâmetros hemodinâmicos no grupo NÃO HORMONAL ao final de seis meses de uso do método contraceptivo não hormonal.

GRUPO NÃO HORMONAL - AO FINAL DE 6 MESES DO MÉTODO CONTRACEPTIVO						
PACIENTE	PAS	PAD	PAM	FC	DC	RPT
ES	117,215	71,028	91,533	71,718	5,668	0,97
KKOD	99,212	58,713	74,542	75,759	4,967	0,902
TCB	121,391	70,521	91,196	63,37	5,051	1,091
AJAN	97,829	52,415	72,7	67,377	5,579	0,783
KAL	127,298	61,83	86,343	80,669	9,435	0,557
JMFB	116,45	65,47	88,31	63,66	5,19	1,02
TDMS	127,98	71,85	91,72	72,49	5,32	1,04
SMSM	129,26	76,11	96,15	68,84	5,2	1,11
TCSB	113,15	67,59	87,15	70,38	6,33	0,82
TLM	111,99	60,91	80,11	73,56	5,75	0,83
VRS	105,56	57,09	76,78	73,63	6,54	0,7
JAS	106,22	67,66	85,46	88,91	5,56	0,92
TS	119,9	73,17	92,6	68,55	5,15	1,08
RCL	136,76	81,62	105,063	60,8	4,426	1,427
RACLV	105,93	61,75	81,38	65,79	6,92	0,78
PRS	97,126	60,245	76,407	72,833	5,151	0,891
RS	135,76	82,77	105,13	72,91	5,33	1,18
AEC	106,28	61,08	80,69	73,02	6,45	0,75
MLL	128,84	73,85	96,59	74,07	7,42	0,78
MOSL	113,71	70,47	89,72	72,63	5,03	1,07
MBS	106,42	64,44	83,76	69,76	5,02	1
JOSL	97,1	57,26	74,54	76,77	5,09	0,87
JMS	115,8	68,27	88,45	88,48	4,89	1,08
SRCIG	142,749	80,534	105,574	63,894	5,567	1,139
IRS	117,41	69,49	89,71	60,81	4,86	1,11
MSS	110,03	63,78	83,95	64,76	4,71	1,07
SCFS	130,55	78,99	102,88	63,64	5,98	1,03
TEA	125,87	73,18	94,7	76,67	6,23	0,91
TMS	119,99	53,58	81,94	66,92	6,38	0,77
MTDS	102,39	57,14	77,17	57,22	5,13	0,9
EAS	123,99	72,92	95,62	80,84	6,92	0,82
GAN	123,43	59,26	83,23	72,81	6,98	0,71
AL	142,62	85,83	109,78	78,81	7,05	1,02

PAS = pressão arterial sistólica (mmHg); PAD = pressão arterial diastólica (mmHg); PAM = pressão arterial média (mmHg) ; FC = frequência cardíaca (batimentos por minuto); DC = débito cardíaco (litros/minuto); RPT = resistência periférica total (NU).

Apêndice 3. RESULTADOS DOS PARÂMETROS AUTONÔMICOS

Apêndice 3.1

Resultados dos parâmetros autonômicos no grupo AHCO no momento basal, antes da introdução do método anticoncepcional.

