

TERAPIA MEDICAMENTOSA DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROMES METABÓLICAS

Data de submissão: 13/11/2023

Data de aceite: 01/12/2023

Larissa Moraes do Nascimento

Centro Universitário UNIFAVIP.

Caruaru-PE.

<https://orcid.org/0009-0009-9875-9771>

Amanda Mikaela Santos da Silva

Centro Universitário UNIFAVIP.

Caruaru-PE

<https://orcid.org/0009-0005-5962-5894>

Cristiane Gomes Lima

Centro Universitário UNIFAVIP.

Caruaru-PE.

<https://orcid.org/0009-0002-6919-2058>

RESUMO: Dos métodos contraceptivos hormonais disponíveis as pílulas anticoncepcionais, na maioria dos casos, são o primeiro método de escolha. Devido a fácil administração, adesão ao tratamento e rentabilidade. Entretanto, como todo fármaco pode apresentar reações adversas e efeitos colaterais significativos, embora, mesmo em baixas dosagens demonstrem segurança. Os contraceptivos orais combinados (COCs) disponíveis no mercado contém um composto estrogênico, em sua maioria, etinilestradiol e um componente progestagênico como: levonogestrel e drospirenona, que se diferem na sua

composição e dosagem podendo ser de: primeira-quarta geração. Atuam impedindo a ovulação e alterando características fisiológicas do sistema reprodutor feminino como: Os hormônios LH (luteinizante) e FSH (Folículo estimulante) liberados pela hipófise são inibidos, a viscosidade do muco cervical e o endométrio são alterados visando o bloqueio da concepção. O objetivo desse estudo foi analisar a fundo as correlações, entre o uso de COCs e sua associação com o desenvolvimento das síndromes metabólicas. Dessa forma, visando uma maior segurança e melhor compreensão acerca da sua utilização, contraindicações e dos possíveis efeitos colaterais, em mulheres saudáveis e/ou com comorbidades. Os efeitos androgênicos dos COCs a depender do tipo e dosagem, podem provocar interferências metabólicas potenciais nas cinco principais vias metabólicas: Proteica, insulina, lipídica, hemostática e zinco. Ademais, constatou-se que idade, tempo de uso, presença de comorbidades e perfil antropométrico, são fatores determinantes na influencia da resposta ao uso de COCs.

PALAVRAS-CHAVE: Contraceptivos orais combinados, Síndromes metabólicas, esteróides.

DRUG THERAPY OF COMBINED CONTRACEPTIVES AND ITS ASSOCIATION WITH METABOLIC SYNDROMES

ABSTRACT: Of the hormonal contraceptive methods available such as birth control pills, in most cases, they are the first method of choice. Due to easy administration, treatment adherence and profitability. However, like any medication, it can present significant adverse reactions and side effects, although even low doses demonstrate safety. The combined oral contraceptives (COCs) available on the market contain an estrogenic compound, mostly ethinyl estradiol, and a progestagenic component such as: levonogestrel and drospirenone, which apply in their composition and dosage and may be: first, fourth generation. They act by preventing ovulation and altering physiological characteristics of the female reproductive system such as: The hormones LH (luteinizing) and FSH (follicle stimulating) released by the pituitary gland are inhibited, the immunity of the cervical mucus and the endometrium are altered, altering the blockage of conception. The objective of this study was to analyze the background of the correlations between the use of COCs and their association with the development of metabolic syndromes. In this way, we provide greater safety and a better understanding of its use, contraindications and possible side effects in tall women and/or with comorbidities. The androgenic effects of COCs depend on the type and dosage, they can cause potential metabolic interference in the five main metabolic pathways: Protein, insulin, lipid, hemostatic and zinc. Furthermore, it was found that age, time of use, presence of comorbidities and anthropometric profile are determining factors in influencing the response to the use of COCs.

KEYWORDS: Combined oral contraceptives, Metabolic syndromes, steroids

1 | INTRODUÇÃO

De acordo com dados fornecidos pela United Nations, em 2019, estimava-se que no mundo, cerca de 58% das mulheres em idade reprodutiva (15-49 anos), utilizavam algum método contraceptivo como planejamento familiar. Sendo a pílula anticoncepcional um dos meios contraceptivos com maior prevalência, obtendo a liderança na opção de escolha das mulheres nos continentes: Europeu e na América do Norte. No Brasil, cerca de 79% das mulheres em idade fértil, fazem uso de algum método contraceptivo, onde cerca de 30% destas optam pela pílula como o método de contracepção (United Nations, 2019).

