

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Efeitos do uso crônico de Anticoncepcional Oral  
Combinado no Sistema Nervoso Central**

**Isabella Gerim Fonseca**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-  
Bioquímica da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Carolina Demarchi Munhoz

São Paulo

2020

## SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS .....	2
RESUMO .....	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVOS.....	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
4.1. Avaliação da relação entre uso de Anticoncepcional Oral Combinado e aparecimento de eventos adversos no Sistema Nervoso Central.....	16
4.2. Influência da faixa etária no aparecimento de eventos adversos de humor em mulheres em uso de AOC.....	19
4.3. Influência de quadros preexistentes no aparecimento de eventos adversos de humor em mulheres em uso de AOC.....	20
4.4. Influência da fase do ciclo menstrual no aparecimento de eventos adversos de humor em mulheres em uso de AOC.....	23
4.5. Influência do tipo de progestina no aparecimento de eventos adversos de humor em mulheres em uso de AOC.....	24
4.6. Possíveis mecanismos.....	26
5. CONCLUSÃO.....	29
6. BIBLIOGRAFIA.....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS

EA	Evento Adverso
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde
AOC	Anticoncepcional Oral Combinado
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
LH	Hormônio Luteinizante
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
MAO	Monoaminoxidase
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
DSM	Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais
CID	Classificação Internacional de Doenças
MADRS-S	<i>Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i>
PGWBI	<i>Psychological General Well-Being Index</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
SIPI	<i>Short Imaginal Process Inventory</i>
DRSP	<i>Daily Record of Severity of Problems</i>
CD	<i>Cyclicity Diagnoses</i>
PANAS	<i>Positive Affect and Negative Affect Schedule</i>
GABA	Ácido Gama-aminobutírico

## RESUMO

FONSECA, I.G. **Efeitos do uso crônico de Anticoncepcional Oral Combinado no Sistema Nervoso Central**. 2020. 35p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

**Palavras-chave:** Anticoncepcional Oral Combinado; Eventos Adversos; Depressão; Alteração de Humor.

**INTRODUÇÃO:** Eventos adversos (EA's) são alguns acontecimentos indesejados decorrentes do cuidado prestado aos pacientes na administração de fármacos, não atribuídos à evolução natural da doença de base e que podem resultar em danos à saúde. Durante o uso de um medicamento, os pacientes estão sujeitos a vivenciar algum EA, sendo alguns mais comuns e conhecidos que outros. O Anticoncepcional Oral Combinado (AOC) é um método contraceptivo amplamente utilizado que contém dois hormônios sintéticos, como a progestina e o etinilestradiol, semelhantes aos produzidos pela mulher (progesterona e estrógeno, respectivamente). O mesmo atua por meio da inibição da ovulação, além de provocar alterações nas características físico-químicas do endométrio e do muco cervical. A prevalência da contracepção no Brasil tem aumentado de forma acelerada nos últimos trinta anos, e observa-se que a descontinuação do uso acontece em muitos casos. A principal causa desta interrupção no tratamento é atribuída à falta de aderência, que pode ser reflexo de eventos adversos. Portanto, assim como outros medicamentos, o AOC também pode estar associado a algum evento secundário indesejado ao tratamento e, dentre eles, observou-se o aparecimento de alguns sintomas envolvendo o Sistema Nervoso Central (SNC), como por exemplo transtornos de humor, tais como a depressão.

**OBJETIVO:** Analisar os efeitos secundários e indesejados no SNC relatados após o uso contínuo de Anticoncepcionais Oraís Combinados. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica do tipo narrativa de artigos encontrados em bases de dados nos últimos 10 anos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram selecionados 12 artigos que associavam ou não o uso de Anticoncepcional Oral Combinado a eventos adversos do SNC. Foi mostrado que alguns fatores podem contribuir para o aparecimento desses eventos indesejados, tais como: 1. a faixa etária: por exemplo, em adolescentes há um risco maior devido a esse período coincidir com a idade de aparecimento de transtornos depressivos e de ansiedade, então essas são mais sensíveis aos efeitos hormonais; 2. a fase do ciclo menstrual: os riscos aumentam na fase intermenstrual, enquanto há melhora dos sintomas relacionados à saúde mental nas outras fases; 3. o tipo de progestina: dependendo da geração do contraceptivo, a progestina utilizada varia e as gerações mais recentes possuem efeitos protetivos, enquanto as mais antigas estão associadas a um risco maior; e por fim, 4. algumas condições pré-existentes: como já possuir um diagnóstico de depressão ou possuir histórico de evento adverso, o que pode agravar o quadro. Existem alguns mecanismos possíveis para explicar essa relação, mas ainda assim o que realmente acontece não está totalmente elucidado. **CONCLUSÃO:** Não é possível afirmar diretamente se há ou não relação entre o uso do Anticoncepcional Oral Combinado e eventos associados ao SNC. Por conta das limitações dos estudos publicados, mais estudos são necessários para confirmar essa relação, e enquanto isso não acontece, é necessário que haja um aconselhamento adequado para proporcionar à paciente um tratamento apropriado.

## 1. INTRODUÇÃO

Eventos adversos (EAs) são possíveis complicações indesejadas decorrentes do cuidado prestado aos pacientes, não atribuídos à evolução natural da doença de base (GALLOTTI, 2004). A RDC nº 36 de 25 de julho de 2013, que fala a respeito da segurança do paciente, define evento adverso como um incidente que resulta em danos à saúde. Estima-se que um em cada dez pacientes no mundo é vítima de eventos evitáveis durante o período que necessita receber assistência e/ou tratamento de sua enfermidade (ORTEGA et al., 2017), por isso a discussão da qualidade do cuidado à saúde volta-se cada vez mais para a questão desses eventos (MENDES et al., 2005).

Os métodos contraceptivos são aqueles utilizados para evitar a gravidez não desejada (CARRENO et al., 2006). A prevalência de uso no Brasil tem aumentado de forma acelerada nos últimos trinta anos. Em 1986, 66,2% das mulheres em idade fértil em coabitação com um parceiro usavam algum contraceptivo, passando para 76,7% em 1996 e 80,6% em 2006 (OLSEN et al., 2018).

Em 1996, um projeto de lei que regulamenta o planejamento familiar foi aprovado pelo Congresso Nacional e sancionado pelo Presidência da República, de forma que as instâncias do Sistema Único de Saúde (SUS) passaram a ser obrigadas a garantir à mulher, ao homem ou ao casal assistência tanto para concepção quanto para contracepção. Com essa medida, o acesso aos meios de anticoncepção foi democratizado nos serviços públicos e também na rede privada, sob controle do SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A assistência em anticoncepção se baseia na oferta de todas as alternativas de métodos anticoncepcionais aprovados pelo Ministério da Saúde, além do acesso ao conhecimento de suas indicações, contraindicações e implicações de uso, assegurando que a usuária tenha os elementos necessários para a opção livre e consciente da escolha do método (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Os métodos contraceptivos podem ser divididos em algumas categorias principais, sendo elas: métodos hormonais, métodos de barreira e métodos definitivos (esterilização). Dentre os métodos hormonais, pode-se encontrar opções orais ou não

orais, como adesivos, anéis vaginais, implantes, injetáveis ou dispositivos intrauterinos, podendo variar entre combinado (mais de um tipo de hormônio), ou somente a base de derivados da progesterona (AITKEN et al., 2008).

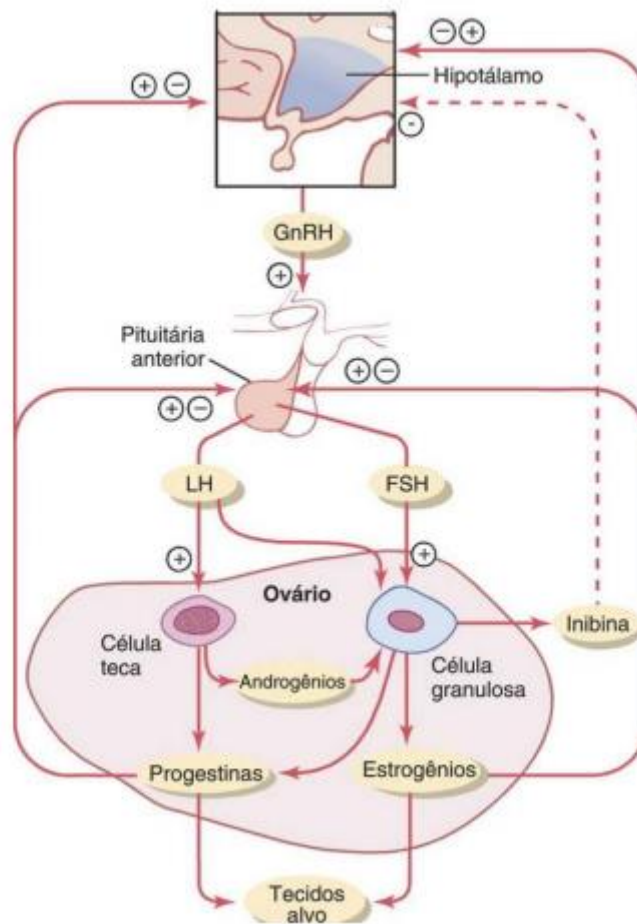
Os Anticoncepcionais Oraís Combinados (AOC) são medicamentos que contêm dois hormônios sintéticos, como a progestina e o etinilestradiol, sendo o primeiro uma versão da progesterona e o segundo uma versão do estrogênio, produzidos naturalmente pelo ovário da mulher. Eles podem variar entre monofásicos, bifásicos ou trifásicos dependendo da quantidade de hormônio em cada comprimido: a pílula monofásica possui uma concentração fixa de esteroides, a bifásica contém a mesma composição, mas duas concentrações hormonais diferentes distribuídas ao longo do ciclo, e a trifásica possui três concentrações hormonais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Elas também são distribuídas em diferentes gerações (primeira à quarta) baseadas na quantidade de hormônio e no tipo de progestina, e a cada geração a quantidade de hormônio diminui (FERREIRA et al., 2019). Alguns exemplos estão apresentados no Quadro 1. O primeiro AOC foi lançado em 1960 (DE LEO et al., 2016).

