

A influência do sobrepeso/obesidade sobre o uso do levonorgestrel como método contraceptivo de emergência

The influence of overweight/obesity over the use of levonorgestrel as an emergency contraceptive method

Vitória Dias Campos¹, Lara Esteves Ferreira de Oliveira Almeida¹, Karina Gonçalves Faria¹, Fernando Oliveira Nunes Caixeta¹, Leonardo Pandolfi Caliman¹

Descritores

Levonorgestrel; Sobrepeso; Obesidade; Contraceção de emergência; Gravidez

Keywords

Levonorgestrel; Overweight; Obesity; Emergency contraception; Pregnancy

Submetido:

23/01/2020

Aceito:

22/07/2020

1. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente

Vitória Dias Campos
Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra,
36033-003, Juiz de Fora, MG, Brasil.
vittoria.dias@hotmail.com

RESUMO

A contracepção de emergência tem como objetivo prevenir uma gravidez indesejada após uma relação sexual desprotegida, falha do método contraceptivo regular ou agressão sexual. Dentre os métodos disponíveis atualmente, destaca-se a pílula hormonal de levonorgestrel (LNG) como uma das principais estratégias utilizadas, tendo em vista o perfil de segurança desse fármaco e a facilidade de acesso e utilização dele. No entanto, embora o efeito de tal molécula seja satisfatório, pesquisas sugerem que altos índices de massa corporal implicam uma redução da eficácia contraceptiva da pílula de LNG. Nesse sentido, esse estudo visa evidenciar, mediante revisão de literatura, a relação entre esse fármaco e sua competência em mulheres com sobrepeso ou obesidade, bem como expor quais medidas devem ser tomadas para evitar a gravidez indesejada nessas pacientes. Embora existam divergências, foi observado que a maior parte dos estudos indica que a composição corporal das pacientes pode influenciar na eficácia contraceptiva da molécula de LNG, de forma sinérgica ou não com outros fatores, especialmente quando considerado o IMC > 25 kg/m² ou peso > 75 kg, uma vez que o risco de gravidez pode aumentar de 1,5 até 4,4 vezes quando comparado aos padrões de normalidade, com tendência de crescimento em relação aos parâmetros de sobrepeso/obesidade.

ABSTRACT

The main goal of the emergency contraceptive is to prevent a non-planned pregnancy after the sexual relationship without condom, after the fail of the usual contraceptive or the sexual assault. Among all the currently available methods, the hormonal pill of levonorgestrel (LNG) has its importance as one of the most used strategies, due of its safety, easy access and use. However, in spite of the fact that this molecule has a good effect, some researches suggest that a high level of the body mass reduces the efficacy of the contraceptive pill of LNG. In this context, this study objective is to clarify, by using literature review, the relation between this drug and its competence in overweight/obese women, as well to expose which other options could be taken to avoid a non-planned pregnancy in those patients. Despite of the fact that there are divergences, the most part of the studies shows that patient's body composition can influence on the contraceptive effectiveness of the LNG molecule, sinergically or not to other factors, especially when the IMC > 25 kg/m² or the body weight > 75 kg, once the pregnancy risk can be raised from 1,5 to 4,4 times when compared to regular standards, with growth tendency when related to overweight/obesity parameters.

INTRODUÇÃO

A gravidez indesejada é um assunto importante no âmbito social devido à grande prevalência na saúde pública, podendo ocorrer a partir de relações sexuais desprotegidas, relacionada à falha ou à ausência de adesão a métodos contraceptivos regulares.⁽¹⁻⁵⁾ Nesse contexto, destaca-se a atuação dos contraceptivos de emergência (CEs), que agem como uma linha adicional de defesa e diminuem cerca de 81% a 90% os riscos de evolução para uma gravidez.^(1,3,6,7)

Existem diversas formas de CEs, destacando-se os dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre e as pílulas orais, combinadas ou não.^(3,4,6) Uma das opções mais utilizadas atualmente é a monoterapia com levonorgestrel (LNG), um progestágeno sintético amplamente disponível e vendido na forma de comprimidos hormonais orais.^(3,6) Devido ao perfil de segurança e à importância de seu uso, é permitida a venda sem restrições ou necessidade de prescrições, o que ampliou o acesso a esse medicamento e sua utilização.^(1,3,5,6)

Interferindo no desenvolvimento folicular, esse fármaco evita a ovulação e deve ser utilizado antes do pico do hormônio luteinizante.^(4,7) Entretanto, como o tempo de surgimento deste não pode ser previsto, recomenda-se a utilização do LNG o mais rápido possível após a relação sexual desprotegida, no prazo máximo de 72 horas, embora alguns estudos sugiram eficácia moderada em até 120 horas.^(3,7,8) A dose-padrão recomendada é de 1,5 mg em dose única ou duas doses, de 12 em 12 horas, contendo 0,75 mg/cada.^(5,7,8)

