

# EFEITOS DO USO PROLONGADO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS

POLYANE VIRGÍNIA DA SILVA PEREIRA<sup>1</sup>  
DANIELA ANGONESI<sup>2</sup>

1. Farmacêutica Comunitária, Belo Horizonte, MG.
2. Farmacêutica, Especialista em Saúde Pública, Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, MG

Autor responsável: P.V.S. Pereira.  
E-mail: polyanep@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Em 1962, o uso da pílula anticoncepcional foi aprovado, no Brasil, dois anos após sua aprovação, nos Estados Unidos, pelo *Food and Drugs Administration* (FDA). A partir de então, os contraceptivos hormonais vêm sendo a forma de contracepção reversível mais utilizada, no mundo, por milhares de mulheres (PEDRO, 2003).

Diante do grande mercado consumidor e da preocupação em diminuir os efeitos colaterais, a indústria farmacêutica investiu no desenvolvimento de novos produtos e formas farmacêuticas que atendessem à maioria das mulheres. Dessa forma, estão disponíveis atualmente, entre os métodos contraceptivos, as pílulas anticoncepcionais combinadas ou apenas de progestinas, os adesivos cutâneos, as injeções fornecendo de um a três meses de cobertura anticoncepcional, os implantes subcutâneos, os dispositivos intra-uterinos (DIU) e os anéis vaginais que liberam hormônios.

A comprovada eficácia juntamente com a facilidade de acesso e de uso dos contraceptivos orais faz desse um dos métodos reversíveis de contracepção mais utilizados em todo mundo. Além disso, a diminuição da quantidade de hormônios presentes nas pílulas de primeira geração levou à diminuição dos efeitos colaterais e proporcionou o uso ainda maior dessa forma de contracepção.

Com a disponibilidade de controle eficaz da concepção, inúmeros avanços ocorreram na sociedade, uma vez que propiciou a emancipação da mulher e sua inserção no mercado de trabalho. Permitiu o planejamento familiar, maior liberdade para a prática sexual e várias mudanças de moral e costumes.

Com as mudanças no comportamento feminino, as mulheres tendem a iniciarem a vida sexual mais cedo e, conseqüentemente, o uso de anticoncepcionais orais.

Por isso, é importante conhecer os efeitos decorrentes do uso prolongado de contraceptivos orais na saúde da mulher, considerando tanto os efeitos negativos quanto os positivos, podendo assim ajudar o farmacêutico na orientação à paciente que faz uso desse método contraceptivo.

Muitas preocupações surgiram a partir do estudo de contraceptivos orais de 1ª geração, que continham altas doses de estrogênio e progestina, mas hoje a quantidade desses hormônios nos contraceptivos orais diminuiu notavelmente, o que diminuiu significativamente os riscos associados ao seu uso. Porém, preocupações importantes sobre o uso de CO persistem até hoje, especialmente no que diz respeito ao risco de câncer, doença tromboembólica, alterações no metabolismo dos lipídios e carboidratos, hipertensão arterial, dentre outros.

O objetivo desse trabalho é discutir os efeitos decorrentes do uso prolongado de contraceptivos orais no sistema cardiovascular; metabolismo de lipídios, carboidratos e fígado; efeitos neoplásicos; fecundidade; menopausa; pele e meio ambiente a partir de uma revisão bibliográfica baseada em livros e artigos científicos recentes.

O estudo pretende contribuir para a divulgação do conhecimento sobre o impacto provocado pelo uso prolongado de anticoncepcionais orais na saúde da mulher e, assim, ajudar o farmacêutico na orientação das mulheres sobre o uso desses medicamentos.

## CONTRACEPTIVOS ORAIS (CO)

Estrogênios e progestogênios são hormônios endógenos dotados de numerosas ações fisiológicas. Nas mulheres, estes hormônios influenciam o desenvolvimento,

as interações neuroendócrinas envolvidas no controle da ovulação, o preparo cíclico do aparelho reprodutor para a fertilização e implantação, bem como importantes aspectos do metabolismo dos minerais, carboidratos, proteínas e lipídios. Nos homens, os estrogênios têm também ações importantes, determinando efeitos sobre os ossos, espermatogênese e comportamento (LOOSE & STANCEL, 2006).

O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que é sintetizado pelo hipotálamo, estimula a liberação de dois hormônios pela hipófise: o hormônio folículo estimulante (FSH), e o hormônio luteinizante (LH). O FSH estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos e a produção de estrógeno pelas células foliculares. Enquanto o LH desencadeia a ovulação (age na liberação do ovócito secundário) estimulando as células foliculares e o corpo lúteo a produzirem progesterona. O estrógeno age principalmente na regulação do desenvolvimento e do funcionamento dos órgãos reprodutivos; e a progesterona, na estimulação das glândulas endometriais a secretar e preparar o endométrio para implantação do blastocisto (MITRE *et. al.*, 2006).

