

O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas

The use of contraceptive pill and alterations of main metabolic pathways

Laura Fernandes Ferreira¹; Adelaide Maria Ferreira Campos D'Ávila¹; Giselle Cunha Barbosa Safatle¹

Descritores

Anticoncepção; Anticoncepcionais femininos; Dispositivos anticoncepcionais; Eficácia de contraceptivos; Metabolismo; Reguladores do metabolismo de lipídeos

Keywords

Contraception; Contraceptive agents; Female; Contraceptive devices; Metabolism, Lipid regulating agents

Submetido

02/04/2019

Aceito

27/05/2019

1. Centro Universitário de Patos de Minas, Patos de Minas, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Laura Fernandes Ferreira
R. Maj. Gote, 808, 38700-207,
Caiçaras, Patos de Minas, MG, Brasil.
laurafernandes130@yahoo.com.br

RESUMO

As pílulas anticoncepcionais são esteroides que visam impedir a gravidez indesejada e regular distúrbios menstruais. Acessíveis em grande variedade no mercado e no SUS, são o método contraceptivo mais aceito pelas mulheres, entretanto trazem diversos efeitos colaterais. O objetivo deste trabalho foi analisar como a pílula anticoncepcional pode alterar as principais vias metabólicas femininas. Trata-se de uma revisão bibliográfica nas bases de dados SciELO, BVS e PubMed, com foco nas correlações entre o uso da pílula anticoncepcional e as alterações metabólicas. Os anticoncepcionais orais atuam na inibição da biossíntese de androgênios e estimulação da SHBG, o que reduz o efeito anabólico proteico. Também promovem o acréscimo dos níveis de LDL-colesterol, colesterol total, PCR-us e dímero D, e alterações na sensibilidade da insulina, no metabolismo do zinco e na hemostasia. Apesar de existirem recomendações que preconizam o uso de outros métodos contraceptivos e estudos que demonstram a satisfação feminina ao trocar os anticoncepcionais orais pelos LARCs, a pílula ainda é a mais utilizada pelas mulheres.

ABSTRACT

Contraceptive pills are steroids that prevent unwanted pregnancy and regular menstrual disorders. Accessible in a great variety in market and SUS, they are the contraceptive method most accepted by women, however, they bring several side effects. The objective of this study was analyze how the contraceptive pill can alter the main female metabolic pathways. This is a literature review in the SciELO, BVS and PubMed databases, focusing on the correlations between the use of contraceptive pill and metabolic alterations. Oral contraceptives act to inhibit androgen biosynthesis and stimulate SHBG, which reduces the protein anabolic effect. They also bring about high levels of LDL cholesterol, total cholesterol, CRP, D-dimer, changes in insulin, absence of zinc metabolism and hemostasis. Although there are recommendations that recommend the use of other contraceptive methods and studies that demonstrate the satisfaction of women in exchanging oral contraceptives with LARCs, the pill is still the most used by women.

INTRODUÇÃO

A pílula anticoncepcional foi criada no século XX, em decorrência dos avanços da fisiologia e endocrinologia reprodutiva e dos estudos de Gregory Pincus. No início, era usada no tratamento de problemas no ciclo menstrual e, após várias críticas quanto aos seus efeitos colaterais, começou a ser utilizada para fins contraceptivos em 1960.⁽¹⁾

Atualmente, essas pílulas apresentam em sua composição estrógeno e progesterona de forma combinada. Como esses hormônios possuem vários derivados e compostos semelhantes, os anticoncepcionais orais estão disponíveis em grande variedade no mercado e no SUS (Sistema Único de Saúde) e, segundo o Relatório da Organização das Nações Unidas – ONU (2015),⁽²⁾ são o método contraceptivo mais aceito pelas mulheres brasileiras.

Entretanto, já foi confirmado que o uso anticoncepcionais orais pode desencadear doenças cardiovasculares; tromboembolismo venoso; acne e mudanças no humor e na libido.⁽³⁾ Além disso, é possível perceber que o uso gera, em algumas mulheres, aumento do peso corpóreo, ao alterar vias metabólicas relacionadas a proteínas e a lipídeos.^(4,5)

As usuárias de anticoncepcionais orais também apresentaram maiores níveis de PCR-us (proteína C reativa) do que as não usuárias, cuja média resultou em dose maiores de níveis de dímero D.⁽⁶⁾ Ademais, ocorrem alterações relacionadas à insulina, à hemostasia, ao zinco e à pressão arterial.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Portanto, como não existem pesquisas que abordem o tema nessa perspectiva e como são poucas as literaturas que fazem correlações detalhadas entre o uso da pílula anticoncepcional e as alterações nas vias metabólicas, o objetivo deste trabalho é analisar como a pílula anticoncepcional pode alterar as principais vias metabólicas das mulheres.

