



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FÁRMACIA

MAISA LUCENA OLIVEIRA

**USOS NÃO CONTRACEPTIVOS DOS FÁRMACOS ANTICONCEPCIONAIS
HORMONAIS: UMA REVISÃO**

CUITÉ – PB

2017

MAISA LUCENA OLIVEIRA

**USOS NÃO CONTRACEPTIVOS DOS FÁRMACOS ANTICONCEPCIONAIS
HORMONAIS: UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira

CUITÉ – PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

O48u Oliveira, Maisa Lucena.

Usos não contraceptivos dos fármacos anticoncepcionais hormonais: uma revisão. / Maisa Lucena Oliveira. – Cuité: CES, 2017.

56 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientador: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Anticoncepcionais. 2. Hiperandrogenismo. 3. Estrogênio. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 613.888

MAISA LUCENA OLIVEIRA

**USOS NÃO CONTRACEPTIVOS DOS FÁRMACOS ANTICONCEPCIONAIS
HORMONAIS: UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: 15 / 02 / 2017 .

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
Universidade Federal de Campina Grande
Orientador

Profa. Dra. Flávia Negromonte Souto Maior
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

CUITÉ – PB

2017

Dedico este trabalho aos meus pais, Maria Silva Lucena Oliveira e José Paulino de Oliveira Neto. Meu porto seguro, sem vocês nada disso seria possível. Esta vitória é nossa!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a **DEUS**, pelo dom e milagre da vida, pelo teu amor, pelas imensuráveis bênçãos que tem derramado em minha vida, pela companhia, fé e perseverança para vencer todos os obstáculos. Se estou aqui realizando este sonho, que não é só meu, mas de toda a minha família, é porque o Senhor me deu a marca da VITÓRIA.

Aos meus pais, **Maria Silva Lucena Oliveira** e **José Paulino de Oliveira Neto**, por todo amor e carinho, incentivo, dedicação, apoio, pela simplicidade, exemplo e educação, fundamentais na construção do meu caráter. A vocês devo a pessoa que me tornei, sinto muito orgulho por chamá-los de pai e mãe. Obrigada Dona Maria Lucena, por ser a melhor mãe e amiga que poderia ter, mesmo com todas as minhas falhas, não me abandonou e sempre acreditou em mim. Obrigada Seu José Paulino, pelo homem digno, honesto e companheiro que és, desejo ser merecedora de todo esforço dedicado a mim. Amo vocês!

Aos meus irmãos, **Mailson Lucena** e **Josinete Oliveira**, pelo cuidado, apoio, motivação, amor e companheirismo sempre presente. Vocês, sem dúvida são os melhores irmãos que Deus poderia me presentear.

À minha família, pelo carinho, atenção, incentivo e por acreditarem em mim. Obrigada por tudo!

As minhas companheiras de casa, **Ruana Carolina**, **Alana Pontes** e **Rosilene Souza**. Obrigada por todo companheirismo e apoio, pelas melhores risadas e lições de convivência. Vocês são as melhores amigas que Cuité poderia me proporcionar.

Ao meu amigo **Thyago Silva**, que mesmo à distância me acompanhou durante toda essa trajetória, sempre me apoiando, me salvando na informática e me dando os melhores conselhos possíveis. Obrigada por tudo!

Ao meu orientador, **Dr. Fernando de Sousa Oliveira**, pelo acolhimento ao me receber como orientanda, pela confiança, dedicação e os conhecimentos compartilhados. Obrigada por toda orientação e amizade!

Aos melhores amigos e colegas de curso, em especial a **Amanda Lima**, Deus tinha o propósito de nos tornar grandes amigas e assim fez, nos uniu em Cuité; e ao meu amigo **Hallyson Morais**, compartilhamos muitos momentos durante esses 5 anos, histórias e segredos. Que esse laço tão forte que nos envolveu, jamais seja desfeito.

À todos os **professores** do curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, por todos os ensinamentos e experiências compartilhadas; e a todos os

funcionários dos diversos setores do Centro de Educação e Saúde, pela infraestrutura, espaço e por manter sempre o *campus* em condições confortáveis. Muito obrigada!