**Quadro 1:** Exemplos de AOC's e suas características.

<b>Nome comercial</b>	<b>Concentração</b>	<b>Tipo de pílula</b>	<b>Geração</b>
Ciclo 21®	Comprimidos com 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol	Monofásica	Segunda geração
Triquilar®	Comprimidos com 0,05 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol; com 0,075 mg de levonorgestrel e 0,04 mg de etinilestradiol; ou com 0,125 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol	Trifásica	Segunda geração
Gracial®	Comprimidos com 0,025 mg de desogestrel e 0,04 mg de etinilestradiol; ou com 0,125 mg desogestrel e 0,03 mg de etinilestradiol	Bifásica	Terceira Geração
Microdiol®	Comprimidos com 0,15 mg de desogestrel e 0,03 mg de etinilestradiol	Monofásica	Terceira geração
Tâmisa 15®	Comprimidos com 0,06 mg de gestodeno e 0,015 mg de	Monofásica	Terceira geração

	etinilestradiol		
Stezza®	Comprimidos com 2,5 mg de acetato de nomegestrol e 1,5 mg de estradiol	Monofásica	Quarta geração
Yasmin®	Comprimidos com 3 mg drospirenona e 0,03 mg etinilestradiol	Monofásica	Quarta geração

Para falar do mecanismo de ação da “pílula combinada”, como pode ser chamado o AOC, é preciso entender primeiro o funcionamento do ciclo menstrual, que é um período de função cíclica que dura de 30 a 40 anos e leva a episódios regulares de sangramento. Neste período, a adeno-hipófise, a partir do estímulo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) liberado pelo hipotálamo, produz o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH). O FSH, no início do ciclo, é responsável por estimular o crescimento do folículo (estrutura que contém um óvulo dentro) e, com a influência do LH, as células desse folículo começam a sintetizar e liberar estrogênios em taxa crescente, que posteriormente atuam na inibição da liberação do próprio FSH para evitar que novos folículos sejam estimulados. Logo antes da metade do ciclo, o estrogênio atinge o seu pico e as células foliculares começam a produzir também progesterona. Nesse momento, por conta dessas alterações, há uma breve liberação de LH e FSH novamente, que causa a ruptura do folículo e a ovulação. Assim, o folículo já sem o óvulo sofre algumas alterações, formando o corpo lúteo. As células dessa estrutura produzem estrógeno e progesterona durante o restante do ciclo para auxiliar no desenvolvimento do endométrio, ou até depois caso haja uma gravidez. Se não houver a gravidez, o corpo lúteo se desintegra, a produção desses hormônios ovarianos cessa, e então acontece a menstruação (KATZUNG et al., 2017). A Figura 1 mostra a relação dos hormônios envolvidos no ciclo menstrual.



**Figura 1:** Eixo hipotálamo-hipófise ovariano - os hormônios envolvidos na regulação do ciclo menstrual. Os efeitos estimulatórios estão indicados por (+), e os efeitos de inibição (*feedback* negativo) estão indicados por (-). O GnRH estimula o LH e FSH, que posteriormente estimulam a produção de progesterinas e estrogênios pelas células teca e granulosa respectivamente. Esses hormônios ovarianos exercem tanto efeito estimulatório quanto inibitório na hipófise e no hipotálamo, ao depender da fase do ciclo menstrual. Adaptado de Hall et al. (2011).

Além de atuar no ciclo menstrual, há dados que mostram que o estrogênio endógeno modula a expressão gênica em sistemas de monoaminas neurais, como o dopaminérgico, o serotoninérgico e o noradrenérgico (BALZER et al., 2015). Essa modulação pode ser feita pela ativação ou inibição de algumas enzimas que atuam na síntese ou metabolismo de neurotransmissores, como a monoaminoxidase (MAO), que atua no metabolismo de catecolaminas (SILVA et al., 2006). Embora o mecanismo dessa relação entre hormônios gonadais e monoaminas ainda precise de mais



estudos, ela pode ter um papel na regulação das mudanças de humor (JOVANOVIC et al., 2015).

Portanto, o AOC é responsável pela supressão da ovulação pela inibição, por *feedback* negativo, da liberação do GnRH, do LH e do FSH. Este efeito é mediado tanto pela progesterona quanto pelo estrogênio, porém a supressão do FSH pelo estrogênio, que previne a foliculogênese, é o mecanismo mais importante. Além disso, o componente estrogênio estabiliza o endométrio para manter um padrão regular de sangramento por abstinência (controle do ciclo) (ALLEN, 2019).

A progesterona, por sua vez, possui alguns outros mecanismos que contribuem para o efeito contraceptivo, como por exemplo, efeitos no endométrio, tornando-o menos adequado para implantação do óvulo; espessamento do muco cervical, que se torna menos permeável à penetração do esperma; e comprometimento da motilidade tubária normal e peristaltismo (ALLEN, 2019).

A eficácia dos AOC's depende do uso correto, o que compete à própria mulher controlar, fazendo o uso no horário regular, iniciando as cartelas em dias apropriados e fazendo o uso todos os dias, de acordo com o recomendado em bula e pelo médico ginecologista (AMÉRICO et al., 2013). Apesar de ser bastante eficaz, este medicamento também pode estar associado a falhas, na ordem de 0,1% no primeiro ano de uso, atingindo valores de 6 a 8% no seu uso habitual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Os contraceptivos hormonais, em geral, estão relacionados com altas taxas de descontinuação. A principal causa desta interrupção no tratamento é atribuída à falta de aderência, que pode ser por conta do aparecimento de efeitos secundários indesejados, principalmente por efeitos hormonais ou por conta do esquecimento de tomar uma ou mais pílulas (podendo levar a uma gravidez não planejada) (BAHAMONDES et al., 2011). Outra razão citada para descontinuação seria o medo dos eventos adversos e a preocupação com a saúde (O'FALLON et al., 2018).

Em alguns países, a maioria das gestações não planejadas ocorre como resultado de algum tipo de descontinuação do método contraceptivo. Dessa forma, entender a descontinuação da contracepção é importante, visto que isso leva a consequências na vida da mulher (CHOFKIAN et al., 2019).

Estima-se que 32% de novas usuárias de AOC descontinuem o uso no primeiro ano, e a partir de uma análise com companhias de seguros de saúde nos Estados Unidos, observou-se que mais de 35% de novas usuárias de AOC não retornaram para buscar a nova prescrição em um prazo de três meses de uso. No Brasil, o contexto é parecido. Cerca de 45% das usuárias de AOC descontinuaram o uso nos primeiros 12 meses, sendo 12% por eventos adversos (BAHAMONDES et al., 2011). Outro estudo conduzido sobre o uso de contraceptivos hormonais em nove países mostrou que mulheres brasileiras frequentemente substituíram o uso de anticoncepcional oral por outro método por conta de eventos adversos (CHOFAKIAN et al., 2019).

Nesse contexto, o Ministério da Saúde do Brasil, tomando como base o documento “*Selected practice recommendations for contraceptive use*”, da Organização Mundial da Saúde (OMS), oferece informações técnicas sobre o uso correto dos AOC's, orientando as pacientes para que as mesmas estejam cientes da eficácia do método, do uso correto e dos eventos secundários comuns, bem como dos benefícios e riscos do uso (AMÉRICO et al., 2013).

Dentre os Eventos Adversos relatados durante o uso dos Anticoncepcionais Orais Combinados estão presentes a alteração de humor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002) e a depressão (SKOVLUND et al., 2016), ambos relacionados a alterações do Sistema Nervoso Central (SNC).