GRUPO AHCO – MOMENTO BASAL									
PACIENTE	IP	SDNN	RMSSD	%LF	%HF	LF/HF	VAR PAS	LF	ALFA LF
FRT	849,14	64,34	55,36	51,79	48,21	1,07	23,71	9,08	12,09
JMJ	749,34	19,32	16,72	51,14	48,86	1,05	12,93	3,45	5,72
LMP	627,00	22,48	29,53	24,04	75,96	0,32	23,65	7,68	2,70
PCS	702,14	34,58	45,56	17,67	82,33	0,21	10,03	2,73	7,68
VCR	833,36	40,89	38,38	29,18	70,82	0,41	57,05	4,40	9,09
AFSS	844,92	85,66	60,55	50,97	49,03	1,04	16,98	5,68	16,64
ESS	699,25	28,59	21,77	67,35	32,65	2,06	21,09	9,40	5,10
MAS	770,36	41,16	26,41	71,26	28,74	2,48	62,81	16,77	6,49
ACS	890,43	50,86	58,82	31,46	68,54	0,46	24,43	2,95	12,79
LAS	647,38	31,81	28,84	55,41	44,59	1,24	19,70	5,53	9,26
CRXC	880,38	36,07	35,54	31,96	68,04	0,47	10,16	1,08	14,70
DCC	854,45	46,29	40,75	46,03	53,97	1,19	8,40	2,07	17,34
LFS	718,63	46,45	31,80	69,46	30,54	2,27	59,44	13,37	8,48
LMAM	729,77	30,36	16,18	76,70	23,30	3,29	20,88	6,64	6,69
MLS	870,91	67,76	50,10	49,90	50,10	1,00	35,13	7,22	10,43
ECS	1.042,10	80,60	66,94	46,87	53,13	0,88	14,51	5,58	13,54
SASW	853,21	88,79	67,45	48,77	51,23	0,95	20,04	3,33	23,48
LSA	789,50	39,06	33,82	44,65	55,35	1,07	9,16	2,92	11,60
RAB	889,13	43,20	32,67	58,63	41,37	1,42	5,98	1,30	21,04
ACCS	857,89	69,94	59,02	35,93	64,07	0,77	16,66	6,70	15,14
EFS	731,37	24,86	21,24	53,14	46,86	1,80	25,52	5,74	6,28
EMJ	1.031,42	76,28	75,86	22,16	77,84	0,31	10,61	2,57	18,55
KCSN	763,22	59,15	49,58	35,62	64,38	0,79	21,71	4,56	13,62
DAS	840,08	31,04	28,67	38,87	61,13	0,93	31,98	2,51	9,89
KMJ	773,13	33,57	31,11	39,15	60,85	1,08	51,53	11,27	5,01
MGS	891,26	53,19	41,96	36,99	63,01	0,82	48,92	12,48	7,47
MAF	868,27	40,29	45,71	39,31	60,69	0,80	24,03	6,47	7,85
AS	995,96	49,29	43,06	48,42	51,58	1,44	15,18	5,54	11,20
CAR	727,10	41,72	23,58	39,75	60,25	1,28	16,52	4,19	6,83
RMO	1.266,31	89,00	100,95	34,51	65,49	0,69	22,08	5,93	16,16
CRA	714,53	33,17	25,83	48,55	51,45	1,32	12,59	3,41	9,29
RRA	773,63	46,01	29,26	46,03	53,97	1,46	39,93	1,61	16,03
SLS	852,68	64,11	60,60	33,50	66,50	0,70	18,67	2,81	18,17
ACTS	1.006,53	83,53	96,10	17,06	82,94	0,26	40,25	10,40	7,55
AGA	1.000,63	83,55	69,01	58,52	41,48	2,12	82,63	27,92	11,04
SSM	973,12	93,32	99,34	33,79	66,21	0,67	59,70	10,40	14,64

IP = intervalo de pulso (ms); SDNN = Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; RMSSD = Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN; LF = componente de baixa frequência; HF- componente de alta frequência; LF/HF- balanço autonômico; VAR PAS- variabilidade da pressão arterial; alfaLF- sensibilidade do barorreflexo.

Apêndice 3.2

Resultados dos parâmetros autonômicos no grupo AHCO ao final de seis meses de uso do AHCO.