À todos os meus amigos que de alguma forma contribuíram para esta conquista.

*“Tudo é do Pai, toda honra e toda glória. É
Dele a vitória alcançada em minha vida”
(Padre Fábio de Melo).*

RESUMO

Os anticoncepcionais hormonais representam o método contraceptivo mais utilizado em todo o mundo. Introduzidos no mercado há mais de 56 anos, são responsáveis pela diminuição das taxas de fecundidade, principalmente nos países em desenvolvimento. São fármacos constituídos por hormônios, geralmente combinados, estrogênio e progestogênio, ou apenas progestogênio. Devido às propriedades características desses hormônios, também são responsáveis por diversos efeitos colaterais no organismo, o que tem levado a uma evolução contínua das formulações, a fim de se obter menores doses de estrogênio e/ou combinações com novos progestogênios sintéticos, que mantenham a mesma eficácia, mas que reduzam o risco potencial. Por outro lado, com esse desenvolvimento de novas formulações, bem como os efeitos específicos desses hormônios sobre o organismo, tem-se observado vários benefícios não contraceptivos desses fármacos à saúde da mulher adulta e adolescente. Isto tem levado a um aumento das prescrições por parte dos ginecologistas, a fim de tratar ou amenizar certas condições clínicas, e assim, contribuir para uma melhor qualidade de vida dessas pacientes. O objetivo dessa revisão integrativa foi analisar os usos não contraceptivos dos anticoncepcionais hormonais, evidenciando sua eficácia e segurança. A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas e portais de busca de acesso livre e gratuito, priorizando materiais publicados na faixa anual de 2006 a 2016, onde foram encontrados 332 e utilizados 148 materiais de estudo. Para muitas mulheres, os anticoncepcionais hormonais apresentam substanciais benefícios, tanto preventivos como terapêuticos, não relacionados ao seu uso contraceptivo. Esses fármacos tem sido uma alternativa eficaz de tratamento da síndrome do ovário policístico, uma vez que reduzem os andrógenos circulantes e induzem a melhora dos sintomas como hirsutismo, acne, irregularidade menstrual e dismenorreia, sendo também uma alternativa terapêutica quando há a presença de algum desses sintomas isolado. Além disso, estão associados ao tratamento da endometriose e à menor incidência de câncer de ovário e endométrio, exercendo um efeito protetor durante anos, até mesmo após a interrupção. Assim, os anticoncepcionais hormonais com essa variedade de formulações e vias de administração disponíveis, têm representado uma nova proposta terapêutica simples, segura e eficaz, onde seus benefícios ultrapassam os riscos a eles associados, proporcionando uma terapia adequada e individualizada para cada mulher.

Palavras chaves: Anticoncepcionais. Hiperandrogenismo. Estrogênio.

ABSTRACT

Hormonal contraceptives represent the most widely used contraceptive method in the world. Introduced on the market over more than 56 years, they are responsible for decrease fertility rates, especially in developing countries. They are drugs made up of hormones, usually combined, estrogen and progestogen, or just progestogen. Due to the characteristic properties of these hormones, they are also responsible for several side effects in the body, which has led to a continuous evolution of the formulations, in order to obtain lower doses of estrogen and/or combinations with new synthetic progestogens, to maintain the same effectiveness, but to reduce the potential risk. On the other hand, with this development of new formulations, as well as the specific effects of these hormones on the organism, it has seen many benefits of these drugs contraceptives to adult and teenager women's health. This has taken gynecologists to increase prescription of these drugs, in order to treat or relieve certain clinical conditions, and thus contributes to a better quality of life of these patients. The objective of this integrative review was to analyze the non-contraceptive uses of hormonal contraceptives, evidencing their efficacy and safety. The survey was carried out in electronic databases and free access portals, prioritizing materials published between 2006 and 2016, where 332 study materials were found and 148 were used. For many women, hormonal contraceptives present substantial benefits, both preventive and therapeutic, not related to their contraceptive use. These drugs have been an effective alternative treatment for polycystic ovary syndrome, since they reduce circulating androgens and induce the improvement of symptoms such as hirsutism, acne, menstrual irregularity and dysmenorrhea, being also a therapeutic alternative when any of these isolated symptoms are present. In addition, they are associated with the treatment of endometriosis and the lower incidence of ovarian and endometrial cancer, exerting a protective effect for years, even after discontinuation. Thus, hormonal contraceptives with this variety of formulations and available administration routes have represented a new, simple, safe and effective therapeutic proposal, where its benefits outweigh the associated risks, providing adequate and individualized therapy for each woman.