MÉTODOS

Para a realização deste trabalho, foi feita uma revisão bibliográfica por meio da busca de artigos em inglês e português que aprofundam o tema do uso de anticoncepcionais orais e das alterações de vias metabólicas, feita em dezembro de 2018 e janeiro e fevereiro de 2019. Foram utilizadas as bases de dados SciELO, BVS e PubMed, por meio de uma pesquisa combinada com as palavras-chave: “anticoncepcionais orais”, “vias metabólicas”, “efeitos colaterais”, “recomendações” e “tromboembolismo”. Foram selecionados 45 artigos nas bases de dados citadas, os quais foram lidos de forma a reconhecer a relação entre o uso contínuo da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas das mulheres. Entre esses, sete foram descartados por não se adequarem ao tema e 38 permitiram identificar as referências. Além disso, também foram usados como referências Protocolos de Atenção Básica, Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa e Cadernos de Atenção Básica do Ministério da Saúde; os livros *Endocrinologia Feminina*, *Ginecologia de Williams*, *Lípides: do metabolismo à aterosclerose* e *Princípios da Bioquímica de Lehninger*; Manuais e Aconselhamentos da Febrasgo e da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília; relatórios da OMS (Organização Mundial da Saúde); Manual de hematologia propedêutica e clínica e dados da *American Physiological Society*.

DISCUSSÃO

A pílula anticoncepcional – fórmulas

Os contraceptivos hormonais orais (CHO) ou pílulas anticoncepcionais são esteroides utilizados isoladamente, somente progestagênio – minipílula –, ou em associação que envolve o estrogênio relacionado a um progestagênio – anticoncepcionais combinados.⁽¹¹⁾ Os esteroides são uma classificação dos hormônios produzidos a partir do colesterol que se deslocam até suas células-alvo por meio da corrente sanguínea, ligados a proteínas carregadoras, processo esse que limita a sua difusão através dos tecidos, mas os protege da degradação enzimática.^(12,13) Os contraceptivos orais combinados podem ser monofásicos, bifásicos e trifásicos: os monofásicos são de 21, 24 ou 28 comprimidos, todos com a mesma composição e dosagem hormonal; os bifásicos possuem a mesma composição, porém são divididos em duas fases de dosagem e, por fim, os trifásicos são divididos em três fases de diferentes dosagens hormonais. Atualmente, as pílulas mais utilizadas são as monofásicas.⁽⁵⁾ Alguns CHOs estão disponíveis no SUS, como os combinados monofásicos (etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg), as minipílulas (noretisterona 0,35 mg) e a pílula anticoncepcional de emergência (levonorgestrel 0,75 mg).⁽¹⁴⁾ Por estarem disponíveis em grande quantidade e variedade no mercado e no SUS, as pílulas anticoncepcionais são o método contraceptivo mais aceito pelas mulheres brasileiras, segundo o Relatório da ONU (2015).⁽²⁾

Dosagens das pílulas anticoncepcionais

A dosagem de estrogênio e de progesterona contida nos anticoncepcionais orais é um fator importante para entender as alterações geradas no organismo por esses medicamentos. Os CHOs são divididos em primeira, segunda, terceira e quarta geração, decorrente das alterações de composição das pílulas anticoncepcionais. A cada geração, a dosagem de hormônios é diminuída, porque a OMS recomenda que os medicamentos sejam compostos de fórmulas com dosagem cada vez menor.⁽¹⁵⁾ Essa preconização existe em decorrência de que, antigamente, as pílulas continham altas doses de hormônios e causavam diversos efeitos colaterais como retenção líquida, náuseas, cefaleia e alteração no peso corporal, além de aumentar o risco de doenças tromboticas e isquêmicas.⁽¹⁶⁾ As progestinas de primeira geração, comercializadas por volta de 1960, tinham altas concentrações de estrogênio. As progestinas de segunda geração, disponíveis em maior quantidade no SUS e comercializadas desde 1970, são combinados monofásicos que utilizam dois derivados da progesterona: norgestrel e levonorgestrel. A terceira geração surge na década de 1990 e contém três derivados de progesterona sintética: desogestrel, gestodeno e norgestimato. As pílulas de quarta geração, introduzidas nos anos 2000, contêm uma nova progesterona,

chamada drospirenona. Apesar das diferentes concentrações dos hormônios, todos os anticoncepcionais orais alteram as vias metabólicas.⁽¹⁷⁾