GRUPO AHCO - AO FINAL DE 6 MESES DO MÉTODO CONTRACEPTIVO									
PACIENTES	IP	SDNN	RMSSD	%LF	%HF	LF/HF	VAR PAS	LF	ALFA LF
FRT	853,20	69,42	54,30	46,62	35,40	1,32	26,38	10,55	10,43
JMJ	787,54	25,33	24,72	34,23	47,31	0,72	11,94	3,34	6,40
LMP	895,09	36,89	28,98	53,98	25,50	2,12	21,19	5,17	10,37
PCS	911,58	42,44	37,97	34,37	41,83	0,82	16,94	2,67	11,88
VCR	769,79	68,74	35,23	44,01	34,11	1,29	28,26	7,26	8,10
AFSS	746,19	69,40	72,12	31,76	55,24	0,57	11,82	2,53	24,11
ESS	717,40	34,71	20,63	48,21	23,73	2,03	19,71	5,27	6,63
MAS	811,41	28,98	24,11	28,33	47,86	0,59	31,20	4,55	5,35
ACS	942,07	46,53	35,78	49,07	33,43	1,47	46,49	11,70	7,56
LAS	780,84	75,33	51,48	36,11	50,54	0,71	11,88	2,12	24,58
CRXC	801,55	36,75	33,67	32,50	53,98	0,60	28,37	6,79	6,57
DCC	629,11	49,47	21,31	67,74	13,06	5,19	49,03	25,33	6,08
LFS	836,64	64,11	100,23	15,20	50,31	0,30	20,06	5,53	9,20
LMAM	1.168,88	52,92	53,81	31,39	55,75	0,56	17,14	4,01	12,34
MLS	958,29	60,63	47,87	57,22	29,45	1,94	34,51	6,25	14,73
ECS	863,21	56,34	62,20	29,02	63,42	0,46	13,01	7,56	9,67
SASW	932,90	67,50	59,19	46,91	36,33	1,29	16,56	3,98	19,90
LSA	789,87	38,99	33,85	45,06	41,22	1,09	9,17	2,93	11,71
RAB	979,85	53,38	32,97	57,52	24,32	2,37	16,16	3,68	14,67
ACCS	708,18	50,19	37,52	46,72	28,92	1,62	47,38	16,34	7,09
EFS	828,96	59,79	39,63	32,98	44,90	0,73	30,94	8,39	6,94
EMJ	814,00	54,72	50,81	17,12	68,29	0,25	9,58	1,58	14,53
KCSN	731,13	45,58	36,10	41,45	38,48	1,08	34,86	9,10	9,10
DAS	1.072,77	54,67	58,01	33,31	57,81	0,58	36,82	3,81	12,22
KMJ	724,99	34,16	38,78	23,00	42,63	0,54	11,25	3,15	6,44
MGS	661,85	36,54	24,82	46,59	29,00	1,61	51,15	21,07	3,72
MAF	874,33	74,59	59,03	39,29	36,25	1,08	80,74	11,06	10,43
AS	1.005,26	38,87	42,45	31,90	52,27	0,61	11,84	2,60	11,10
CAR	865,68	62,91	55,76	31,13	54,35	0,57	25,30	3,28	15,53
RMO	1.050,59	78,43	88,71	35,30	50,73	0,70	39,12	7,78	14,96
CRA	863,89	81,79	74,09	49,97	38,35	1,30	39,40	13,60	14,42
RRA	868,07	54,53	40,86	47,08	38,82	1,21	10,01	3,67	17,36
SLS	843,71	47,18	47,99	28,70	62,57	0,46	11,61	2,22	14,46
ACTS	930,97	52,24	54,74	31,26	47,61	0,66	31,37	8,26	8,70
AGA	1.032,77	101,43	90,02	52,19	33,01	1,58	18,36	5,05	26,51
SSM	870,75	54,26	35,29	47,43	34,83	1,36	45,20	3,57	12,89

IP = intervalo de pulso (ms); SDNN = Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; RMSSD = Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN; LF = componente de baixa frequência; HF- componente de alta frequência; LF/HF- balanço autonômico; VAR PAS- variabilidade da pressão arterial; alfaLF- sensibilidade do barorreflexo.

Apêndice 3.3

Resultados dos parâmetros autonômicos no grupo NÃO HORMONAL no momento basal, antes da introdução do método anticoncepcional.