Key words: Contraceptives. Hyperandrogenism. Estrogen.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química de estrogênios.....	18
Figura 2 – Estrutura química da progesterona.....	18
Figura 3 – Produção ovariana de andrógenos na Síndrome do Ovário Policístico.....	24
Figura 4 – Metabolismo de esteroides.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 3 β -HSD – 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase
17 β -HSD – 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase
AOC – Anticoncepcional oral combinado
DDPM – Distúrbio disfórico pré-menstrual
DHT – Desidrotestosterona
DHEA – Desidroepiandrosterona
DHEAS – Dehidroepiandrosterona sulfato
DIP – Doença inflamatória pélvica
DIU – Dispositivos intrauterinos
E₂ – 17 β -estradiol
FSH – Folículo estimulante
GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofinas
HUD – Hemorragia uterina disfuncional
IGF – Fator de crescimento
LH – Hormônio luteinizante
PGs – Prostaglandinas
SHBG – Globulina ligadora dos hormônios sexuais
SIU-LNG – Sistema intrauterino com levonorgestrel
SOP – Síndrome do ovário policístico
SPM – Síndrome pré-menstrual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	15
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	16
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	16
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
4.1 ESTROGÊNIOS E PROGESTOGÊNIOS	17
4.2 ANTICONCEPCIONAIS.....	19
4.2.1 ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS	20
4.2.2 MECANISMO DE AÇÃO GERAL DOS ANTICONCEPCIONAIS	21
4.3 USOS NÃO CONTRACEPTIVOS DOS ANTICONCEPCIONAIS	22
4.3.1 SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO	22
4.3.1.1 USO DOS ANTICONCEPCIONAIS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO.....	26
4.3.2 ACNE	29
4.3.2.1 USO DOS ANTICONCEPCIONAIS NA ACNE.....	31
4.3.3 ENDOMETRIOSE	32
4.3.3.1 USO DOS ANTICONCEPCIONAIS NA ENDOMETRIOSE.....	34
4.3.4 CÂNCER DE OVÁRIO	36
4.3.4.1 USO DOS ANTICONCEPCIONAIS E O CÂNCER DE OVÁRIO	37
4.3.5 OUTROS USOS NÃO CONTRACEPTIVOS.....	38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

Os fármacos anticoncepcionais hormonais foram primeiramente desenvolvidos nos Estados Unidos da América (EUA), ao longo da década de 1950, e comercializados a partir de 1960. No Brasil, a pílula anticoncepcional oral combinada foi introduzida em 1962, quando presenciou uma queda nas taxas de fecundidade das mulheres brasileiras (DIAS, 2015).

Os anticoncepcionais hormonais são os métodos contraceptivos reversíveis mais utilizados, bem como os mais eficientes disponíveis no planeta. Nos países desenvolvidos, em torno de 18% das mulheres casadas ou unidas alguma vez, usam anticoncepcional oral combinado (AOC) como método contraceptivo, sendo esta proporção de 75% nos países em desenvolvimento, o que representa milhões de mulheres em uso em todo o mundo, incluindo o Brasil (BAHAMONDES et al., 2011).

A contracepção é uma prática largamente realizada por mulheres de todas as partes do mundo. No entanto, a escolha do anticoncepcional hormonal ideal envolve diversos fatores, como as necessidades e condições de saúde da paciente, os efeitos colaterais e as contraindicações do contraceptivo (STECKER; NUNES; ALANO, 2016).