Benefícios da pílula anticoncepcional

Os anticoncepcionais orais possuem algumas ações positivas como: redução no risco de cistos ovarianos, câncer ovariano e endometrial e doença mamária benigna; menor incidência de doença inflamatória pélvica (DIP) e gravidez ectópica (tubária); melhora dos sintomas pré-menstruais, da dismenorreia e da endometriose e também diminuição do fluxo no ciclo menstrual.⁽¹⁸⁾ Esses fármacos promovem o planejamento familiar, um recurso de planejamento reprodutivo para a constituição de prole desejada e programada de forma consciente.⁽¹⁹⁾ Ao tentar analisar esses aspectos, percebe-se que os benefícios do uso deles para a contracepção são grandes, uma vez que evitariam a temida gravidez indesejada, que poderia provocar censura, frustração, rejeição familiar e social, incertezas, medos, alcoolismo e tabagismo.⁽²⁰⁾ A condição física, emocional e financeira da família fica abalada diante de uma gravidez indesejada.⁽²¹⁾ Todos esses fatores, em conjunto, contribuem para um aumento da morbimortalidade materna e neonatal.⁽²²⁾

A troca dos CHOs pelos LARCs

Está em alta um aconselhamento para mulheres no período reprodutivo que recomenda a utilização dos LARCs (métodos contraceptivos de longa duração) para aquelas que pretendem usar métodos contraceptivos por mais de um ano ou que nunca desejam ter filhos.⁽²³⁾ O estudo CHOICE americano acompanhou quase 10 mil mulheres e observou que, após orientação contraceptiva, a maioria delas preferiu utilizar LARCS, sendo o Implanon® (implante liberador de etonogestrel) o método preferido pelas adolescentes e os dispositivos intrauterinos (DIU de cobre e sistema intrauterino – SIU) os favoritos das maiores de 18 anos. Também mostrou que, com aconselhamento e orientação adequados, as taxas de continuidade e satisfação dos LARCS foram de 87% em 12 meses e de 77% em 24 meses, enquanto os métodos de curta duração (pílulas, anel, adesivos e injetáveis) tiveram taxas de continuidade variando de 38% a 43% em 24 meses.⁽²⁴⁾ Outro estudo mostra que, quando as mulheres trocam os anticoncepcionais combinados pelos LARCs, a escolha mais popular é o DIU de cobre, seguido pelo SIU. As usuárias ainda explicam que decidem fazer a troca por causa dos efeitos colaterais provocados pela pílula ou para evitar a possibilidade de esquecer de tomar o medicamento.⁽²⁵⁾

CHOs e Alterações das Vias Metabólicas

Vias de proteínas

Entre os fatores adversos associados ao uso da pílula anticoncepcional, tem-se o aumento de peso, em algu-

mas mulheres, relacionado a alterações metabólicas. Os anticoncepcionais combinados promovem a supressão do hormônio luteinizante (LH), resultando em inibição da biossíntese de androgênios e estimulação da SHBG (proteína ligadora de hormônios sexuais), que se liga aos androgênios livres e leva à queda dos androgênios biologicamente ativos.⁽²⁶⁾ Essa fração livre é a parte ativa que tem a característica anabólica proteica generalizada sobre o organismo.⁽⁴⁾ Estudos afirmam que progestagênios com efeitos antiandrogênicos podem competir pelo receptor de androgênio ou ligar-se à enzima 5- α -reductase. Esse fator diminui a conversão da testosterona em diidrotestosterona, seu metabólito ativo, o que também gera o decréscimo dos androgênios livres.⁽²⁷⁾ A queda dos androgênios pode levar a degeneração óssea, redução da força muscular, rarefação dos pelos e alterações da memória e da função cognitiva.⁽²⁸⁾ Isso porque os androgênios livres aumentam a retenção de nitrogênio, a massa corporal magra e a massa óssea.⁽²⁹⁾ Ademais, ocorre a diminuição da função sexual, bem-estar e energia vital.⁽³⁰⁾

