

A IMPORTÂNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA NA DIMINUIÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM USUÁRIAS DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS (VITAMINAS E DIMINUIÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR)

THE IMPORTANCE OF VITAMINS IN DECLINE OF CARDIOVASCULAR RISK IN USERS OF HORMONAL CONTRACEPTIVES (VITAMINS AND DECLINE OF CARDIOVASCULAR RISKS)

Juliana Holanda de Gauw¹, José Tenório de Albuquerque² (Footnotes)

¹ Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

² Professor titular de Cirurgia Vascular e Angiologia da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

Estudo realizado na Universidade Federal de Alagoas - Maceió, Alagoas, Brasil.

RESUMO

Apesar das diferentes formulações utilizadas, grande parte dos anticoncepcionais hormonais (ACHs) ainda tem como efeitos secundários alterações no metabolismo lipídico e aumento nos danos oxidativos. Estes fatores estão diretamente relacionados ao desenvolvimento da doença arterial coronariana. Esta revisão de literatura tem como objetivo mostrar evidências experimentais realizadas enfatizando a possível prevenção do efeito dislipidêmico e oxidante dos ACHs a partir da reposição de vitaminas C e E, e com isto a redução do risco cardiovascular dessas mulheres. Foram analisadas literaturas que relacionam dislipidemia, oxidação de lipídios, risco cardiovascular e o potencial das vitaminas C e E no combate a essas alterações. Concluiu-se que a reposição dessas vitaminas, em usuárias de ACHs é eficiente na redução tanto da dislipidemia quanto de danos oxidativos e que deve ser considerada de grande importância para as usuárias de ACHs na diminuição do risco cardiovascular.

Palavras-chave: Anticoncepcionais – Aterosclerose – Ácido ascórbico – Vitamina E

RESUME

Despite the different new formulations, most hormonal contraceptives still has side effects such as changes in lipid metabolism and increased oxidative damage. These factors are directly related to the development of coronary artery disease. This literature review aims to show experimental evidence performed, emphasizing the possible prevention of dyslipidemic and oxidant effects of hormonal contraceptives from the replacement of vitamins C and E, and thus reducing cardiovascular risk of these women. Literatures were analyzed relating dyslipidemia, oxidation of lipids, cardiovascular risk and the potential of vitamins C and E to combat these changes. It was concluded that the replacement of these vitamins in this cases is effective in reducing both the dyslipidemia as oxidative damage and should be considered of great importance to users of hormonal contraceptives in reducing cardiovascular risk.

Keywords: Contraceptives - Atherosclerosis - Ascorbic acid - Vitamin E

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte cardiovascular em mulheres e estudos clínico-epidemiológicos evidenciam seu principal vínculo com as dislipidemias¹. O uso de anticoncepcionais hormonais (ACHs) é um dos fatores que podem aumentar esse risco².

Apesar das diferentes formulações utilizadas, grande parte dos ACHs ainda tem como efeitos secundários alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios, triglicérides, colesterol e lipoproteínas^{2-6, 11}. Estudos mostram que os progestágenos são os principais responsáveis por essas alterações metabólicas devido a danos oxidativos, como exemplo a diminuição da atividade do sistema antioxidante dependente da glutathione (GSH)^{7,8}. Alterações no perfil lipídico das usuárias de ACHs também têm sido citadas pelo fato de os progestágenos aumentarem os níveis de enzimas hepáticas produtoras de lipídios e lipoproteínas.⁹

Os efeitos dos ACHs sobre as concentrações plasmáticas de HDL têm sido distintos devido à utilização de diferentes tipos e combinações de diferentes doses de estrógenos e progestágenos nos estudos realizados, porém a maioria levou a uma diminuição da concentração do HDL.⁸

Visto que a dislipidemia e alterações nos mecanismos de oxidação são um dos fatores de risco da DAC, a prevenção desses efeitos secundários é de extrema importância. Evidências experimentais e epidemiológicas sugeriram que algumas vitaminas antioxidantes, C e E, mostram-se eficientes na redução da dislipidemia e de danos oxidativos e assim diminuindo o risco cardiovascular⁸⁻¹⁵.