Em geral, o efeito da obesidade na farmacocinética (PK) dessa droga ainda é pouco compreendido, mas estudos demonstram que o alto índice de massa corporal (IMC) pode alterar e/ou diminuir sua ação no organismo, levando à falha desse método.^(1,2,5,6,9-11)

Nesse contexto, vale ressaltar que o sobrepeso e a obesidade são comorbidades em crescente prevalência em nossa sociedade.^(7,9,12) Portanto, identificar a relação entre o IMC e a eficácia do LNG é fundamental para criar uma estratégia contraceptiva mais efetiva.^(6,7,10)

MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura entre agosto de 2018 e fevereiro de 2020 na base indexadora *Medical Literature Analysis and Retrieval on Line* (MedLine)/*Public Medline* (PubMed) utilizando dos seguintes descritores e seus respectivos *Medical Subjects Headings* (MeshTerms): *body weight, obesity, overweight, levonorgestrel, morning after pill, plan B, contraception, female contraception, fertility control, emergency*. Como forma de auxílio, foram escolhidos filtros para serem aplicados juntamente com determinadas frases de pesquisa (Quadro 1).

Como critério de elegibilidade, foram considerados os títulos, seguidos dos resumos, e, quando relacionados ao tema, buscou-se o texto completo. Desse levantamento, foram excluídos os estudos que:

Quadro 1. Estratégias de pesquisa utilizadas para a confecção deste estudo

Filtros	Frase de Pesquisa
5 years; Humans	Frase 1. (<i>"body weight" OR obesity</i>) AND (<i>levonorgestrel OR "morning after pill" OR "plan B"</i>)
10 years; Humans; Female	Frase 2. (<i>contraception OR "female contraception" OR "fertility control"</i>) AND <i>emergency AND levonorgestrel</i>
Meta-analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Review	Frase 3. (<i>levonorgestrel OR "plan B" OR "morning after pill"</i>) AND (<i>overweight OR obesity</i>)

a) abordavam diversos métodos contraceptivos de uso rotineiro, não incluindo a estratégia de emergência; b) relacionavam a molécula do LNG ao tratamento/causa/prevenção de enfermidades; c) atribuíam o ganho de peso como efeito adverso da molécula de prevenção; d) abrangiam a contracepção de emergência no geral, sem foco exclusivo no LNG; e) não eram direcionados para mulheres com sobrepeso/obesidade; f) consideravam o uso do LNG como contracepção diária, e não de urgência; g) com objetivo exclusivo de comparação de métodos contraceptivos de urgência; h) tomavam como base o grupo definido com aumento no IMC, porém não continham dados substanciais sobre o LNG; i) não estavam disponíveis durante o período de busca deste trabalho. Foram incluídos somente os estudos que consideravam o LNG como método de urgência e utilizavam uma amostra de mulheres com sobrepeso/obesidade com a finalidade de verificar se o uso de tal molécula nesse grupo de pacientes poderia ter eficácia comprometida, considerando o IMC (Figuras 1 e 2).

Os autores declaram não haver conflito de interesses ou qualquer natureza de financiamento para a execução do presente trabalho.

DISCUSSÃO

A obesidade é uma importante questão quando associada à gravidez, uma vez que representa maior risco de complicações e é bem prevalente nas mulheres em idade reprodutiva, o que torna a abordagem dessas pacientes, em relação aos principais métodos contraceptivos, imprescindível.^(5,9,10,12,13)

Os fármacos que constituem a principal forma de CE causam atraso ou inibição da ovulação por meio de um efeito no desenvolvimento folicular.^(3-5,7) Existem quatro opções aceitas: acetato de ulipristal, DIU, regime Yuzpe e LNG.^(3,6,10) Para promover proteção máxima e efetiva, o LNG deve ser tomado em até 72 horas após o coito, embora alguns estudos sugiram eficácia moderada em