Os contraceptivos hormonais orais (CHO) são esteroides utilizados de forma isolada (progestagênio) ou em associação (estrogênio + progestagênio). Sendo os anticoncepcionais orais combinados (AOCs) o método mais utilizado, por apresentarem elevada eficácia e baixo risco de interação (Silva, 2013). Normalmente, o etinilestradiol (EE) é o estrogênio mais utilizado nos AOCs. Para o progestagênio há uma variação maior, algumas das opções são: o levonorgestrel, a noretisterona, desogestrel ou gestodeno, sendo os dois últimos mais potentes (Bateson *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação desses hormônios consiste basicamente no bloqueio da ovulação, além de provocar alterações nas características físico-químicas do endométrio e

do muco cervical (Almeida e Assis, 2017). Desde a sua inserção no mercado, em 1960, a pílula contraceptiva passou por diversas reformulações. A cada nova geração desenvolvida houve a redução na dosagem dos hormônios que a compõem. A OMS preconizou que fosse feita a diminuição na concentração dos hormônios nesse tipo de medicamento para que seus efeitos androgênicos fossem evitados ou minimizados (Febrasco, 2015).

Embora, tenham sido feitas alterações nas concentrações hormonais dos anticoncepcionais, todos os anticoncepcionais alteram as vias metabólicas. (Brandt *et al.*, 2018). As alterações associadas ao uso de AOCs são amplamente difundidas com o passar das décadas. O simples fato de ser um medicamento resulta na probabilidade de efeitos colaterais, não obstante, a administração crônica pode acarretar em distúrbios metabólicos (Couto *et al.*, 2020). Os níveis séricos de AOCs independente da concentração impactam em interferências, diretas ou indiretas dos mecanismos fisiológicos das cinco principais vias metabólicas: proteica, lipídica, insulina, hemostática e zinco (Ferreira *et al.*, 2019).

Apesar, dos anticoncepcionais combinados tentarem reproduzir as características dos esteroides endógenos, o EE contido nas pílulas, apresenta um elevado potencial biológico. Dessa forma, alterações no organismo podem resultar no aumento da PCR-US, que é um indicativo de processos inflamatórios. Portanto, um importante marcador para o surgimento de síndromes metabólicas. Tais quais, apresentam um risco aumentado de manifestação pelo uso prolongado dos anticoncepcionais (Petto *et al.*, 2015).

As pílulas são consideradas um dos métodos contraceptivos mais utilizados, por apresentarem baixo custo e fácil administração. Entretanto, casos de automedicação são frequentes, conseqüentemente, os riscos pelo uso prolongado ou indevido são desconhecidos por esse público. (United Nations, 2019). Diante disso, este estudo teve como objetivo investigar a fundo as correlações entre o uso da pílula anticoncepcional e as principais alterações nas vias metabólicas e, conseqüentemente, o impacto que essa exposição prologada pode gerar na saúde das usuárias desse método contraceptivo.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura integrativa, onde estabeleceu-se como questão norteadora: “quais são as evidências científicas que apontam correlação do uso dos anticoncepcionais orais combinados com o desenvolvimento de síndromes metabólicas?”, permitindo, assim, iniciar a busca na base de dados.

A pesquisa foi realizada em bases de dados digitais tais quais: Science Direct e National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), e até mesmo em livros, periódicos e documentos. Foram utilizados como descritores booleanos: “anticoncepcionais orais”, “efeitos colaterais”, “vias metabólicas”, e/ou “tromboembolismo” nos idiomas: português, inglês e espanhol.

A inclusão seguiu os seguintes critérios: artigos originais, artigos de revisão e casos

clínicos que abordavam contraceptivos combinados de administração oral publicados nos últimos dez anos (2013-2023) . Após leitura crítica foram excluídos artigos que, não abordavam o tema, duplicados e/ou não estavam disponíveis na íntegra. Não houve limitação de faixa etária da amostra populacional e nem da dose do CHO.

Foram encontrados 103 artigos nas bases de dados adotadas através dos descritores citados acima, após aplicação dos filtros 64 publicações potencialmente relevantes foram identificadas. Destas, posteriormente, foram selecionadas 36, pois, respondiam a questão norteadora do estudo. Foram excluídos 16 artigos em decorrência de duplicidade e/ou conterem apenas resumos. Ao final, 20 artigos atenderam a todos os critérios e foram utilizados para essa revisão.

Além disso, também foram utilizados como referencial Protocolos da Atenção Básica, Manuais e Aconselhamentos da Febrasco e da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília e Relatórios da Organização Mundial de Saúde.