Este estudo tem como objetivo revisar evidências experimentais realizadas enfatizando a possível prevenção do efeito dislipidêmico e oxidante dos ACHs a partir da reposição de vitaminas C e E na redução do risco cardiovascular dessas mulheres.

REVISÃO

DISLIPIDEMIA, OXIDAÇÃO DE LIPÍDIOS E RISCO CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular é uma de suas principais formas de apresentação, a doença arterial coronária, permanecem como uma das principais doenças do século 21 por sua morbidade e mortalidade¹⁶. Estima-se que na presença de doença cardíaca estrutural, a morte súbita cardíaca seja decorrente de doença arterial coronariana em 80% dos casos^{17, 18}.

Em diferentes populações, estão bem estabelecidas as correlações entre o risco para DAC e concentrações séricas elevadas de colesterol total (CT), particularmente de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), assim como concentrações reduzidas de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C).^{19, 20}

A DAC é caracterizada pelo estreitamento das artérias coronárias em decorrência do espessamento endotelial causado pelo acúmulo de placas ateroscleróticas. A formação da placa inicia-se com a agressão ao endotélio vascular por fatores como a elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, IDL, VLDL, remanescentes de quilomícrons) e o aumento da oxidação lipídica. Essa disfunção endotelial aumenta a permeabilidade às lipoproteínas favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. As partículas de LDL retidas sofrem oxidação, causando a exposição de receptores, tornando-as imunogênicas e assim estimulando o crescimento da placa. Além do aumento da permeabilidade às lipoproteínas, o endotélio agredido permite o surgimento de moléculas de adesão leucocitária em sua superfície, processo estimulado pela presença de LDL oxidada. As moléculas de adesão atraem monócitos e linfócitos para a parede arterial. Os macrófagos captam as LDL oxidadas que passam a ser chamados células espumosas e são o principal componente das estrias gordurosas, lesões macroscópicas iniciais na formação da placa.^{21 - 27}

Algumas placas podem ser instáveis, as quais apresentam atividade inflamatória intensa, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico proeminente e capa fibrótica tênue. A ruptura desta capa expõe material lipídico levando à formação de um trombo, processo conhecido por aterotrombose, que é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose e seu risco cardiovascular.

ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS, DISLIPIDEMIA E DANOS OXIDATIVOS

O estudo de PETTO J. et al aponta que, entre mulheres jovens e saudáveis, a lipemia pós-prandial é maior nas que fazem uso de ACHs do que nas que não fazem uso, sugerindo que nessa população o uso crônico de contraceptivos orais, mesmo de baixa dosagem, aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

A análise de ASARE et al teve como objetivo determinar o padrão de perfil lipídico e risco cardiovascular em uma coorte de Gana. Concluiu-se

diastólica, colesterol total e LDL.

Além de aumentos nos níveis de enzimas hepáticas produtoras de lipídios e lipoproteínas, os progestágenos são responsáveis por danos oxidativos formadores de placas ateroscleróticas. A peroxidação lipídica (processo envolvido na oxidação do LDL) inicia-se após a depleção dos antioxidantes naturais, como exemplo a vitamina C e E, a qual pode ser atribuída ao uso prolongado dos ACHs.

Espécies reativas de oxigênio (ERO) são produtos metabólicos de a cadeia respiratória. Sob circunstâncias normais, são eliminadas por ação celular a partir de defesas antioxidantes da enzima catalase e glutathione peroxidase (GPx). ERO não efetivamente eliminados podem causar lesão celular oxidativa, tais como a peroxidação de lipídios, proteínas e DNA. Antioxidantes não-enzimáticos geralmente são moléculas pequenas que limpam diretamente ERO, impedindo-os de desfigurar lipídios, proteínas ou ácidos nucleicos. Esses processos de antioxição são afetados pelo uso dos ACHs, pois os mesmos depletam os antioxidantes naturais.