Quando o ovócito não é fecundado, o corpo lúteo começa a involuir e a degenerar cerca de 10 a 12 dias após a ovulação; os níveis de estrógeno e progesterona caem e o endométrio secretor entra numa fase isquêmica ocorrendo a menstruação (MITRE *et. al.*, 2006).

O uso terapêutico dos estrógenos e progestógenos em grande parte refletem a extensão de suas atividades fisiológicas. Esses agentes são mais comumente usados para o tratamento hormonal da menopausa e para contracepção, mas os compostos específicos empregados nestes dois contextos diferem substancialmente (LOOSE & STANCEL, 2006).

Os contraceptivos orais (CO) estão entre os agentes mais amplamente utilizados nos Estados Unidos da América (EUA), bem como em todo o mundo, e tiveram um impacto revolucionário na sociedade global. Forneceram, pela primeira vez na história, um meio de contracepção conveniente, de custos baixos e seguros para o planejamento familiar e para evitar gestações não desejadas (LOOSE & STANCEL, 2006).

Os CO atualmente disponíveis são uma associação entre estrógeno e progesterona sintéticos ou pílulas contendo apenas progesterona. Estrógenos suprimem o hormônio folículo estimulante (FSH), estabilizam a camada endometrial (controlando o sangramento) e potencializam a ação da progesterona, que age suprimindo o hormônio luteinizante (LH) e produzem mudança da consistência do muco cervical e atrofia do endométrio. Como resultado, o componente estrogênico inibe a maturação

folicular enquanto a progesterona bloqueia a ovulação (DICKERSON & BUCCI, 2002).

Os CO podem ser combinados (estrógenos + progestógenos), mono-, bi- ou trifásicos, apresentando eficácia de 99,9% e efetividade de 97-98%. Podem ainda só conter progestógenos (minipílulas), então com eficácia de 99% e efetividade de 96 a 97,5% (LUBIANCA & WANNMACHER, 2004).

Os CO combinados são ditos monofásicos quando as mesmas concentrações de estrógenos e progestógenos estão presentes em todos os comprimidos da cartela. Preparações bi- e trifásicas contêm duas ou três variações na concentração dos comprimidos, ao longo dos dias de uso (LUBIANCA & WANNMACHER, 2004). Cada uma dessas formulações é administrada diariamente por três semanas seguidas por uma semana sem medicamento, durante a qual geralmente ocorre o sangramento menstrual (HALL, 2002).

O uso de preparações bi- e trifásicas reduz a quantidade total de esteróides administrados e reproduz mais fielmente as razões entre estrogênio e progestina presentes durante o ciclo menstrual (LOOSE & STANCEL, 2006).

Apesar disso Wannmacher (2003) afirma não haver nenhuma vantagem do uso de CO trifásicos em relação aos monofásicos não havendo justificativa plausível para seu emprego.

Os contraceptivos combinados em que estrógenos estão presentes em concentrações maiores ou iguais a 50 µg foram chamados de primeira geração, enquanto os de segunda geração correspondem aos produtos que contêm mais baixa concentração estrogênica (< 35 µg) e progestógenos como ciproterona, levonorgestrel e etinodiol. Os de terceira geração contêm progestógenos de menor poder androgênico, como gestodeno, desogestrel e drospirina (LUBIANCA & WANNMACHER, 2004).

Hall (2002), afirma que o conteúdo reduzido de estrógenos e progesterona nas pílulas de segunda e terceira gerações diminui os efeitos colaterais e os riscos associados ao uso do CO.

Os estrógenos existentes nos CO combinados são o etinilestradiol (EE) e o mestranol que é transformado no fígado em seu metabólito ativo o etililestradiol (DICKERSON & BUCCI, 2002).

Progestógenos usados isoladamente (minipílulas) são o acetato de noretindrona e o levonorgestrel. As minipílulas têm maior índice de falha. A eficácia contraceptiva pode ser perdida em 27 horas após a última dose (LUBIANCA & WANNMACHER, 2004).

As minipílulas são indicadas quando há intolerância ou contra indicação formal ao uso de estrógenos e

durante a amamentação, pois não inibem a produção de leite (LUBIANCA & WANNMACHER, 2004).

Os contraceptivos orais, quando utilizados corretamente, são altamente efetivos e seguros, numerosos são os benefícios do seu uso incluindo o alívio de problemas menstruais como diminuições da cólica menstrual, dor ovulatória e diminuição da perda do fluxo sanguíneo e a prevenção de diversas complicações como câncer de ovário e endométrio, cistos ovarianos, gravidez ectópica, inflamação pélvica e doença benigna da mama dentre outros (DICKERSON & BUCCI, 2002).