Os transtornos de humor são os transtornos psiquiátricos mais prevalentes (VIEIRA et al., 2007). Dentre esses transtornos, estão incluídos a depressão e os transtornos bipolares. A depressão está entre as principais causas de incapacitação no mundo todo, sua prevalência em mulheres é o dobro da em homens, e sua incidência está aumentando. Esse quadro caracteriza-se por sentimentos de desvalia e culpa, diminuição da concentração, alterações no sono e no apetite e possível ideação suicida. Já a prevalência do transtorno bipolar é de aproximadamente 1,5% da população geral, com distribuição aproximadamente igual entre homens e mulheres, e o quadro caracteriza-se por períodos alternados de depressão e mania (PORTH et al., 2010).

Como diretrizes diagnósticas utilizadas pelo SUS tem-se o Manual de Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) e a Classificação Internacional de Doenças (CID), que orientam a classificação dos transtornos mentais com base em alguns critérios, como sinais e sintomas. O diagnóstico baseado somente na descrição desses sintomas pode deixar de lado o método clínico e levar a erros, prejudicando a organização dos tratamentos da rede de saúde (PONTES et al., 2017).

Em análises anteriores a 1980, altas taxas de eventos psicológicos foram relatadas por mulheres que faziam uso de contraceptivo hormonal, com um aumento de sintomas depressivos de 20% para 50%. Entretanto, nesta época a dosagem hormonal dos contraceptivos era significativamente maior. Desde então, novas formulações com menor dosagem foram introduzidas. Ainda assim, esses sintomas continuam sendo associados a esse método contraceptivo. (SCHAFFIR et al., 2016).

Apesar de serem comumente mencionados como eventos adversos dos AOC's, esses efeitos no SNC ainda devem ser estudados. Poucos estudos quantificaram o efeito dos hormônios de baixa dosagem no risco de depressão (SKOVLUND et al., 2016), e métodos de pesquisa inconsistentes associados à falta de avaliações uniformes dificultam a tirada de conclusões sobre os riscos da alteração de humor nas usuárias de AOC's (SCHAFFIR et al., 2016).

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo geral deste trabalho de conclusão de curso é propor uma discussão por meio de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa sobre a relação do uso do Anticoncepcional Oral Combinado por mulheres com o aparecimento de sintomas secundários (Eventos Adversos) que envolvam a modulação do SNC, como alterações de humor e/ou depressão e bipolaridade.

O objetivo específico é avaliar a incidência desses eventos, debater o impacto deles no tratamento contraceptivo e na adesão da paciente e avaliar os possíveis mecanismos envolvidos.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão bibliográfica do tipo narrativa foi feita a partir de artigos científicos publicados sobre o tema proposto. Para início, as palavras-chaves “*women*”, “*combined oral contraceptive*”, “*depression*”, “*bipolar disorder*” e “*mood disorder*” foram utilizadas como base na ferramenta Mesh da *US National Library of Medicine – National Institutes of Health* (PubMed) para achar sinônimos desses termos de interesse. A partir desses termos, algumas combinações de palavras foram testadas nas bases de dados (PubMed, Embase e *Web of Science e Scientific Electronic Library OnLine* - SciELO) para avaliar quais levam a artigos pertinentes e que estejam dentro do tema. As bases de dados escolhidas estão disponíveis para uso da comunidade da Universidade de São Paulo (USP).

A princípio, os critérios para inclusão dos artigos foram:

- Artigos com língua original inglesa ou portuguesa;
- Artigos com data de publicação nos últimos 10 anos (a partir de 2011).

No PubMed, a busca mais efetiva foi com as palavras-chaves “*women*” e “*combined oral contraceptive*” (e seus respectivos sinônimos) combinadas com os termos referentes a cada patologia de interesse separadamente. Portanto, foram 3 buscas diferentes: a primeira com “*depression*”, na qual foram encontrados 52 artigos, a segunda com “*bipolar disorder*”, na qual foram encontrados 6 artigos, e a terceira com “*mood disorder*”, que resultou em 35 artigos, totalizando 93 artigos dentro dos critérios iniciais.

No Embase, a busca mais promissora foi com as palavras-chaves “*female*”, “*oral contraceptive*”, “*estrogen*”, “*progesterone*”, “*depression*”, “*mood disorder*” e “*bipolar disorder*”, junto com os respectivos sinônimos. Portanto, foi feita uma busca única que resultou em 103 artigos dentro dos critérios iniciais.

No SciELO, diferentes buscas foram feitas, mas nenhum artigo foi encontrado.

Após as buscas, o título de cada um dos 196 artigos foi lido e aqueles que se enquadravam no tema deste trabalho foram selecionados. O resumo destes, então,

foi lido para assegurar que o conteúdo estava de acordo com o tema de interesse, e também para garantir que pelo menos um dos métodos contraceptivos citados no artigo fosse o AOC. Excluindo-se os resultados repetidos, foram selecionados 12 artigos.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Quadro 2 encontram-se resumidamente os artigos que foram selecionados para a elaboração da revisão bibliográfica.

**Quadro 2:** Quadro informativo dos artigos selecionados para discussão.

Título do artigo	Autores	Ano de publicação	Língua original
The use of hormonal contraceptive agents and mood disorders in women	SVENDAL, G.; BERK, M.; PASCO, J.A.; JACKA, F.N.; LUND, A.; WILLIAMS, L.J.	2012	Inglesa
Adverse mood symptoms with oral contraceptives	POROMAA, I.S.; SEGEBLADH, B.	2012	Inglesa
Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill--a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive	GINGNELL, M.; ENGMAN, J.; FRICK, A.; MOBY, L.; WIKSTROM, J.; FREDRIKSON, M.; POROMAA, I.S.	2013	Inglesa
A Comparison of Second and Third Generations Combined Oral Contraceptive Pills' Effect on Mood	SHAHNAZI, M.; KHALILI, A.F.; KOCHAKSARAEI, F.R.; JAFARABADI, M.A.; BANOI, K.G.; NAHAEE, J.; PAYAN, S.B.	2014	Inglesa
Association of Hormonal Contraception With Depression	SKOVLUND, C.W.; MORCH, L.S.; KESSING, L.V.;	2016	Inglesa

	LIDEGAARD, O.		
Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review	SCHAFFIR, J.; WORLY, B.L.; GUR, T.L.	2016	Inglesa
Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review	PAGANO, H.P.; ZAPATA, L.B.; BERRY-BIBEE, E.N.; NANDA, K.; CURTIS, K.M.	2016	Inglesa
A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial	ZETHRAEUS, N.; DREBER, A.; RANEHILLI, E.; BLOMBERG, L.; LABRIE, F.; SCHOULTZ, B.V.; JOHANNESSON, M.; HIRSCHBERG, A.L.	2017	Inglesa
Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle- A double-blind, placebo-controlled randomized trial	LUNDIN, C.; DANIELSSON, K.G.; BIXO, M.; MOBY, L.; BENGTS DOTTER, H.; JAWAD, I.; MARIONS, L.; BRYNHILDSEN, J.; MALMBORG, A.; LINDH, I.; POROMAA, I.S.	2017	Inglesa
Ongoing or previous mental disorders predispose to adverse mood reporting during combined oral contraceptive use	BENGTS DOTTER, H.; LUNDIN, C.; DANIELSSON, K.G.; BIXO, M.; BAUMGART, J.; MARIONS, L.; BRYNHILDSEN, J.; MALMBORG, A.; LINDH, I.; POROMAA, I.S.	2018	Inglesa



Increased frequency of mind wandering in healthy women using oral contraceptives	RAYMOND, C.; MARIN, M.F.; JUSTER, R.P.; LECLAIRE, S.; BOURDON, O.; FALARDEAU, S.C.; LUPIEN, S.J.	2019	Inglesa
Use of an estradiol-based combined oral contraceptives has no influence on attentional bias or depressive symptoms in healthy women	SCHEURINGER, A.; LUNDIN, C.; DERNTL, B.; PLETZER, B.; POROMAA, I.S.	2020	Inglesa

#### **4.1. Avaliação da relação entre uso de Anticoncepcional Oral Combinado e aparecimento de eventos adversos no Sistema Nervoso Central**

Um sub-estudo duplo-cego e randomizado realizado por Scheuringer et al. (2020), na Suécia, foi desenhado para verificar a relação entre o AOC e sintomas vinculados a humor em mulheres saudáveis. O estudo contou com 68 participantes, sendo 36 pacientes randomizadas para o grupo dos AOC (1,5 mg de estradiol e 2,5 mg de acetato de nomegestrol), e 32 para o grupo do placebo. A duração foi de três ciclos de tratamento de 28 dias (administrando o comprimido em 24 dias, seguidos por 4 dias de pausa). Para avaliar a relação, foram utilizados os seguintes métodos: uma versão sueca do *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS-S), que é um questionário respondido para verificar o humor depressivo; e o “teste de Stroop”, que consiste na apresentação de palavras coloridas de diferentes categorias (neutras e emocionais) para o paciente, e o mesmo deve falar o nome da cor, ignorando o significado da palavra. O tempo dessa resposta para cada categoria é medido e comparado (realizado no final do estudo). Como conclusão, o estudo observou que não há evidência de que o AOC está associado com um processamento cognitivo-emocional prejudicado, visto que o resultado do “teste de Stroop” não diferiu no tempo de resposta das categorias das palavras apresentadas e nem nos grupos de tratamento. O teste MADRS-S apresentou um resultado maior nos dois grupos ao final do estudo, indicando um aumento do humor depressivo, porém isso foi atribuído aos

fatores pré-existent, comprovando que não houve evidência de interferência emocional pelo uso do AOC (SCHEURINGER et al., 2020).