O POTENCIAL DAS VITAMINAS “C” E “E”

O estudo de TORKZAHIRANI S. et al comparou durante quatro semanas alterações nos parâmetros lipídicos em mulheres usuárias de ACHs orais de segunda geração e um grupo controle (sem uso de contraceptivos), ambos divididos em subgrupos com e sem terapia de vitaminas C e E (250 mg e 200UI respectivamente). Foram dosados: colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e alta densidade (HDL), juntamente com a razão HDL / LDL. Nesta investigação, a terapia vitamínica não só diminuiu significativamente os níveis de LDL e triglicéridos do plasma, como também aumentou os níveis de HDL e a razão HDL / LDL. No entanto, não foram observadas diferenças significativas em níveis de colesterol total. Com esses dados, concluiu-se que a suplementação com vitaminas antioxidantes C e E restaura boa parte do perfil lipídico normal em usuárias de ACHs.

O estudo de ZAL F. et al examinou durante um mês os efeitos da suplementação de vitamina C e E (150 mg e 200UI respectivamente) em sistemas antioxidantes e também em níveis de oxidação lipídica de usuárias de ACHs. Demonstrou aumentos significativos no nível de Malondialdeído (MDA) no plasma, um produto da peroxidação lipídica, e diminuição nas atividades de glutathione peroxidase (GPx) e glutathione reductase (GR), antioxidantes, em usuárias de ACHs

em comparação com o grupo controle e que a suplementação com vitamina C e E aumentou significativamente a atividade da GPx e GR, e redução dos níveis plasmáticos de MDA no grupo de usuárias de ACHs. Estes dados sugerem que os ACHs, através do reforço do estresse oxidativo e peroxidação lipídica, podem representar um potencial fator de risco cardiovascular e que a utilização de vitaminas C e E é benéfica na melhoria este efeito colateral.

DISCUSSÃO

Nos últimos dez anos, novos ACHs foram desenvolvidos e as doses hormonais contidas nesses medicamentos têm sido bastante reduzidas, o que acarretou na diminuição dos efeitos secundários. Entretanto, estudos mostraram que continuam causando elevação dos triglicerídeos, do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade, mesmo quando em baixas dosagens.

Os ACHs têm sido utilizados por mais de duas décadas. Além da sua eficiência contraceptiva, têm sido utilizados em uma série de afecções como a endometriose, ovários policísticos e anemias. A partir dos anos 60 foram relatados estudos da relação direta entre o uso de anticoncepcionais orais e a depleção de vitaminas como C, E, complexo B (principalmente o ácido fólico [B9], a piridoxina e a cianocobalamina), mesmo assim ainda não foi preconizada a reposição desses nutrientes depletados pelos ACHs. Na literatura há poucos registros sobre a utilidade da reposição vitamínica para prevenção desses efeitos. Seria de grande importância despertar o interesse dos pesquisadores para este tema.