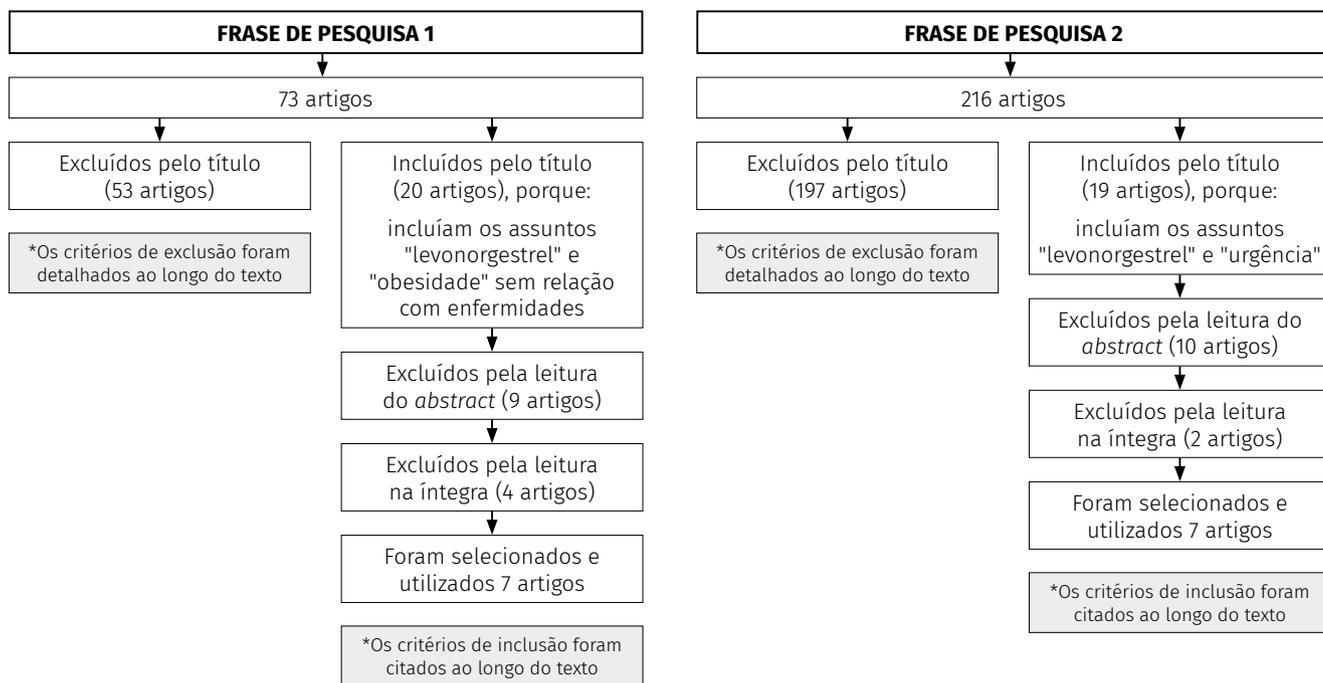


Figura 1. Fluxograma da metodologia de seleção de artigos com critérios de inclusão e exclusão – Frases de Pesquisa 1 e 2



Figura 2. Fluxograma da metodologia de seleção de artigos com critérios de inclusão e exclusão – Frase de Pesquisa 3

até 120 horas.^(3,7,8) Somado a isso, o benefício dos métodos que contêm LNG pode variar de acordo com o aumento da massa corporal, de forma que a obesidade é um fator que pode interferir na função desse fármaco.^(1,2,5,10,11,14,15)

Nesse sentido, diversos estudos dividiram mulheres em grupos de acordo com o IMC e analisaram a concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de LNG a partir da administração de 1,5 mg do fármaco.^(1,4,8,9,11) Uma primeira análise constatou que a $C_{m\acute{a}x}$ no grupo de mulheres obesas (IMC entre 30,6 e 39,9 kg/m²) foi quase a metade daquela observada no grupo com IMC normal (entre 18,8 e 24,6 kg/m²), 10,8 ng/mL e 18,2 ng/mL, respectivamente.⁽¹¹⁾ Outra análise também evidenciou tal diferença, identificando que mulheres obesas (IMC ≥ 30 kg/m²) atingiram uma $C_{m\acute{a}x}$ total de $5,57 \pm 2,48$ ng/mL, enquanto aquelas com peso dentro dos padrões de normalidade obtiveram valores de $10,30 \pm 2,47$ ng/mL.^(1,8,14) Esse e outros estudos ainda sustentam que a intervenção de dobrar a dose de LNG (3 mg) em usuárias obesas pode ser uma estratégia eficaz e bem tolerada para corrigir as alterações encontradas, uma vez que a $C_{m\acute{a}x}$ total alcançada nessas pacientes após essa intervenção chegou a $10,52 \pm 2,76$, aproximando-se mais dos valores esperados.^(1,4,8,9,11)