Vias de lipídeos

Com o anabolismo proteico reduzido, mais proteínas serão quebradas. Essas, quando em excesso, podem ser convertidas em ácidos graxos e armazenadas como triacilgliceróis, o que gera alterações nas vias metabólicas lipídicas.⁽³¹⁾ O aumento do estoque de lipídeos causa um ganho lento de peso, devido ao acréscimo dos níveis de LDL-c (colesterol contido nas lipoproteínas de baixa densidade), principalmente quando a pílula anticoncepcional progestogênica é a administrada.⁽⁵⁾ Estudos levam a crer que, mesmo em baixas dosagens, os contraceptivos orais contribuem para modificar o metabolismo das lipoproteínas, relacionado ao aumento dos níveis de colesterol total e triglicérides, observado em mulheres com estilo de vida sedentário e usuárias de anticoncepcionais orais combinados de baixas dosagens de estrogênio/progesterona.⁽³²⁾ Ensaios observacionais e randomizados notaram aumento da apolipoproteína B e apolipoproteína A-I relacionado ao uso da pílula anticoncepcional.⁽³³⁾ Apolipoproteínas são proteínas que atuam no transporte de lipídeos no meio aquoso plasmático e ligam-se aos receptores específicos na superfície celular para direcionar corretamente os lipídeos para os órgãos-alvo e tecidos do organismo. A apolipoproteína A-I é o maior componente da partícula de HDL (lipoproteínas de alta densidade) e a apolipoproteína B está presente nos quilomícrons, nas VLDLs (lipoproteínas de muito baixa densidade), IDLs (lipoproteínas de densidade intermediária) e LDLs. A apolipoproteína B é a principal proteína funcional para o transporte de colesterol para as células periféricas.⁽³⁴⁾ A relação apolipoproteína B/apolipoproteína A-I reflete o balanço do transporte do colesterol. Algumas investigações a apontam como determinante de risco de aterosclerose.⁽³⁵⁾ A aterosclerose

representa o evento inicial das doenças cardiovasculares marcadas pelo acúmulo progressivo de lipídeos, células inflamatórias, células musculares lisas e tecido conjuntivo na íntima das artérias de médios e grandes calibres.⁽³⁶⁾ Em concordância, outros estudos mostram que usuárias de anticoncepcionais orais apresentaram maiores níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL-c, índice HDL-c/LDL-c e PCR-us que as não usuárias. As usuárias de anticoncepcionais de média dose apresentaram maiores níveis de dímero D do que as não usuárias e maiores níveis de triglicerídeos do que as usuárias de anticoncepcionais de baixa dose. Triglicerídeos, PCR-us e dímero D apresentaram correlação positiva uns com os outros, o que, além de provocar alterações no peso, pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e tromboembólicas devido a alterações no perfil lipídico e hemostático.⁽⁶⁾ A PCR-us é uma proteína que tem seu nível aumentado quando os vasos sanguíneos ficam inflamados, sendo possível medir o risco cardiovascular por meio dela. Um estudo mediu os níveis de PCR-us usando amostras armazenadas de mulheres saudáveis que estavam na pré-menopausa e concluiu que os níveis da PCR-us no plasma foram duas vezes maiores entre as usuárias de anticoncepcionais do que entre as não usuárias, independentemente da dieta, da natureza da dieta e da fase do ciclo menstrual. Em um modelo multivariado, o uso de anticoncepcional predisse 32% da variação nos níveis da PCR-us.⁽³⁷⁾ A associação entre o uso de anticoncepcionais orais e a elevação da PCR-us se mantém significativa mesmo após ajuste para fatores de confusão como a obesidade. Vários são os fatores que induzem a esse aumento, sendo as disfunções hormonais estrogênicas e androgênicas e a diminuição da sensibilidade à insulina os principais.⁽³⁸⁾