Porém, como todo medicamento, os CO podem exercer efeitos positivos e negativos. O conhecimento desses efeitos pode auxiliar os profissionais de saúde a melhor orientar às pacientes.

## EFEITOS METABÓLICOS DOS HORMÔNIOS

Os esteróides sintéticos usados nos CO têm muitos efeitos metabólicos além das suas ações contraceptivas. Esses efeitos podem causar complicações mais comuns e menos graves, bem como aquelas raras e graves. A magnitude desses efeitos é diretamente relacionada à dose e à potência dos esteróides na preparação. Os sinais e sintomas mais freqüentes produzidos pelo estrogênio são náuseas, dor à palpação das mamas e retenção de líquidos. As progestinas podem provocar efeitos androgênicos como ganho de peso, acne e nervosismo (MISHELL JR, 2001).

Os efeitos dos CO no metabolismo da glicose são diretamente relacionados à dose, à potência e ao tipo de progestina. Embora preparações com altas doses de progestina provoquem resistência periférica à insulina, as preparações com doses baixas atualmente em uso não alteram, de forma significativa, os níveis de glicose, insulina ou glucagon após uma dose de ataque de glicose (MISHELL JR, 2001).

O risco de desenvolver diabetes melito não é maior nas mulheres com história de diabetes gestacional em uso de CO em comparação aos controles. O risco de desenvolver diabetes melito tipo 2 não é aumentado entre as mulheres que utilizam ou utilizaram CO comparados aos dos controle do mesmo sexo (MISHELL JR, 2001).

Da mesma forma Wannmacher (2003) aponta um levantamento realizado por Kjos e colaboradores em 1998 que avaliou o risco de mulheres com diabetes melito gestacional prévio desenvolver diabetes tipo 2. O acompanhamento continuado por sete anos permitiu mostrar que a incidência cumulativa da doença foi similar entre usuárias de CO combinados e usuárias de métodos não

hormonais. Contrariamente, usuárias de progestógeno isolado desenvolveram diabetes mais rapidamente durante os primeiros dois anos de uso.

Já no metabolismo dos lipídios, o componente estrogênico dos CO provoca aumento do colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL), redução nos níveis de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumento nos níveis de colesterol total e triglicéridos (MISHELL, JR, 2001).

As progestinas tendem a antagonizar esses efeitos dos estrógenos e reduzir suas ações. As preparações contendo progestinas podem diminuir ligeiramente os triglicéridos e também o HDL (CHOUSOS et al 2003; LOOSE & STANCEL, 2006).

Os efeitos no metabolismo do fígado pelos estrogênios sintéticos utilizados nos CO levam ao aumento da produção hepática de várias proteínas. Algumas proteínas aumentadas pelo etinilestradiol, como fatores V, VIII e X, além do fibrinogênio podem aumentar a trombose, enquanto um aumento nos níveis de angiotensinogênio pode elevar a pressão sanguínea e em alguns casos, deve ser monitorada nas mulheres que utilizam CO, e o agente deve ser interrompido, se houver aumento clinicamente significativo (MISHELL JR, 2001).

As progestinas não afetam a síntese protéica, exceto para reduzir os níveis de globulina ligadora dos hormônios sexuais (MISHELL JR, 2001).

## EFEITOS CARDIOVASCULARES

Atribui-se ao uso de CO o aumento de risco de quatro condições específicas: hipertensão arterial sistêmica; cardiopatia isquêmica (especialmente infarto do miocárdio); acidente vascular cerebral (AVC); e aumento da coagulação sanguínea, causando tromboembolias venosas e arteriais (LUBIANCA & WANNMACHER, 2004).

Uso prolongado de CO produz aumento pequeno, porém significativo, nas pressões sistólica e diastólica. Os níveis pressóricos reverterem ao normal com a suspensão dos hormônios, porém usuárias por períodos prolongados (mais de oito anos) têm maiores riscos de desenvolver hipertensão em longo prazo (LUBIANCA & WANNMACHER, 2004).

O uso de CO em altas doses por tabagistas aumenta, significativamente, o risco de infarto do miocárdio. Por isso, os CO combinados não devem ser prescritos às mulheres com mais de 35 anos de idade tabagistas ou que usam formas alternativas de nicotina (MISHELL JR, 2001).

Estudos epidemiológicos indicam que o uso de CO por mulheres que não são tabagistas nem hipertensas

não produz incidência significativamente aumentada de infarto do miocárdio ou de AVC hemorrágico ou trombótico (MISHELL JR, 2001).