Dois ensaios clínicos randomizados dividiram um total de 1.731 mulheres que haviam feito uso de 1,5 mg de LNG como CE em variadas categorias de peso e evidenciaram uma tendência crescente de taxas de gravidez entre elas.⁽⁵⁾ Os dados revelam que os grupos com peso inferior a 55 kg, 55 a 65 kg e 65 a 75 kg obtiveram taxa de gestação de 0,9%, 1,3% e 1,4%, respectivamente.⁽⁵⁾ Em contrapartida, mulheres com peso entre 75 e 85 kg apresentaram taxa de gestação de 6,4% e aquelas com peso superior a 85 kg revelaram taxas de 5,7%.⁽⁵⁾ Outros estudos ainda sugerem que mulheres que fazem uso desse método apresentam risco 4,4 vezes maior de gravidez quando comparadas com mulheres com IMC abaixo de 25 kg/m².^(1,5,6,9,10)

Segundo a análise de estudos de Pesquisas em Reprodução Humana da Organização Mundial de Saúde, a utilização de 1,5 mg de LNG para CE resultou em taxas de gravidez inferiores a 3%, entretanto houve diminuição da eficácia desse método em mulheres obesas com o uso da mesma dose.⁽¹³⁾ Evidências mais recentes mostram ainda que o risco de gravidez é três vezes maior para mulheres obesas e 1,5 vez maior para aquelas com sobrepeso, sugerindo que a CE baseada em LNG pode ser ineficaz em mulheres obesas ou com sobrepeso.^(1,3,5,6,8-10,15)

Portanto, mulheres com IMC elevado que desejam CE devem ser orientadas em relação ao uso do DIU com cobre ou ulipristal, métodos considerados mais eficazes para esses grupos.^(1,4,6,8) O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas recomenda que o primeiro seja colocado dentro de cinco dias após o coito desprotegido, para uso como CE.^(1,4,8) Como mencionado, pode-se optar ainda por dobrar a dose do LNG, sendo essa uma forma eficaz de estabilizar a farmacodinâmica dessa droga.^(1,4,8) No entanto, recomenda-se cautela nesses casos, pois ainda não existem evidências suficientes acerca do assunto.^(1,4,6,8)

FARMACOCINÉTICA

O LNG é absorvido rapidamente e atinge $C_{m\acute{a}x}$ em duas horas. Sua excreção é sob a forma de metabólitos na urina e nas fezes e sua meia-vida é de aproximadamente 26 horas.^(2,4)

Diversos processos compõem o metabolismo dos fármacos no organismo, sujeitos a alterações por variantes como sexo, idade, estado nutricional, medicamentos associados, gravidez, doenças e peso/gordura corporal.^(1,10) Este último é importante quando relacionado aos hormônios esteroides, tendo em vista que a distribuição deles tende a sofrer alterações de acordo com a quantidade de massa magra, tecido adiposo e proteínas plasmáticas circulantes.^(1,10) Os hormônios podem circular de forma livre ou ligados às proteínas plasmáticas e tais ligações contribuem no volume final do fármaco no organismo.⁽¹⁰⁾ Nesse cenário, destacam-se duas proteínas: a albumina e a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG).^(2,10,14,16) Em se tratando da albumina, apesar de os valores parecerem inalterados em mulheres obesas, há a competição com as lipoproteínas decorrentes do IMC elevado, contribuindo para uma maior concentração de fármacos no organismo desses indivíduos.^(2,10,17)

A SHBG, por sua vez, também apresenta papel importante na depuração dos fármacos, sendo responsável por se ligar a 65% dos hormônios na corrente sanguínea. No entanto, essa função parece ser prejudicada em mulheres com IMC elevado, uma vez que seus níveis tendem à redução.^(1,4,12,14) Segundo um estudo prospectivo em que foi administrado 1,5 mg de LNG às pacientes, foram encontradas concentrações significativamente

mais baixas de SHBG em indivíduos obesos em comparação com aqueles com IMC normal (27,6 vs. 55,4 nmol, respectivamente).⁽¹⁴⁾ Outros dois estudos avaliaram a PK do LNG comparando as concentrações de SHBG nas mulheres com diferentes IMCs e demonstraram que as pacientes com maior peso apresentam uma fração de LNG livre 35% maior em comparação com aquelas com IMC normal.^(4,12)

Outros testes, também comparando a PK entre os diferentes grupos de IMCs, identificaram que as mulheres que apresentavam IMC > 30 kg/m² tiveram a $C_{m\acute{a}x}$ reduzida em cerca de 50% em relação às mulheres com peso dentro dos padrões da normalidade.^(8,12,13,15,16) As diferenças foram ainda maiores quando comparadas com o grupo de IMC > 40 kg/m².^(8,12,13,16) No entanto, após dobrar a dose, os níveis séricos do fármaco tornaram-se equivalentes ou superiores aos níveis encontrados nas mulheres com peso normal que fazem uso da dose-padrão.⁽¹²⁾ Outra constatação feita indica que há uma meia-vida mais longa do fármaco para as participantes com IMC elevado.^(3,8,12,14)

