



**INSTITUTO
FEDERAL**
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Jéssica Silva Machado

**Alteração do metabolismo
lipídico associada à terapia
dos anticoncepcionais
hormonais: uma revisão
bibliográfica.**

Rio de Janeiro

2021

JÉSSICA SILVA MACHADO

Alteração do metabolismo lipídico associada à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão bibliográfica.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Itallo Collopy Junior

Rio de Janeiro

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Karina Barbosa dos Santos

Bibliotecária - CRB 7 n° 6212

M149

Machado, Jéssica Silva

Alteração do metabolismo lipídico associada à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão bibliográfica / Jéssica Silva Machado, 2021.

39f.:il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2021.

Orientador(a): Prof. Dr. Itallo Collopy Junior

1. Anticoncepcionais hormonais. 2. Dislipidemia. 3. Aterosclerose. 4. Alta SHBG. 5. LDL-c. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Collopy Junior, Itallo. III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

JÉSSICA SILVA MACHADO

Alteração do metabolismo lipídico associada à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão bibliográfica.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 11 / 02 / 2022.

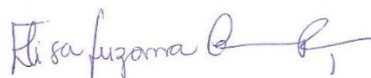
Banca Examinadora



Prof. Dsc. Itallo Collopy Junior - (Orientador)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dsc. Carla Fagundes Felix - (Membro Interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dsc. Elisa Suzana Carneiro Pôças - (Membro Interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dsc. Mariana Martins Gomes Pinheiro - (Membro Suplente Interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

MACHADO, J. S. Alteração do metabolismo lipídico associada à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão bibliográfica. 39 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia. Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro – RJ, 2021.

RESUMO

Nas usuárias de anticoncepcionais hormonais, que realizam terapia por um período prolongado, têm-se observado alterações no seu metabolismo lipídico. Deste modo, o trabalho tem como objetivo geral reunir informações técnico-científicas, sobre a fisiologia endócrina reprodutiva feminina sob o contexto da terapia com anticoncepcionais hormonais. E tem como objetivo específico reunir evidências que há correlação positiva entre a terapia e risco de dislipidemia, do mesmo modo que compreender os mecanismos realizados pelos anticoncepcionais hormonais, que alteram o metabolismo lipídico e sua associação com o risco de aterosclerose. O método escolhido foi uma revisão bibliográfica utilizando monografias, livros e artigos publicados nos últimos 22 anos referente ao tema determinado. A partir dos dados analisados, verificou-se que o uso de contraceptivo oral combinado tem sido relacionado com alterações no metabolismo lipídico, maior estresse oxidativo e pressão arterial sistêmica, o que poderia sugerir maior oxidação da lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-colesterol) em mulheres usuárias. A prevalência de dislipidemia entre usuárias de anticoncepcionais hormonais foi de 63,3% . Conclui-se que o uso crônico de anticoncepcionais hormonais possui correlação moderada e positiva com LDL-colesterol, triglicerídeos totais, proteína C reativa, o que significa que essa população apresenta potencial risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como infarto agudo do miocárdio, aterosclerose, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso.

Palavras Chave: Anticoncepcionais Hormonais. Dislipidemia. Aterosclerose. Alta SHBG. LDL-c.

MACHADO, J. S. Changes in lipid metabolism associated with hormonal contraceptive therapy: a literature review. 39 p. Term paper and Undergraduate thesis. Graduation in Pharmacy. Federal Institute of Education Science and Technology of Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro – RJ, 2021.

ABSTRACT

In the users of hormonal contraceptives which realize therapy for a long period, have been observed alterations in his lipidic metabolism. Therefore, this project has as its general goals, collect Techno – scientific information, about womanly endocrinol reproductive physiology under the contexto therapy with hormonal contraceptives. And have as specific purpose gather evidence there is positive linkage between therapy and dyslipidemic risk, understanding the mechanisms by which the hormonal therapy changes the lipidic metabolism and the association with the atherosclerosis risk. The chosen methodology was a bibliographic review, which used monographs, books and articles published in the last 22 years in relation to the issues presented. From the data analyzed, ascertained that the use of oral combined hormonal contraceptive has been related with lipidic metabolism alterations, greater oxidative stress and systemic blood pressure, which would suggest a increased oxidation of low-density lipoprotein (LDL) at woman users. The prevalence of dyslipidemia among users was 63,3%.In conclusion, the chronic use of hormonal anticonceptional has moderated and positive linkage with LDL- cholesterol, total triglycerides and C-reactive protein. Which means that this population presents potential risk to develop cardiovascular diseases, as well as acute myocardial infarction, atherosclerosis, cerebrovascular accident and venous thromboembolism.

Keywords: Hormonal Contraceptives. Dyslipidemia. atherosclerosis. High SHBG. LDL-c.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC-A1	ATP-Binding Cassete A1
ACOs	Anticoncepcionais orais
AVC	Acidente vascular cerebral
CBG	Corticosteroid-Binding globulin, ou, globulina de ligação a corticosteróides
CIs	Anticoncepcionais injetáveis
CO	Contraceptivo
CT	Colesterol total
FSH	Follicle-stimulating hormone, ou, hormônio folículo estimulante
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone, ou, hormônio liberador de gonadotrofina
GSCO	Grupo sem contraceptivo
HDL	High density lipoproteins, ou, lipoproteína de alta densidade
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol, ou, colesterol de lipoproteína de alta densidade
IC	Índice de conicidade
IDL	Intermediate density lipoprotein, ou, lipoproteína de densidade intermediária
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Low density lipoproteins , ou, lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	Low density lipoprotein cholesterol, ou, colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Low density lipoprotein receptor, ou, receptor de lipoproteína de baixa densidade
LH	Luteinizing hormone, ou, hormônio luteinizante
LPL	Lipoprotein lipase, ou, lipase lipoproteína
LPP	Lipidemia pós prandial
PCR-as	Proteína C reativa de alta sensibilidade
RP	Razão de prevalência
SHBG	Sex hormone binding globulin, ou, globulina de ligação ao hormônio sexual
SPSS	Statistical package for the social sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
VLDL	Very low density lipoprotein, ou, lipoproteína de muito baixa densidade
VLDL-c	Very-low-density lipoprotein cholesterol, ou, colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

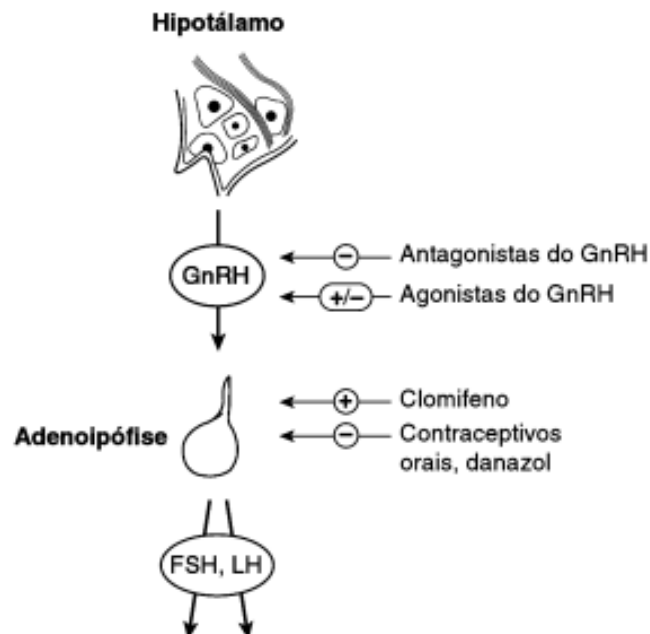
1.INTRODUÇÃO	6
1.1. DEFINIÇÃO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS	6
1.2.FISIOLOGIA ENDÓCRINA DO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO.	7
1.3. MECANISMO DE AÇÃO, APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS E INDICAÇÕES CLÍNICAS	9
1.4. METABOLISMO LIPÍDICO	11
1.5. RELEVÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	15
1.6. EFEITOS ADVERSOS DESCRITOS NA LITERATURA E ACHADOS CLÍNICOS	16
1.7 ATEROSCLEROSE	18
2.DESENVOLVIMENTO	20
2.1. OBJETIVOS	20
2.1.1 OBJETIVO GERAL	20
2.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
2.2. METODOLOGIA	21
2.3.RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
2.3.1 ALTERAÇÃO NO PERFIL LIPÍDICO DE MULHERES USUÁRIAS DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS.....	23
2.3.2. HIPÓTESE DA ASSOCIAÇÃO DO USO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS ASSOCIADO A ALTERAÇÃO NO METABOLISMO LIPÍDICO.....	30
3.CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

1.INTRODUÇÃO

1.1. DEFINIÇÃO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS

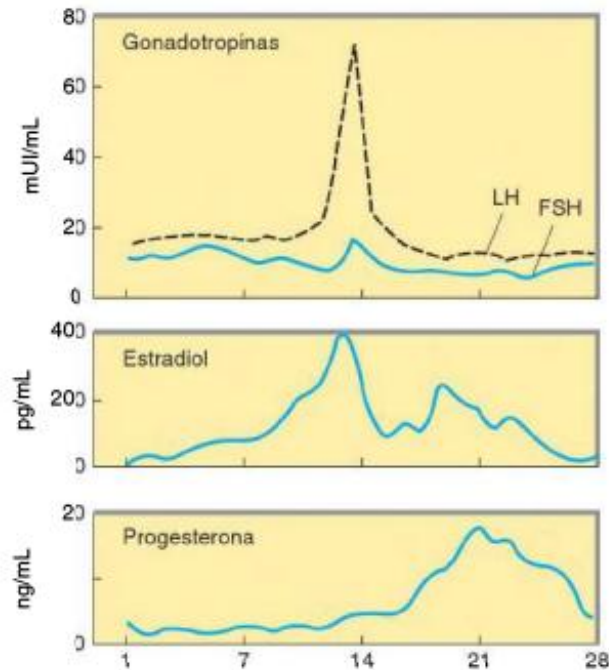
Os anticoncepcionais hormonais são caracterizados como método químico de contracepção. Por apresentarem estrutura química análoga aos hormônios endógenos, estes que participam da regulação endócrina do sistema reprodutor feminino, conseguem proporcionar a usuária infertilidade temporária. Utilizam como mecanismo de ação o princípio da retroalimentação negativa, resultando na inibição hipofisária da secreção de gonadotrofinas, por conseguinte inibindo a ovulação. Os hormônios contidos nesse medicamento suprimem a liberação do hormônio folículo estimulante, conhecido como FSH (do inglês, *follicle-stimulating hormone*), dessa forma, inibem a capacidade do estrogênio endógeno de produzir o pulso pré-ovulatório de Hormônio Luteinizante (LH, do inglês, *luteinizing hormone*), o responsável pela ovulação. Esse mecanismo é esquematizado na figura 1, e as concentrações dos hormônios hipofisários e ovarianos demonstrados na figura 2 (CHROUSOS, 2014; MOLINA, 2014; RANG *et al.*, 2016).

Figura 1: Eixo Hipotalamo-Hipófise e sua inibição pelo anticoncepcional hormonal.



Fonte: Imagem adaptada de CHROUSOS, 2014.

Figura 2: Regulação endócrina do ciclo menstrual.



A imagem traz separadamente os níveis plasmáticos dos hormônios hipofisários (Gonadotrofinas) e ovarianos (Estradiol e Progesterona).

Fonte: Imagem adaptada de CHROUSOS, 2014.