### **Tromboembolismo**

A causa da maior incidência de doença cardiovascular venosa e arterial nas mulheres em uso de CO é a trombose e não a aterosclerose. A taxa base de trombose venosa e embolia nas mulheres em idade fértil é cerca de 0,8 por 10.000 mulheres-ano. Entre as mulheres que utilizam CO com 30 ou 35 µg de etinilestradiol, essa taxa é de três por 10.000 mulheres-ano, cerca de quatro vezes a taxa base, mas metade da taxa de seis por 10.000 mulheres-ano que ocorre associada à gravidez (MISHELL JR, 2001).

A diminuição do fluxo sanguíneo venoso, a proliferação endometrial nas veias e artérias e o aumento da coagulabilidade do sangue em decorrência de alterações nas funções plaquetárias e o sistema fibrinolítico contribuem para o aumento da incidência de trombose. O principal inibidor plasmático da trombina, a antitrombina III, está significativamente diminuída durante o uso de CO. Essa alteração já é observada no primeiro mês de tratamento e dura enquanto o uso de CO for mantido, revertendo dentro de um mês após a interrupção do uso da medicação (CHOUSOS *et al*, 2003).

A incidência de trombose venosa e arterial nas mulheres que usam CO é diretamente relacionada à dose de estrogênio. Alterações nos parâmetros da coagulação com CO de dose mais baixa são muito pequenas ou inexistentes (MISHELL, JR, 2001).

Quando comparados com relatos sobre os efeitos tromboembólicos de CO de alta dose de estrógeno, os CO de baixa dose (menos de 50 µg de EE) mostram um risco significativamente diminuído de tromboembolismo. Deve-se ressaltar que pesquisas encontraram que os CO de terceira geração estão associados com um risco duas vezes maior de tromboembolismo venoso quando comparados aos de segunda geração, isso pode ser causado pela diferença dos progestógenos uma vez que esse pode agir modulando os efeitos do estrógeno sobre a hemostasia (FERREIRA *et al*, 2000; WANNMACHER, 2003).

Estudos com CO contendo somente progestógeno apontaram que esse tipo de preparação produz efeitos favoráveis sobre a hemostasia, mostrando-se uma boa opção como método contraceptivo para mulheres com história familiar ou pessoal de doença tromboembólica venosa (FERREIRA *et al*, 2000).

É importante considerar que a taxa de mortalidade por trombose venosa é baixa (cerca de 3%), mas eventos não fatais podem ser responsáveis por morbidade significativa (WANNMACHER, 2003).

### **EFEITOS NEOPLÁSICOS**

A possibilidade de desenvolver câncer é provavelmente a principal preocupação com o uso dos CO (LOOSE; STANCEL, 2006).

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos e pode espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor benigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida (INCA, 2004).

Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Por exemplo, existem diversos tipos de câncer de pele porque a pele é formada de mais de um tipo de célula. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais como pele ou mucosas ele é denominado carcinoma. Se começa em tecidos conjuntivos como osso, músculo ou cartilagem é chamado sarcoma (INCA, 2004).

Outras características que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si são a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (metástases) (INCA, 2004).

Levantamentos epidemiológicos relativos ao risco de câncer cervical invasivo, bem como de neoplasia intra-epitelial cervical com o uso de CO são conflitantes. Não obstante, a maioria dos estudos bem-controlados indica que não há alteração no risco de neoplasia intra-epitelial cervical e o uso de CO. Entretanto, é provável que haja uma relação causal entre o uso de CO e um maior risco reportado de adenocarcinoma cervical. Com isso as mulheres que utilizam CO devem ser submetidas a rastreamento por meio de citologia cervical anualmente (MISHELL, 2001).

O uso de CO combinados pode aumentar em cerca de duas vezes o risco de câncer cervical, mas apenas em usuárias em longo prazo (maior que 5 anos) com infecção persistente pelo vírus do papiloma humano (HPV) (Moodley, 2004).

Em um levantamento feito por Murta e colaboradores (2001) foram encontrados dados da literatura que mostram que o uso de CO é um fator de risco para a infecção por HPV. Além disso, outros autores sugerem que os CO atuam como co-fator, juntamente com alterações genéticas e alguns tipos de HPV, na transformação de cé-

lulas e na progressão das lesões de baixo para alto grau. Porém, é necessário o questionamento se as usuárias de CO poderiam ter mais liberdade sexual com maior número de parceiros sexuais e se isto poderia influenciar na maior incidência de infecção pelo HPV. Como os próprios autores lembram, outros estudos demonstraram que o uso desse método contraceptivo não é um fator para a persistência dessa infecção.