Finalmente, uma metanálise de dois ensaios clínicos randomizados comparou o uso de LNG em mulheres obesas e não obesas, e evidenciou que aquelas com o IMC ≥ 30 kg/m² ou peso > 75 kg apresentaram um risco de gravidez substancialmente maior que aquelas com o IMC < 25 kg/m².^(3,6)

POTENCIAIS PONTOS DE DIVERGÊNCIA

Há também resultados controversos que defendem que um maior peso corpóreo não determina um aumento no risco de gravidez quando utilizada tal molécula na CE.⁽⁷⁾

Gemzell-Danielsson *et al.*,⁽⁷⁾ cuja pesquisa utilizou uma amostra de 5.812 mulheres, não obtiveram o mesmo resultado que uma outra análise mencionada no estudo e, segundo os autores,⁽⁷⁾ por esse motivo alguns fatores que podem ter influenciado nesse desfecho são questionados, como o fato de que o tempo entre o coito e o tratamento e o número de coitos praticados foram diferentes nas metanálises; do mesmo modo, os estudos por eles analisados não tinham como foco exclusivo a interferência do sobrepeso sobre a eficácia do LNG.⁽⁷⁾ Somado a isso, a maior parte desses estudos utiliza como método de estratificação dos grupos o IMC, o qual pode ter interpretação equivocada.⁽⁷⁾ Todavia, é pertinente lembrar que os fatores citados podem não causar impacto relevante no contexto se considerados de forma isolada, ainda que possam reforçar ou enfraquecer alguma tendência.⁽⁷⁾

Apesar das controvérsias, vale pontuar que a *European Medicines Agency*, segundo Gemzell-Danielsson *et al.*,⁽⁷⁾ determina que o acesso ao LNG não deve ser restrito (Quadros 2 e 3).

Quadro 2. Tabela STROBE com sumário dos estudos originais, observacionais e ensaios clínicos

Autores e Ano	Objetivo	Desenho	Amostra	Principais Resultados
Edelman <i>et al.</i> (2016) ⁽¹⁾	Determinar se existe diferença na PK da CE baseada em LNG em usuárias obesas e de IMC dentro dos padrões de normalidade; além de testar se o dobro da dose de LNG em mulheres obesas aumenta o nível de $C_{m\grave{a}x}$.	Ensaio clínico randomizado	10 mulheres fizeram parte desse estudo, sendo 5 delas com IMC entre 20,8-25,7 kg/m ² e outras 5 com IMC entre 35,9-46,7 kg/m ² .	A $C_{m\grave{a}x}$ de LNG nas mulheres obesas foi significativamente menor quando comparadas ao grupo controle, ao passo que, quando administrado o dobro da dose recomendada, a $C_{m\grave{a}x}$ atingiu valores muito próximos do desejado, como é o caso das pacientes com IMC normal.
Edelman <i>et al.</i> (2009) ⁽²⁾	Determinar se o aumento do IMC afeta a PK dos COs e a supressão da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.	Estudo de coorte	20 mulheres em idade reprodutiva (18 a 35 anos), 10 com IMC dentro dos padrões de normalidade (<25 kg/m ² ; n = 10) e 10 obesas (>30 kg/m ² ; n = 10).	A meia-vida do LNG foi maior em mulheres com IMC elevado, assim como se obteve uma taxa de concentração menor, em relação ao grupo controle.
Praditpan <i>et al.</i> (2017) ⁽¹²⁾	Comparar a PK da CE de LNG e do UPA nas mulheres com IMC normal e nas obesas.	Coorte	Mulheres de língua inglesa entre 18 e 45 anos com IMC normal (18,5-24,9 kg/m ² ; n = 16) ou IMC elevado (30,0-39,9 kg/m ² ; n = 16).	Após uma dose única de CE, as mulheres obesas são expostas a concentrações mais baixas de LNG e concentrações similares de UPA, quando comparadas às mulheres com IMC normal.
Edelman <i>et al.</i> (2014) ⁽¹⁷⁾	Determinar se o aumento da dose hormonal ou a eliminação do intervalo livre de hormônios melhora as principais alterações PKs causadas pela obesidade durante o uso de COs.	Coorte	31 mulheres obesas (IMC ≥ 30 kg/m ²) em idade reprodutiva (18 a 35 anos) que atualmente não usam contracepção hormonal, mas procuram iniciar COs combinados. Foram utilizadas 2 estratégias de correção da anormalidade da PK: o aumento da dose e o uso contínuo da dose por 21 dias.	Tanto o aumento da dose de CO quanto a dosagem contínua parecem contrariar o impacto da obesidade nos principais parâmetros da PK dos COs.
Natavio <i>et al.</i> (2019) ⁽¹⁴⁾	Avaliar a PK do LNG após doses orais de 1,5 mg (LNG-EC) em mulheres com IMC normal, obeso e extremamente obeso.	Ensaio clínico randomizado	10 mulheres com IMC normal (média de 22,0), 11 com IMC elevado (média de 34,4) e 5 com IMC muito elevado (média de 46,6 kg/m ²).	Mulheres obesas e extremamente obesas foram expostas a menor LNG total e biodisponível do que mulheres com IMC normal.