Vias da insulina

Estudos feitos em ratos demonstram que o estrógeno influencia nos receptores de insulina e causa deterioração do metabolismo dos carboidratos e queda na sensibilidade da insulina.⁽⁷⁾ O decréscimo da sensibilidade se dá conforme a ação das progestinas, hormônios sintéticos encontrados nos anticoncepcionais orais que tentam mimetizar a ação da progesterona e reduzem a sensibilidade à insulina, o que desencadeia alterações metabólicas que vão desde o aumento dos triglicerídeos de jejum até o aumento da inflamação vascular.⁽²⁷⁻³⁹⁾ Essas mudanças provocam acréscimo da produção da insulina para manter a glicemia em níveis adequados e o suprimento da glicose na célula muscular. O aumento nos níveis da insulina circulantes provoca diminuição da atividade da lipase proteica e conseqüente diminuição na captação e utilização dos triglicerídeos pelo tecido muscular. Isso eleva a quantidade dos triglicerídeos plasmáticos, portanto da VLDL e LDL circulantes.⁽⁴⁰⁾ Triglicerídeos de jejum mais elevados induzem a aumento da lipemia pós-prandial, que é avaliada pela

magnitude-tempo para o retorno aos valores basais dos triglicerídeos e pela amplitude-momento em que ocorre o valor máximo encontrado após sobrecarga lipídica. O aumento da retenção de LDL-c e VLDL-c à parede arterial aumenta a permeabilidade endotelial, facilitando a adesão de monócitos ao endotélio.⁽⁴¹⁾ Esse mecanismo pode induzir a lesão endotelial, assim como o aumento da insulina, que pode provocar aumento da PCR-us.⁽³⁸⁾

Vias da hemostasia

Diante de uma lesão vascular, o sistema hemostático promove a vasoconstrição, que diminui o fluxo sanguíneo e, em seguida, as substâncias intraplaquetárias estimulam o processo de agregação plaquetária, que faz com que as plaquetas se liguem às fibras de colágeno e formem um tampão hemostático. Todo esse processo ocorre na “cascata de coagulação”, estimulando a formação de trombina, a qual transforma o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel.⁽⁸⁾ Além disso, há aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina), o que produz um efeito pró-coagulante leve.⁽⁴²⁾ A associação entre anticoncepcionais orais e o tromboembolismo venoso é principalmente determinada pelo componente estrogênico dessas substâncias, mas o tipo de progestagênio combinado também pode provocar hipercoagulabilidade, apesar de estes estarem mais associados a alterações cardiometabólicas.⁽⁴³⁾ As progesteronas que são associadas, em geral, aumentam o risco de tromboembolismo venoso, contudo o levonorgestrel apresenta menor risco que as demais. Para trombose arterial, o tipo de progestagênio não altera o risco de trombose.⁽⁴⁴⁾ Os estrógenos presentes nas pílulas anticoncepcionais influenciam na hemostasia, podendo elevar os fatores de coagulação e diminuir os anticoagulantes naturais: reduzem o fluxo sanguíneo por hiperviscosidade estimulando a agregação plaquetária, aumentando a concentração de fibrinogênio e reduzindo a ação da antitrombina.⁽⁴⁵⁾

Os contraceptivos orais acarretam também um bloqueio de sistemas que fazem parte da hemostasia como anticoagulantes plasmáticos, ao promover a redução da proteína S e a resistência à proteína C ativada, portanto condicionam a uma tendência pró-trombótica. Sabe-se que, além dos estrogênios, os progesterônicos modulam de forma importante esses efeitos.⁽⁴⁶⁾ Estudos também revelam que o uso da pílula anticoncepcional possui relação direta com a quantidade de SHBG e o surgimento de trombose. Sendo assim, quanto mais elevado for a concentração de SHBG, maior o risco de trombose.⁽⁴⁷⁾ O risco de tromboembolismo venoso em mulheres que utilizam anticoncepcionais orais é baixo, porém é maior do que o encontrado na população geral. As pequenas diferenças entre os estudos não permitem distinguir maior risco de tromboembolismo entre as formulações contraceptivas combinadas, particularmente entre o progestagênio utilizado e a natureza do estrogênio.⁽⁴⁸⁾

Vias do zinco

Um estudo transversal avaliou mulheres jovens que utilizavam CHOs que continham etinilestradiol e uma progesterona variável associada e detectou que o uso desses pode reduzir o zinco sérico, alterar a distribuição de zinco nas principais proteínas ligantes do soro com possíveis efeitos na captação tecidual, aumentar a retenção de zinco no organismo e reduzir o *turnover* ósseo. O uso prolongado pode induzir a um menor pico de massa óssea e/ou prejudicar a manutenção de massa óssea, o que aumenta o risco de osteoporose.⁽⁹⁾ O zinco participa do sistema imunológico, da divisão celular, do desenvolvimento reprodutivo, do restabelecimento da pele e ferimentos, e exerce influência sobre o metabolismo da vitamina A, dos hormônios tireoidianos e do sistema nervoso.⁽⁴⁹⁾ A deficiência de zinco, portanto, está associada ao aumento da mortalidade, da morbidade e da gravidade de problemas infecciosos, déficit de crescimento, anorexia, hipogonadismo, hipogeusia, modificações do sistema imune, danos oxidativos e neuropsicológicos e comprometimento da capacidade cognitiva.⁽⁵⁰⁾