GRUPO NÃO HORMONAL – MOMENTO BASAL									
PACIENTE	IP	SDNN	RMSSD	%LF	%HF	LF/HF	VAR PAS	LF	ALFA LF
ES	767,86	48,73	48,11	23,82	67,01	0,36	10,76	4,77	8,88
KKOD	793,69	40,19	27,53	50,03	32,71	1,53	42,54	7,89	7,80
TCB	734,44	51,50	26,56	53,21	22,39	2,38	25,75	7,28	8,59
AJAN	894,74	75,28	72,00	29,94	61,36	0,49	24,55	2,58	20,30
KAL	864,64	74,66	70,93	49,83	39,01	1,28	32,83	8,83	15,77
JMFB	926,54	38,94	42,49	26,42	58,83	0,45	17,88	4,84	7,38
TDSM	851,58	76,72	68,90	43,08	47,05	0,92	15,53	3,74	21,67
SMSM	952,45	55,29	55,22	41,91	41,09	1,02	10,19	2,23	19,33
TCSB	706,06	51,32	46,92	44,67	38,58	1,16	41,92	8,23	10,85
TLM	787,83	54,56	51,81	45,07	44,23	1,02	28,33	9,14	10,81
VRS	826,02	62,12	37,76	48,72	31,47	1,55	15,01	3,72	14,90
JAS	769,96	63,27	48,75	32,35	53,95	0,60	20,71	3,35	12,87
TS	769,12	56,44	34,16	55,85	26,26	2,13	33,02	7,80	10,38
RCL	745,22	22,39	23,86	36,85	38,69	0,95	10,79	3,18	6,36
RACLV	850,87	35,75	33,15	34,33	51,45	0,67	14,39	3,21	8,29
PRS	925,51	69,01	40,43	50,23	27,66	1,82	24,80	7,69	11,33
RS	971,76	41,87	44,09	47,43	33,93	1,40	25,32	10,09	6,86
AEC	892,69	63,67	44,93	62,95	21,70	2,90	35,25	10,96	12,90
MLL	755,01	27,28	22,95	47,68	34,33	1,39	16,77	6,17	5,80
MOSL	713,55	50,38	39,91	33,27	37,95	0,88	71,6	29,25	4,39
MBS	847,12	69,59	74,91	26,20	54,97	0,48	20,52	7,17	10,18
JOSL	905,49	86,33	74,27	28,11	60,14	0,47	26,63	3,72	20,27
JMS	825,03	42,54	44,05	37,54	45,44	0,83	53,26	18,49	5,08
SRCIG	836,48	40,75	25,35	57,74	19,93	2,90	56,79	16,35	4,91
IRS	990,05	103,01	97,36	55,35	44,65	1,24	19,23	6,00	24,52
MSS	924,33	110,27	90,46	46,55	37,40	1,24	28,73	11,24	16,82
SCFS	1.083,97	111,08	126,29	41,17	49,87	0,83	59,83	11,69	18,19
TEA	1.058,39	45,58	41,89	58,70	29,12	2,02	20,03	7,36	10,04
TMS	981,22	72,56	68,10	42,21	45,24	0,93	58,69	13,33	12,25
MTDS	915,60	77,63	85,10	16,58	72,76	0,23	19,43	5,18	11,91
EAS	742,47	28,52	23,89	40,84	31,55	1,29	29,86	6,28	5,29
GAN	907,35	67,51	81,78	7,59	87,01	0,09	8,56	1,23	14,52
AL	769,75	62,84	80,17	19,78	61,54	0,32	51,62	8,06	8,05

IP = intervalo de pulso (ms); SDNN = Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; RMSSD = Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN; LF = componente de baixa frequência; HF- componente de alta frequência; LF/HF- balanço autonômico; VAR PAS- variabilidade da pressão arterial; alfaLF- sensibilidade do barorreflexo.