LNG: levonorgestrel; IMC: índice de massa corporal; PK: farmacocinética; CE: contracepção de emergência; UPA: acetato ulipristal; CO: contraceptivo oral; DIU: dispositivo intrauterino; $C_{m\grave{a}x}$: concentração máxima.

Quadro 3. Tabela com sumário dos estudos de revisão utilizados para a confecção deste trabalho

Autores e Ano	Objetivo	Desenho	Método	Discussão
Kardos <i>et al.</i> (2019) ⁽⁴⁾	Revisar novas evidências, publicadas após o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), referente a 2014, relatando o efeito da obesidade na PK e a eficácia clínica da CE à base de LNG.	Revisão sistemática	Foram analisados os 34 principais artigos a respeito dessa temática do período de 1º de janeiro de 2005 até 31 de março de 2018.	Recomenda-se que a CE seja tomada o mais rápido possível após relação sexual desprotegida, independentemente do peso corporal ou IMC, uma vez que a diferença da taxa de gravidez entre os grupos foi baixa e não houve evidência concreta de que a baixa concentração de LNG em nível plasmático possa aumentar as chances de gravidez.

Kapp <i>et al.</i> (2015) ⁽⁵⁾	Avaliar o efeito do peso e do IMC na eficácia da CE com LNG.	Revisão sistemática de 2 ensaios clínicos randomizados	1.731 mulheres, entre as quais foram relatadas 38 gestações .	O modelo estatístico apresentou um aumento no risco de gravidez crescente de acordo com o peso a partir de 70 kg, e a taxa pode ser de até 6% ou mais naquelas em torno de 80 kg. Resultados similares foram encontrados quando considerado o IMC individualmente.
Cleland <i>et al.</i> (2014) ⁽⁶⁾	Descrever cada método de CE, incluindo eficácia, modo de ação, segurança, perfil de efeito colateral e disponibilidade.	Revisão sistemática	Foram utilizados 60 artigos para a confecção deste trabalho entre 1998 e 2014.	Entre mulheres com IMC de 30 kg/m ² ou mais, o risco de gravidez foi de 5,8% para aquelas que usaram LNG e de 2,6% quando usado ulipristal. Alguns autores consideraram que a ineficácia dos métodos se inicia a partir do IMC de 26 kg/m ² , considerando o LNG, e 35 kg/m ² , considerando o ulipristal. Recomenda-se que, a partir de 165 lbs, seja oferecido o ulipristal ou o DIU, lembrando que este último se mostrou o método mais eficaz, inclusive em ocasiões de sobrepeso.
Gemzell-Danielsson <i>et al.</i> (2015) ⁽⁷⁾	Investigar se um maior peso corporal impacta negativamente o risco de gravidez em mulheres que receberam LNG-CE após relações sexuais desprotegidas.	Revisão sistemática de 2 ensaios clínicos randomizados	5.812 mulheres que receberam LNG-CE dentro de 72 horas após a relação sexual desprotegida. O IMC e o peso foram representados na logística.	No total, houve 56 gravidezes, e o IMC e o peso corporal elevados não se correlacionaram com o aumento do risco de gravidez na população estudada. Vale lembrar que, apesar de o estudo ter sido feito em uma grande população, houve relativamente poucas mulheres com IMC ou peso elevados entre os subgrupos.
Batur (2012) ⁽⁹⁾	Analisar diversas opções de contraceptivos de emergência, sua eficácia e considerações especiais para o uso, e tentar esclarecer os mitos em torno deste tópico.	Revisão sistemática	Foram utilizados 23 artigos, entre os anos 1992 e 2012.	Apesar de o LNG ser disponível para a venda sem a necessidade de prescrição e ser seguro para as lactantes, o acetato de ulipristal é mais efetivo; em contrapartida, este último não é disponível sem prescrição e também não é recomendado para mulheres em amamentação. Ambos podem ser utilizados em até 120 horas após o coito e também sofrem influência do peso/IMC em relação a sua eficácia, em especial o LNG. O DIU deve ser preferível nessas pacientes.