Vários estudos mostram que o uso de CO exerce efeito protetor contra o câncer endometrial (Mishell, 2001). Essa redução no risco persiste por muitos anos após a interrupção do uso dos CO. As mulheres que utilizam CO pelo menos durante um ano apresentam redução de 50% no risco de desenvolver câncer endometrial entre 40 e 55 anos de idade, quando comparadas às mulheres que não os usam.

Supõe-se que esse efeito protetor em relação ao câncer endometrial, se deva à inclusão durante todo o ciclo de 21 dias, à administração de uma progestina que se opõe a proliferação induzida pelo estrogênio. Estes agentes também diminuem a incidência do câncer de ovário, um efeito para o qual a redução da estimulação ovariana pelas gonadotropinas fornece a base lógica (LOOSE & STANCEL, 2006).

O efeito protetor continua pelo menos durante 20 anos após o término do uso do CO. O efeito protetor, como no câncer endometrial, ocorre apenas nas mulheres com baixa paridade (< 4), que correm maiores riscos de desenvolver esse tipo de câncer (MISHELL, JR, 2001).

Houve relatos de aumento na incidência de adenoma hepático e carcinoma hepatocelular em usuárias de CO. As estimativas atuais indicam que há aproximadamente uma duplicação do risco de câncer hepático após 4 a 8 anos de uso. Entretanto, estes cânceres são raros, e os aumentos absolutos pequenos (LOOSE & STANCEL, 2006).

Já o risco de câncer de mama, parece não ser afetado pelo uso de CO. Entretanto, alguns estudos demonstraram um risco aumentado em mulheres mais jovens. Mas é possível que os tumores que se desenvolvem em mulheres mais jovens se tornem clinicamente aparentes numa idade mais precoce o que facilita o diagnóstico e o tratamento (CHOUSOS *et al*, 2003).

Loose e Stancel (2006) confirmam que o risco de câncer de mama em mulheres em idade fértil é muito baixo, e as usuárias atuais de CO neste grupo tem apenas um aumento muito pequeno no risco relativo, de 1,1 a 1,2, dependendo de outras variáveis. Este pequeno aumento não é substancialmente afetado pela duração do uso, dose ou tipo de componente, nem pela ocasião do primeiro uso, nem pela paridade. Após 10 anos da inter-

rupção do uso, não há mais diferença na incidência de câncer de mama entre as antigas usuárias e as que não usaram contraceptivos.

Estudo realizado por Tessaro e colaboradores (2001) na zona sul do Rio Grande do Sul com 250 mulheres com casos incidentes de câncer de mama, não encontrou associação entre o uso de CO e câncer de mama em geral, assim como entre faixas etárias e tempo de uso de CO.

Porém, em estudo realizado em São Paulo no ano 2000, por Schor e colaboradores com 1.157 mulheres entre 10 e 49 anos, encontrou uma prevalência de 35,3% de câncer de mama associado com o uso de CO (PINHO & COUTINHO, 2007).

A revisão de Malone e colaboradores (1993 apud PINHO & COUTINHO 2007) mostrou que o uso prolongado de CO aumenta o risco da doença em mulheres com menos de 45 anos. A explicação biológica para esse efeito é que os CO aumentam a proliferação de células epiteliais normais e também de células malignas já presentes no tecido mamário.

## EFEITOS NA FERTILIDADE

O retorno da fertilidade com o uso prolongado de CO é normalmente rápido, embora as usuárias possam demorar mais a conceber do que as que usaram métodos de barreira. Essa demora é maior nas que utilizaram CO com altas dosagens de estrógenos (LUBIANCA & WANN-MACHER, 2004).

Normalmente as mulheres são aconselhadas a terem dois ou três períodos menstruais normais antes de engravidarem para permitirem a estabilização da menstruação e ovulação. Entretanto, nenhum estudo demonstrou que crianças concebidas no primeiro mês após a descontinuidade do uso de anticoncepcionais orais apresentam chances de nascerem com algum defeito congênito que os da população em geral (DICKERSON & BUCCI, 2002).

Os CO não provocam infertilidade permanente nem afetam, de forma adversa as gestações que ocorrem após a sua interrupção. Os CO não são teratogênicos, se ingeridos acidentalmente durante a gestação (MISHELL, JR, 2001).

## EFEITOS SOBRE O OVÁRIO

O uso crônico de agentes combinados deprime a função ovariana. O desenvolvimento folicular é mínimo, e os corpos lúteos, os folículos maiores, o edema

do estroma e outras características morfológicas, normalmente observadas em mulheres que ovulam estão ausentes. Em geral, os ovários se tornam menores, mesmo quando aumentados antes da terapia (CHOUSOS *et al*, 2003).