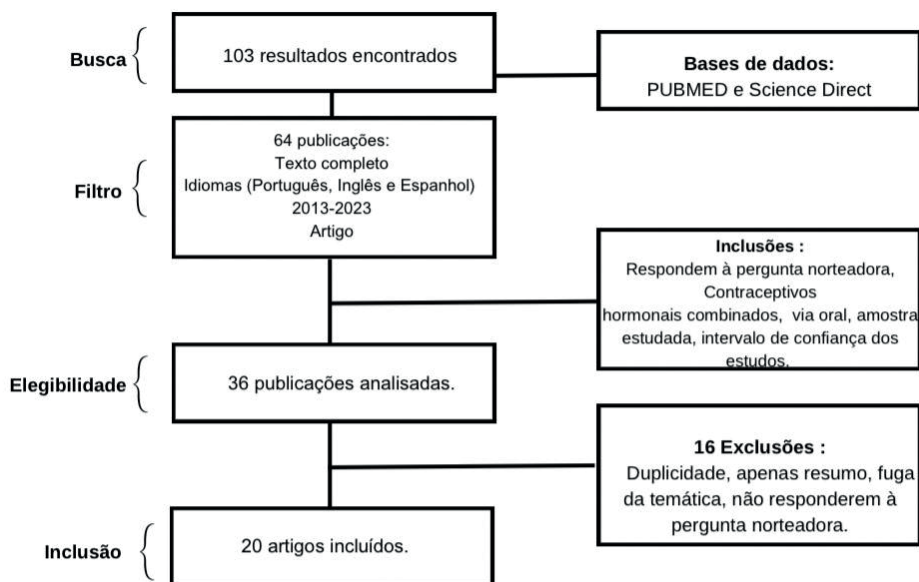


Figura 1- Fluxograma detalhado da seleção sistemática dos artigos incluídos no estudo.

Fonte: Autoria Própria, 2023.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os benefícios gerados graças ao uso dos anticoncepcionais são indiscutíveis. Entretanto, desde a sua introdução em 1960, se é questionado a possível correlação entre os seus efeitos colaterais e o surgimento de outras patologias. Com o passar dos anos e os avanços na ciência possibilitou-se a realização de estudos que observaram as alterações metabólicas decorrente do uso prologando dos CHO e o impacto que essa exposição

pode gerar na saúde das usuárias (Febrasco, 2015). Após uma análise criteriosa, foram selecionados 20 artigos para compor essa revisão. Os dados destes estão devidamente apresentados no Quadro 1.

Nº	Autor	Título	Resultados
1	Martinelli <i>et al.</i> , 2016	Duration Of Oral Contraceptive Use And The Risk Of Venous Thromboembolism. A Case-control Stud	O risco de TEV em usuárias de CO diminui ao longo do tempo apenas antes dos 30 anos e nas primeiras usuárias.
2	Strandberg <i>et al.</i> , 2023	Combined Oral Contraceptives May Activate the Contact System in Healthy Women	A capacidade CAS é aumentada em mulheres que usam contraceptivos orais combinados (AOCs), aumentando o risco de possíveis eventos trombóticos.
3	Monteiro <i>et al.</i> , 2018	Associação entre o uso de anticoncepcionais orais e o surgimento de eventos trombóticos	O desenvolvimento de eventos trombóticos em decorrência do uso de ACOs apresenta em geral, um risco de baixa frequência.
4	Corrêa <i>et al.</i> , 2017	Factors associated with the contraindicated use of oral contraceptives in Brazil.	A contra-indicação foi estabelecida como inadequada nos fatores determinantes: idade \geq 35 anos, baixa escolaridade.
5	Dragoman <i>et al.</i> , 2014	The combined oral contraceptive pill-recent developments, risks and benefits.	Os efeitos colaterais foram considerados auto limitantes e sua escolha deve ser levado em consideração risco-benefício.
6	Mosorinme <i>et al.</i> , 2020	Current use of combined hormonal contraception is associated with glucose metabolism disorders in perimenopausal women	Observou-se em toda população do estudo associação do uso de CHO com pré-diabetes e diabetes tipo II (DM2). Ademais, após 5 anos de uso houve aumento em 2,2 e 4,5 do risco de pré-diabetes e DM2 respectivamente.
7	Kofole <i>et al.</i> , 2019	Fasting blood glucose, blood pressure and body mass index among combined oral contraceptive users in Chencha town Southern Ethiopia, 2019	Ocorreu alterações no nível de glicemia em jejum, sendo: superior em usuárias em relação com as não usuárias.
8	Mosorinme <i>et al.</i> , 2023	Former long-term use of combined hormonal contraception and glucose metabolism disorders in perimenopausal women: A prospective, population-based cohort study	Mulheres com histórico de uso a mais de 10 anos de CHO apresentaram sensibilidade a insulina e tolerância a glicose diminuída.
9	Ferreira <i>et al.</i> , 2019	O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas	Embora a pílula tenha benefícios no controle da concepção, seja rentável e esteja disponível no SUS possui diversos efeitos colaterais e geram alterações metabólicas comprovadas.
10	Mawet <i>et al.</i> , 2015	Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives	Observou-se alterações acerca da combinação do estrogênio e progestágeno. Ademais, houveram alterações no nível de colesterol.