Outro estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado foi realizado para avaliar a relação do AOC com o bem-estar e sintomas depressivos. Todas as 332 pacientes participantes foram divididas em dois grupos: 164 para o grupo utilizando o medicamento contendo 150 µg de levonorgestrel e 30 µg de etinilestradiol, e 168 para o grupo placebo, ambos compostos por 3 ciclos de 28 dias (21 dias com administração dos comprimidos e 7 dias de pausa). O desfecho principal de medição do bem-estar foi feito por meio do *score Psychological General Well-Being Index (PGWBI)*, que consiste em seis categorias avaliadas separadamente: ansiedade, humor depressivo, bem-estar positivo, autocontrole, saúde geral e vitalidade. Já a medição da depressão foi feita por meio do *Beck Depression Inventory (BDI)*, que consiste em 21 itens que correspondem a atitudes depressivas. Ao final, notou-se que houve uma diferença significativa na pontuação geral do questionário PGWBI entre os grupos, sugerindo um impacto no bem-estar geral daquelas pacientes que receberam o medicamento estudado, principalmente nas categorias de bem-estar positivo, autocontrole e vitalidade. Entretanto, nas outras categorias (ansiedade, depressão e saúde geral) não foi possível observar diferença significativa entre os grupos. Para o questionário BDI, os resultados não foram estatisticamente relevantes. Dessa forma, por esses estudos, a depressão vinculada ao uso de Anticoncepcional Oral não foi confirmada. Apesar disso, é importante mencionar que durante o estudo, um dos eventos adversos mais relatados foi a ansiedade e mudanças de humor (12 relatos dentro do grupo recebendo AOC) (ZETHRAEUS et al., 2017).

Um estudo transversal foi realizado na Austrália para verificar a associação entre uso de contraceptivos (Anticoncepcional Oral Combinado ou pílula contendo somente um derivado de progesterona) e transtornos de humor. Foram analisadas 498 mulheres de 20 a 50 anos, sendo que 152 estavam em uso de AOC (24 tipos diferentes), e 33 estavam em uso de contraceptivo com somente um derivado de progesterona. Do total, 40 mulheres (8%) foram diagnosticadas com algum transtorno de humor atual: 8 (20%) com transtorno bipolar, 20 (50%) com depressão maior, 4 (10%) com depressão menor, 7 (17,5%) com distímia e 1 (2,5%) com depressão maior e distímia. Dentre essas 40 mulheres, 6 estavam em uso de pílula só com derivado de

progesterona, e 5 estavam em uso da pílula combinada. Assim, concluiu-se que mulheres em uso de AOC possuem um “efeito protetor” contra transtornos de humor comparando com não usuárias. As mulheres em uso da pílula somente com derivado de progesterona, por outro lado, tiveram um risco maior de desenvolverem transtorno de humor. Apesar disso, a porcentagem baixa de pessoas com esses transtornos e o fato de menos da metade das mulheres com transtornos atuais estarem em uso de algum contraceptivo hormonal limitaram a investigação (SVENDAL et al., 2012).

O estudo realizado por Raymond et al. em Montreal (2019) avaliou a relação do uso de AOC com a presença de um quadro chamado “*mind wandering*”, que foi traduzido como “mente vagando”. O *mind wandering* consiste em um processo cognitivo no qual a pessoa possui pensamentos espontâneos não relacionados com a tarefa que está sendo realizada, e foca em pensamentos ou imagens irrelevantes. Esse quadro apresenta similaridades importantes com o processo cognitivo associado a pensamentos depressivos, e estudos recentes mostram que pode ser um precursor da vulnerabilidade a transtornos de humor (RAYMOND et al., 2019).

Para ver a relação, o estudo comparou 28 mulheres em uso da pílula combinada (com pelo menos um ano de uso) com 14 mulheres em seu ciclo menstrual natural e com 29 homens. A medição dos resultados foi feita por meio de uma versão reduzida do questionário “*Imaginal Process Inventory*” (SIPI) que compara a frequência e a natureza do *mind wandering* a partir de três subescalas. Os sintomas depressivos foram avaliados pelo valor total do questionário BDI. Como conclusão, foi possível notar que a maior frequência de *mind wandering* foi observada em mulheres em uso do AOC, enquanto as mulheres com seu ciclo natural não diferiram dos homens. Entretanto, não foram observadas diferenças nos sintomas depressivos no questionário BDI, podendo ser por nenhuma paciente ter histórico de depressão ou de uso de antidepressivos, de forma que o teste pode não ter sido sensível o suficiente (RAYMOND et al., 2019).

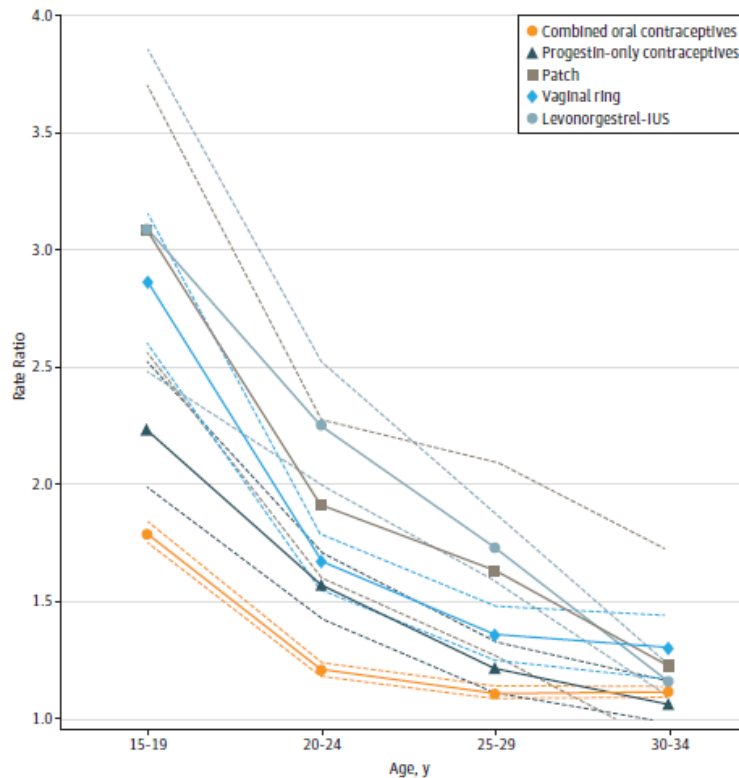
Uma revisão realizada a partir dos estudos publicados nos últimos 30 anos avaliou o efeito do contraceptivo hormonal combinado (diferentes tipos, incluindo o oral) no humor, analisando a probabilidade dos eventos adversos ocorrerem e quais características predispõem a eles. Todos os estudos com algum tipo de contraceptivo contendo derivado de progesterona e de estrógeno, e que mediram humor, afeto ou

diagnóstico de depressão foram incluídos. Uma das hipóteses levantadas é que regimes posológicos com uma distribuição mais homogênea de hormônios (pílulas monofásicas e utilizadas sem interrupção) podem levar a menos eventos adversos. Assim, conclui-se que os contraceptivos podem continuar sendo prescritos, pois a probabilidade de aparecerem mudanças de humor é baixa (SCHAFFIR et al., 2016).

Entretanto, ressalta-se que mulheres que tiveram eventos de humor ao usar um contraceptivo hormonal podem ter algum tipo de susceptibilidade a partir de diferenças fisiológicas ou psicológicas que ainda não foram elucidadas (SCHAFFIR et al., 2016).