Consoante os dados do estudo anterior, uma pesquisa experimental realizada com macacas adultas mostrou que o tratamento com anticoncepcionais hormonais orais trifásicos se relaciona com menor ganho de massa e densidade óssea, grandes reduções nos marcadores bioquímicos de síntese óssea (osteocalcina e fosfatase alcalina total) e moderadas reduções naqueles de mobilização óssea (fosfatase ácida e cálcio urinário).⁽⁵¹⁾

CHOs e alterações da pressão arterial

Há evidências de alterações pressóricas associadas às mudanças no organismo provocadas pelos diferentes tipos de CHOs. A presença do estrogênio exógeno na circulação sanguínea, independentemente da concentração, ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e causa retenção de água e sódio. Já o progestágeno isolado não é capaz de provocar esses efeitos sobre a pressão arterial. Quando a formulação da pílula possui propriedades antiminerocorticoides, ela é capaz de neutralizar o efeito do estrogênio administrado de forma combinada.⁽¹⁰⁾

RECOMENDAÇÕES

Existe um aconselhamento para mulheres no período reprodutivo, baseado em dados de eficácia reais, que recomenda a utilização dos LARCs para aquelas que pretendem usar métodos contraceptivos por mais de um ano ou que nunca desejam ter filhos.⁽²³⁾ Comparado aos métodos de curta ação, os LARCs são superiores em termos de eficácia, com taxas de gravidez de menos de 1% ao ano em uso perfeito e em uso típico e manutenção da sua alta eficácia, independentemente da motivação da usuária. Por isso, eles apresentam as mais altas taxas de satisfação e continuidade de uso entre to-

dos os contraceptivos reversíveis. Além disso, os LARCs são recomendados para todas as mulheres que desejam contracepção eficaz, incluindo adolescentes, nuligestas, mulheres no pós-parto ou pós-aborto e em comorbidades que possam caracterizar contra-indicações aos métodos contendo estrogênios.⁽⁴⁸⁾ Em relação àquelas que pretendem utilizar a pílula anticoncepcional, apesar de todos os malefícios, a medicação escolhida deve levar em consideração os riscos cardiovasculares. Sendo assim, precisa conter a menor dose possível de estradiol e progesterona, com a progesterona mais semelhante à natural (drospirenona) ou menos androgênica possível (desogestrel e gestodeno).⁽⁵²⁾ Sobre certas circunstâncias, os CHOs são extremamente contra-indicados; são elas: tabagismo, hipertensão arterial, patologias mamárias ou endometriais, diabetes, obesidade, alcoolismo, hiperlipidemia, comprometimento da função hepática e história de acidentes tromboembólicos.⁽⁵²⁾ Estudos também evidenciam que existem brechas nas ações de saúde e educação voltadas para a conscientização sobre o início da vida sexual e reprodutiva dos jovens, chamando a atenção para a importância de investir em educação sexual como estratégia preventiva, seja da saúde sexual ou da reprodutiva.⁽⁵³⁾

CONCLUSÃO

Apesar dos benefícios na contracepção da pílula anticoncepcional, ela tem diversos efeitos colaterais, entre eles as alterações nas vias metabólicas de lipídeos e proteínas, na cascata de coagulação, na sensibilidade à insulina, nas propriedades vasoativas, no metabolismo do zinco e até na pressão arterial. Além disso, existem recomendações que indicam que o uso dos LARCs deve ser preconizado em casos de contracepção prolongada. No entanto, como os anticoncepcionais orais são mais acessíveis e têm maior disponibilidade no SUS, eles ainda são os mais utilizados. Sendo assim, políticas públicas de saúde podem ser aprimoradas, para que outros métodos contraceptivos como o implante de etonogestrel e o sistema intrauterino de levonorgestrel possam ser disponibilizados às mulheres de forma gratuita, além da distribuição do DIU de cobre, que já é feita pelo SUS. Ademais, a educação sexual pode ser promovida desde o início da puberdade, para que as mulheres já cresçam conscientes da importância da contracepção e já saibam decidir qual o melhor método contraceptivo a utilizar.