11	Santos <i>et al.</i> , 2018	Elevation of Oxidized Lipoprotein of Low Density in Users of Combined Oral Contraceptives	Mulheres que fazem uso de COC apresentam níveis plasmáticos mais elevados de LDL oxidado, e há correlação positiva entre LDL oxidado e outras variáveis lipídicas.
12	Simões <i>et al.</i> , 2015	Influência de contraceptivos hormonais sobre indicadores de homeostase de zinco e de turnover ósseo em mulheres adultas jovens	O uso prolongado de CHO poderia levar a menor pico de massa óssea e/ou prejudicar a manutenção de massa óssea em mulheres jovens.
13	Sitruck <i>et al.</i> , 2023	Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.	O impacto nas alterações depende de quais tipo de componente formam o contraceptivo.
14	Liu <i>et al.</i> , 2017	Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis	Observou-se que o risco de hipertensão aumenta cerca de 13% para cada incremento de 5 anos de uso contínuo de CHO.
15	Ribeiro <i>et al.</i> , 2017	Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values	O EE presente nos contraceptivos orais combinados, sempre alteram a PA, mesmo que em dosagens baixas.
16	Wang <i>et al.</i> , 2016	Effects of hormonal contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence.	Observou-se que o uso de COCs causam efeitos metabólicos e inflamatórios de um modo geral. Entretanto, aparentou não ter efeito acumulativo e capaz de ser revertido após a descontinuação.
17	Sanna <i>et al.</i> , 2018	Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis.	O zinco desempenha papel fundamental em inúmeras enzimas. Apresenta atividade no processos de respiração celular. E sua deficiência está relacionada à alterações no sistema imune, danos oxidativos, etc.
18	Souza <i>et al.</i> , 2016	Conhecimento e uso de anticoncepcionais hormonais: o que é certo ou errado?	Foi observado que a baixa escolaridade é um fator predominante para a falta de conhecimentos em relação às informações sobre o método.
19	Fernandes <i>et al.</i> , 2016	Endocrinologia Feminina "Androgêniospós-menopausa"	A deficiência androgênica contribui na etiopatogenicidade da sexualidade feminina.
20	Würtz <i>et al.</i> , 2015	Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts	Observou alterações no nível de AA (fenilalanina) e ácidos graxos como biomarcadores para doenças cardiovasculares.

Quadro 1- Síntese dos artigos selecionados, segundo autor, título e resultados.

Fonte: Autoria Própria, 2023.

3.1 DOSAGEM DA PÍLULA

A dose de estrogênio e progesterona contida nos AOCs é um importante fator para compreender as alterações geradas em decorrência do uso desse medicamento (Brandt *et al.*, 2018). Foi na década de 1960, que os AOCs chegaram ao mercado. E as altas doses hormonais contidas na sua formulação, logo, foram associadas ao surgimento de eventos

cardiovasculares, com ênfase para o tromboembolismo venoso (TEV), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (Monteiro *et al.*, 2018).

Em decorrência desses eventos, a indústria farmacêutica em meados da década de 1970 lançou as pílulas de segunda geração com uma redução da dose estrogênica de 150 mcg para 50 mcg de EE. Simultaneamente, a essa alteração na dose do estrogênio, novas gerações de progestagênio foram desenvolvidas. A primeira geração de progestinas continha a progesterona noretisterona; que foi amplamente utilizada na década de 1970 (Febrasco, 2015).

Em meados da década de 1980, a segunda geração de progestinas, também chamadas do gonanas, foi inserida no mercado tendo como representantes: norgestrel e levonorgestrel, apresentando uma maior atividade progestagênica que a geração anterior (Monteiro *et al.*, 2018).

Entre as décadas de 1980-1990 foram desenvolvidas as progestinas de terceira geração (novas progestinas) que são representadas por três derivados: desogestrel, norgestimato e gestodeno. Posteriormente, foram produzidas as progestinas de quarta geração, composta por uma progestrina: a drospirenona (Febrasco, 2015).

A terceira e quarta geração de progestinas foram sintetizadas com o objetivo de criar a “progestrina ideal” que se assemelhasse ao hormônio natural sem produzir os efeitos androgênicos das gerações anteriores (Monteiro *et al.*, 2018).

3.2 BENEFÍCIOS DA PÍLULA CONTRACEPTIVA

Destaca-se como principal benefício do uso das pílulas o mecanismo de ação: o bloqueio da ovulação de modo reversível, dessa forma, evitando uma gravidez indesejada. Ademais, promoveu as mulheres uma quebra de paradigmas na sociedade, inserindo-as nas decisões de planejamento familiar. (Brandt *et al.*, 2018)

Além do mais, estudos observaram alterações benéficas a nível sistêmico como: controle das tensões pré-menstruais, tratamento da endometriose e dismenorrea, controle da oleosidade - contribuindo na menor incidência de acne, redução dos riscos de neoplasias ovarianas e endometrial, redução na probabilidade de cistos e controle do ciclo menstrual (Pinto *et al.*, 2016).

O custo benefício do uso das pílulas comparados aos demais métodos contraceptivos é um fator de escolha. Aliada a facilidade de acesso, administração e menor custo. Entretanto, sua efetividade está ligada diretamente a ingestão diária contínua, ou seja, usado incorretamente aumenta a taxa de falha de 0,01% para aproximadamente 8% (Lubianca *et al.*, 2016).

3.3 CONTRACEPTIVO HORMONAL ORAL E AS ALTERAÇÕES NAS VIAS METABÓLICAS

São comumente observadas algumas reações adversas até que a usuária se habitue a dose hormonal contida na pílula. As principais alterações relatadas são: cefaleia, náusea, tontura, sangramento de escape, ganho de peso, alterações de humor, sensibilidade mamária e diminuição da libido (Santos *et al.*, 2018). Estudos demonstram que tais efeitos adversos são, principalmente, consequência da dose de EE (estrogênio) contido nas pílulas. Em visto disso, os AOCs são classificados de acordo com a dose estrogênica em pílulas de alta ou baixa dosagem (Febrasco, 2015).