Simmons e Edelman (2016) ⁽¹⁰⁾	Resumir as evidências sobre o uso de contraceptivos em mulheres com obesidade, incluindo diferenças no metabolismo dos hormônios esteroides, eficácia contraceptiva e segurança, em comparação com mulheres com peso ou IMC normais usando os mesmos métodos.	Revisão sistemática	Foram utilizados 60 artigos, entre os anos de 1996 e 2016.	Mulheres com obesidade apresentam maior risco de gravidez após o uso de LNG do que aquelas com IMC normal, quando utilizada a dose de 1,5 mg, uma vez que a $C_{m\grave{a}x}$ dessas pacientes foi em torno de 50% menor que o esperado; dobrando-se a dose, o valor adequado foi possível de ser alcançado.
Jatlaoui e Curtis (2016) ⁽¹¹⁾	Determinar se a CE é menos segura e eficaz para mulheres com obesidade em comparação com aquelas sem obesidade.	Revisão sistemática	Pesquisa, no PubMed, de artigos publicados até novembro de 2015 sobre a segurança e a eficácia da CE (UPA, LNG e combinação de estrogênio e progesterina) entre usuárias obesas. Qualidade do estudo: sistema de classificação de evidências da Força-Tarefa dos Serviços Preventivos dos Estados Unidos.	Foram realizadas quatro análises secundárias agrupadas. Três análises demonstraram associações significativas entre obesidade e risco de gravidez após o uso do CE. A quarta análise não encontrou aumento no risco de gravidez com aumento de peso ou IMC.
Lopez <i>et al.</i> (2016) ⁽¹³⁾	Examinar a eficácia dos contraceptivos hormonais na prevenção da gravidez entre mulheres com sobrepeso ou obesidade <i>versus</i> mulheres com IMC ou peso mais baixo.	Revisão sistemática	Até 4 de agosto de 2016, foram pesquisados estudos no PubMed, CENTRAL, POPLINE, Web of Science, ClinicalTrials.gov e ICTRP. Os relatórios precisavam conter informações sobre os métodos contraceptivos específicos usados. O desfecho primário foi a gravidez. Mulheres com sobrepeso ou obesas devem ter sido identificadas por um ponto de corte de análise de peso ou IMC (kg/m ²).	As evidências geralmente não indicam uma associação entre maior IMC ou peso e eficácia dos contraceptivos hormonais.
Festin <i>et al.</i> (2017) ⁽¹⁶⁾	Estimar o efeito do aumento do peso corporal e do IMC nas taxas de gravidez com LNG 1,5 mg usado como CE.	Revisão sistemática	O estudo analisou dados de 6.873 mulheres em quatro ensaios clínicos randomizados da OMS-HRP sobre CE, realizados entre 1993 e 2010.	As análises agrupadas mostraram um aumento nas taxas de gravidez entre mulheres obesas (IMC acima de 30 kg/m ²) em comparação com mulheres com níveis normais de IMC.
Haeger <i>et al.</i> (2018) ⁽⁸⁾	Fornecer uma visão geral do LNG, UPA e DIU de cobre, incluindo os mecanismos de ação, administração, eficácia, interações medicamentosas, segurança, efeitos colaterais, vantagens e desvantagens.	Revisão sistemática	Foram utilizados 104 estudos para a confecção deste artigo.	A opção de CE mais eficaz é o DIU de cobre, seguido pelo UPA e, por último, o LNG. Além disso, todos os métodos da CE são contraceptivos, ou seja, eles previnem a gravidez, em vez de terminar uma gravidez estabelecida.
Cleland <i>et al.</i> (2020) ⁽¹⁵⁾	Estimar a difusão de informações sobre a mudança de rótulo europeu de um produto LNG-EC para alertar sobre uma redução na eficácia de mulheres com maior IMC.	Revisão sistemática	Artigos que apareceram no mês anterior e posterior à mudança de rótulo (novembro de 2013) em fontes <i>on-line</i> , incluindo meios de comunicação tradicionais, revistas e <i>blogs</i> . Para identificar artigos relevantes, realizamos uma pesquisa <i>on-line</i> usando o termo “peso de eficácia contraceptiva de emergência”.	A proporção de mulheres que solicitam UPA <i>on-line</i> categorizadas como “obesas” aumentou significativamente. Isso sugere que a difusão dessas informações teve algum efeito na tomada de decisão das mulheres em torno de suas opções de CE.