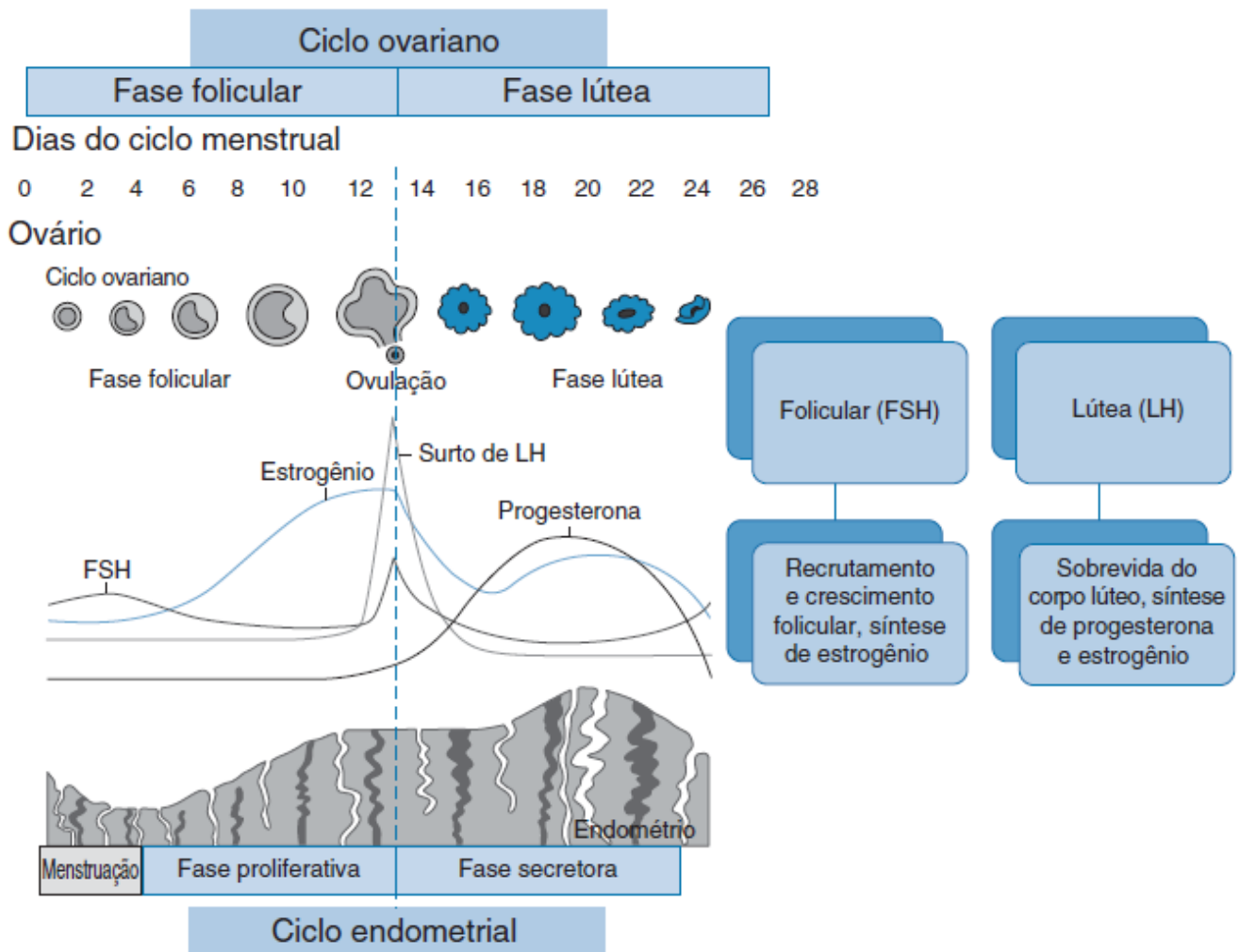
1.2.FISIOLOGIA ENDÓCRINA DO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO.

Para uma perfeita compreensão, é de suma importância entender a fisiologia endócrina envolvida no sistema reprodutor feminino para que, com isso, sejam esclarecidos os mecanismos pelos quais acontece a contracepção oral e os efeitos adversos atrelados a esta terapia.

O ciclo menstrual recebe este nome, pois sua regulação endócrina e fisiológica ocorre de maneira cíclica, com estimulação pulsátil do hipotálamo para liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH, do inglês *Gonadotropin-Releasing Hormone*), que por sua vez estimula a hipófise a liberação das gonadotrofinas: Hormônio folículo estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH), como visto na figura 1. Cada ciclo, cuja duração é de 28 dias, pode ser dividido em duas fases (folicular e lútea) com duração média de 14 dias para cada fase, este ciclo está elucidado na figura 3. Durante a fase folicular, o FSH estimula o recrutamento e o crescimento dos folículos e a síntese de estrogênio pelos folículos progride conforme a sua maturação. Na metade do ciclo (14º dia), os níveis

crecentes de estrogênio suprimem a liberação do FSH e estimula um pulso de liberação de LH, este último que estimula a ovulação dentro de 24 a 36 horas. Já a fase lútea começa após a ovulação, com a reorganização dos remanescentes do folículo ovulatório e a formação do corpo lúteo. Este último, é um órgão endócrino temporário encarregado pela síntese de progesterona, hormônio pró-gestação, responsável por suprimir a liberação do LH, e atuar na fase secretora do endométrio que resulta no espessamento do muco, o corpo lúteo também produzirá em doses menores estrogênio. Ao final do ciclo, se não ocorrer a fecundação, há atrofia do corpo lúteo e o declínio dos hormônios resultando na menstruação e o início de um novo ciclo (CHROUSOS, 2014; MOLINA, 2014; PARKER; SCHIMMER, 2019; RANG *et al.*, 2016).

Figura 3: Ciclo ovariano esquematizado com todos os eixos de regulação.



Fonte: MOLINA, 2014.

1.3. MECANISMO DE AÇÃO, APRESENTAÇÕES FARMACÊUTICAS E INDICAÇÕES CLÍNICAS.

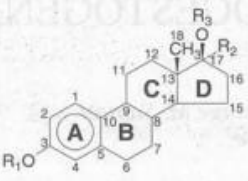
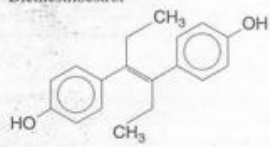
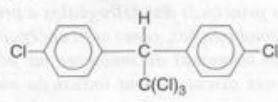

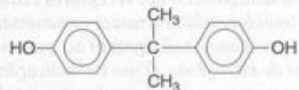

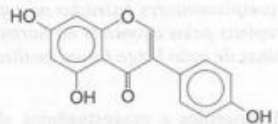
Visto a regulação do sistema reprodutor feminino, torna-se simples compreender como os anticoncepcionais hormonais agem. A terapia se apresenta com uma dose mínima efetiva do estrogênio a ponto de suprimir de modo confiável a liberação de FSH, dessa forma, não permitindo a maturação dos folículos e a síntese endógena do estrogênio, deste modo, não alcançará seu nível limítrofe para estimular a liberação do pulso pré-ovulatório de LH. Já os análogos da progesterona estão presentes com a concentração mínima efetiva que resulta na supressão do LH, e propiciar a usuária um muco mais espesso, pois devido sua ação estimulando epitélio glandular a secretar um material rico em glicogênio com o intuito de prover maior aporte nutritivo ao possível embrião formado, dificulta a migração dos espermatozoides até o encontro do óvulo (PARKER; SCHIMMER, 2019).

A apresentação farmacêutica dessa terapia pode conter o análogo sintético do estrogênio ou da progesterona, isoladamente ou em fórmula combinada, podendo se apresentar em diferentes concentrações ao longo do ciclo da terapia. A formulação combinada é interessante, visto que nesta é possível a redução da dose de ambos os hormônios, diminuindo seus efeitos adversos e resultar em uma supressão satisfatória das gonadotrofinas. Estes agentes podem se dividir em monofásico, bifásico e trifásico, onde: o monofásico são doses constantes dos componentes durante o ciclo; no bifásico ocorre a mudança de dose uma vez ao ciclo, e no trifásico a mudança de dose ocorre duas vezes durante o ciclo, totalizando três diferentes doses ao fim terapia periodizada (CHROUSOS, 2014).

Em relação a estrutura química dos estrogênios, em geral, se caracterizam os esteróides por possuem 18 carbonos, contendo um anel fenólico (A), ou seja, um anel aromático com um grupo hidroxila no carbono 3 e um grupo β -hidroxílico no carbono 17. O anel fenólico é o grupo farmacofórico da molécula, responsável por sua alta afinidade e seletividade aos receptores estrogênicos. Com isso, alterações no anel A não favorecem a molécula, já as alterações nos anéis C e D são bem toleradas, inclusive substituições etilínicas no carbono 17 melhoram a eficiência oral do hormônio, pois inibem o metabolismo hepático de primeira passagem. Dessa forma, observamos que a principal diferença entre os hormônios naturais e seus análogos sintéticos está em suas alterações químicas para otimização da sua

farmacocinética. Além dos análogos, há também não esteroides que desempenham papel estrogênico, são policíclicos e possuem anel fenólico semelhante aos estrogênios, sua afinidade é mais baixa, porém amplamente distribuída e sofre bioacumulação no tecido adiposo. Os estrogênios citados são elucidados na figura 4 (CHROUSOS, 2014; MITCHELL; STANCEL, 2019).

Figura 4: Fórmula de alguns estrogênios

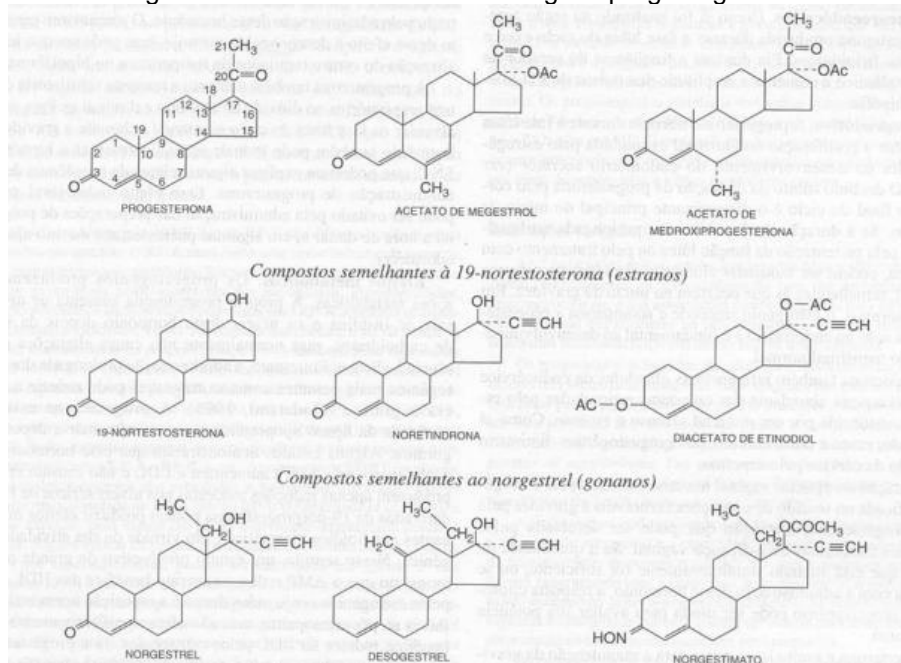
ESTROGÊNIOS ESTERÓIDES				COMPOSTOS NÃO-ESTERÓIDES COM ATIVIDADE ESTROGÊNICA
				
<i>Derivado</i>	R_1	R_2	R_3	
Estradiol	—H	—H	—H	p, p'-DDT
Valerato de estradiol	—H	—H	$-\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
Cipionato de estradiol	—H	—H	$-\text{C}(\text{CH}_2)_2$ 	Bisfenol A
Etinilestradiol	—H	$-\text{C}\equiv\text{CH}$	—H	
Mestranol	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}\equiv\text{CH}$	—H	Genisteína
Quinestrol		$-\text{C}\equiv\text{CH}$	—H	
Estrona	—H	—*	$=\text{O}^*$	
Sulfato de estrona	$-\text{SO}_3\text{H}$	—*	$=\text{O}^*$	
Equilina [†]	—H	—*	$=\text{O}^*$	

* Designa a cetona C17

Fonte: MITCHELL; STANCEL, 2019.