#### **4.2. Influência da faixa etária no aparecimento de eventos adversos de humor em mulheres em uso de AOC**

Um estudo de coorte envolvendo mais de 1 milhão de mulheres (de 15 a 34 anos) da Dinamarca avaliou a influência de diferentes tipos de contraceptivos hormonais, incluindo vários Anticoncepcionais Orais Combinados, no primeiro diagnóstico de depressão ou no primeiro uso de antidepressivo. Foram 14 anos de estudo e acompanhamento, e o grupo de referência para comparação foram mulheres que nunca usaram contraceptivo hormonal, ou que usaram, mas já interromperam o uso. Como AOC, o estudo avaliou pílulas contendo a combinação de etinilestradiol (em diferentes posologias) com diversos tipos de derivados de progesterona. Foi observado que o uso de todos os tipos de contraceptivo hormonal foi associado com um subsequente uso de antidepressivo e diagnóstico de depressão. Quando separadas por idades, as adolescentes (15 a 19 anos) tiveram riscos ainda maiores que as mulheres em geral - Figura 2 -, mostrando que elas são mais sensíveis aos efeitos hormonais, e isso pode ser devido ao fato de que adolescentes possuem mais fatores de risco para a depressão (SKOVLUND et al., 2016). Isso pode acontecer pois a idade de maior uso de contraceptivos (15-25 anos) coincide com a idade de aparecimento de transtornos depressivos e de ansiedade (POROMAA et al., 2012).



**Figura 2:** Razão da taxa de primeiro uso de antidepressivos pelo tipo de contraceptivo de acordo com a faixa etária. Cada linha do gráfico corresponde a um tipo de contraceptivo. Os círculos laranjas representam os AOC's (*combined oral contraceptives*); os triângulos representam os contraceptivos com um derivado de progesterona (*progestin-only contraceptives*); os quadrados representam os adesivos (*patch*); os losangos representam os anéis vaginais (*vaginal ring*); e os círculos cinzas representam os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel (*levonorgestrel-IUS*). IUS = sistema intrauterino. Adaptado de Skovlund et al. (2016).

#### 4.3. Influência de quadros preexistentes no aparecimento de eventos adversos de humor em mulheres em uso de AOC

Nem todas as alterações de humor estão necessariamente ligadas ao uso do AOC. Elas também podem ser influenciadas por traços de personalidade, histórico psiquiátrico, fatores socioeconômicos e relações interpessoais. Existem subgrupos de mulheres que inclusive podem se beneficiar do uso do AOC, como aquelas com transtorno disfórico pré-menstrual ou que possuem variação de humor normalmente ao longo do ciclo menstrual (POROMAA et al., 2012).

Uma revisão sistemática avaliou a segurança do uso de contraceptivos hormonais em mulheres com depressão ou transtornos bipolares. Foram incluídos estudos que avaliaram diferentes tipos de contraceptivos, incluindo o AOC. No final da busca, 6 estudos foram selecionados, e nenhum relatou que o uso de contraceptivo hormonal influenciou negativamente o quadro previamente apresentado. Assim, a revisão concluiu que, a partir de 1 ensaio clínico e 5 estudos de coorte prospectivos, o uso de AOC ou de algum outro contraceptivo hormonal não está associado a uma piora clínica da depressão ou do transtorno de bipolaridade em comparação com pessoas que não utilizam métodos hormonais (PAGANO et al., 2016).

O sub-estudo duplo-cego e randomizado de Bengtsson et al. (2017) foi realizado para avaliar se mulheres com distúrbios de saúde mental passados ou atuais teriam um risco maior de apresentar eventos adversos de humor induzidos pelo AOC. Foram acompanhadas 178 participantes, sendo 84 no grupo que recebeu o Anticoncepcional Oral Combinado (1,5 mg de estradiol e 2,5 mg de acetato de nomegestrol) e 94 que receberam placebo, ambos por ciclos de 28 dias (24 de tratamento + 4 de pausa). O questionário utilizado para medição do desfecho foi o *Daily Record of Severity of Problems* (DRSP), que consiste em um questionário preenchido pelo paciente para atribuir pontuações a determinados sintomas, neste caso focado em: “depressão”, “ansiedade”, “mudanças de humor”, “irritabilidade” e “falta de interesse em atividades usuais”, além de um total a partir da soma desses 5 itens. A escala DRSP foi medida nas diferentes fases do ciclo menstrual, mas o foco de análise deste trabalho foi a fase intermenstrual. A avaliação do resultado foi dividida em alguns grupos: 1. mulheres sem um histórico de problemas na saúde mental; 2. mulheres com desordens de humor, de ansiedade ou de alimentação (atuais ou no passado); 3. mulheres com desordens de humor, de ansiedade ou de alimentação atualmente (BENGTSSON et al., 2018).

Como resultado, observou-se que mulheres com desordens de humor, de ansiedade ou de alimentação (atuais ou no passado) - grupo 2 - que receberam AOC tiveram um valor total do DRSP maior, e valores maiores também nos sintomas de “ansiedade”, “mudança de humor” e “irritabilidade” em comparação ao placebo. Por outro lado, mulheres sem o histórico de problemas na saúde mental - grupo 1 - não apresentaram diferenças no DRSP total ao comparar placebo e AOC, porém aquelas

no grupo do AOC ainda tiveram um valor maior no sintoma de “ansiedade”. Os eventos adversos também foram maiores no grupo 3, de mulheres com desordens de humor, de ansiedade ou de alimentação atualmente, mas o único sintoma que diferiu entre os tratamentos foi a “irritabilidade”. Portanto, o estudo sugere que mulheres com histórico de problemas de saúde mental como variações de humor e ansiedade têm um maior risco de sentirem uma piora de humor ao usar um Anticoncepcional Oral Combinado (BENGTSDOTTER et al., 2018).

Outro estudo duplo-cego e randomizado realizado por Gingnell et al. (2013) avaliou se o Anticoncepcional Oral Combinado leva ao aparecimento de evento adverso de humor mais pronunciado que o placebo em mulheres com histórico de eventos de humor induzidos por AOC. Além disso, o estudo buscou determinar se o uso da pílula combinada está associado a mudanças da reatividade do cérebro em regiões previamente associadas ao processamento emocional. Para isso, as 34 participantes foram divididas em dois grupos: 17 delas recebendo placebo, e 17 recebendo o AOC (0,15 mg de levonorgestrel e 30 µg de etinilestradiol) por um ciclo de 21 dias. Para verificar os resultados, as participantes preencheram diariamente uma escala de avaliação prospectiva de sintomas físicos e de humor chamada “*Cyclicality Diagnoses*” (CD), que contém diferentes parâmetros. Além disso, as participantes também foram submetidas a uma ressonância magnética funcional para avaliar as alterações cerebrais ao submetê-las a tarefas de processamento de emoções. Ao final, o estudo mostra que, na escala CD, as mulheres do grupo do AOC tiveram, ao final do tratamento, uma maior pontuação de humor depressivo, mudanças de humor e fadiga em comparação ao início do estudo, e também em comparação ao grupo do placebo. Das participantes, oito tiveram uma piora nítida de humor, sendo sete do grupo AOC, e uma do grupo placebo. Comparando o resultado da ressonância magnética, os dois grupos apresentaram resultados semelhantes. Entretanto, em comparação com o início do estudo, as mulheres em uso do AOC tiveram reatividade diminuída no giro frontal inferior, no giro frontal médio e na ínsula esquerda, e as mulheres em uso de placebo apresentaram uma reatividade diminuída na amígdala direita em comparação com o início do estudo (GINGNELL et al., 2013).

Dessa forma, o estudo concluiu que mulheres com histórico de evento adverso por uso de AOC podem ter uma piora do humor depressivo ou das mudanças de

humor quando expostas novamente ao medicamento, e que esses sintomas estão acompanhados por alterações na reatividade do “circuito emocional” do cérebro (GINGNELL et al., 2013).

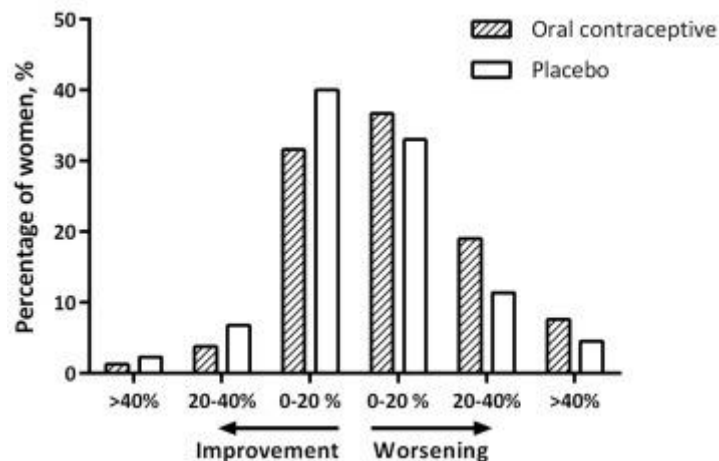
Por fim, o estudo de Lundin et al. (2017) também indica que aquelas mulheres com histórico de evento adverso de humor podem ter uma piora de humor significativamente maior durante o uso de AOC (LUNDIN et al., 2017).