A desinformação quanto aos efeitos colaterais e contraindicações decorrentes do uso dos AOC refletem na sua eficácia e segurança. Em inquérito realizado no Brasil, observou-se que cerca de 21% das mulheres com idade entre 18 e 45 anos apresentaram ao menos uma potencial contraindicação de uso de ACO, como o tabagismo, HAS, dislipidemias e obesidade. Sendo que destas 11,7% faziam o uso do contraceptivo oral (Corrêa *et al.*, 2017).

3.3.1 TRANSTORNO NO METABOLISMO PROTÉICO DEVIDO AS INTERAÇÕES HORMONAIS

Com a utilização de COCs ocorre a supressão dos hormônios sexuais do ciclo ovulatório, liberados pela hipófise: o LH-luteinizante atua a nível de produção de progesterona, auxilia na ovulação e no amadurecimento dos folículos (Wang *et al.*, 2016). Logo, quando suprimido inibe a biossíntese e estimulação da proteína ligadora de hormônios sexuais (SHBG) influenciando na queda dos androgênios biologicamente ativos (Primo *et al.*, 2017).

Ademais, a interação hormonal entre o estrógeno e progestágeno, com os receptores dos sítios de ação das vias metabólicas, podem resultar em inibição da síntese de androgênios. Sendo assim, ocorre um decréscimo no anabolismo proteico, devido a competição pelos receptores (Fernandes *et al.*, 2016).

Segundo estudos, foi observado que o uso de COCs aparentaram desencadear, desequilíbrios múltiplos nas vias de aminoácidos (AA) provocando a diminuição nos níveis de glicina e tirosina (Primo *et al.*, 2017). Em contra partida, em estudo realizado por Würtz *et al.*, (2015) o resultado foi inconsistente. Após análises, transversais e longitudinais foi sugerido um aumento da fenilalanina e diminuição da tirosina. Entretanto, esse padrão divergente acerca da fenilalanina teve maior prevalência em usuárias com doenças renais crônicas.

Contudo, as alterações metabólicas resultantes da redução dos androgênios, podem provocar sérios danos na homeostasia da mulher. Sobretudo, implicam em distúrbios cognitivos, degenerativos ósseos, musculares, cerebrais a nível do âmbito da memória e

alopecia (Wang *et al.*, 2016).

3.3.2 DISTÚRBIOS NA VIA GLICOLÍTICA DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS

O uso de COCs é frequentemente associado como fator de risco, para o possível desenvolvimento de tolerância a glicose diminuída, pré-diabetes e Diabetes Mellitus tipo II (Mosorin *et al.*, 2020). A insulina é um importante hormônio, secretado pelas células beta pancreáticas, que possui função direta na regulação dos níveis de glicose. Dessa forma, torna-se vital na manutenção celular e no ciclo de formação de energia (Adenosina Trifosfato - ATP) (Mosorin *et al.*, 2023).

Evidenciou-se em estudos que: isoladamente o estrogênio oral não impacta significativamente no metabolismo de carboidratos. Entretanto, o uso prolongado de contraceptivos, sobretudo, a ação dos progestágenos em associação com EE podem interferir no metabolismo dos glicídios e lipídeos (Dragoman *et al.*, 2014). Dessa forma, ocorre um decréscimo na sensibilidade dos receptores da insulina, gerando um desequilíbrio homeostático. Ademais, resulta no aumento da insulina circulante, conseqüentemente, a atividade enzimática metabólica é impactada (Kofole *et al.*, 2019).

Em estudo realizado por Mosorin *et al.*, (2023) em ex-usuárias de COCs, associado ao uso prolongado por mais de dez anos, apresentou uma tendência a um risco 3,9 vezes maior no desenvolvimento de pré-diabetes em mulheres de 46 anos na perimenopausa (Ferreira *et al.*, 2019). Contudo, o mecanismo de ação que acarreta em elevações nos níveis de glicose sérica, ainda é controverso e não totalmente elucidado. Entretanto, observou-se que o tempo de exposição, idade, tipo de estrogênio e progestágeno, dosagem, associação com etilismo e/ou tabagismo podem influenciar na resposta metabólica da via glicolítica (Kofole *et al.*, 2019).

3.3.3 IMPACTOS A NÍVEL LIPÍDICO DEVIDO AO ACÚMULO DE HORMÔNIOS EXÓGENOS

A interferência causada na atividade da lipase proteica devido a ação das progestinas, a longo prazo, provoca descompensação no processo de conversão de triacilglicerol. Ademais, o acúmulo de ácidos graxos resultante do decréscimo do anabolismo proteico, acarreta no aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos. Logo, impacta no desenvolvimento das doenças cardiovasculares (Ferreira *et al.*, 2019).