Já os progestágenos são subdivididos em: progesterona o hormônio natural, grupo pregnano com os derivados de 17alfa-acetoxiprogesterona, grupo de estranos derivado da 19-nortestosterona, o norgestrel e compostos relacionados ao grupo gonano. Ao contrário dos receptores de estrogênio que preferem ligação ao anel fenólico, os receptores de progestágenos se ligam com maior afinidade ao anel A Δ^4 -3-ona. As alterações sintéticas realizadas no anel não fenólico têm como objetivo diminuir interação com receptores de glicocorticóides, androgênicos e mineralocorticóides. Alguns progestágenos estão elucidados na figura 5 (MITCHELL D.S.L.; STANCEL G. M., 2019).

Figura 5: Fórmulas estruturais de alguns progestogênios.



Fonte: MITCHELL; STANCEL, 2019.

A terapia possui a premissa de indicação clínica para contracepção, entretanto a mesma pode ser empregada por diversos outros motivos, estes são: no hipogonadismo primário, neste caso os estrógenos exógenos terão a função de suplementar a carência do hormônio endócrino, resultando no desenvolvimento de características sexuais secundárias e acelerando o crescimento; nos quadros de amenorreia primária, os estrógenos administrados clinicamente com um progestágeno, induzem um ciclo artificial regular; e durante ou após a menopausa para reposição de estrógeno diminuindo os sintomas da menopausa e a perda óssea, entretanto atualmente está em desuso visto que há alternativas terapêutica a menopausa e a osteoporose, com menos efeitos adversos (RANG *et al.*, 2016).

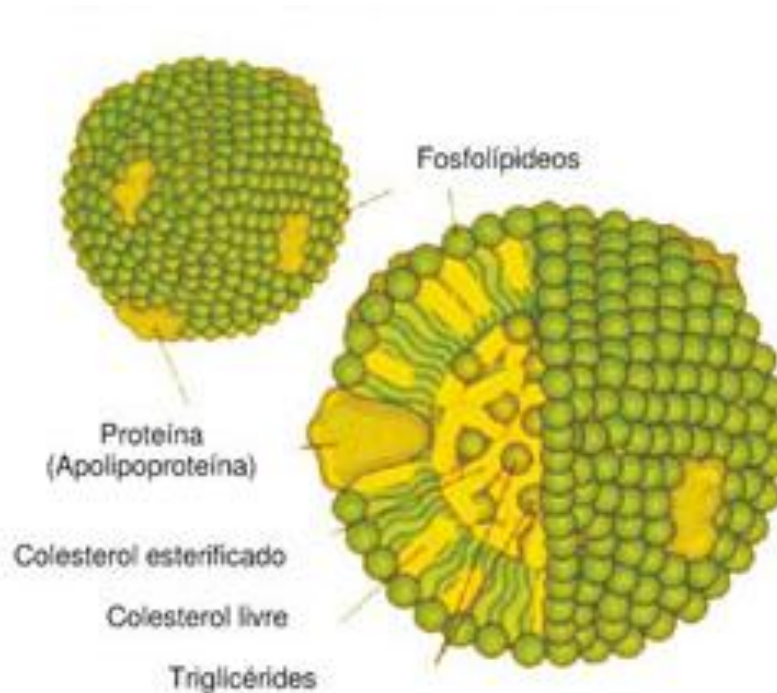
1.4. METABOLISMO LIPÍDICO

Alem da regulação endócrina do sistema reprodutor feminino, faz-se necessário entender o metabolismo lipídico para total compreensão da associação entre os anticoncepcionais hormonais e seu impacto metabólico. O metabolismo lipídico é complexo e extenso, sendo responsável por gerenciar os lipídeos, tanto os oriundos da dieta, como os de síntese endógena.

Os lipídeos clinicamente mais relevantes ao trabalho são os ácidos graxos, sendo conhecidos como nossa moeda energética de maior valor, os triacilgliceróis que são moléculas que apresentam em sua estrutura três ácidos graxos

esterificados a uma molécula de glicerol, e o colesterol, que possui papel constitutivo atuando na flexibilidade das membranas celulares, assim como é precursor metabólico da síntese de esteroides, sais biliares e vitamina D. Para tornar viável o transporte desse conteúdo lipídico de característica hidrofóbica em veículo aquoso, o plasma, é obrigatório o transporte mediado por carreadores, estes são denominados de lipoproteínas. Estas se caracterizam sendo macromoléculas esféricas que contém em seu núcleo conteúdo lipofílico, sendo estes, principalmente, colesterol esterificado e triglicérides envolvido por uma camada de fosfolipídios, colesterol livre, tensoativos e proteínas, as apolipoproteínas (apos), esboçado na figura 6 (XAVIER *et al.*, 2013).

Figura 6: Estrutura de uma lipoproteína



Fonte: Desenho adaptado por TIRELLI, 2008.

O processo metabólico de lipídeos se inicia com a digestão dos lipídeos oriundos da dieta. Após ingestão, as lipases pancreáticas os hidrolisam em ácidos graxos livres, monoglicerídeos e diglicerídeos. Também são liberados na luz intestinal sais biliares que emulsificam estes e outros lipídios oriundos da dieta e da circulação entero-hepática, resultando na formação de micelas. Estas possuem maior facilidade de atravessarem a borda em escova das células intestinais (FALUDI *et al.*, 2017; MARANHÃO, 2002).

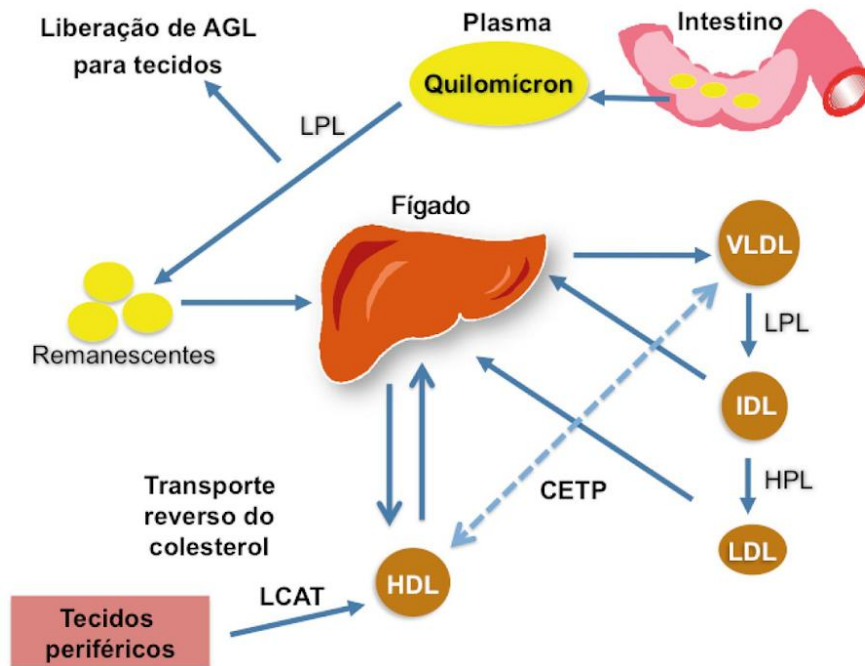
Após serem absorvidas pelas células intestinais, as partículas lipídicas, especialmente os ácidos graxos, são utilizadas na produção de quilomícrons, a primeira lipoproteína responsável pelo transporte e distribuição dos lipídios de origem exógena. Posteriormente a sua síntese, os quilomícrons são secretados pelas células intestinais para o interior do sistema linfático, de onde alcançam a circulação sanguínea através do ducto torácico. Enquanto circulam, irão sofrendo hidrólise pela Lipase Lipoproteica (LPL, do inglês *Lipoprotein lipase*), localizada na superfície endotelial de capilares do tecido adiposo e músculos, sendo a partir desta que os tecidos adquirem os ácidos graxos, glicerol do núcleo e de colesterol não esterificado da superfície destas partículas (ALVES, 2011; CARVAJAL, 2014).

Após seu percurso no organismo, o quilomícron é depletado e suas partículas remanescentes são captadas pelo fígado e utilizadas na síntese da lipoproteína de síntese endógena nomeada como lipoproteína de muito baixa densidade, VLDL (do inglês *very low density lipoprotein*), que terá o mesmo percurso que o quilomícrons e vai sofrer perda do seu conteúdo lipídico aos tecidos pela ação da LPL. Após sua progressiva depleção, transformam-se em remanescentes, sendo também removidos pelo fígado por receptores específicos. Uma parte das VLDL dá origem as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL, do inglês, *intermediate density lipoprotein*), que são removidas rapidamente do plasma. O processo de catabolismo contínua graças à ação da lipase hepática, resultando na formação das lipoproteínas de baixa densidade, as chamadas LDL (do inglês *low density lipoprotein*) (FALUDI *et al.*, 2017; SALES; PELUZIO; COSTA, 2003).

A LDL, por sua vez, é rica em colesterol de síntese endógena e é a grande responsável pela distribuição deste para os tecidos, sendo sua captação feita por células hepáticas ou periféricas e dependendo da expressão dos receptores de LDL (LDLR, do inglês *low density lipoprotein receptor*), que somente são expressos conforme a necessidade do tecido por colesterol. Não havendo a presença do LDLR, as LDL irão se acumular na circulação sendo um fator lesivo ao vaso. O transporte reverso do colesterol é feito pela lipoproteína de alta densidade, HDL (do inglês *high density lipoprotein*), partículas que são formadas no fígado, no intestino e na circulação, no qual são captadas pelos receptores SR-B1 dos hepatócitos. O transporte do colesterol até o fígado é de suma importância, pois graças a ação do complexo *ATP-Binding Cassette A1* (ABC-A1) consegue-se a extração do colesterol da célula pelas HDL que vão contribuir para a proteção do leito vascular contra a

aterogênese, sendo responsável pela remoção dos lipídeos oxidados da LDL, a inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e a estimulação da liberação de óxido nítrico. Todo o processo é sintetizado na figura 7 (FALUDI *et al.*, 2017).

Figura 7: Os ciclos exógeno e endógeno, e o transporte reverso de colesterol.



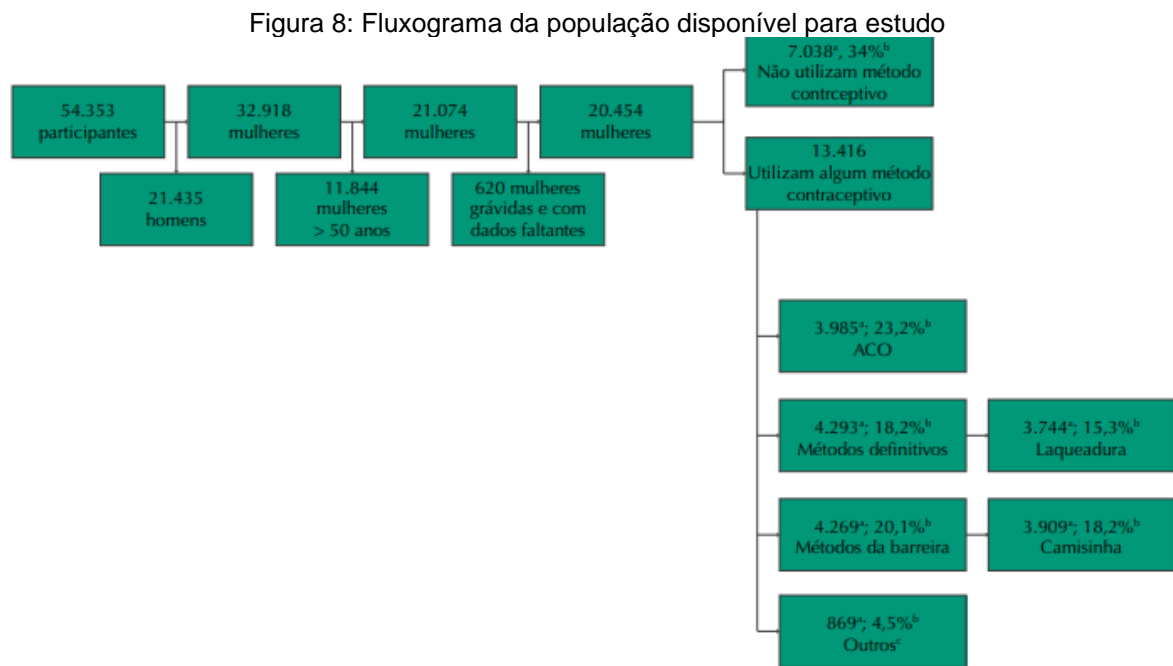
Ciclos de transporte de lipídios no plasma.