Apêndice 3.4

Resultados dos parâmetros autonômicos no grupo NÃO HORMONAL ao final de seis meses de uso do método contraceptivo não hormonal.

GRUPO NÃO HORMONAL									
PACIENTE	IP	SDNN	RMSSD	%LF	%HF	LF/HF	VAR PAS	LF	ALFA LF
ES	848,60	49,13	55,99	18,80	70,37	0,27	17,64	6,42	7,23
KKOD	778,69	41,81	25,05	47,67	31,59	1,51	28,10	3,97	9,83
TCB	736,61	49,35	27,10	56,50	21,08	2,68	21,72	8,60	8,73
AJAN	887,55	63,47	62,93	40,79	46,02	0,89	27,50	5,02	16,36
KAL	697,76	41,40	32,22	44,44	28,60	1,55	26,70	7,92	7,85
JMFB	929,41	30,71	41,04	17,24	73,97	0,23	9,08	2,28	7,72
TDSM	905,53	80,31	74,03	47,73	39,51	1,21	7,55	2,67	28,29
SMSM	902,91	64,89	50,53	47,74	36,08	1,32	216,99	5,73	13,69
TCSB	883,93	54,50	57,01	33,12	52,40	0,63	14,23	4,06	12,16
TLM	833,45	62,95	68,26	26,38	66,63	0,40	15,84	6,46	11,50
VRS	873,16	62,35	53,92	41,71	44,71	0,93	35,4	7,26	11,14
JAS	658,43	43,95	35,81	36,32	34,53	1,05	23,05	5,57	8,65
TS	865,14	47,37	37,42	55,21	31,54	1,75	18,31	3,30	16,20
RCL	1.001,94	37,85	42,24	45,45	42,40	1,07	24,43	9,09	7,87
RACLV	903,87	75,78	61,50	46,20	34,06	1,36	78,80	16,62	10,39
PRS	807,18	58,56	40,60	66,29	19,21	3,45	15,96	9,28	13,42
RS	810,65	51,06	29,91	65,52	19,03	3,44	27,96	8,96	9,81
AEC	810,28	35,05	31,03	40	37,97	1,05	14,78	4,19	8,73
MLL	865,18	54,29	39,06	61,15	26,25	2,33	51,04	24,53	7,10
MOSL	796,00	70,30	59,22	33,38	53,63	0,62	81,60	13,84	9,12
MBS	892,76	52,23	37,06	47,33	37,14	1,27	23,75	6,31	10,22
JOSL	797,27	52,51	40,69	33,41	49,40	0,68	41,94	9,14	7,75
JMS	924,47	87,91	55,78	57,33	21,99	2,61	24,83	11,66	13,10
SRCIG	952,09	28,53	36,14	18,42	65,87	0,28	44,08	8,33	3,42
IRS	951,65	68,42	69,21	41,07	44,39	0,93	32,28	4,03	17,45
MSS	973,12	93,32	99,34	33,79	50,18	0,67	59,70	10,40	14,64
SCFS	964,57	87,77	90,55	45,29	42,63	1,06	80,00	16,46	11,48
TEA	800,11	31,53	31,81	28,59	55,86	0,51	33,61	12,95	3,99
TMS	981,22	72,56	68,10	42,21	45,24	0,93	58,69	13,33	12,25
MTDS	978,05	93,45	105,62	18,16	76,85	0,24	31,53	4,93	15,28
EAS	858,66	53,08	42,06	43,12	35,78	1,21	26,02	10,69	7,35
GAN	816,06	61,41	64,08	32,62	52,93	0,62	12,85	4,93	13,80
AL	808,21	79,28	102,39	25,44	55,13	0,46	50,46	6,44	13,60

IP = intervalo de pulso (ms); SDNN = Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; RMSSD = Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN; LF = componente de baixa frequência; HF- componente de alta frequência; LF/HF- balanço autonômico; VAR PAS- variabilidade da pressão arterial; alfaLF- sensibilidade do barorreflexo.