REFERÊNCIAS

1. Santana JR, Waisse S. Chegada e difusão da pílula anticoncepcional no Brasil, 1962-1972: qual informação foi disponibilizada às usuárias potenciais? *Rev Bras Hist Ciênc.* 2016;9(2):203-18.
2. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. *World contraceptive patterns 2015.* New York: UN; 2015.
3. Hoffman BT, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw DB, Cunningham FG, et al. *Ginecologia de Williams.* 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. *Contracepção e esterilização;* p. 139-69.

4. Fernandes CE, Pompei LM. Endocrinologia feminina. Barueri: Manole; 2016.
5. Polí MEH, Mello CR, Machado RB, Pinho Neto JS, Spinola PG, Tomas G, et al. Manual de anticoncepção da Febrasgo. Femina. 2009;37(9):459-92.
6. Guedes JVM, Nunes NR, Ferreira LGR, Vilar TG, Pinheiro MB, Domingueti CR. Evaluation of lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein and D-dimer in users of oral contraceptives of different types. J Bras Patol Med Lab. 2018;54(1):14-20. doi: 10.5935/1676-2444.20180002
7. González C, Alonso A, Grueso NA, Díaz F, Esteban MM, Fernández S, et al. Role of 17 β -estradiol administration on insulin sensitivity in the rat: implications for the insulin receptor. Steroids. 2002;67(13-14):993-1005. doi: 10.1016/S0039-128X(02)00073-9
8. Rodrigues ES, Castilho-Fernandes A, Covas DT, Fontes AM. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. Rev Univ Vale Rio Verde. 2012;10(1):218-33. doi: 10.5892/ruvrv.2012.10.218233
9. Simões TMR, Zapata CLV, Donangelo CM. 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
10. Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MHBM, Lamas JLT. Efeitos dos diferentes anticoncepcionais hormonais nos valores de pressão arterial da mulher. Rev Bras Enferm. 2018;71(Suppl 3):1453-9. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0317
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde sexual e saúde reprodutiva. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010.
12. Silva CAB. Mecanismos da ação hormonal [Internet]. In: Seminário de Bioquímica do Tecido Animal. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias/Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010 [citado 2018 Jan 10]. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/hormonios_brighoni.pdf
13. Ferreira TZ. Mecanismo de ação dos hormônios [Internet]. In: Seminário de Bioquímica do Tecido Animal, Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias/Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013 [citado 2018 Jan 10]. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2013/10/a%C3%A7ao_hormoniosTamara.pdf
14. Ministério da Saúde. Protocolos da atenção básica: saúde das mulheres. Brasília, DF: Ministério da Saúde/Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa; 2016.
15. Prado DS, Santos DL. Contracepção em usuárias dos setores público e privado de saúde. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011;33(7):143-9. doi: 10.1590/S0100-72032011000700005
16. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease (first of two parts). N Engl J Med. 1981;305(11):612-8. doi: 10.1056/NEJM198109173051205
17. Brandt GP, Oliveira APR, Burci LM. Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. RGS. 2018;18(1):54-62.
18. Ranieri CM, Silva RF. Atenção farmacêutica no uso de métodos contraceptivos [monografia]. Londrina: Centro Universitário Filadélfia; 2011.
19. Finotti M. Manual de anticoncepção. São Paulo: Febrasgo; 2015.
20. Riveros Jeneral RB. Vivendo um futuro incerto: a vivência da gravidez em uma comunidade [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2000.
21. Hussain R, Finer LB. Unintended pregnancy and unsafe abortion in the Philippines: context and consequences. Issues Brief (Alan Guttmacher Inst). 2013;(3):1-8.
22. Shapiro-Mendoza C, Selwyn BJ, Smith DP, Sanderson M. Parental pregnancy intention and early childhood stunting: findings from Bolivia. Int J Epidemiol. 2005;34(2):387-96. doi: 10.1093/ije/dyh354
23. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Aconselhamento para mulheres no período reprodutivo. São Paulo: Febrasgo; 2018.
24. Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Mullersman JL, Peipert JF. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long acting reversible contraception. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):115.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.04.017
25. Ferreira JM. Razões para a troca de diferentes contraceptivos para contraceptivos reversíveis de longa duração entre mulheres brasileiras [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2013.
26. Primo WQSP, Corrêa FJS, Brasileiro JPB, organizadores. Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. 2ª ed. Brasília, DF: Luan Comunicação; 2017.
27. Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. Drugs Aging. 2004;21(13):865-83. doi: 10.2165/00002512-200421130-00004
28. Krapf JM, Simon JA. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. Maturitas. 2009;63(3):213-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.04.008
29. Halbe HW, Cunha DC, Mori AH. Esteroides sexuais e músculo esquelético. Diagn Tratamento. 2013;18(1):15-20.
30. Leão LMCSM, Duarte MPC, Farias MLF. Insuficiência androgênica na mulher e potenciais riscos da reposição terapêutica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49(2):205-16. doi: 10.1590/S0004-27302005000200006
31. Nelson DL, Cox MM. Princípios de bioquímica de Lehninger. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
32. Santos MCS, Rebelo ACS, Zuttin RS, César MC, Catai AM, Silva E. 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. doi: 10.1590/S1413-3552008000300006
33. Wang Q, Würtz P, Auro K, Morin-Papunen L, Kangas AJ, Soinen 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
34. Lima LM, Carvalho MG, Souza MO. Índice Apo B/Apo A-I e predição de risco cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2007;88(6):e187-90. doi: 10.1590/S0066-782X2007000600014
35. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Cabezas MC, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. J Intern Med. 2006;259(3):247-58. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01616.x
36. Nascimento JFCG, Gil Junior LA, Pasqualucci CA, Jacob Filho W. Aterosclerose: diagnóstico macroscópico nas autópsias. Diagn Tratamento. 2013;18(2):65-8.
37. American Physiological Society [Internet]. Anticoncepcionais aumentam a proteína C-reativa. 2003 [citado 2019 Fev 17]. Disponível em: <http://www.emedix.com.br/not/not2003/03abr09gin-eb-oci-contraceptivo.php>
38. Santos ACN, Petto J, Oliveira FTO, Diogo DP, Ladeia AMT. Proteína C reativa em usuárias de contraceptivo oral: fatores relacionados e risco cardiovascular. Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(4):320-5. doi: 10.5935/2359-4802.20160051
39. Martins WP, Soares GM, Vieira CS, dos Reis RM, de Sá MF, Ferriani RA. [Cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome in women with and without insulin resistance]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009;31(3):111-6. doi: 10.1590/S0100-72032009000300002. Portuguese.
40. Quintão ECR, Nakandakare ER, Passarelli M. Lipídeos: do metabolismo à aterosclerose. São Paulo: Sarvier; 2011.
41. Signori LU, Plentz RDM, Irigoyen MC, Schaan BD. O papel da lipemia pós-prandial na gênese da aterosclerose: particularidades do diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(2):222-31. doi: 10.1590/S0004-27302007000200011
42. Rosendal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. J Thromb Haemost. 2003;1(7):1371-80. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x
43. Vigo C, Lubianca JN, Corleta HVE. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. Femina. 2011;39(3):127-37.

44. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contraceção hormonal e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):e81-9. doi: 10.1590/S0066-782X2011005000022
45. Lorenzi TF. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
46. Machado AI, Lima J. Trombofilias e contracepção. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2008;2(2):84-95.
47. Silva JE, Santana KS, Nunes JS, Santos JC, Terra Júnior AT. A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose. *Rev Cient Fac Educ Meio Ambiente.* 2018;9(1):383-98. doi: 10.31072/rcf.v9i1.522
48. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados. São Paulo: Febrasgo; 2016.
49. Cruz JBF, Soares HF. Uma revisão sobre o zinco. *Ensaios Ciênc Ciênc Biol Agrár Saúde.* 2011;15(1):207-22.
50. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* 2012;86(4):521-34. doi: 10.1007/s00204-011-0775-1
51. Gambacciani M, Cappagli B, Lazzarini V, Ciaponi M, Fruzzetti F, Genazzani AR. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density. *Maturitas.* 2006;54(2):176-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.10.007
52. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de atenção à mulher no climatério/menopausa. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde; 2008.
53. Almeida LM, Barreiros LL, Xavier RF, Rinaldi ML, Silva MLFL, França AAP, et al. Conhecimento e uso prévio de métodos anticoncepcionais por adolescentes de uma escola pública de Ubá. *Rev Cient Fagoc Saúde.* 2017;2(2):15-20.