Fonte: FALUDI *et al.*, 2017.

A síntese endógena de lipídeos acontece mediante o aumento de glicose ou de aminoácidos, quando esses macronutrientes estão em desproporção irão integrar-se ao ciclo do ácido cítrico para serem convertidos e retornar a hemóstase do organismo. O ciclo do ácido cítrico é nosso grande integrador metabólico, sendo responsável por converter os lipídeos, aminoácidos e carboidrato entre si. Essa síntese dependerá do acúmulo de citrato, o precursor metabólico da síntese de lipídeos, quando associado a baixa demanda energética com alto suprimento do mesmo, ou seja sedentarismo e uma dieta hipercalórica. No fígado, rins e intestino o citrato é convertido a colesterol, já no tecido adiposo convertido e armazenado em triacilglicerol (NELSON;COX, 2014a).

1.5. RELEVÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Em uma amostragem da população brasileira feita por Corrêa e colaboradores (2017), disposto na figura 8, cerca de 20.454 mulheres estavam em idade reprodutiva e eram sexualmente ativas, e em torno de 13.416 utilizavam algum método contraceptivo, sendo os anticoncepcionais orais o método mais utilizado por volta de 23,2% da população do estudo. O problema ressaltado neste estudo é que a aquisição dos anticoncepcionais no Brasil ocorre em grande parte nas farmácias sem obrigatoriedade da prescrição médica. Sendo assim, a maior parte das mulheres não está sob o controle dos serviços de saúde, limitando-se a adquirir a pílula diretamente nas farmácias, realizando a automedicação sem acompanhamento de um profissional de saúde.



ACO: anticoncepcional oral

^a n amostral.

^b estimativa populacional.

^c dispositivo intra-uterino e diafragma.

Fonte: CORRÊA *et al.*, 2017.

Deste modo, reforça a grande importância dos profissionais farmacêuticos. Cabe a estes, no momento da dispensação, orientar quanto ao uso indevido dos contraceptivos orais. O profissional deve alertar sobre seus efeitos adversos, forma de administração, interações medicamentosas e esclarecer possíveis dúvidas. Desta forma, contribuindo com o uso racional dos contraceptivos e realizando atenção

farmacêutica adequada, atuando na prevenção de saúde dessas mulheres (SANTANA; TAVEIRA; EDUARDO, 2019).

No Brasil, não foram levantados inquéritos populacionais que avaliem a dimensão dos fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais. As contraindicações são desconhecidas pelas próprias usuárias que utilizam da terapia por automedicação. E os motivos que levam a proscrição da terapia não são tão incomuns na população, estes são: diabetes mellitus, doença vascular, tabagismo em mulheres com 35 anos ou mais, doenças cardiovasculares, tromboembolismo, enxaqueca com aura (enxaqueca precedida de sintomas visuais ou sensitivos). Sendo assim, os critérios para elegibilidade da terapia podem ser determinados por detalhada avaliação clínica e bioquímica, com levantamento de histórico clínico e familiar da mulher e aferição da pressão arterial. Em alguns países, o acesso ao método só é possível condicionado à avaliação prévia de saúde (CORRÊA *et al.*, 2017).

Reconhecendo essa carência da procura da população por acompanhamento médico para o uso da terapia, o farmacêutico sendo o profissional da saúde especialista em informação de medicamentos e estando em contato direto com a usuária, independente da maneira que esta adquire a medicação, pode atuar na atenção farmacêutica e orientá-la de forma clara ao uso adequado da terapia, além de poder referenciar o serviço de saúde público mais próximo. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferta ações e serviços de saúde em todo território nacional, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício. A atenção em saúde sexual e em saúde reprodutiva são áreas de atuação prioritárias da Atenção Básica à saúde, tendo como princípio o respeito aos direitos sexuais e aos direitos reprodutivos, ofertando métodos e técnicas para a concepção e a anticoncepção, assim como realizando a disseminação de informações e o acompanhamento (BRASIL, 1999; BRASIL, 2010; RANIERI; SILVA, 2011).

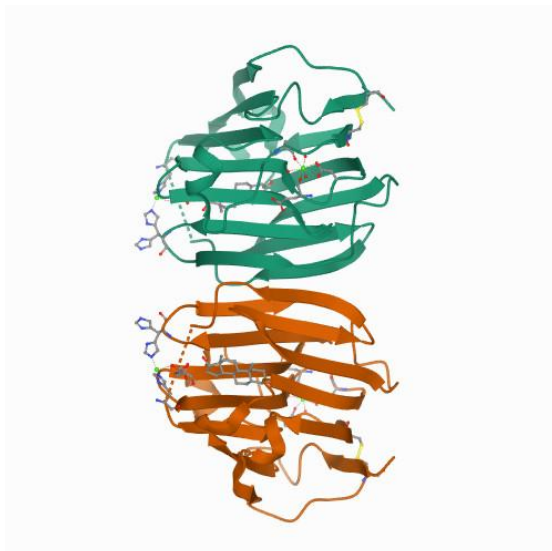
1.6. EFEITOS ADVERSOS DESCRITOS NA LITERATURA E ACHADOS CLÍNICOS

Sobre os efeitos adversos referente as alterações no metabolismo lipídico descritos na literatura, de acordo com Chrousos (2014), observa-se que os estrógenos aumentam os níveis de triacilglicerois, bem como os níveis de colesterol livre e esterificado, levam também ao aumento dos fosfolipídeos e do nível de HDL, com leve redução dos níveis de LDL. Entretanto, quando associado a progesterona,

esta por antagonizar os efeitos do estrogênio, dentro de uma associação com dosagem baixa de estrogênio, pode diminuir ligeiramente os níveis de triglicérides e HDL. Ainda não sendo elucidado o mecanismo completo desse impacto no metabolismo lipídico.

Em estudos recentes, indicam que os efeitos adversos dos anticoncepcionais hormonais são respaldados pelo aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais, a SHBG (do inglês *sex hormone binding globulin*) estimulada pelo estrogênio contido na formulação. A SHBG é uma glicoproteína sintetizada no fígado, cuja síntese é modulada por fatores fisiológicos e patológicos. Os estrógenos e hormônios tireoidianos estimulam sua expressão, enquanto andrógenos, glicocorticóides, hormônio de crescimento e insulina a inibem sua síntese. Esta é uma das principais proteínas que se ligam aos andrógenos no plasma. Por conseguinte, ao se ligar aos androgênios livres, resulta na queda dos androgênios biologicamente ativos. A fração livre, sendo a parte ativa da molécula de atividade de anabólica proteica, quando apresenta esta diminuição, passa-se predominar o catabolismo proteico no organismo (FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019; HAMMOND, 2016; MARCONDES, 2002; SALES *et al.*, 2016).

Figura 9: Estrutura cristalizada da SHBG em complexo com diidrotestosterona



Fonte: GRISHKOVSKAYA *et al.*, 2000.

Com o anabolismo proteico reduzido, mais proteínas serão quebradas. Os produtos intermediários da degradação proteica poderão ser convertidos, após uma

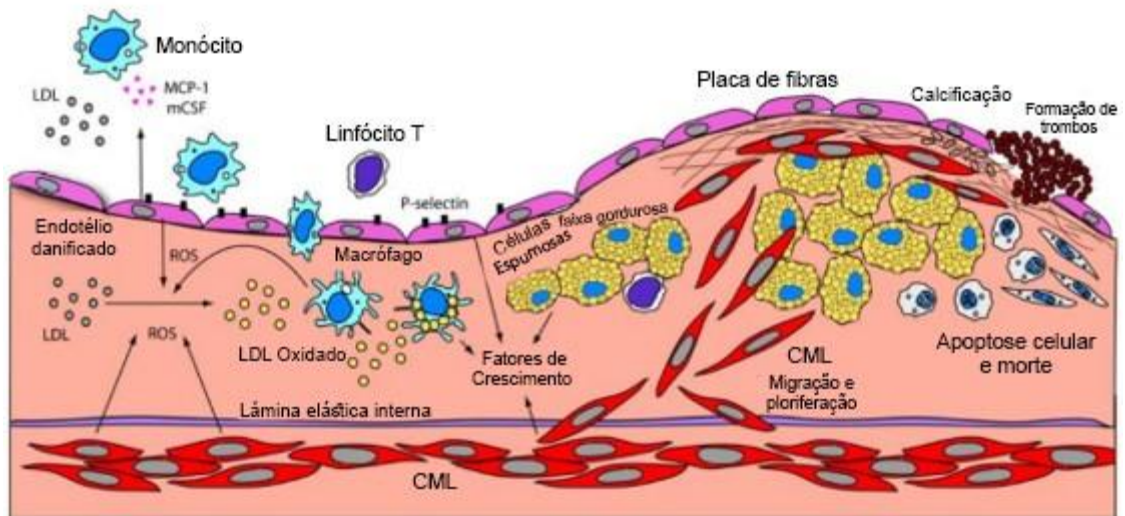
sequência de processos bioquímicos em colesterol, ácidos graxos e armazenados como triacilgliceróis.(FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019).

1.7 ATEROSCLEROSE

O risco a saúde dessas mulheres ressaltada nos artigos se explica pelo processo de formação da placa aterogênica. A aterosclerose definida por Barnalho e colaboradores (2015) é uma doença cardiovascular caracterizada pela inflamação crônica da parede da artéria e consequente formação de placas, ocorrendo a ativação de diferentes células inatas do sistema imune, sendo estas envolvidas diretamente na gênese do depósito das substâncias constituintes destas placas, que são compostas principalmente de lipídios, cálcio e células inflamatórias. Esses fatores danificam o endotélio e estimulam uma reação inflamatória/proliferativa na parede vascular.

A LDL não capturada pelos tecidos irá se acumular na circulação, sendo um fator irritativo ao vaso que irá internalizar no endotélio. Nesse ambiente, estará suscetível a sofrer diversas reações e uma delas é a oxidação por espécies reativas de oxigênio. A LDL oxidada é um agravante ao processo inflamatório, visto que se torna muito menor e mais adesiva ao endotélio. Mediante isso, serão recrutadas células de defesa ao sítio de injúria, os monócitos, que ao se internalizarem no endotélio se diferenciarão em macrófagos, que possuem receptores *scavenger* para captação de LDL-c oxidada. Os macrófagos fagocitam a LDL com o intuito de degradar. Entretanto, isso não ocorre, então ao se encherem de conteúdo lipídico passam a ser nomeadas de células espumosas. Como o processo inflamatório é constante, essa formação das células espumosas cresce exponencialmente. Células da musculatura lisa irão migrar a superfície do endotélio tentando impedir esse crescimento iniciando também nessa fase o processo fibrótico, o que enrijece a parede do vaso contribuindo com o risco de ruptura e extravasamento desse conteúdo, que é altamente inflamatório, podendo resultar na formação de um trombo. O processo de formação da placa aterogênica está sintetizado na figura 10 (BARBALHO *et al.*, 2015).