Segundo estudos, a combinação e dose dos componentes dos COCs é um importante fator determinante. Sendo assim, compostos por baixa dosagem de EE (etinilestradiol) demonstraram impacto metabólico reduzido, ademais, apresentaram efeito positivo no metabolismo lipídico, pois, aumentou o HDL-C e diminuiu o LDL-C (Sitruk *et al.*, 2013).

Entretanto, a depender da escolha da progestina esta demonstra efeitos negativos ou favoráveis. Quando composto por uma progestina de caráter mais androgênico desencadeou

efeitos negativos, devido o aumento do LDL-C. Por outro lado, COCs compostos por progestinas atuais como, por exemplo, a drospirenona (DRSP) desempenharam efeitos menos desfavoráveis acerca do metabolismo lipídico (Mawet *et al.*, 2015).

Em estudo realizado por Klipping *et al.*, (2021), este comparou os efeitos acerca da composição levando em consideração os parâmetros lipídicos. Observou-se que a combinação EE/DRPS elevou os níveis de HDL-C enquanto que, por outro lado, a combinação EE/LNG em comparação com a anterior diminuiu ligeiramente. Ademais, embora observado um diferencial metabólico ainda são necessárias elucidações em maior escala (Ferreira *et al.*, 2019).

3.3.4 *DESCOMPENSAÇÃO NA HOMEOSTASIA DO ZINCO ATRELADO A DISFUNÇÃO DA MASSA ÓSSEA*

Em estudo transversal observou-se que AOCs que contêm EE e uma progesterona variável podem alterar a via metabólica do zinco. O uso prolongado da pílula sugere efeitos no processo de captação e distribuição tecidual do zinco, causando um acúmulo deste no organismo e reduzindo o turnover ósseo. Essa disfunção pode prejudicar a manutenção de massa óssea, o que aumenta o risco de osteoporose (Simões *et al.*, 2015). É necessário a realização de mais estudos para que os mecanismos pelos quais os CHO alteram a via do zinco sejam melhor elucidados, e, conseqüentemente, entendermos qual o real impacto desta alteração no organismo.

O zinco cumpre papel fundamental em mais de 300 enzimas. Está envolvido nos processos de comunicação, proliferação, diferenciação e sobrevivência celular; exerce influência sobre o metabolismo da vitamina A, no restabelecimento da pele em ferimentos, dos hormônios tireoidianos, além de participar da função imune e do desenvolvimento cognitivo. Sua deficiência está associada a alterações fisiológicas que podem gerar hipoguesia hipogonadismo, alterações do sistema imune, danos oxidativos e comprometimento cognitivo (Sanna *et al.*, 2018).

3.3.5 *PÍLULA CONTRACEPTIVA E SEUS IMPACTOS NA CASCATA DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA*

Com um quadro de lesão vascular instalado o sistema hemostático atua na reparação do vaso, realizando vasoconstrição. Conseqüentemente, inicia-se o processo de agregação plaquetária, formando um tampão plaquetário. Todo esse processo é desencadeado pela cascata de coagulação, que ao ativar seus fatores estimula a produção de trombina, a qual transforma o fibrinogênio em redes de fibrina que consolida o tampão plaquetário e o transforma em tampão hemostático (Febrasco, 2015).

Elevações nos níveis de trombina e fibrinogênio contribuem para possíveis eventos trombóticos. A formação de trombos pode ser explicada pela presença isolada ou simultânea dos fatores da Tríade de Virchow (lesão endotelial, alterações do fluxo sanguíneo e

hipercoagulabilidade). Os AOCs estão inseridos na categoria de hipercoagulabilidade como um fator de risco adquirido (Monteiro *et al.*, 2018; Strandberg *et al.*, 2023).

Embora o risco de TEV seja baixo, usuárias de AOCs apresentam um risco de três a seis vezes maior para o desenvolvimento de TEV, quando comparadas a não usuárias (Ema, 2014). Entretanto, em estudo realizado por Martinelli *et al.*, (2016) observou-se que o risco de TEV em usuárias de contraceptivo oral é maior no primeiro ano, e, diminui progressivamente ao longo do tempo. Contudo, tal feito ocorre apenas em mulheres com idade < 30 anos. Ressalta-se que 2/3 da população estudada utilizavam um anticoncepcional de terceira geração que contém gestodeno ou desogestrel como progestagênio, que são associados a um risco maior de TEV quando comparado ao levonorgestrel (Martinelli *et al.*, 2016).

3.3.6 ELEVÇÃO NOS NÍVEIS PRESSÓRICOS EM DECORRÊNCIA DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS COMBINADOS

A hipertensão é considerada uma doença de caráter multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos e estilo de vida. Sendo o principal fator para o surgimento de doenças cardiovasculares (Ferreira *et al.*, 2019). Há indícios de que elevações na Pressão Arterial estão associadas ao uso dos AOCs. Contudo, os mecanismos pelos quais o uso CHOs causam tais elevações ainda são pouco compreendidos. Não há uma certeza definitiva se esse processo é desencadeado pelo contraceptivo ou se ele simplesmente evidencia algo que surgiria de forma espontânea (Ribeiro *et al.*, 2017).