LNG: levonorgestrel; IMC: índice de massa corporal; PK: farmacocinética; CE: contraceptivo de emergência;

UPA: acetato ulipristal; DIU: dispositivo intrauterino; $C_{m\grave{a}x}$: concentração máxima.

CONCLUSÃO

Embora existam divergências, foi observado que a maior parte dos estudos indica que a composição corporal das pacientes pode influenciar na eficácia contraceptiva da molécula de LNG, de forma sinérgica ou não com outros fatores, especialmente quando considerado o IMC > 25 kg/m² ou o peso > 75 kg, uma vez que o risco de gravidez pode aumentar de 1,5 até 4,4 vezes em comparação com os padrões de normalidade, com tendência de crescimento em relação aos parâmetros de sobrepeso/obesidade. Também, ao se aprofundar na PK da molécula, foram encontradas evidências concretas de alterações correspondentes ao sobrepeso, uma vez que a C_{máx} pode ser reduzida em torno de 50% ou mais, assim como a meia-vida pode se mostrar significativamente maior e a fração de LNG livre, por influência da SHBG, 35% maior. Dessa forma, são necessários novos estudos para se compreender a relação entre esses fatores e, assim, possibilitar orientações adequadas para essas mulheres, além das que são hoje recomendadas, como o uso do DIU de cobre aplicado em até cinco dias, do ulipristal ou até mesmo da dose duplicada do LNG.

REFERÊNCIAS

1. Edelman AB, Cherala G, Blue SW, Erikson DW, Jensen JT. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception*. 2016;94(1):52-7. doi: 10.1016/j.contraception.2016.03.006
2. Edelman AB, Carlson NE, Cherala G, Munar MY, Stouffer RL, Cameron JL, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity. *Contraception*. 2009;80(2):119-27. doi: 10.1016/j.contraception.2009.04.011
3. Batur P, Kransdorf LN, Casey PM. Emergency contraception. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(6):802-7. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.018
4. Kardos L, Magyar G, Schváb E, Luczai E. Levonorgestrel emergency contraception and bodyweight. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(7):1149-55. doi: 10.1080/03007995.2018.1560250
5. Kapp N, Abitbol JL, Mathé H, Scherrer B, Guillard H, Gainer E, et al. Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception. *Contraception*. 2015;91(2):97-104. doi: 10.1016/j.contraception.2014.11.001
6. Cleland K, Raymond EG, Westley E, Trussell J. Emergency contraception review: evidence-based recommendations for clinicians. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(4):741-50. doi: 10.1097/GRF.0000000000000056
7. Gemzell-Danielsson K, Kardos L, von Hertzen H. Impact of bodyweight/body mass index on the effectiveness of emergency contraception with levonorgestrel: a pooled-analysis of three randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2241-8. doi: 10.1185/03007995.2015.1094455
8. Haeger KO, Lamme J, Cleland K. State of emergency contraception in the U.S., 2018. *Contracept Reprod Med*. 2018;3:20. doi: 10.1186/s40834-018-0067-8
9. Batur P. Emergency contraception: separating fact from fiction. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(11):771-6. doi: 10.3949/ccjm.79a.12019
10. Simmons KB, Edelman AB. Hormonal contraception and obesity. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1282-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1094
11. Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):605-11. doi: 10.1016/j.contraception.2016.05.002
12. Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, Nandakumar R, Cremers S, Davis AR, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception*. 2017;95(5):464-9. doi: 10.1016/j.contraception.2017.01.004
13. Lopez LM, Bernholc A, Chen M, Grey TW, Otterness C, Westhoff C, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD008452.
14. Natavio M, Stanczyk FZ, Molins EAG, Nelson A, Jusko WJ. Pharmacokinetics of the 1.5 mg levonorgestrel emergency contraceptive in women with normal, obese and extremely obese body mass index. *Contraception*. 2019;99(5):306-11. doi: 10.1016/j.contraception.2019.01.003
15. Cleland K, Wagner B, Smith NK, Trussell J. "My BMI is too high for Plan B." A changing population of women seeking ulipristal acetate emergency contraception online. *Women Health*. 2020;60(3):241-8. doi: 10.1080/03630242.2019.1635560
16. Festin MPR, Peregoudov A, Seuc A, Kiarie J, Temmerman M. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies. *Contraception*. 2017;95(1):50-4. doi: 10.1016/j.contraception.2016.08.001
17. Edelman AB, Cherala G, Munar MY, McInnis M, Stanczyk FZ, Jensen JT. Correcting oral contraceptive pharmacokinetic alterations due to obesity: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2014;90(5):550-6. doi: 10.1016/j.contraception.2014.06.033