Figura. 10: Processo de formação da placa aterogênica.



Conjunto de interações dos monócitos, macrófagos e no processo de formação da placa aterosclerótica. Internalização e modificação das LDL pelas espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*), diapedese dos monócitos, internalização das LDL e formação de células espumosas. Migração das células musculares lisas (CML). Formação de trombos.

Fonte: FERNANDES, 2016.

A placa aterogênica, por sua vez, vai ser um impedimento físico na circulação, podendo gerar isquemia a diversos tecidos dependendo de onde está localizada. No coração, um órgão nobre, a isquemia pode levar ao infarto e, no cérebro, ao acidente vascular cerebral (AVC), pois esses órgãos apresentam uma tolerância bem baixa à isquemia. Outro problema que pode surgir quando há o desprendimento de parte dessa placa é o embolismo pulmonar (BARNALHO *et al.*, 2015; FERNANDES, 2016).

Uma enorme preocupação surge com a saúde das mulheres usuárias dos contraceptivos orais, visto que há uma correlação positiva do uso desses análogos sintéticos com aterosclerose, podendo levar a morte. Logo, é necessário o entendimento desse risco a saúde pública, assim como reunir conhecimento técnico-científico que mostre essa associação positiva e entender os mecanismos envolvidos, servindo de alerta tanto aos profissionais de saúde como para as próprias usuárias a respeito do risco que se corre na utilização dessa terapia (DRAGOMAN; CURTIS; GAFFIELD, 2015; CORRÊA *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2018).

2.DESENVOLVIMENTO

2.1. OBJETIVOS

2.1.1 OBJETIVO GERAL

Esta revisão tem como objetivo reunir informações técnico-científicas sobre a fisiologia endócrina reprodutiva feminina sob o contexto da terapia com anticoncepcionais hormonais.

2.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reunir evidências que há correlação positiva entre a terapia e o risco de dislipidemia
- Compreender os mecanismos pelo os quais os anticoncepcionais hormonais alteram o metabolismo lipídico e sua associação com o risco de aterosclerose.

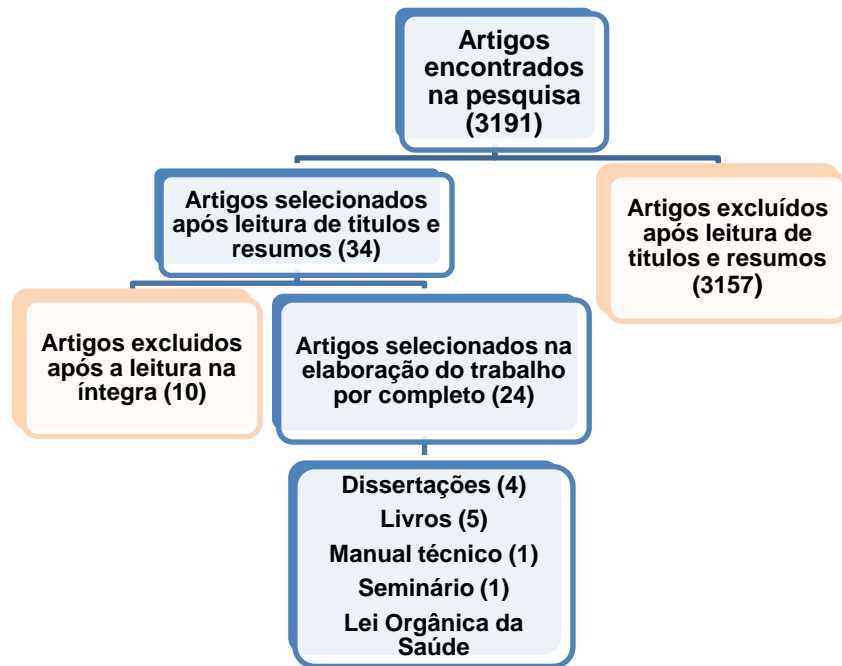
2.2. METODOLOGIA

Este estudo de revisão sistemática da literatura foi realizado através da busca em livros e nas bases de dados eletrônicos, nacionais e internacionais, US Library of Medicine (PUBMED), Google acadêmico, Scielo, LILACS, utilizando as seguintes palavras-chaves, isoladamente e em diferentes associações: anticoncepcionais orais; dislipidemia; contraceptivos orais; pílulas anticoncepcionais; SHBG; High SHBG; LDL; aterosclerose; dislipidemia; alteração; metabolismo; lipídico; hormonal; oral; contraceptives; dyslipidemia.

Com a utilização dos descritores mencionados, a busca levou a 3191 estudos, destes foram selecionados 34 artigos, no qual foram aplicados critérios de inclusão e exclusão a partir da leitura dos títulos e resumos. Após a leitura na íntegra desses estudos foram utilizados 24 artigos, 10 capítulos de 5 livros, 1 manual técnico, 1 seminário, 4 dissertações e 1 Lei federal para elaboração da revisão. O resultado da pesquisa está representado no fluxograma 1.

Como critérios de inclusão foram utilizados livros, artigos, e dissertações que abordam sobre fisiopatologia do sistema reprodutor feminino, estudos epidemiológicos sobre LDL, proteína C, alteração do metabolismo lipídico, associado com o uso de contraceptivos hormonais orais e estudos publicados entre os anos de 1999-2021. Os critérios de exclusão foram estudos anteriores ao período proposto e que não se relacionavam ao tema.

Fluxograma 1: Fluxograma com resultado das pesquisas



2.3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante os resultados da pesquisa bibliográfica realizada na elaboração desta monografia de conclusão de curso, foram utilizados 13 artigos que atendiam os critérios de inclusão e exclusão propostos. Os dados obtidos serão apresentados e discutidos a fim de compreender como esses resultados impactam na saúde pública de mulheres usuárias da terapia com contraceptivo hormonal e quais são os riscos, referentes ao metabolismo lipídico, que estas estão sendo expostas.

2.3.1 ALTERAÇÃO NO PERFIL LIPÍDICO DE MULHERES USUÁRIAS DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS

ASARE e colaboradores (2014) publicaram um estudo que, teve como objetivo, determinar o padrão do perfil lipídico de mulheres em Ganaem e o risco cardiovascular através de um estudo de coorte, para isso utilizaram uma amostragem aleatória, em que 47 casos estavam em uso de anticoncepcionais orais (ACOs), 19 casos estavam em uso de contraceptivos injetáveis (CIs) e 5 estavam com implante subdérmico. Todos esses métodos contraceptivos são hormonais. Para representar o grupo controle, foram selecionadas 24 não usuárias. Com isso, foram determinados desses grupos os perfis: biodemográficos e lipídicos; o colesterol total (CT); o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*); o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês *low density lipoprotein cholesterol*) e o colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c, do inglês *very-low-density lipoprotein cholesterol*). Assim como, calcularam os índices de Castelli I e II para avaliar o risco cardiovascular. O índice de Castelli I foi determinado com a razão colesterol total/HDL-colesterol e o índice de Castelli II com a razão LDL-colesterol/HDL-colesterol.

Obtiveram como resultado significativo: o índice de massa corporal (IMC) dos grupos ACO e CI foram diferentes do grupo controle ($P = 0,003$ e $P = 0,008$, respectivamente). Os níveis de CT para os grupos controle e ACO foram $3,35 \pm 0,62$ mmol / L e $4,07 \pm 0,91$ mmol / L, respectivamente ($P = 0,002$). Os níveis de LDL-c para os grupos controle e caso foram $1,74 \pm 0,57$ mmol / L e $2,38 \pm 0,84$ mmol / L, respectivamente ($P = 0,003$). Os índices de Castelli I (CT / HDL-c) e II (LDL-c / HDL-

c) foram significativamente diferentes entre os grupos controle e caso ($P = 0,026$ e $P = 0,014$, respectivamente). A correlação de Spearman mostrou influência significativa do uso de contraceptivo em triglicerídeos ($P = 0,026$), colesterol total ($P = 0,000$), LDL-c ($P = 0,004$) e VLDL-c ($P = 0,026$) ao longo do tempo (ASARE *et al.*, 2014)

Para analisar esses resultados e discutir sobre os mesmos é importante a compreensão previa do significado do valor-p. O valor-p é definido como a probabilidade de se observar um valor da estatística de teste maior ou igual ao encontrado sob a hipótese nula, ou seja, adotando a hipótese dos anticoncepcionais não terem efeito sobre o lipidograma. Adotando um valor de significância de 0,05, significa que há apenas uma probabilidade de 5% de se observar uma diferença dos parâmetros analisados entre os grupos sob a hipótese nula. Como essa probabilidade é muito pequena, rejeita-se a hipótese nula. Logo a chance é menor que 5% de não haver correlação do uso dos contraceptivos hormonais com o aumento de: Índice de massa corporal, pressão arterial diastólica, colesterol total, colesterol LDL e índice de Castelli I e II. Os resultados aumentados dos casos, em relação aos controles, são significativos e preocupantes, visto que essas alterações apresentam um risco potencial no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Explicando assim, o observado clínico de ganho de peso lento e o aumento de pressão arterial diastólica, devido ao aumento de colesterol (ASARE *et al.*, 2014; FERREIRA; PATINO, 2015).

BAKESIIMA e colaboradores (2018) realizaram um estudo transversal na Clínica de Planejamento Familiar do Hospital Mulago, Kampala, Uganda, com objetivo de determinar a prevalência e os fatores associados às dislipidemias em mulheres que usam anticoncepcionais hormonais. Para isso, foram selecionadas 384 voluntárias mulheres, com idades entre 18-49 anos, que usaram anticoncepcionais hormonais por pelo menos 3 meses antes do estudo.

A taxa de prevalência é calculada através do número de indivíduos acometidos pela enfermidade de interesse do estudo dividido pela população total estudada. E esse resultado exprime a probabilidade de que um indivíduo dessa população ser afetado pela doença de interesse em determinado momento. Nesse tipo de estudo há apenas uma coleta de dados em determinado período. A prevalência de dislipidemias neste estudo foi de 63,3%, e os fatores significativamente associados às dislipidemias foram: Índice de Conicidade (IC) de

95%: 58,4 a 68,1 onde esse índice é parâmetro antropométrico que determina o risco cardiometabólico fundamentado na medida do períneo até cintura e exprime o risco de enfermidades associadas à obesidade e a distribuição de tecido adiposo; E o índice de massa corporal (IMC), com razão de prevalência de 1,33, IC95%: 1,15-1,54, e valor de $p < 0,001$ (BAKESIIMA *et al.*, 2018; FRANCISCO *et al.*, 2008).

A dislipidemia se apresentou em mais da metade da população do estudo, o que a coloca como grupo de risco para doenças cardiovasculares. O artigo sugere que o perfil lipídico deve ser avaliado em mulheres que usam anticoncepcionais hormonais para melhor gerenciá-los (BAKESIIMA *et al.*, 2018).

GUEDES e colaboradores (2018) no Brasil, realizaram um estudo com o intuito de analisar a associação entre o uso de diferentes tipos de anticoncepcionais orais com o perfil lipídico e os níveis da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) e do dímero D. Sabendo que a aterosclerose é caracterizado por uma processo inflamatório crônico e esclerótico, a proteína C reativa de alta sensibilidade é o biomarcador de inflamação subclínica crônica e esta associada ao risco de doenças cardiovasculares. E o dímero D reflete atividade fibrinolítica e é considerado um importante biomarcador de hipercoagulabilidade. A partir desses conhecimentos utilizaram do seguinte método para avaliar essa hipótese.