CONCLUSÃO

Poucos são os estudos sobre a relação reposição-benefício das vitaminas C e E sobre os efeitos dislipidêmicos e oxidativos dos ACHs. Porém, a reposição dessas vitaminas já pode ser considerada de grande importância para as usuárias de ACHs, visto que evidências experimentais e epidemiológicas demonstraram que a mesma foi eficiente na redução tanto da dislipidemia quanto de danos oxidativos. E dessa forma, reduz-se o risco cardiovascular, já que esses fatores aumentam o risco de DAC.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, R. J.; FORTIN.; DIAMENT J. Dislipidemia na mulher. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 59, n. 5, p. 369-374, 2002.
2. DORING A. et. al. Third generation oral contraceptive use and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, v. 6, p. 172:281, 2004.
3. GASPARD U. et. al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception*, v. 69, p. 271-8, 2004.
4. BERNSTEIN P.; POHOST G. Progesterone, progestins, and the heart. *Rev Cardiovasc Med*, v. 11, p. 228-36, 2010.
5. BUREAU P. G. et. al. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v. 27, p. 35-45, 2013.
6. KIRIWAT O.; PETYIM S. The effects of transdermal contraception on lipid profiles, carbohydrate metabolism and coagulogram in Thai women. *Gynecol Endocrinol*, v. 26, p. 361-5, 2010.
7. JENDRYCZKO A.; TOMALA J.; JANOSZ P. Effects of two low-dose oral contraceptives on erythrocyte superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities. *Zentralbl Gynakol* 1993;115:469-72.
8. ZAL F. et. al. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception*, v. 86, p. 62-66, 2011.
9. INAL M. M. et. al. Effect of the subdermal contraceptive etonogestrel implant (Implanon) on biochemical and hormonal parameters (three years follow-up). *Eur J Contracept Reprod Health Care*, v. 13, p.238-242, 2008.
10. TORKZAHRAANI, S. et al. Amelioration of lipid abnormalities by vitamin therapy in women using oral contraceptives. *Clinical and experimental reproductive medicine*, v. 41, n. 1, p. 15-20, 2014.
11. FADDAH L.M. et. al. Oxidative stress, lipid profile and liver functions in average Egyptian long term depo medroxy progesterone acetate (DMPA) users. *Molecules*, v.10, p. 1145-1152, 2005.
12. SUBAKIR S.B. et. al. Oxidative stress, vitamin E and progestin breakthrough bleeding. *Hum Reprod*, v. 15, p. 18-23, 2000.
13. SUBAKIR S. B. et. al. Benefits of vitamin E supplementation to Norplant users in vitro and in vivo studies. *Toxicology*, v. 148, p. 173-178, 2000.
14. PALAN P.R. et. al. Effects of menstrual cycle and oral contraceptive use on serum levels of lipidsoluble antioxidants. *Am J Obstet Gynecol*, v. 194, n. 5, p. e35-e38, 2006.
15. SANTOS M. C. et. al. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. *Rev Bras Fisioter*. 2008;12(3):188-94.
16. COELHO V.G. et. al. Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes de medicina. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(1):57-62.
17. VIRDIS A. et. al. Effect of oral contraceptives on endothelial function in the peripheral microcirculation of healthy women. *J Hypertens*. 2003;21(12):2275-80.
18. GASPARD U. et. al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception*. 2004;69(4):271-8.
19. MACHADO R. B. et. al. Clinical and metabolic aspects of the continuous use of a contraceptive association of ethinyl estradiol (30 microg) and gestodene (75 microg). *Contraception*. 2004;70(5):365-70.
20. WIEGRATZ I. et. al. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on lipid metabolism during 1 year of conventional or extended-cycle use. *Contraception*. 2010;81(1):57-61.
21. ASARE, G. A. et al. Effect of hormonal contraceptives on lipid profile and the risk indices for cardiovascular disease in a Ghanaian community. *International journal of women's health*, v. 6, p. 597, 2014.
22. MORAN A. E. et. al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the global burden of disease 2010 study. *Circulation*, v. 129, n. 14, p. 1483-1492, 2014.
23. TAVAZZI L.; VOLPI A. Remarks about postinfarction prognosis in light of the experience with the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI) trials. *Circulation*, v. 95, n. 5, p. 1341-1345, 1997.
23. SOLOMON S.D. et. al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*, v. 352, n. 25, p. 2581-2588, 2005.
24. CASTELLI, W. P. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *Jama*, v. 256, n. 20, p. 2835-2838, 1986.
25. MENOTTI A. et. al. Coronary heart disease incidence in northern and southern European population: a reanalysis of seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart*, v. 84, p. 238-244, 2000.
26. PETTO, J. et al. Comparação da Lipemia Pós-Prandial de Mulheres que Utilizam e Não Utilizam Contraceptivo Oral. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 103, n. 3, p. 245-250.
27. MOURAO, D. M. et al. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. *Rev. nutr*, v. 18, n. 4, p. 529-539, 2005.