Sabe-se que o EE presente na formulação desses compostos, mesmo que em dosagens baixas, estimula a produção de angiotensinogênio hepático, que, por sua vez, causa elevação da PA pelo SRAA (Souza *et al.*, 2016). Também, já foram observadas disfunções no endotélio que prejudicam a via do óxido nítrico, elevando biomarcadores pró-inflamatórios, como a PCR-US-que é associada ao surgimento de problemas cardiovasculares-; e a correlação entre a resistência a insulina aumentada pela ação da progesterona e o seu impacto nos níveis pressóricos (Liu *et al.*, 2017).

De acordo com meta-análise realizada por Liu *et al.*, (2017) há uma relação gradativa entre a duração do uso dos anticoncepcionais e risco de hipertensão, esse risco aumenta cerca de 13% a cada cinco anos de uso do CHO. Em mulheres normotensas tais alterações nos níveis pressóricos não representam riscos consideráveis, contudo, em mulheres hipertensas tais alterações devem ser evitadas, tendo em vista, o risco aumentado de eventos cardiovasculares e trombóticos (Souza *et al.*, 2016).

Estudos demonstram que os progestagênios de forma isolada não geram alterações significativas na PA. Ademais, de forma combinada aqueles que apresentam atividade antiminerlocorticoide são capazes de neutralizar o efeito do estrogênio sobre o SRAA além de reduzir os seus efeitos androgênicos (Ferreira *et al.*, 2019).

4 | CONCLUSÃO

A terapia medicamentosa com anticoncepcionais orais combinados (AOCs), apresentou associações com o desenvolvimento de síndromes metabólicas em algumas mulheres. Embora os COCs apresentem benefícios relativos ao controle da concepção, os mesmos, podem fornecer uma série de riscos e efeitos colaterais na mesma proporção. É fundamental que qualquer mulher considerando o uso de AOCs discuta seus riscos e benefícios com um médico. O acompanhamento regular é essencial para monitorar os efeitos dos AOCs na saúde metabólica de cada paciente e para fazer ajustes, se necessário, no método contraceptivo ou no plano de tratamento.

REFERÊNCIAS

Agência Europeia de Medicamentos. **Os benefícios dos contraceptivos hormonais combinados (CHC) continuam a ser superiores aos riscos.** Londres: EMA, 2014.

Almeida, Ana Paula Ferreira de; Assis, Marianna Mendes de. **Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais.** Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde, Salvador, v. 5, n. 5, p. 85-93, 2017.

Barros, Bruna de Siqueira, *et al.* **“ERICA: Cardiovascular Risks Associated with Oral Contraceptive Use among Brazilian Adolescents.”** *Jornal de Pediatria*, May 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jp.2021.03.006>.

Bateson, Deborah, *et al.* **“Risk of Venous Thromboembolism in Women Taking the Combined Oral Contraceptive: A Systematic Review and Meta-Analysis.”** *Australian Family Physician*, vol. 45, no. 1, 2016, pp. 59–64, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051991/.

Brandt, Gabriela Pinheiro, *et al.* **Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar.** *Revista Gestão & Saúde*, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 54-62, 2018.

Cagnacci, Angelo, *et al.* **“Influence of an Oral Contraceptive Containing Drospirenone on Insulin Sensitivity of Healthy Women.”** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 178, July 2014, pp. 48–50, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.03.021>.

Corrêa, das Felisbino-Mendes MS, Mendes MS, Malta DC, Velasquez-Melendez G. **Factors associated with the contraindicated use of oral contraceptives in Brazil.** *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2017;51. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006113>

Couto, Pablo Luis Santos, *et al.* **Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres: uma revisão integrativa.** *Enfermagem em Foco*, v. 11, n. 4, 2020

Dragoman, M.V **The combined oral contraceptive pill-recent developments, risks and benefits.** *Best pract Res Clin Obstet Gynaecol.* v.28 n. 6, p. 825-834, 2014.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados.** São Paulo: Febrasgo; 2016

Fernandes CE, Pompei LM. **“Androgênios pós-menopausa”**; Endocrinologia feminina, 2016.

Ferreira, Laura Fernandes, et al. **“O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas.”** Femina, 2019, pp. 426–432.

Finotti, Marta. **Manual de anticoncepção**, São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015

Kofole Z, Haile D, Solomon Y. **Fasting blood glucose, blood pressure and body mass index among combined oral contraceptive users in Chencha town Southern Ethiopia**, 2019. *Front Glob Womens Health*. 2023 Apr 28;4:992750. doi: 10.3389/fgwh.2023.992750. PMID: 37187593; PMCID: PMC10175825.

Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. **Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis.** *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Oct;19(10):1032-1041. doi: 10.1111/jch.13042. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28612347; PMCID: PMC8030990.