O estudo teve como participantes 145 mulheres, estas foram divididas em não usuárias ($n = 41$), usuárias de média dose ($n = 32$), usuárias de terceira geração de baixa dose ($n = 40$) e usuárias de quarta geração de baixa dose ($n = 41$). Considerando como dose baixa $\leq 30 \mu\text{g}$, dose média > 30 e $< 50 \mu\text{g}$ e alta dose $\geq 50 \mu\text{g}$. Os parâmetros mensurados foram: níveis de triglicerídeos e colesterol total, que foram determinados pelo método enzimático colorimétrico; colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL), pelo método de precipitação; colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL), pela equação de Friedewald; níveis de PCR-as, por imunoturbidimetria; e dímero D, por imunoensaio fluorescente. E obtiveram a partir desses ensaios resultados, mais uma vez, de correlação positiva, pois as usuárias de anticoncepcionais orais apresentaram maiores níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL colesterol, índice de Castelli 2 e PCR-as do que o grupo controle. E as que utilizavam doses médias apresentaram maiores níveis de dímero D do que as não usuárias e maiores níveis de triglicerídeos do que as usuárias de baixa dose. Dessa forma, ressaltando que a dose interfere no nível de alteração e conseqüentemente do risco cardiovascular da usuária (GUEDES *et al.*, 2018).

Mediante a isso, a Sociedade Brasileira de Cardiologia reconheceu, em 2018, que o uso de contraceptivo oral combinado tem sido relacionado com alterações no metabolismo glicêmico, lipídico, maior estresse oxidativo e pressão arterial sistêmica, o que poderia sugerir maior oxidação da lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-colesterol) em mulheres usuárias. Para atestar isso testaram a hipótese de que existe diferença nos valores plasmáticos da LDL-oxidada entre mulheres que utilizam e não utilizam anticoncepcionais orais, bem como avaliaram a correlação entre ela e o perfil lipídico e proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) (SANTOS *et al.*, 2018).

O método utilizado selecionou 42 mulheres com idade entre 18 e 35 anos, eutróficas, irregularmente ativas, com triglicerídeos < 150 mg/dL, glicemia < 100 mg/dL e que utilizavam ou não os anticoncepcionais orais. Essas foram alocadas no grupo caso, com 21 mulheres em uso da terapia há pelo menos 1 ano; e grupo controle, também com 21 mulheres que não utilizavam nenhum tipo de contraceptivo hormonal há pelo menos 1 ano. Adotado um nível de significância de 5% (*p*-valor <0,05) para as análises estatísticas. Para determinação da LDL-oxidada foi utilizado o kit ELISA. Nessa análise, os valores da LDL-oxidada considerados normais foram entre 100 e 700 mU/mL. Já os valores de triglicerídeos, da HDL-colesterol, do colesterol total e da glicemia foram obtidos pelo método enzimático colorimétrico de Trinder. (SANTOS *et al.*, 2018).

Assim os resultados revelaram que grupo de usuárias apresentava valores mais elevados da LDL-oxidada que o grupo controle, respectivamente 384 mU/mL, 283 mU/mL ($p < 0,01$). Também foi observada correlação positiva entre a LDL-oxidada e a LDL-colesterol ($r = 0,3$, $p < 0,05$), com o colesterol total ($r = 0,47$, $p < 0,01$) e com os triglicerídeos ($r = 0,32$, $p < 0,03$), não havendo correlação com a PCR-as. Na análise categorizada da LDL-oxidada, 71,4% das mulheres usuárias e 28,6% do grupo controle mantiveram-se acima do ponto de corte estabelecido. Em suma, há correlação positiva entre a LDL-oxidada e outras variáveis lipídicas em mulheres que utilizam contraceptivos hormonais. Como demonstrado na tabela, com exceção da comparação de LDL-oxidada entre os grupos (SANTOS, *et al.*, 2018).

Tabela 1: Comparação dos lipídeos de jejum (mg/dL) entre os grupos estudados

Variáveis	GCOC (n=21)	GC (n=21)	Valor de <i>p</i>
Triglicerídeos	95 (73 - 112)	49 (40 -64)	<0,01**
Colesterol total	210 ± 38,6	183 ± 29,7	0,01*
HDL-c	58 ± 19,3	48 ±11,5	0,04*
LDL-c	134 ± 35,1	126 ± 27,7	0,42*
VLDL-c	19 (15 -22)	10 (8 - 13)	<0,01**
Razão TG/HDL-c	1,7 ± 0,5	1,1 ± 0,5	<0,01**

GCOC:grupo contraceptivo oral combinado; GC:grupo controle; HDL-colesterol: Lipoproteína de alta densidade colesterol; LDL-colesterol: Lipoproteína de baixa densidade colesterol; VLDL-colesterol: Lipoproteína de muito baixa densidade colesterol; TG: Triglicerídeos. *:Teste t bidirecional para amostras independentes; **:Teste de Mann-Whitney bidirecional.

Fonte: SANTOS *et al.* (2018, p.767)

Podemos interpretar esses resultados considerando que os triglicerídeos podem predizer valores elevados da LDL-oxidada. Dessa forma a razão triglicerídeos/HDL-colesterol nos fornece a informação do tamanho das partículas da LDL-colesterol, sendo, valores > 1, indicativos de partículas pequenas e densas. Sugerindo que estas sofreram oxidação, uma vez que a oxidação desta resulta em partículas com essas características. Esse aumento da LDL-colesterol, sua subfração aterogênica, pode sugerir um perfil lipídico mais aterogênico nessa população (SANTOS *et al.*, 2018).

Em Harar, na Etiópia, entre as usuárias de anticoncepcionais, o acompanhamento das alterações bioquímicas é quase inexistente e a magnitude da dislipidemia não é conhecida. Portanto, surge o interesse de SUFA, ABEBE, CHENEKE, realizarem em colaboração um estudo desenhado para determinar a prevalência de dislipidemia e seus fatores predisponentes para, assim, alcançar o objetivo foi realizado modelo de estudo transversal de abril a junho de 2014 entre usuárias de anticoncepcionais hormonais de três centros de saúde e um hospital. Dados sociodemográficos, medidas antropométricas e exames bioquímicos sanguíneos foram realizados para todos os participantes. Foi utilizada estatística descritiva e análise de regressão logística com intervalo de confiança de 95%, ou seja, considerando *p-valor* <0,05, utilizando para análise dos dados uma plataforma

de software estatístico, a SPSS (do inglês *Statistical Package for the Social Sciences*).

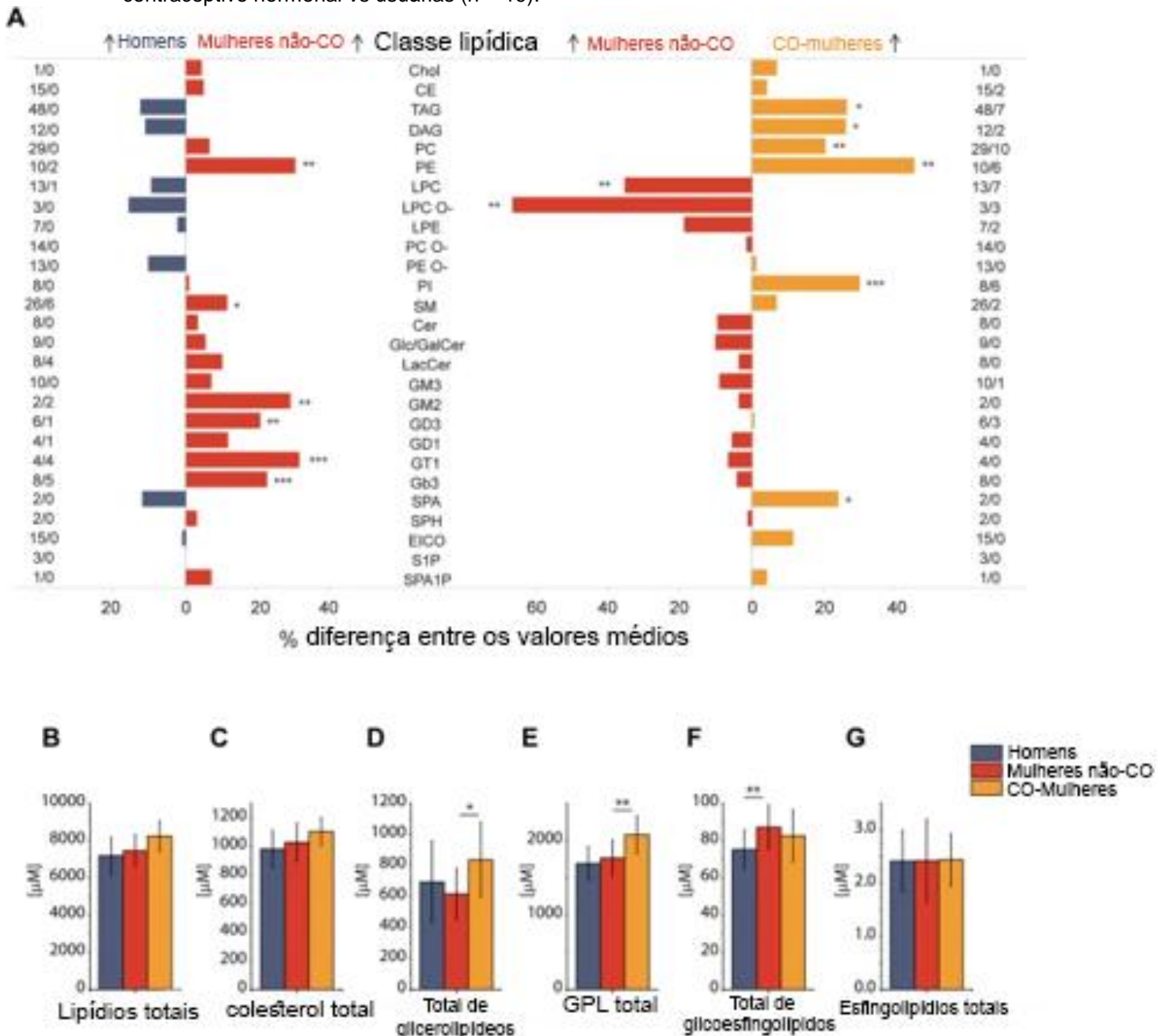
Foram incluídos 365 participantes e a prevalência de dislipidemia foi de 34,8%. Os níveis médios \pm desvio padrão foram: colesterol total 186 ± 27 mg / dl, lipoproteína de baixa densidade (LDL) 121 ± 31 mg / dl, lipoproteína de alta densidade (HDL) $45,21 \pm 7,7$ mg / dl, a relação colesterol total para HDL e triglicerídeos foram 4,44 e $108 \pm 3,45$ mg / dl, respectivamente. Os resultados observados nas usuárias de anticoncepcionais hormonais de Harar indicaram um alto índice de dislipidemia, enfatizando a necessidade urgente de uma estratégia de saúde pública para prevenção, detecção precoce e tratamento da dislipidemia em seu país (SUFA, ABEBE, CHENEKE, 2019).

PETTO e colaboradores (2014) analisaram em estudo analítico prospectivo, no qual foram avaliadas mulheres eutróficas, com idade entre 18 e 28 anos, irregularmente ativas e com triglicerídeos de jejum ≤ 150 mg/dL divididas em dois grupos: grupo contraceptivo (CO) e grupo sem contraceptivo (GSCO). As voluntárias foram submetidas ao teste de lipídeos pós prandial (LPP), no qual amostras sanguíneas foram coletadas no tempo 0 (jejum de 12 h) e após ingestão de lipídios nos tempos 180 e 240 minutos. Para comparação dos deltas dos triglicerídeos, que refletem a LPP, entre as coletas de jejum e 180 min ($\Delta 1$) e jejum e 240 min ($\Delta 2$), foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney bidirecional para amostras independentes. Os resultados obtidos do perfil lipídico em jejum dessa população foram: que a HDL não apresentou diferença significativa e que os triglicerídeos do grupo de usuárias foram o dobro do grupo controle. E as medianas de $\Delta 1$ e $\Delta 2$ apresentaram diferença significativa nas duas comparações, considerando $p \leq 0,05$. Dessa forma, sugerindo que nessa população o uso crônico de anticoncepcionais hormonais aumenta o risco de doenças cardiovasculares.