Utilizados há mais de 56 anos, estão sendo responsáveis por uma das maiores revoluções dentro da ginecologia e pela mudança do padrão comportamental da mulher moderna. Os contraceptivos orais possuem uma eficácia de 99,7% em mais de 100 milhões de usuárias no mundo (CASEY; CERHAM; PRUTHI, 2008; SANTOS et al., 2015).

Ao longo deste tempo, as doses de estrogênio diminuíram cada vez mais, além de obter preparações só com progestogênios, com o objetivo de evitar os efeitos adversos metabólicos e clínicos do estrogênio, diminuindo assim o risco potencial, mas mantendo a eficácia. Recentemente, os contraceptivos foram alterados para diminuir ou eliminar os comprimidos de placebo, afim de diminuir os sintomas menstruais. Procurou-se ainda encontrar progestogênios com efeitos menos androgênicos e mais toleráveis, além de viabilizar formas de administração alternativas à oral em regimes modificados e formulações com efeitos extra conceptivos (WRIGHT; JOHNSON, 2008; CUESTA; FRANCO; IGLESIAS, 2011; GIGLIO et al., 2015).

Há vários métodos contraceptivos no mercado, sendo o contraceptivo hormonal oral o método mais utilizado e bastante eficaz, se usado de forma correta. Podem ser classificados de acordo com a composição hormonal, em combinados (estrogênio e progestogênio) ou progesterona isolada e, quanto à dosagem e o tipo do hormônio, divididos em primeira, segunda, terceira e quarta geração (STECKER; NUNES; ALANO, 2016). Esses métodos são responsáveis por atuar inibindo a ovulação, e são capazes de provocar mudanças nas

características físico-químicas do endométrio e do muco cervical, resultando em diversos benefícios (FERRARI, 2015).

A evolução contínua desses fármacos apresenta características expressivas, uma vez que, na época da sua criação, devido às maiores dosagens utilizadas, causavam alguns efeitos adversos pouco tolerados. Isso gerou um grande temor por parte das pacientes, bem como ainda por alguns profissionais de saúde (PEREIRA; TAQUETTE, 2005, 2008).

Estes fármacos contraceptivos podem apresentar efeitos adversos como discreto aumento na pressão arterial, tromboembolismo, diabetes *mellitus*, eventos cardiovasculares e alterações na libido (STECKERT; NUNES; ALANO, 2016).

Por outro lado, o impacto positivo determinado pelos anticoncepcionais hormonais na fertilidade feminina tem ultrapassado os benefícios da contracepção e da liberdade sexual (COSTA et al., 2011). Tem-se descoberto vários efeitos benéficos que se somam a sua finalidade principal, resultando em uma maior utilização por mulheres adultas e adolescentes, com o objetivo de tratar ou amenizar algumas condições clínicas, atendendo a melhora da qualidade de vida dessas pacientes.

Além de estarem associados à menor incidência de câncer de ovário e endométrio, os contraceptivos hormonais são utilizados na prevenção e terapêutica de vários agravos à saúde da mulher, como melhora da dismenorreia, regulação do ciclo menstrual, redução da perda sanguínea menstrual, melhora da acne, endometriose e síndrome do ovário policístico. Alguns desses benefícios são exigências da mulher moderna e que podem ser atendidas quando a prescrição é individualizada, melhorando a qualidade de vida das pacientes (COSTA et al., 2011; GOMES et al., 2011; BORGES; TAMAZATO; FERREIRA, 2015).

Segundo Gomes et al. (2011), em um estudo avaliando os aspectos clínicos e epidemiológicos, tolerabilidade e a aderência ao uso desses medicamentos, de pacientes usuárias de anticoncepcionais, observou que os principais motivos da prescrição dos contraceptivos hormonais, além da contracepção, foi o tratamento da manifestação androgênica, tensão pré-menstrual, irregularidades do ciclo menstrual e dismenorreia.