Lubianca, Jaqueline Neves. **Opções de Anticoncepção na Adolescência**. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil, Brasília, 2016. ISBN: 978-85-7967-108 Vol. 1, N. 17

Martinelli I, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Passamonti SM, Artoni A, Gianniello F, Peyvandi F. **Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study.** *Thromb Res*. 2016 May;141:153-7. doi: 10.1016/j.thromres.2016.03.025. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27043069.

Mawet M, **“Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives”**, *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 2015; 20:6, 463-475, DOI: 10.3109/13625187.2015.1068934

Monteiro, Bruna Isabela Rezende et al. **Associação entre o uso de anticoncepcionais orais e o surgimento de eventos trombóticos.** *Revista Saúde Física & Mental*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 41-58, 2018.

Morimont, Laure, et al. **“Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk.”** *Frontiers in Endocrinology*, vol. 12, no. 222, 9 Dec. 2021, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769187>.

Mosorin Me, Haverinen A, Ollila MM, et al. **Current use of combined hormonal contraception is associated with glucose metabolism disorders in perimenopausal women.** *Eur J Endocrinol*. 2020; 183: 619-626.

Mosorin ME, Ollila MM, Nordström T, Jokelainen J, Piltonen T, Auvinen J, Morin-Papunen L, Tapanainen J. **Former long-term use of combined hormonal contraception and glucose metabolism disorders in perimenopausal women: A prospective, population-based cohort study.** *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023 Aug 11. doi: 10.1111/aogs.14636. Epub ahead of print. PMID: 37568273.

Ministério da Saúde. **Protocolos da atenção básica: saúde das mulheres**. Brasília, DF: Ministério da Saúde/Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa; 2016

Petto, Jefferson, *et al.* **Postprandial lipemia and subclinical inflammation on active women taking oral contraceptive.** *Int J Cardiovasc Sci*, v. 28, n. 3, p. 215-23, 2015.

Pinto, Lais Ferraz de Assis, *et al.* **Conhecimento de universitárias sobre os riscos e benefícios associados aos contraceptivos orais combinados.**; *Revista de Medicina*, v.99, n. 5, p. 423-431,2020.

Primo, Walquíria Quida Salles Pereira, *et al.* **Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília.** 2a ed. Brasília, DF: Luan Comunicação; 2017. pp 137-153.

Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MHBM, Lamas JLT. **Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values.** *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2018;71(Suppl 3):1453-9. [Thematic Issue: Health of woman and child] DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0317>

Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. **Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients*. 2018 Jan 11;10(1):68. doi: 10.3390/nu10010068. PMID: 29324654; PMCID: PMC5793296.

Santos, Alan Carlos Nery dos, *et al.* **“C-Reactive Protein in Oral Contraceptive Users: Related Factors and Cardiovascular Risk.”** *International Journal of Cardiovascular Sciences*, vol. 4, 2016, <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20160051>. Accessed 21 Feb. 2023

Santos ACN dos, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH de, Araújo WS, *et al.* **Elevation of Oxidized Lipoprotein of Low Density in Users of Combined Oral Contraceptives.** *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2018Dec;111(6):764–70. Available from: <https://doi.org/10.5935/abc.20180194>

Silva, Luma Meirelles da; ROCHA, Marcia. **Interações medicamentosas dos anticoncepcionais com outros fármacos.** 2013. 11 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz, São Paulo, 2013.

Simões, Tania Mara Rodrigues, *et al.* **Influência de contraceptivos hormonais sobre indicadores de homeostase de zinco e de turnover ósseo em mulheres adultas jovens.** *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(9):402-10. doi: 10.1590/SO100- 720320150005418

Sitruk-Ware R, Nath A. **Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;27(1):13-24. doi: 10.1016/j.beem.2012.09.004. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23384742.

Souza, G. G., *et al.* **Conhecimento e uso de anticoncepcionais hormonais: o que é certo ou errado?** *Temas em Saúde*, v. 16, n. 4, p.1-12. 2016.

Steckert, Ana Paula Panato, *et al.* **Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias.** *Arq Catarin Med*. [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 15];45(1):78-92. Available from: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/64/122>.

Schink, Tânia, *et al.* **Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German claims data.** *BJOG*. 2022 Dec;129(13):2107-2116. doi: 10.1111/1471-0528.17268. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35876787

Strandberg, Jesper, *et al* “**Combined Oral Contraceptives May Activate the Contact System in Healthy Women.**” *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, vol. 7, n. 2, 1 Feb. 2023, p. 100118, <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100118>.

United Nations, **Department of Economic and Social Affairs, Population Division** (2019). *Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet (ST/ESA/SER.A/435)*.

Vigo, Francieli *et al*. **Progestógenos: farmacologia e uso clínico.** *Femina*, Porto Alegre, v. 39, n. 3, p. 128-137, 2011.

Wang Q, Würtz P, Auro K, Morin-Papunen L, Kangas AJ, Soininen P, et al. **Effects of hormonal contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence.** *Int J Epidemiol.* 2016;45(5):1445-57. doi: 10.1093/ije/dyw147

Würtz, Peter, *et al*. **Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts.** *Circulation.* 2015 Mar 3;131(9):774-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013116. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25573147; PMCID: PMC4351161.