SALES e colaboradores (2016) mensuraram as diferenças quantitativas entre os lipidogramas de plasma saudáveis masculinos e femininos, por meio de espectrometria de massa shotgun e LC-MS / MS e determinaram as concentrações absolutas (molar) de 281 lipídios das 27 principais classes de lipídios. Para validar o método, compararam as concentrações de lipídios determinadas em duas séries independentes de experimentos realizados com um intervalo de tempo de dois meses e cada vez usando dois padrões internos independentes para cada classe de lipídios. A fim de evitar erros na análise, resolveram subdividir o grupo feminino das

mulheres que utilizavam anticoncepcionais hormonais e as que não utilizavam. Os aumentos dos parâmetros observados sugerem ser por interferência farmacológica. Como pode ser observado abaixo (Figura 11):

Figura 11: Diferenças relativas em percentual na concentração de classes de lipídios em homens (n = 36) vs mulheres não usuárias de Contraceptivo hormonal (n = 16) e em mulheres não usuárias de contraceptivo hormonal vs usuárias (n = 19).



As classes de lipídios estão no meio; os números à direita e à esquerda indicam o número total de espécies detectadas na classe / número de espécies que estão significativamente ($p < 0,01$) alteradas. As setas indicam uma quantidade maior na respectiva subcoorte. (B) Concentração total de lipídios; (C) concentração total de Colesterol; (D) concentração total de Glicerolipídeos; (E) concentração total de Glucagon like peptídeo(GPL); (F) concentração total de glicoesfingolipídios (G) concentração total de esfingolipídeos. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (teste não paramétrico de Mann-Whitney com correção de Benjamini-Hochberg). Os dados são a média \pm DP.

Fonte: Adaptado/Traduzido de SALES *et al.*, 2016.

Etinilestradiol e progestogênio, contidos na contracepção hormonal combinada, são conhecidos por impactar o metabolismo lipídico. Em uma revisão sistemática dos resultados críticos de segurança sobre uso de anticoncepcionais hormonais combinados entre mulheres com dislipidemias conhecidas, feita por DRAGOMAN, CURTIS e GAFFIELD (2015), obtiveram como resposta que, devido a dados limitados de estudos observacionais referentes ao uso dos contraceptivos orais em mulheres com dislipidemia pré-existente, estas ao fazerem do uso dos análogos sintéticos podem apresentar risco de infarto agudo do miocárdio e podem experimentar um aumento mínimo no risco de acidente vascular cerebral ou tromboembolismo venoso. Visto isso, é recomendado evitar o uso desses em mulheres já dislipidêmicas.

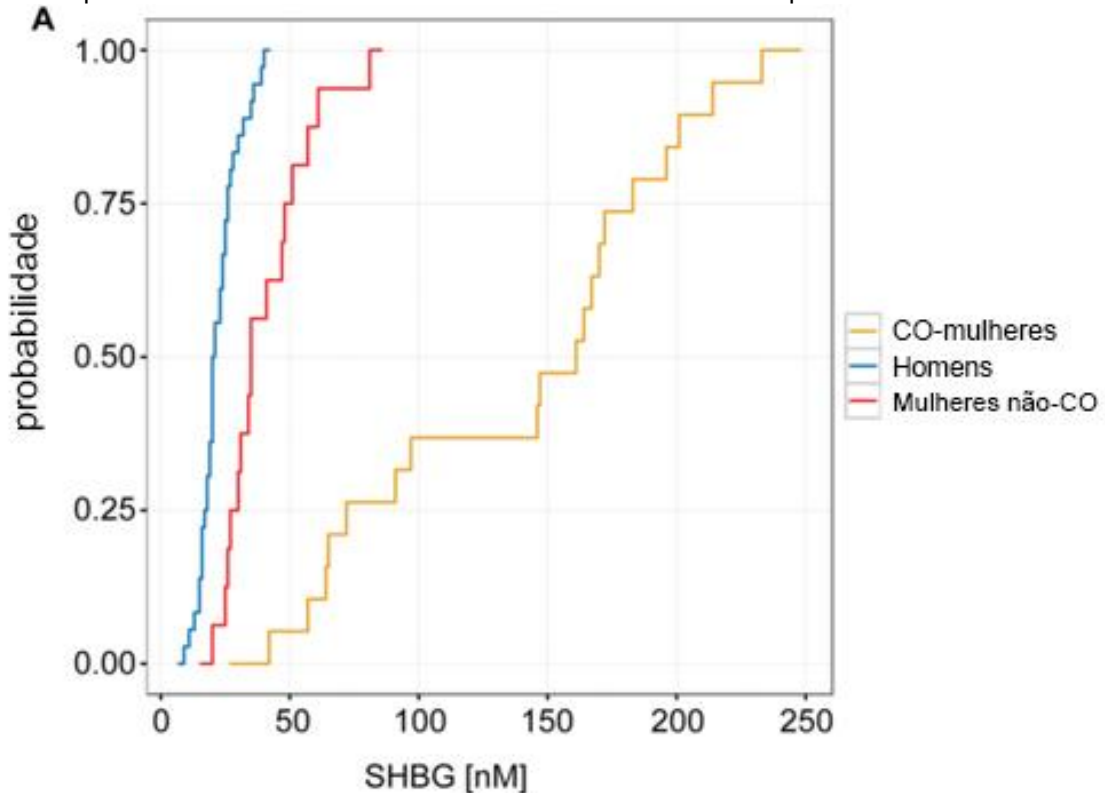
2.3.2. HIPÓTESE DA ASSOCIAÇÃO DO USO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAISS ASSOCIADO A ALTERAÇÃO NO METABOLISMO LIPÍDICO

Embora não seja conhecida a influência dos contraceptivos orais na dislipidemia, sabe-se que o seu uso eleva os valores lipídicos no jejum. A hipótese dessa alteração, como já esboçada nesta revisão, surge se baseando no aumento da expressão da globulina ligadora de hormônios sexuais, a SHBG, como já visto o aumento desta resulta na queda dos androgênios biologicamente ativos. Com o catabolismo proteico aumentado tem como resultado maior biodisponibilidade dos aminoácidos (FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019; PETTO *et al.*, 2014).

Esse aumento da SHBG foi estudado por HAMMOND (2016), que realizou cristalização das proteínas transportadoras SHBG e a globulina de ligação a corticosteroides, a CBG (do inglês, *corticosteroid-binding globulin*), com essas estruturas elucidadas demonstraram como elas interagem com seus ligantes esteróides preferidos, junto com a informação sobre a variação de sua produção e funções. Conseguiu sugerir mecanismos moleculares responsáveis pela regulação da produção hepática de CBG e SHBG, e explica como as anormalidades em seus níveis plasmáticos estão relacionadas ao risco, bem como às consequências de uma variedade de doenças relacionadas a exposições anormais de hormônios esteróides.

No gráfico representativo dos resultados do estudo clínico de Sales e colaboradores (2016), podemos observar a comparação da concentração de SHBG em diferentes grupos:

Gráfico 1- A concentração elevada de SHBG em mulheres CO impacta favoravelmente a composição de lipídio do plasma e os índices clínicos relacionados ao metabolismo lipídico.



Distribuição cumulativa da concentração de SHBG em homens ($n = 36$); mulheres não usuárias de contraceptivos orais (CO) ($n = 16$); Mulheres usuárias de contraceptivos orais (CO) ($n = 19$).

Fonte: SALES *et al.*, 2016.

Podemos perceber que as mulheres usuárias de contraceptivo orais apresentam concentrações muito maiores da SHBG quando comparada ao grupo masculino e ao grupo feminino não usuário. Ainda não foi elucidado o mecanismo pelo qual o estrogênio medeia os aumentos na expressão hepática de SHBG, mas presume-se que provavelmente por ação do receptor de estrogênio ER α (ESR1). Essa teoria surge porque sua capacidade de influenciar a produção de SHBG em células HepG2 é aumentada em uma Linha celular que foi projetada para superexpressar ER α , conhecida como: HepG2 (Hep89). Isso implica nos níveis plasmáticos anormais de SHBG e as alterações subsequentes nos níveis plasmáticos e distribuição de esteróides sexuais, estes não são apenas preditivos de várias condições clínicas, como baixa densidade óssea e fratura osteoporótica em homens, mas são considerados fatores de risco para a síndrome metabólica e suas

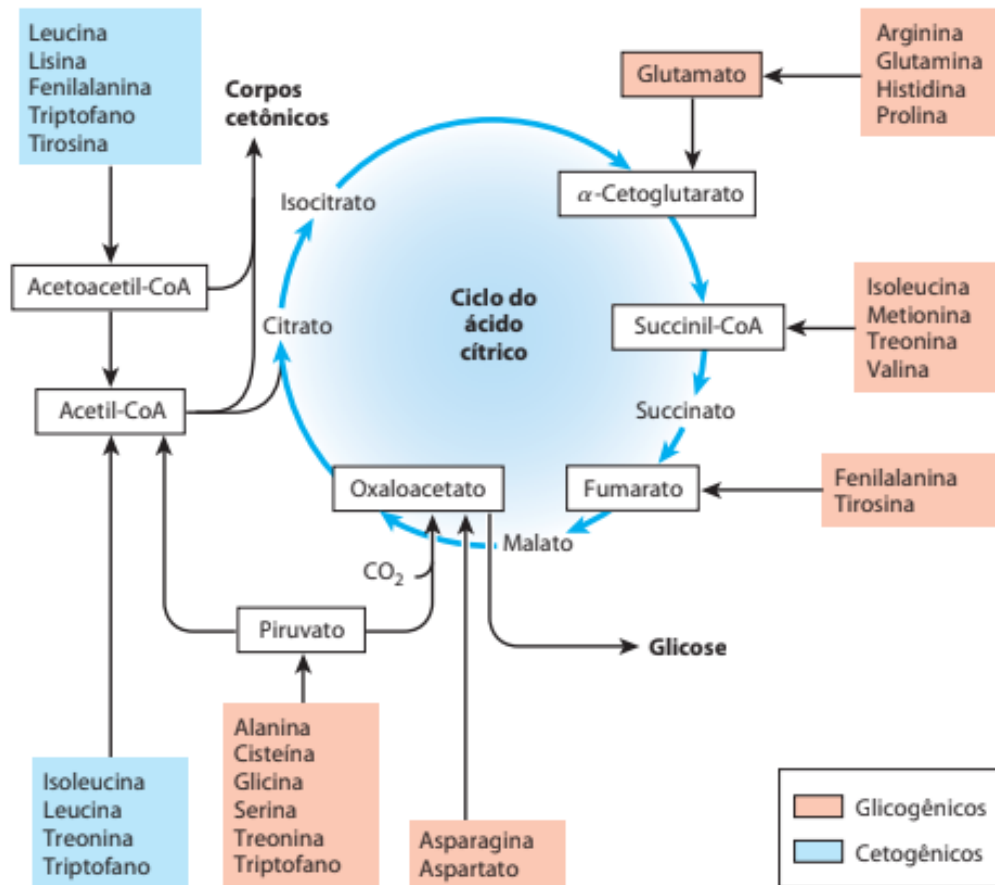
doenças associadas em ambos os sexos, sendo diretamente implicado na etiologia de algumas dessas doenças (HAMMOND, 2016).

Mediante o exposto, o processo catabólico das proteínas se inicia com ativação de proteases ativadas por cálcio (exemplos: a calpaína e as caspases), estas que clivam as proteínas que ancoram o complexo actina-miosina liberando essas proteínas para serem degradadas por outro sistema de proteólise celular (proteossomo) ou pode iniciar sua degradação pelo sistema de autofagia, em que os constituintes citoplasmáticos são isolados e degradados no autolisossomo (TEIXEIRA; FILIPPIN; XAVIER, 2012).