A maioria das pacientes volta a ter padrões menstruais normais quando esses fármacos são suspensos. Setenta e cinco por cento ovulam no primeiro ciclo após o tratamento e 97% no terceiro ciclo após o tratamento. Entretanto, cerca de 2% das pacientes permanecem amenorréicas por períodos de até vários anos após a interrupção do tratamento (CHOUSOS *et al*, 2003).

## RELAÇÃO COM A MENOPAUSA

O fator mais importante para determinar a idade da ocorrência da menopausa é o número de folículos ovarianos. A célula germinativa primordial separa-se da célula somática em um estágio inicial da embriogênese. Entre 1.000-2.000 migram para a crista gonadal, onde se multiplicam rapidamente, chegando a cinco a sete milhões de folículos ao redor do quinto mês de vida intra-uterina, quando essa multiplicação pára. A partir de então, há uma perda dos folículos primordiais do ovário fetal até que, ao nascimento, cada ovário contenha cerca de um milhão de folículos. Esse número continua a diminuir após o nascimento, independentemente de qualquer ciclo hormonal ou do estado fisiológico da mulher, sendo que apenas 0,01% ovulam, e os demais degeneram. A depleção dos folículos ovarianos ocorre independentemente de fatores fisiológicos e ambientais até a fase de perimenopausa. A fase da perda folicular acelerada e sua velocidade irão determinar a idade de ocorrência da menopausa. Parece ser a data da menopausa geneticamente “programada” para cada mulher, mas esta pode ser influenciada em até três anos por alguns fatores, como a paridade, a nutrição, a raça e o tabagismo (GINSBURG, 1991 *apud* PEDRO *et al*, 2003).

Existem sugestões de que condições que causam longos períodos de anovulação durante a vida reprodutiva, como a paridade, uso de contraceptivos orais e padrão menstrual irregular ou mesmo a menarca tardia, podem estar associados a um atraso na menopausa. Isso é interpretado de acordo com o conceito da exaustão dos folículos disponíveis como sendo a causa da menopausa, pois o fator mais importante para determinar a idade de ocorrência da menopausa é o número de folículos ovarianos. (PEDRO *et al*, 2003).

Estudos mostram que a menopausa tardia tem sido associada com baixo risco de osteoporose, de doenças cardiovasculares e alta frequência de câncer de mama, ovário e endométrio (PEDRO *et al*. 2003).

Os contraceptivos orais combinados também exercem efeito positivo na densidade mineral dos ossos. Mulheres pós-menopausicas que fizeram uso prévio de CO combinados parecem ter melhora na densidade mineral óssea comparada com as que não fizeram uso (PARFITT, 2002).

## EFEITOS SOBRE A PELE

Manifestações cutâneas causadas por hiperandrogenicidade (acne, seborréia, hirsutismo e alopecia androgenética) podem ser causadas pelo aumento no nível de testosterona e precursores androgênicos (WIEGRATZ & KUHL, 2002).

Estrógenos podem antagonizar os efeitos dos androgênios, uma vez que reduzem a produção de andrôgenos e de seus precursores, e aumenta a produção de globulinas transportadoras de hormônios sexuais, o que reduz os níveis de testosterona livre (WIEGRATZ & KUHL, 2002).

A redução dos efeitos androgênicos sobre as glândulas sebáceas e os folículos capilares será variável de acordo com o tipo e dose do estrógeno e progesterona que compõe o CO (WIEGRATZ & KUHL, 2002).

Os CO com efeito predominante dos estrógenos melhoram as formas moderadas de acne e seborréia, hirsutismo e alopecia androgênica, dependendo do tempo de uso. Em mulheres que não respondem satisfatoriamente, é recomendado o tratamento com CO contendo uma progestina com atividade antiandrogênica, como o acetato de ciproterona (WIEGRATZ & KUHL, 2002).

A síndrome do ovário policístico é um distúrbio endócrino feminino comum na idade reprodutiva. Caracteriza-se por anormalidades menstruais, hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia. A principal alteração na fisiopatologia é desconhecida. Entretanto, parece que a resistência à insulina, o hiperandrogenismo e a alteração na dinâmica das gonadotropinas são os mais importantes mecanismos fisiopatológicos envolvidos. As características clínicas mais frequentes da síndrome do ovário policístico estão relacionadas com a unidade pilosebácea, como hirsutismo, acne, seborréia e alopecia. Atualmente, os fármacos recomendados para as manifestações cutâneas da síndrome do ovário policístico são os contraceptivos orais conjugados, antiandrôgenos e sensibilizantes de insulina (YARAK *et al*, 2005).

## EFEITOS PARA O MEIO AMBIENTE

Os estrógenos naturais e sintéticos são encontrados no meio ambiente em concentrações de  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  e  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ . Os estrógenos naturais estrona e o  $17\beta$ -estradiol são naturalmente e diariamente excretados na urina de mulheres, animais fêmeas e homens, e assim descartados no esgoto doméstico, bem como o  $17\alpha$ -etinilestradiol estrógeno sintético usado em pílulas anticoncepcionais (BILA *et al*, 2005).