Assim, diante de tamanha evolução farmacológica e larga variedade de formulações no mercado, amplia-se o rol de opções para o prescritor e a paciente, para juntos definirem a melhor opção terapêutica. É possível individualizar cada caso, adequando o medicamento à mulher, e não mais a mulher ao medicamento (GIGLIO et al., 2015), evidenciando a importância de estudar esses benefícios não-contraceptivos, bem como os mecanismos de ação, a eficiência e a segurança que esses fármacos amplamente utilizados trazem à mulher adulta e adolescente, e assim aprimorando as evidências sobre esses substanciais benefícios para a saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Fazer uma revisão de literatura sobre o uso dos fármacos anticoncepcionais hormonais em condições clínicas, nas quais o objetivo primordial não é a contracepção, evidenciando sua eficácia e segurança.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar o modo de ação e eficiência dos anticoncepcionais hormonais como tratamento da síndrome do ovário policístico;
- Revisar o modo de ação e eficiência dos anticoncepcionais hormonais como tratamento da acne;
- Analisar o modo de ação dos anticoncepcionais hormonais na endometriose;
- Revisar como o uso de anticoncepcionais orais diminui a incidência de câncer do ovário;
- Relatar os outros benefícios não contraceptivos citados na literatura dos anticoncepcionais hormonais.

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica. Define-se como uma análise abrangente da literatura sobre um assunto específico com o objetivo de construir uma conclusão de estudos realizados separadamente, porém que investiga problemas idênticos ou similares (LIBERATO et al., 2014). A revisão inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para a elaboração da revisão é necessário estabelecer as seguintes etapas: determinar o objetivo específico, formular os questionamentos a serem respondidos, realizar a busca de materiais que possa coletar o máximo de informações relevantes e que esteja dentro dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Assim, os dados coletados serão analisados, interpretados, sintetizados, discutidos e conclusões serão formuladas (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A variedade na composição da amostra da revisão integrativa em conjunção com a multiplicidade de finalidades desse método proporciona como resultado um quadro completo de conceitos complexos, de teorias ou problemas relativos ao cuidado na saúde (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Assim, a revisão integrativa é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa da temática analisada (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa dos artigos, monografias, dissertações e teses utilizadas foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas e portais de busca de acesso livre e gratuito: *Scielo*, *Biblioteca Virtual da Saúde (BVS)*, *ScholarGoogle*, periódicos da *CAPES* e *Medline/PubMed*, selecionando as melhores evidências científicas disponíveis, analisando, interpretando e discutindo. Foram encontrados 332 materiais, onde foram selecionados 256, inicialmente com análise pelo título e resumo, e a partir destes foram excluídos 108 materiais quando aplicados os critérios de inclusão e exclusão preestabelecidos para o estudo. A amostra final do estudo contou com 148 materiais de estudo, incluindo artigos científicos, monografias, dissertações, teses e livros.

Para a busca, foram utilizados os seguintes descritores isolados ou em combinação: estrogênio, progestogênio, anticoncepcionais, *contraceptives*, síndrome do ovário policístico, *polycystic ovary syndrome*, acne, endometriose, *endometriosis*, câncer de ovário, *ovarian cancer* e benefícios não contraceptivos.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O material utilizado para o estudo foi constituído de livros, artigos, monografias, dissertações e teses em português, inglês e espanhol, que atenderam aos requisitos da temática abordada, apresentando informações confiáveis e publicados em bancos de dados e periódicos seguros. Priorizou-se a faixa anual de 2006 a 2016 de publicação dos materiais, com exceção de artigos clássicos que apresentaram-se imprescindíveis ao trabalho.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do trabalho os materiais que não atenderam aos critérios de inclusão, não abordaram a temática proposta ou não apresentaram referências confiáveis.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 ESTROGÊNIOS E PROGESTOGÊNIOS