A degradação dos aminoácidos, por sua vez, começa com o processo de separação do grupo amino do esqueleto carbono da molécula, estes que seguirão em cursos diferentes. Entretanto, serão citados apenas os produtos da degradação do esqueleto carbônico dos aminoácidos, devido sua relevância participação referente ao tema abordado.

Os aminoácidos poderão gerar diversos produtos intermediários em sua degradação, e esses produtos podem ser inseridos em outras vias. Sete dos aminoácidos podem ter seus esqueletos de carbono, total ou parcialmente, degradados para produzir acetil-CoA. Cinco aminoácidos são convertidos em α -cetoglutarato, quatro em succinil-CoA, dois em fumarato e dois em oxaloacetato. Seis aminoácidos têm seu esqueleto carbonado, total ou parcialmente, convertido em piruvato, o qual pode ser transformado em acetil-CoA ou em oxaloacetato, como esboçado no esquema na figura 12 (NELSON; COX, 2014bc).

Figura 12: Resumo do catabolismo dos aminoácidos.



Fonte: NELSON; COX, 2014c.

Os aminoácidos cetogênicos são sete aminoácidos que serão, inteiramente ou parcialmente, degradados em acetoacetyl-CoA e/ou acetyl-CoA, podendo esses serem convertidos a citrato ou corpos cetônicos (NELSON; COX, 2014c).

Os processos bioquímicos envolvendo a síntese de lipídeos são possíveis devido tanto o aumento de acetyl-CoA assim como o aumento do piruvato, que ao se integrarem no ciclo do ácido cítrico serão desviados a síntese de lipídeos. Com o acúmulo de citrato, ocorre sua conversão no fígado em colesterol LDL e no tecido adiposo em triglicerídeos, contribuindo para esse desequilíbrio. Desse modo explica-se o aumento desses parâmetros nos lipidogramas das mulheres que fazem uso da terapia hormonal contraceptiva (NELSON; COX, 2014ad).

O aumento do estoque de lipídios que causa um ganho peso lento, e acréscimo dos níveis de LDL-c (colesterol contido nas lipoproteínas de baixa densidade). A deposição das lipoproteínas de LDL na circulação resulta na oxidação

e inflamação dessa, por fim, ocorre a formação da placa aterogênica (FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019)

3.CONCLUSÃO

O uso crônico de anticoncepcionais hormonais possui correlação moderada e positiva com LDL-colesterol, Triglicerídeos totais, proteína C reativa, o que significa que essa população apresenta potencial risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como infarto agudo do miocárdio, aterosclerose, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso.

As alterações do metabolismo lipídico associadas aos anticoncepcionais hormonais se explicam pelo aumento da expressão da proteína ligadora de hormônios sexuais, já que esta globulina é indiretamente proporcional a concentração de esteroides livres. Com estes esteroides reduzidos, predomina-se então o processo catabólico protéico, os aminoácidos derivados da degradação proteica são convertidos a colesterol-LDL e triglicerídeos, quando associados a uma dieta hiperproteica e baixo consumo energético.

Diante do exposto, a terapia deve ser realizada sob acompanhamento de um médico especialista, assim como deve ser prestada atenção farmacêutica no momento da dispensação, e as usuárias devem ser alertadas e monitoradas sobre o risco que estão sendo expostas com o uso da terapia. É de suma importância as considerações sobre estado de saúde da paciente e histórico familiar de dislipidemias.

Fazem-se necessárias campanhas de conscientização e esclarecimento sobre a fisiologia reprodutiva feminina para as mesmas, onde grande parte destas fazem uso da terapia por automedicação. A orientação sobre planejamento familiar é oferecida pelo SUS, para ampliar o acesso de mulheres e homens à informação e aos métodos contraceptivos para garantir o exercício dos direitos reprodutivos no país. Oferecem métodos anticoncepcionais na rede pública de saúde e contam com profissionais capacitados para auxiliar a mulher a fazer sua opção contraceptiva em cada momento da vida. Todos possuem acesso universal, integral e igualitário a ações e serviços de saúde em toda extensão do território Nacional (BRASIL, 2010).

REFERÊNCIAS

- ALVES, V. H.C. **Distúrbios no metabolismo dos lipídios**. Monografia (Graduação). FAEMA. Ariquemes. Dez, 2011.
- 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**. Ghana v.10. p.597-603. Jun 2014.
- BAKESIIMA R, et al. Dyslipidaemias in women using hormonal contraceptives: a cross sectional study in Mulago Hospital Family Planning Clinic, Kampala, Uganda. **BMJ Open**. Uganda. v.8. p.1-6. Out 2018.
- BARBALHO, S.M. et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável?. **Jornal Vascular Brasileiro**. Marília, v. 14, n. 4, p. 319-327. Out.-Dez 2015.
- BRASIL. Lei 8080 de 19 de setembro de 1990. Lei Orgânica da Saúde. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: Brasília, DF. Seção 1, pp. 18055. 20 Set.1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde sexual e saúde reprodutiva**. Série A. Normas e Manuais Técnicos Cadernos de Atenção Básica, n. 26. Brasília, 2010.
- CARVAJAL, C. Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. **Medicina Legal de Costa Rica**. Guapiles. v.31, n.2, pp.1-8 Set, 2014.
- CHROUSOS G.P. Hormônios e Inibidores gonodais. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS S.B.; TREVOR A.J.; **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH. 2014. p. 715-741.
- CORRÊA D.A.S et al. Fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. Belo Horizonte, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/tNWYHBxjZp84G3Hznp8tnRv/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 2 de ago de 2021.
- FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]**. Rio de Janeiro. v. 109, n. 2, pp. 1-76. Ago, 2017.
- FERNANDES, R.J.L. **Os ácidos gordos ômega-3 na prevenção e na terapêutica da dislipidemia aterogênica**. 2016. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Jul 2016.
- FERREIRA L. F.; D'AVILA A. M. F. C.; SAFATLE G. C. B. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. **Revista Feminina**. Centro Universitário de Patos de Minas, Patos de Minas p. 428. Maio, 2019.
- FERREIRA, J.C.; PATINO C.M. O que realmente significa o valor-p?. **Jornal Brasileiro Pneumologia**. v.41, n.5, pp.485-485. Set- Out 2015.
- FRANCISCO, P.M.S.B. *et al.* Medidas de associação em estudo transversal com delineamento complexo: razão de chances e razão de prevalência. **Revista Brasileira de Epidemiologia [online]**. v. 11, n. 3, pp. 347-355. Set. 2008.
- GRISHKOVSKAYA *et al.* Crystal structure of human sex hormone-binding globulin: steroid transport by a laminin G-like domain. **The EMBO Journal**. v.19, n.4, pp.504-12. Fev. 2000.

GUEDES, J.V.M. et al. Avaliação de perfil lipídico, proteína C reativa ultrasensível e dímero D de usuárias de diferentes tipos de contraceptivos orais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [online]**. Minas Gerais. v. 54, n. 1 p. 14-20. Jan-Fev 2018.

HAMMOND G.L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. **The Journal of Endocrinology**. Great Britain v.230 n.1 p. 13-25. jul 2016.

LIMA, J.S. **Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão de literatura**. 2017. Monografia (Graduação). UFPB. João Pessoa. Jun 2017.

MARANHÃO, R. C. Metabolismo dos quilomícrons e risco de desenvolvimento de doença arterial coronária. **Atheros**. São Paulo. v.13, n.3, pp.73-76. Out, 2002.

MARCONDES, J.A.M. Andrógenos e SHBG: Em Busca do Elo Desconhecido. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.46, n.5, pp. 493-494. Out, 2002

MATHEUS, J.P..Seminário de Bioquímica do Tecido Animal: Biossíntese de Colesterol. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2013. 7 p.

MITCHELL D.S.L.; STANCEL G.M. Estrógenos e Progestágenos In: **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed .Porto Alegre. Artmed, 2019. p.1201-1230

MOLINA P. E.Sistema reprodutor feminino. In: **Fisiologia endócrina**; [tradução: Patricia Lydie Voeux ; revisão técnica: Rubens Antunes da Cruz Filho]. 4. ed. Porto Alegre : AMGH, 2014. p 214-245.

- a. NELSON, D.L.; COX,M.M.:Biossíntese de Lipídeos. In:**Princípios de bioquímica de Lehninger**. [tradução: Ana Beatriz Gorini da Veiga et al.]. 6. ed. Porto Alegre. Artmed, 2014. p. 833-880.
- b. NELSON, D.L.; COX,M.M.:Ciclo do Ácido Cítrico. In:**Princípios de bioquímica de Lehninger**. [tradução: Ana Beatriz Gorini da Veiga et al.]. 6. ed. Porto Alegre. Artmed, 2014. p. 633-666.
- c. NELSON, D.L.; COX,M.M.: Oxidação de Aminoácidos e Produção da Ureia. In:**Princípios de bioquímica de Lehninger**. [tradução: Ana Beatriz Gorini da Veiga et al.]. 6. ed. Porto Alegre. Artmed, 2014. p. 695-730.
- d. NELSON, D.L.; COX,M.M.: Princípios da Regulação Metabólica. In:**Princípios de bioquímica de Lehninger**. [tradução: Ana Beatriz Gorini da Veiga et al.]. 6. ed. Porto Alegre. Artmed, 2014. p. 587-632.

PARKER K.L.; SCHIMMER B.P. Hormônios Hipofisários e seus fatores de liberação hipotalâmicos. In: **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed .Porto Alegre. Artmed, 2019. p. 1159-1174.

PETTO J, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. Salvador. v.103 n.3 p.245-250. Set 2014.

RANG H. P. et al.; O sistema reprodutor. In: **Rang & Dale : farmacologia**. [Tradução Gea Consultoria Editorial]. 8. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2016. p.

RANIERI, C.M.; SILVA R.F. **Atenção farmacêutica no uso de métodos contraceptivos**. Monografia de Especialização em Farmacologia do Centro Universitário Filadélfia de Londrina -UNIFIL. LONDRINA. 2011.

SALES, R.L.; PELUZIO, M.C.G.; COSTA, N.M.B. Lipoproteínas: uma revisão do seu metabolismo e envolvimento com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. **Nutrire: Revista científica oficial da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, São Paulo. v.25, pp. 71-86. Jun. 2003.

SALES S. et al. Gender, Contraceptives and Individual Metabolic Predisposition Shape a Healthy Plasma Lipidome. **Scientific Reports**. Jun 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep27710>. Acesso em: 5 de dez de 2021.

SANTANA D.P.H.; TAVEIRA J.C.F.; EDUARDO A.M.L.N. A Importância da Atenção Farmacêutica na Prevenção de Problemas de Saúde. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**. Brasília. v.2, n.1, p.59-60. Jun. 2019.

SANTOS, A.C.N et al. Elevação da lipoproteína oxidada de baixa densidade em usuárias de anticoncepcionais orais combinados. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Salvador, v. 111, n. 6, p. 764-770, Jul. 2018.

SANTOS, M.C.S. et al. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, v. 12, n. 3, p. 188-194, Jun. 2008.

SUFA B; ABEBE G; CHENEKE W. Dyslipidemia and associated factors among women using hormonal contraceptives in Harar town, Eastern Ethiopia. **BMC Research Notes**. Ethiopia. v.12 n.1 p.1-7. Mar 2019.

TEIXEIRA; FILIPPIN; XAVIER. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. **Rev. Bras. Reumatol.** Porto Alegre. V.52 n.2. p. 247-259. Abr 2012.

TIRELLI E.B.Efeitos do volume e da intensidade de exercício aeróbio nas concentrações plasmáticas das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c). **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**. v.2, n.12. pp. 639. Nov-Dez 2008.

XAVIER, H. T. *et al.* V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]**. 2013, v. 101, n. 4, pp. 1-20. Nov, 2013.