Essas substâncias podem ser excretadas metabolizadas ou como formas ativas, e como não são completamente removidas das estações de tratamento de esgoto, são detectadas em efluentes de estações de tratamento de esgoto, águas superficiais, subterrâneas e água potável, impondo riscos constantes, tanto à espécie humana como a outros animais expostos (BILA *et al*, 2005).

Existem várias alterações documentadas como, feminização dos peixes, declínio na reprodução, indução da síntese de vitelogenina (VTG), alteração nas gônadas, hermafroditismo e inibição do crescimento testicular. Além disso, alterações na produção de ovos de tartarugas e pássaros, decréscimo na fertilidade, e feminização de gaiotas machos são alguns efeitos observados nos animais expostos a estrógenos naturais e sintéticos. No homem pode ocorrer diminuição na produção de espermatozoides (BILA & DEZOTTI, 2007; GHISELLI & JARDIM, 2007).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos sobre os efeitos em longo prazo dos CO ainda não são conclusivos, talvez porque relatam resultados de curtos períodos de acompanhamento. Por isso torna-se importante a realização de novos estudos nessa área, já que o uso dessa forma de contracepção é bastante comum. O profissional farmacêutico é importante tanto no desenvolvimento de novos estudos sobre o tema quanto no repasse dessas informações às usuárias, já que ele é um dos profissionais mais requisitados por informações pela população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. *Quim. Nova*. v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007. Disponível em: <<<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n3/26.pdf>>> Acesso em 23/04/2008.
- BILA, D. M.; MONTALVÃO, A. F.; DEZOTTI, M. Ozonização do perturbador endócrino  $17\beta$ -estradiol. *23º Congresso Brasileiro de Engenharia Ambiental. Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental*. Campo Grande, 2005. Disponível em: <<<http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/abes23/II-239.pdf>>> Acesso em: 23/04/2008.
- CHOUSOS, G. P. ZOUMAKIS, E. GRAVANIS, A. Hormônios gonadais e inibidores. In: KATZUNG, B. G. *Farmacologia: básica e clínica*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. Cap 40. p. 590-616.
- DICKERSON, L. M. BUCCI, K. K. Contraception. In: DIPIRO, J. T. (Ed.) *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5. ed. New York: McGraw-Hill, 2002. Cap. 80. p. 1445-1461.
- FERREIRA, A. C. P.; MONTES, M. B. A.; FRANCESCHINI, S. A.; TOLOI, M. R. T. Efeitos do contraceptivo oral contendo 20  $\mu\text{g}$  de etinilestradiol e 150  $\mu\text{g}$  de desogestrel sobre o sistema de coagulação e fibrinólise. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v. 22 n. 2, p. 77-87, Ribeirão Preto, 2000. Disponível em: <<<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v22n2/13422.pdf>>> Acesso em: 22/04/2008.
- GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. *Quim. Nova*, v. 30, n. 3, p. 695-709, 2007. Disponível em: <<<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n3/31.pdf>>> Acesso em 23/04/2008.
- GINSBURG, J. What determines the age of menopause? *British Medical Journal*, v. 302, n. 1, p. 1288-1289, 1991 *apud* PEDRO, A. O.; NETO, A. M. P.; PAIVA, L. H. S. C.; OSIS, M. J. HARDY, E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad. Saúde Pública*, 2003; v. 19, n. 1, Rio de Janeiro. Disponível em: <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102311-X2003000100003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311-X2003000100003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09/05/2008.
- HALL, J. E. Infertilidade e controle de fertilidade. In: BRAUNWALD, E. HAUSER, S. L. FAUCI, A. S. LONGO, D. L. KASPER, D. L. JAMESON, J. L. (Ed.) *HARRISON: medicina interna*. 15 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002. v 2. Cap. 54. p. 319-324.
- INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. Vigilância Epidemiológica, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 05/06/2008
- KJOS, S. L., et. al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in latin women with prior gestacional diabetes mellitus. *JAMA*, [S.I.], n. 280, p. 533-538, 1998.
- LOOSE, D. S. STANCEL, G. M. Estrogênios e Progestogênios. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Ed.) *GOODMAN & GILMAN: As bases farmacológicas da terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro. McGraw-Hill, 2006. Cap. 57. p. 1391-1417.
- LUBIANCA, J. N. WANNMACHER, L. Contraceptivos orais. In: FUCHS, F. D. WANNMACHER, L. FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap 65. p. 855-866.
- MALONE K.E, DALING JR, WEISS N.S. Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev*; v.15, n. 1, p. 80-97, 1993, *apud* PINHO, V. F. S. COUTINHO, E. S. F. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. *Cad. Saúde Pública* v. 23 n. 5 Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102311-X2007000500008&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311-X2007000500008&lng=pt&nrm=iso)>>. Acesso em: 09/04/2008.