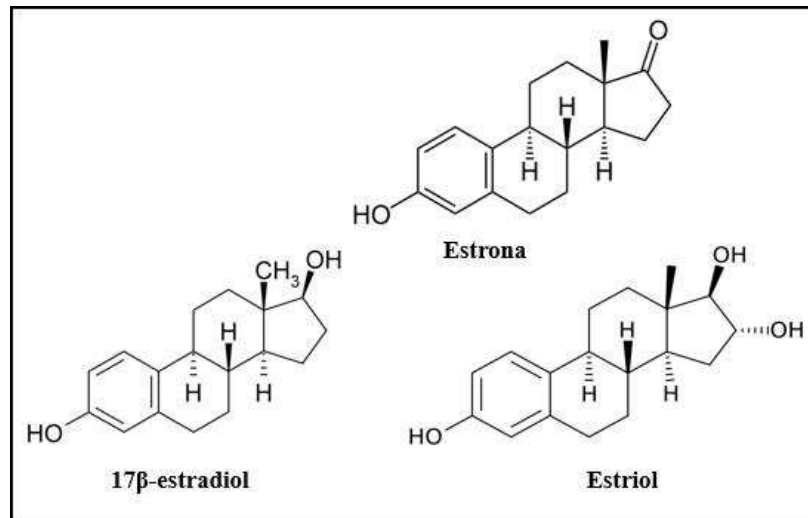
O sistema endócrino é constituído por um conjunto de glândulas e hormônios, sendo responsável pelas funções biológicas de reprodução, desenvolvimento embrionário, crescimento e metabolismo. Os hormônios são substâncias químicas sintetizadas e secretadas pelas glândulas, que quando lançadas na corrente sanguínea coordenam o funcionamento do organismo como um todo. Essas substâncias respondem pela comunicação entre diferentes tipos de células por meio de receptores, que são estruturas proteicas especializadas em reconhecimento molecular. Dessa forma, a interação hormônio-receptor leva a uma série de reações bioquímicas que resultam em respostas biológicas específicas (REIS FILHO; ARAÚJO; VIEIRA, 2006; GHISELLI; JARDIM, 2007).

Os hormônios sexuais são esteroides que podem ser sintetizados pelas gônadas (ovários ou testículos), adrenais ou pela conversão de outros esteroides sexuais (WOLFF et al., 2012).

Os receptores esteroides são proteínas sensíveis aos hormônios do mesmo nome. Esses receptores estão no citoplasma da célula e sua concentração depende do tipo e da situação fisiológica da célula, sendo em geral baixa, calculada em nmol/L, bem como depende de mecanismos externos estimuladores ou inibidores. Dessa forma, para se acoplar ao receptor, é necessário que o hormônio esteroide penetre na célula (SILVA, 2010).

Os estrogênios e progestogênios são hormônios sexuais, endógenos, com numerosas ações fisiológicas. Através de suas fórmulas químicas, nota-se que são substâncias esteroides, sintetizadas nos ovários, principalmente a partir do colesterol circulante, e também, em pequeno grau, da acetilcoenzima A, podendo diversas moléculas destas combinar-se para formar o núcleo esteroide exato (CASTRO, 2015). Os estrogênios apresentam em sua estrutura um grupo fenólico e em alguns casos um grupo hidroxila alifático, enquanto que nos progestogênios este grupo fenólico é substituído por um grupo cetona (Figura 1 e 2) (GHISELLI; JARDIM, 2007).

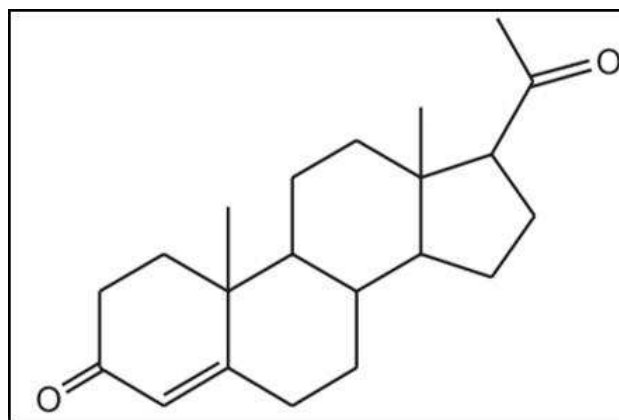
Os estrogênios são sintetizados pelo ovário e pela placenta e, em pequenas quantidades, pelos testículos e pelo córtex da suprarrenal (RANG et al., 2016). São estes, o estradiol, estriol e a estrona (Figura 1) (SOUZA, 2015). O mais potente estrogênio liberado pelo ovário é o 17 β estradiol (E_2). O E_2 é secretado pelas células da granulosa ovariana, em mais de 90%, enquanto o restante é gerado pela conversão periférica dos andrógenos (RESENDE, 2010).