#### **4.4. Influência da fase do ciclo menstrual no aparecimento de eventos adversos de humor em mulheres em uso de AOC**

Os sintomas somáticos e de humor são mais pronunciados nas fases sem comprimidos (de intervalo no final do ciclo do AOC) e estudos que avaliam essas variações nas diferentes fases do tratamento mostram que nas fases pré-menstrual e menstrual são mais reportados efeitos positivos (POROMAA et al., 2012).

Um estudo duplo-cego e randomizado realizado por Lundin et al. (2017) em diversos hospitais da Suécia com mulheres saudáveis de 18 a 35 anos foi desenvolvido com o objetivo de estimar prospectivamente a gravidade e a prevalência de eventos adversos de humor ao utilizar o AOC. As 178 participantes foram divididas em dois grupos, sendo um deles com 84 mulheres usando o anticoncepcional (1,5 mg de estradiol e 2,5 mg de acetato de nomegestrol) e outro com 94 mulheres usando placebo, ambos por três ciclos de 28 dias (24 dias de tratamento + 4 de pausa). O resultado principal do estudo foi medido por meio da DRSP, neste caso focado em “depressão”, “mudanças de humor” e “irritabilidade”. Um dos resultados secundários do estudo foi a aplicação do questionário MADRS-S para avaliar a depressão. Como resultado, tanto uma melhora como uma piora do humor foram relatadas durante o tratamento, porém, mulheres em uso do placebo reportaram “melhora de humor” mais frequentemente, e as em uso do AOC reportaram “piora de humor” mais frequentemente, como mostra a Figura 3 (LUNDIN et al., 2017).





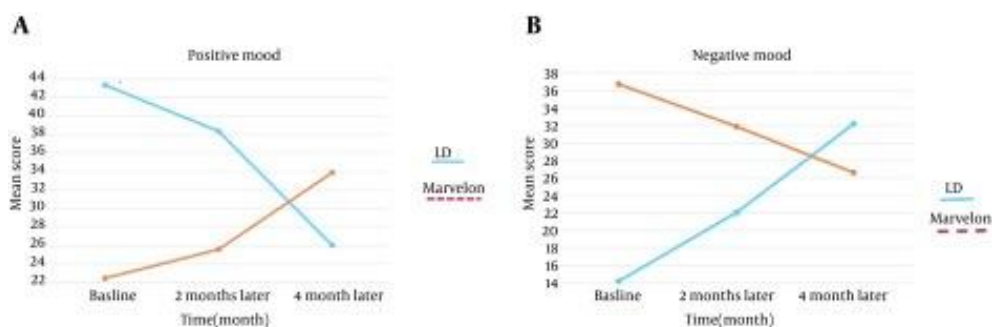
**Figura 3:** Proporção de mulheres com alteração de humor durante o ciclo final de tratamento. A seta para a esquerda mostra a porcentagem de mulheres que tiveram alguma melhora de humor, divididas por tipo de tratamento (placebo ou contraceptivo oral), e a seta para a direita indica a porcentagem de mulheres que tiveram alguma piora do humor, também de acordo com o tipo de tratamento. Adaptado de Lundin et al. (2017).

Além disso, 34 mulheres do grupo do AOC reportaram espontaneamente o aparecimento de eventos adversos de humor, enquanto no grupo placebo foram 21. Nenhuma diferença foi encontrada na escala MADRS-S no início e no fim do tratamento. Portanto, o estudo conclui que o AOC está associado com uma pequena, porém significativa mudança de humor, principalmente na fase intermenstrual (do 5º ao 21º dia do ciclo menstrual, porém com mudança mais acentuada do 6º ao 9º dia). Entretanto, também foram notados efeitos positivos e uma melhora desses sintomas na fase pré-menstrual. Ainda assim, a proporção de pacientes com mudanças negativas de humor não foi muito diferente entre os grupos de tratamento (LUNDIN et al., 2017).

#### **4.5. Influência do tipo de progestina no aparecimento de eventos adversos de humor em mulheres em uso de AOC**

Schaffir et al. (2016) relataram que o tipo de progestina pode influenciar no aparecimento de eventos adversos de humor (SCHAFFIR et al., 2016).

Um estudo clínico randomizado realizado no Irã avaliou os efeitos dos Anticoncepcionais Orais Combinados de segunda e terceira geração no humor. Foram acompanhadas 82 participantes, sendo que 41 foram alocadas no grupo que recebeu contraceptivo de segunda geração, chamado “LD” (0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol) e 41 no grupo que recebeu contraceptivo de terceira geração, chamado “Marvelon” (0,15 mg de desogestrel e 0,03 mg de etinilestradiol). A intervenção durou quatro meses, em ciclos de 21 dias de comprimidos ativos seguidos por 7 dias de pausa. Para avaliar o impacto desses tratamentos no humor, foi utilizado um questionário chamado PANAS, que consiste em 20 itens, 10 para medir humor positivo, e 10 para medir humor negativo. O PANAS foi preenchido no mês anterior ao início do estudo, e no segundo e quarto mês de uso dos medicamentos. Como resultado, o valor médio de humor positivo e negativo obtido a partir do PANAS foi estatisticamente diferente entre os grupos. O grupo em uso da pílula de segunda geração apresentou, em média, uma diminuição progressiva do humor positivo depois do início do estudo, e um aumento progressivo do humor negativo. Já o grupo em uso da pílula de terceira geração apresentou um resultado oposto: aumento progressivo do humor positivo após o início do estudo, e diminuição progressiva do humor negativo, como apresentado na Figura 4, mostrando que há uma diferença de acordo com o tipo de progestina utilizada (SHAHNAZI et al., 2014).



**Figura 4:** Valor médio do humor positivo e negativo nos dois grupos recebendo contraceptivos de segunda ou terceira geração. O gráfico da esquerda apresenta o valor de humor positivo de acordo com as fases do tratamento (antes de iniciar o estudo, depois de 2 meses de uso e depois de 4 meses de uso). O gráfico da direita apresenta o valor de humor negativo também de acordo com a fase do tratamento. A linha azul representa o contraceptivo de segunda geração (LD, composto por 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol), enquanto a linha vermelha representa o contraceptivo de terceira geração (Marvelon, contendo 0,15 mg de desogestrel e 0,03 mg de etinilestradiol). Adaptado de Shahnazi et al. (2014).

#### 4.6. Possíveis mecanismos

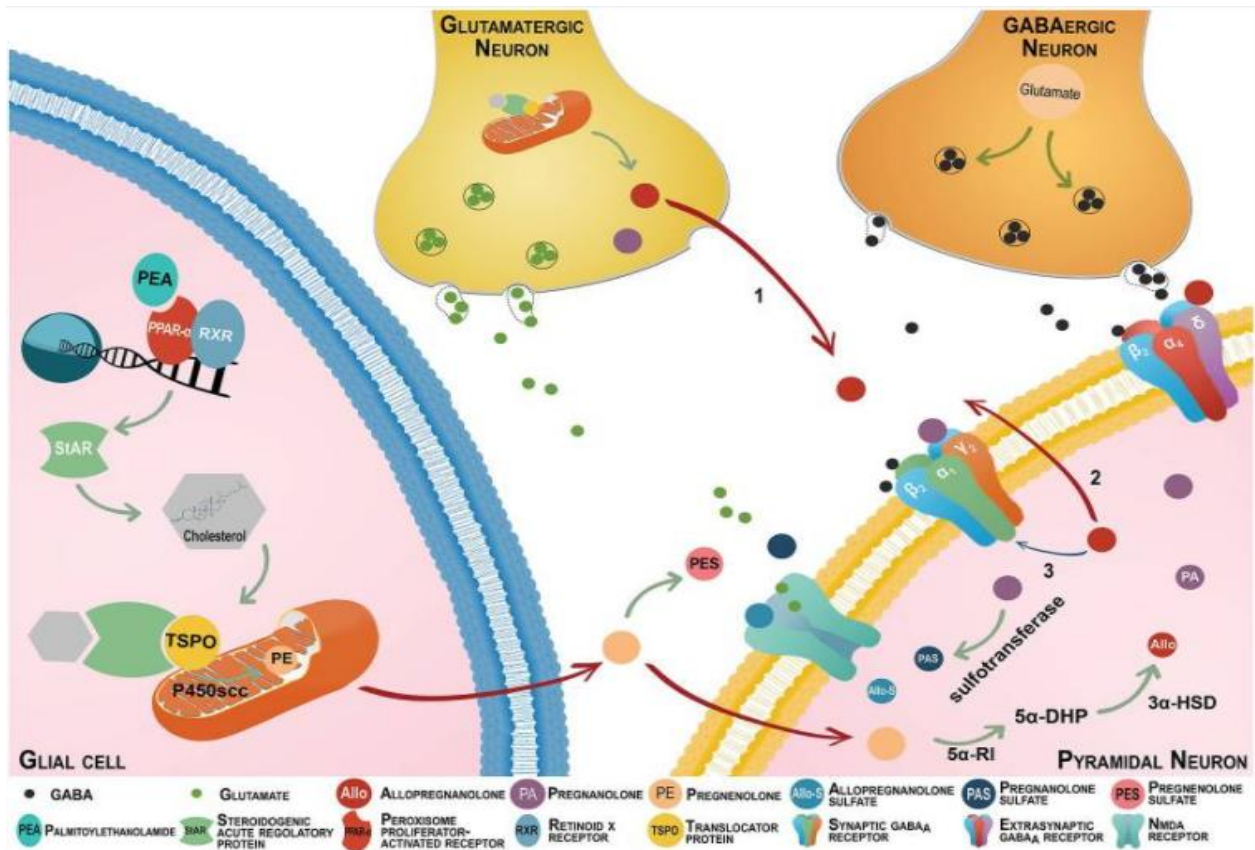
O mecanismo por trás do bem-estar prejudicado durante o uso do AOC não é exatamente conhecido (ZETHRAEUS et al., 2017).