- MISHELL, JR. D. R. Contracepção. In: BENNETT, J. C. GOLDMAN, L. (Ed) *Cecil: Tratado de medicina interna*. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001 2 volumes. Cap. 251. p. 1493-1497.
- MITRE, E. I.; FIGUEIRA, A. S.; ROCHA, A. B.; ALVES, S. M. C. ; Avaliações audiométrica e vestibular em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral. *Rev Bras Otorrinolaringol*; v. 72, n. 3, p. 350-354, 2006. Disponível em: << [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-7299200600300009&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-7299200600300009&lng=pt&nrm=iso)>> Acesso em: 31/01/2008.
- MOODLEY, J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* V. 16, n. 1 p. 27-29, 2004 *apud* LOOSE, D. S. STANCEL, G. M. Estrogênios e Progestogênios. In: HARDMAN, J. G. LIMBIRD, L. E. (Ed.) *GOODMAN & GILMAN: As bases farmacológicas da terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro. Mcgraw-Hill, 2006. Cap. 57. p. 1391-1417.
- MURTA, E. F. C. SOUZA, M. A. H. ADAD, S. J. JÚNIOR, E. A. Infecção pelo Papilomavírus Humano em Adolescentes: Relação com o Método Anticoncepcional, Gravidez, Fumo e Achados Citológicos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 4, 2001. Disponível em: <<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032001000400004&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032001000400004&lng=pt&nrm=iso)>> Acesso em: 09/04/2008.
- PARFITT, K. *Martindale: the complete drug reference*. 33 ed. London: Pharmaceutical Press, 2002.
- PEDRO, A. O; NETO, A. M. P; PAIVA, L. H. S. C; OSIS, M. J. HARDY, E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad. Saúde Pública*, 2003; v. 19, n. 1, Rio de Janeiro. Disponível em: <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2003000100003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000100003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09/05/2008.
- PEDRO, J. M. A experiência com contraceptivos no Brasil: Uma questão de geração. *Revista Brasileira de História*. v 23. n 045. p 239-260. São Paulo, 2003. Disponível em: <<http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/263/26304510.pdf>> Acesso em: 10 de março de 2008.
- PINHO, V. F. S. COUTINHO, E. S. F. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. *Cad. Saúde Pública* v. 23 n. 5 Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: << [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2007000500008&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000500008&lng=pt&nrm=iso)>>. Acesso em: 09/04/2008.
- SCHOR, N; FERREIRA, A. F; MACHADO, V. L; FRANÇA, A. P; PIROTTA, K. C. M; ALVARENGA, A. T; *et al.* Mulher e anticoncepção: conhecimento e uso de métodos anticoncepcionais. *Cad Saú-de Pública*; v.16, n. 1 p. 377-384, 2000 *apud* PINHO, V. F. S. COUTINHO, E. S. F. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. *Cad. Saúde Pública* v. 23 n. 5 Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: << [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102311X2007000500008&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2007000500008&lng=pt&nrm=iso)>>. Acesso em: 09/04/2008.
- TESSARO, S.; BÉRIA, J. U.; TOMASI, E.; BARROS, A. J. D. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controle. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo; v35. n1.p 32-38 fev. 2001. Disponível em: <<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102001000100005&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102001000100005&lng=pt&nrm=iso)>> Acesso em: 06/04/2008.
- WANNMACHER, L. Anticoncepcionais orais: o que há de novo. *Uso Racional de medicamentos. Temas selecionados*. v. 1 n. 1 Brasília, 2003. Disponível em: <[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso\\_racional\\_medicamentos.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos.pdf)> Acesso em: 15/04/2008.
- WIEGRATZ, I; KUHL, H. Managing cutaneous manifestations of hyperandrogenic disorders: the role of oral contraceptives. *Treat. Endocrinol.* v. 1 n. 6 p. 372-386 New Zeland, 2002. Disponível em: <<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>>> Acesso em: 11/04/2008.
- YARAK, S; BAGATIN, E. HASSUM, K. M; PARADA, M. O. A. B; FILHO, S. T. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. *An. Brás. Dermatol.* 2005; v. 80, n. 4, p. 395-410. São Paulo, 2005. Disponível em: << [http://www.anaisdermatologia.org.br/artigo.php?artigo\\_id=57](http://www.anaisdermatologia.org.br/artigo.php?artigo_id=57)>> Acesso em: 24/04/2008.