Figura 1: Estrutura química de estrogênios.

Fonte: Adaptado de REIS FILHO; ARAÚJO; VIEIRA, 2006.

A função principal dos estrogênios é promover a proliferação e o crescimento de células específicas do corpo, responsável em efetuar o desenvolvimento dos órgãos sexuais femininos, mamas, padrão de pilosidade nas mulheres e a deposição de gordura subcutânea (SOUZA, 2015).

Os progestogênios são esteroides que podem ser sintéticos ou naturais. São precursores dos esteroides sexuais estrogênios e androgênios e da síntese de cortisona pelo córtex das suprarrenais. A progesterona é o único progestogênio natural, produzido pelo corpo lúteo ovariano após a ovulação, pela placenta durante a gestação, pelas adrenais e pelo sistema nervoso (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011; WOLFF et al., 2012).

Figura 2: Estrutura química da progesterona.

Fonte: GHISELLI; JARDIM, 2007.

Os progestôgenios são classificados de acordo com sua estrutura química em derivados da 17- α -hidroxiprogesterona, sendo os de maior importância clínica o acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona e drospirinona; e os derivados da 19-nortestosterona que devido a sua forte ação androgênica, novos compostos surgiram a fim de diminuir a androgenicidade, sendo eles os derivados de gonana: norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato e dienogest; e os derivados da estrana: noretisterona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, linestrenol, norgestrinona e norgesterona (ARAÚJO et al., 2016).

De acordo com a estrutura química, os progestogênios além de se ligarem aos receptores de progesterona e de suas ações progestogênicas, têm capacidade de ligação a outros receptores, como: estrogênicos, androgênicos, mineralocorticoides e glicocorticoides, evidenciando por este sinergismo, os efeitos metabólicos e adversos (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011; MACHADO; SERRANO, 2014). Assim, as progestinas podem ter atividade antiestrogênica (*down-regulation* de receptores estrogênicos); androgênica (piora do perfil lipídico, hirsutismo); antiandrogênica (inibição da 5-alfa-redutase); e/ou antimineralocorticoide (diminuição da retenção hídrica e salina) (MACHADO; SERRANO, 2014).

Fisiologicamente, a progesterona é um hormônio que tem um papel modulador na pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e uma ação secretora de gonadotrofinas, enquanto o estrogênio tem ação, principalmente, na produção hipofisária desses hormônios (SILVA; LARA, 2011).

4.2 ANTICONCEPCIONAIS

Anticoncepção é o uso de métodos e técnicas, que podem ser maneiras, medicamentos, objetos e cirurgias, com a finalidade de impedir que o relacionamento sexual resulte em gravidez. Esses métodos anticoncepcionais podem ser classificados de várias maneiras, de acordo com o mecanismo de ação. Reconhecem-se dois grupos principais: reversíveis, que consiste nos métodos comportamentais, de barreira, dispositivos intrauterinos (DIU), hormonais e os de emergência; e definitivos que são os métodos cirúrgicos, como esterilização cirúrgica feminina e esterilização cirúrgica masculina (POLI et al., 2009; LUPIÃO; OKAZAKI, 2011).

Os métodos comportamentais estão baseados na auto-observação que ocorre no organismo ao longo do ciclo menstrual, sendo necessário que as usuárias tenham ciclos menstruais regulares e que exista cumplicidade entre o casal. Há dois tipos: abstenção periódica,

que pressupõem o conhecimento do período fértil, consistindo nos métodos da tabelinha ou de Ogino-Knaus, muco cervical ou *Billings* e temperatura basal corporal; e relações sem que haja ejaculação na vagina. Os métodos de barreira consistem em obstáculos mecânicos ou químicos a penetração do espermatozoide no trato genital feminino, são eles os preservativos masculino e feminino, diafragma e espermicidas (VIEIRA et al., 2006; POLI et al., 2009).