Esteroides sexuais, sejam eles endógenos ou exógenos, são moléculas lipossolúveis, portanto atravessam a barreira hematoencefálica e se ligam a receptores específicos localizados em áreas-chaves do cérebro envolvidas em regulação emocional e cognitiva, como o hipotálamo, o hipocampo, o córtex frontal e a amígdala. Efeitos do estradiol e progesterona endógenos na modulação do humor são relatados em mulheres no seu ciclo natural (RAYMOND et al., 2019).

Estudos transversais com usuárias de AOC indicaram que elas possuem concentrações de cortisol aumentadas, uma responsividade a cortisol diminuída e concentrações menores de neuroesteroides circulantes (LUNDIN et al., 2017). Hormônios sexuais podem ser classificados como neuroesteroides pois eles podem ser sintetizados no Sistema Nervoso Central e no Periférico (ZETHRAEUS et al., 2017). Uma vez que esses hormônios e neurotransmissores compartilham vias comuns e possuem receptores em áreas do cérebro ligadas ao humor (BENGTSDOTTER et al., 2018), eles podem modular o humor diretamente, ao ligarem aos seus receptores nucleares, ou também podem agir por vias indiretas, modulando outros sistemas de neurotransmissores, incluindo serotonina e ácido gama-aminobutírico (GABA). O estrógeno foi associado com um aumento da excitabilidade do cérebro, enquanto a progesterona parece ter um efeito oposto e inibitório, promovendo um efeito sedativo no cérebro (ZETHRAEUS et al., 2017).

Além disso, a progesterona pode ser metabolizada em alopregnanolona (BENGTSDOTTER et al., 2018). A alopregnanolona desempenha um papel neuromodulador central ao facilitar a ação do GABA nos seus receptores. Assim, essas substâncias e seus derivados podem desempenhar um papel na regulação de processos cognitivos e do comportamento emocional. A Figura 5 ilustra a via dos neuroesteroides no SNC (PINNA, 2018). Apesar de moduladores positivos do GABA serem conhecidos por serem ansiolíticos, sedativos e antiepiléticos quando em altas concentrações, eles também podem induzir efeitos ansiogênicos em alguns indivíduos (2-3%) que são mais sensíveis a concentrações mais baixas. Mulheres em uso de

AOC possuem uma menor concentração sérica de alopregnanolona e de corticosterona, mas essa via não foi associada a mudanças negativas de humor (BENGTSDOTTER et al., 2018).



**Figura 5:** Via dos neuroesteroides no SNC. A alopregnanolona (Allo) é sintetizada principalmente no neurônio glutamatérgico. As setas 1, 2 e 3 indicam os locais onde essa substância pode agir: 1. nos receptores GABA<sub>A</sub> localizados em corpos celulares ou dendritos de neurônios piramidais distais; 2. nos receptores GABA<sub>A</sub> dos neurônios piramidais distais por mecanismo autócrino; 3. nas regiões intracelulares dos receptores GABA<sub>A</sub>. Assim, a alopregnanolona exerce um papel de neuromodulação ao influenciar a ação do GABA em seus receptores. Adaptado de Pinna (2018).

Uma outra possibilidade é que o uso da pílula está associado a uma diminuição da testosterona livre, que em alguns estudos foi vinculada a um efeito positivo no bem-estar de mulheres pós-menopausa (ZETHRAEUS et al., 2017). Por outro lado, considerando que a progesterona tem uma grande afinidade pela enzima 5-alfa redutase, responsável por converter testosterona em dihidrotestosterona, a redução do nível de progesterona induzida pelo contraceptivo oral pode levar a mais

testosterona sendo convertida a di-hidrotestosterona, o que pode explicar a vulnerabilidade à depressão (RAYMOND et al., 2019).

Um estudo recente reportou também que o uso de contraceptivo oral está associado com medidas de espessura cortical significativamente mais baixas no córtex orbitofrontal e no córtex cingulado posterior, duas áreas do cérebro envolvidas na resposta a recompensas e na avaliação de estados internos e estímulos recebidos. Considerando estudos anteriores que mostraram que as regiões corticais do cérebro (particularmente o lobo frontal) tendem a se desenvolver até o final do 20º ano e considerando que estudos mostram que o uso de contraceptivo hormonal pode impactar a função do cérebro, é possível que o uso desses contraceptivos em mulheres jovens leva a mudanças no cérebro, como nas funções ou estruturas que envolvem a modulação do humor (RAYMOND et al., 2019).

Uma outra hipótese é que mulheres com algum transtorno de humor estão em maior risco de ter eventos adversos de humor a partir do uso de AOC porque elas são particularmente sensíveis aos efeitos do estrógeno e da progesterona nas vias do cérebro ligadas ao humor, pela modulação serotoninérgica, dopaminérgica ou GABAérgica (BENGTSDOTTER et al., 2018)

Pensando num efeito positivo do AOC, há a possibilidade de estrógenos aumentarem o nível de serotonina, assim como os antidepressivos. Além disso, há receptores de estrógeno localizados no hipotálamo, uma região importante na regulação de humor. Esses fatores podem contribuir para a diminuição do risco de variações de humor em mulheres em uso de contraceptivo (SVENDAL et al., 2012).

## 5. CONCLUSÃO

Considerando o número de mulheres que usa algum tipo de contraceptivo hormonal (incluindo o Anticoncepcional Oral Combinado), o número de pesquisas que avaliam os efeitos do uso desses compostos deveria ser maior, e elas deveriam ser mais consistentes.

Muitos dos estudos publicados, conforme explicitado, apresentam diversas limitações: não há uma definição padrão sobre o que é e como diagnosticar precisamente os quadros avaliados, como depressão e transtornos de humor, o que leva a uma subjetividade; alguns estudos possuem um baixo número de participantes; como o uso de um contraceptivo pode provocar mudanças no ciclo menstrual, as mulheres podem desconfiar se elas estão recebendo placebo ou o medicamento ativo durante um estudo duplo-cego, interferindo nos resultados.

Além disso, visto que esse tópico de eventos adversos durante o uso de contraceptivos é comum, as mulheres podem se sentir inseguras ao utilizar, podem temer ter algum tipo de evento adverso, ou até mesmo podem sentir medo do método falhar e levar a uma gravidez indesejada, o que também pode influenciar nos sintomas que aparecem durante o uso.

Apesar de não ser possível chegar a uma conclusão única se há uma relação entre AOC e eventos no Sistema Nervoso Central, já que alguns estudos comprovam a relação, mas a maioria nega, muitas mulheres não apresentam quadros de depressão ou variação de humor, o que mostra que podem existir alguns fatores que contribuem para o seu aparecimento. Assim, estudos bem desenhados, com maior amostra e maior tempo de acompanhamento, comparando diferentes métodos e tipos de hormônios, e com medições mais padronizadas dos sintomas para diagnóstico das patologias são necessários para entender o que o uso do contraceptivo hormonal pode causar.

Enquanto isso não acontece, é importante que haja sempre uma avaliação médica antes da prescrição do mesmo, que deve incluir uma investigação do histórico médico da paciente, uma avaliação dos níveis hormonais, e o uso do contraceptivo

deve ser constantemente monitorado e acompanhado. Assim, caso algum evento adverso surja, o médico consegue investigar e orientar a paciente. O farmacêutico, em seu papel de auxiliar sobre o uso correto dos medicamentos, pode ajudar na conscientização das mulheres, com o foco em aumentar a adesão (e consequentemente diminuir o número de falhas) e incentivar que a mesma busque sempre o médico caso sinta algum sintoma não desejado, contribuindo para um tratamento mais completo e uma melhor qualidade de vida, e evitando a gravidez indesejada.

## 6. BIBLIOGRAFIA

AITKEN, R.J.; BAKER, M.A.; DONCEL, G.F.; MATZUK, M.M.; MAUCK, C.K.; HARPER, M.J.K. **As the world grows: contraception in the 21st century.** The Journal of Clinical Investigation, 118(4), p. 1330-1343, 2008.

ALLEN, R.H. **Combined estrogen-progestin oral contraceptives: Patient selection, counseling, and use.** UpToDate, 2019.

AMÉRICO, C.A.; NOGUEIRA, P.S.F.; VIEIRA, R.P.R.; BEZERRA, C.G.; MOURA, E.R.F.; LOPES, M.V.O. **Conhecimento de usuárias de anticoncepcional oral combinado de baixa dose sobre o método.** Revista Latino-Am, Enfermagem, 21(4), 2013.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 36, de 25 de Julho de 2013. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036\\_25\\_07\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html) Acesso em: 02 fev 2020.

BAHAMONDES, L.; PINHO, F.; MELO, N.R.; OLIVEIRA, E.; BAHAMONDES, M.V. **Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 33(4), p. 303-309, 2011.

BALZER, B.W.R.; DUKE, S.A.; HAWKE, C.I.; STEINBECK, K.S. **The effects of estradiol on mood and behavior in human female adolescents: a systematic review.** European Journal of Pediatrics, 174, p. 289-298, 2015.

BENGTSDOTTER, H.; LUNDIN, C.; DANIELSSON, K.G.; BIXO, M.; BAUMGART, J.; MARIONS, L.; BRYNHILDSEN, J.; MALMBORG, A.; LINDH, I.; POROMAA, I.S. **Ongoing or previous mental disorders predispose to adverse mood reporting during combined oral contraceptive use.** The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 23(1), p. 45-51, 2018.

CARRENO, I.; DIAS-DA-COSTA, J.S.; OLINTO, M.T.A.; MENEGHEL, S. **Uso de métodos contraceptivos entre mulheres com vida sexual ativa em São Leopoldo,**



**Rio Grande do Sul, Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, vol. 22, n. 5, p. 1101-1109, 2006.

CHOFAKIAN, C.B.N.; MOREAU, C.; BORGES, A.L.V.; SANTOS, O.A. **Contraceptive discontinuation: frequency and associated factors among undergraduate women in Brazil.** Reproductive Health, 16:131, 2019.

DE LEO, V.; MUSACCHIO, M.C.; CAPPELLI, V.; PIOMBONI, P.; MORGANTE, G. **Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health.** Human Reproduction Update, vol. 22, p. 634-646, 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.** Femima, 47(7), p. 426-432, 2019.

GALLOTTI, R.M.D. **Eventos adversos - o que são?** Revista Associação Médica Brasileira, vol. 50, n. 2, 2004.

GINGNELL, M.; ENGMAN, J.; FRICK, A.; MOBY, L.; WIKSTROM, J.; FREDRIKSON, M.; POROMAA, I.S. **Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill--a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive.** Psychoneuroendocrinology, 38(7), p. 1133-1144, 2013.

HALL, J.E.; GUYTON, A.C. **Tratado de fisiologia médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

JOVANOVIC, H.; MARAS, L.K.; RADESTAD, A.F.; HALLDIN, C.; BORG, J.; HIRSCHBERG, A.L.; NORDSTROM, A.L. **Effects of estrogen and testosterone treatment on serotonin transporter binding in the brain of surgically postmenopausal women – a PET study.** NeuroImage, vol. 106, p. 47-54, 2015.

KATZUNG, B.G.; TREVOR, A.J. **Farmacologia básica e clínica.** 13. ed. Porto alegre: AMGH, 2017.

LUNDIN, C.; DANIELSSON, K.G.; BIXO, M.; MOBY, L.; BENGTSDOTTER, H.; JAWAD, I.; MARIONS, L.; BRYNHILDSEN, J.; MALMBORG, A.; LINDH, I.;

POROMAA, I.S. **Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo-controlled randomized trial.** Psychoneuroendocrinology, vol. 76, p. 135-143, 2017.

MENDES, W.; TRAVASSOS, C.; MARTINS, M.; NORONHA, J.C. **Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais.** Revista Brasileira de Epidemiologia, vol. 8, n. 4, p. 393-406, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Assistência em Planejamento Familiar - Manual Técnico.** Brasília, 2002.

O'FALLON, J.B.; SPEIZER, I.S.; CALHOUN, L.M.; CORROON, M. **Women's contraceptive discontinuation and switching behavior in urban Senegal, 2010–2015.** BMC Women's Health, 18:35, 2018.

OLSEN, J.M.; LAGO, T.D.G.; KALCKMANN, S.; ALVES, M.C.G.P.; ESCUDER, M.M.L. **Práticas contraceptivas de mulheres jovens: inquérito domiciliar no Município de São Paulo, Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, 34(2), 2018.

ORTEGA, D.B.; DINNOCENZO, M.; SILVA, L.M.G.; BOHOMOL, E. **Análise de eventos adversos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva.** Revista Acta Paulista de Enfermagem, 30(2), p. 168-173, 2017.

PAGANO, H.P.; ZAPATA, L.B.; BERRY-BIBEE, E.N.; NANDA, K.; CURTIS, K.M. **Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review.** Contraception, 94(6), p. 641-649, 2016.

PINNA, G. **Biomarkers for PTSD at the Interface of the Endocannabinoid and Neurosteroid Axis.** Frontiers in Neuroscience, 12:482, 2018.

PONTES, S.; CALAZANS, R. **Sobre alucinação e realidade: a psicose na CID-10, DSM-IV-TR e DSM-V e o contraponto psicanalítico.** Psicologia USP, vol. 28, n. 1, p. 108-117, 2017.

POROMAA, I.S.; SEGEBLADH, B. **Adverse mood symptoms with oral contraceptives.** Acta Obstet Gynecol Scand., 91(4), p. 420-427, 2012.

PORTH, C.M.; MATFIN, G. **Fisiopatologia.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

RAYMOND, C.; MARIN, M.F.; JUSTER, R.P.; LECLAIRE, S.; BOURDON, O.; FALARDEAU, S.C.; LUPIEN, S.J. **Increased frequency of mind wandering in healthy women using oral contraceptives.** Psychoneuroendocrinology, vol. 101, p. 121-127, 2019.

SCHAFFIR, J.; WORLY, B.L.; GUR, T.L. **Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review.** The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 21:5, p. 347-355, 2016.

SCHEURINGER, A.; LUNDIN, C.; DERNTL, B.; PLETZER, B.; POROMAA, I.S. **Use of an estradiol-based combined oral contraceptives has no influence on attentional bias or depressive symptoms in healthy women.** Psychoneuroendocrinology, 113:104544, 2020.

SHAHNAZI, M.; KHALILI, A.F.; KOCHAKSARAEI, F.R.; JAFARABADI, M.A.; BANOI, K.G.; NAHAEE, J.; PAYAN, S.B. **A Comparison of Second and Third Generations Combined Oral Contraceptive Pills' Effect on Mood.** Iranian Red Crescent Medical Journal, 16(8), 2014.

SILVA, A.C.J.S.R.; SÁ, M.F.S. **Efeitos dos esteróides sexuais sobre o humor e a cognição.** Revista de Psiquiatria Clínica, vol. 33, n. 2, 2006.

SKOVLUND, C.W.; MORCH, L.S.; KESSING, L.V.; LIDEGAARD, O. **Association of Hormonal Contraception With Depression.** JAMA Psychiatry, 73(11), p. 1154-1162, 2016.

SVENDAL, G.; BERK, M.; PASCO, J.A.; JACKA, F.N.; LUND, A.; WILLIAMS, L.J. **The use of hormonal contraceptive agents and mood disorders in women.** J Affect Disord, 140(1), p. 92-96, 2012.

VIEIRA, R.M.; SOARES, J.C. **Transtornos de humor refratários a tratamento.** Revista Brasileira de Psiquiatria, vol. 29, p. 548-554, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Selected practice recommendations for contraceptive use.** 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252267/9789241565400-eng.pdf;jsessionid=511766BBA6A6523B0EA8DE5578CFD8CE?sequence=1>.

Acesso em: 02 fev 2020.

ZETHRAEUS, N.; DREBER, A.; RANEHILLI, E.; BLOMBERG, L.; LABRIE, F.; SCHOULTZ, B.V.; JOHANNESON, M.; HIRSCHBERG, A.L. **A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.** Fertil Steril, 107(5), p. 1238-1245, 2017.

29/10/2020 Isabella Gouim Fonseca

Data e assinatura do aluno(a)

29/10/2020 Carolina Demarchi Munhoz

Data e assinatura do orientador(a)