Os métodos hormonais consistem na utilização de fármacos classificados como hormônios, (pílulas, injetáveis e implante) cuja finalidade básica é impedir a concepção. O DIU atua impedindo a fecundação. E por fim, a contracepção de emergência é um método alternativo hormonal oral que evita a gravidez quando, ingerido até 72 horas após a relação sexual desprotegida (VIEIRA et al., 2006).

A escolha do método pode ser influenciada por os seguintes fatores: história pessoal, vulnerabilidade a infecções de transmissão sexual, condições clínicas, custo e acesso, comunicação com o parceiro, intenções reprodutivas e questões culturais (FONSECA; GOMES; BARRETO, 2015).

4.2.1 ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS

Os anticoncepcionais ou contraceptivos hormonais consistem no método reversível mais utilizado pela população feminina brasileira ($\pm 25\%$) para planejamento familiar, podendo serem combinados, associação de um estrogênio e um progestogênio, ou apresentações de progestogênio isolado (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011). Os contraceptivos hormonais orais são utilizados por cerca de 70 milhões de mulheres em todo o mundo (MATOS et al., 2014).

A possibilidade de existência da contracepção hormonal foi primeiramente postulada pelo fisiologista Ludwig Haberlandt, tendo sido o primeiro nome associado a este método de contracepção. Em 1950, Djerassi criou um dos primeiros progestogênios sintéticos com possível indicação para contracepção, a noretisterona. John Rock, Gregory Pincus e Celso-Ramon Garcia, em 1963, iniciaram um estudo sobre o uso de agentes progestogênicos em mulheres que não conseguiam ser fertilizadas, e observaram que esses agentes impediam a ovulação em mulheres. Posteriormente, foi produzido noretinodrel, que foi combinado posteriormente a um estrogênio sintético, o mestranol, correspondendo ao primeiro ensaio clínico em larga escala de contraceptivos orais em combinação. Surgiu, dessa forma, a primeira pílula anticoncepcional combinada (SOUZA, 2015).

Os AOCs podem ser encontrados sob três formas. A mais comum é a monofásica que contém mesma dosagem de estrogênio e progesterona ao longo do ciclo. Enquanto as outras

são a formas bifásica e trifásica, que apresentam variação nas dosagens, conforme a fase do ciclo. Além disso, os AOCs podem ser classificados segundo a dose de estrogênio, alta dose quando acima de 50 µg, ou baixa dose quando ≤ 35 µg ou 0,035 mg de etinilestradiol (AMÉRICO, 2010; FONSECA; GOMES; BARRETO, 2015).

A farmacocinética dos AOCs consiste em: os hormônios quando absorvidos pelo trato gastrointestinal, caem na corrente sanguínea e chegam ao fígado, onde 50% do estrogênio é convertido em outros compostos sem atividade contraceptiva. Esses compostos se misturam a bile e são lançados novamente no trato gastrointestinal, onde uma parte é eliminada pelas fezes e outra sofre uma reação enzimática pelas bactérias intestinais resultando em estrogênio ativo, o qual pode ser reabsorvido aumentando os níveis de hormônio circulante (MATOS et al., 2014).

Já as formulações com progestogênio isolado variam de acordo com o tipo e a dosagem do hormônio utilizado. São indicadas para o período da amamentação, já que não interferem na lactação, ou mulheres que apresentem outras contraindicações para o uso de estrogênios (REGO et al., 2014). Os progestogênios incluem a progesterona e os seus derivados sintéticos (progestinas) (MACHADO; SERRANO, 2014).

O perfil dos efeitos secundários vai depender da dosagem de cada hormônio, tipo de progestogênio e fatores relacionados ao local de aplicação. A farmacocinética varia dependendo da via de administração: por via oral, o estrogênio é sujeito ao metabolismo de primeira passagem e a recirculação enterohepática, influenciando na concentração do fármaco no plasma, enquanto as vias não oral, como o anel vaginal e o sistema transdérmico estão associados com níveis plasmáticos de estrogênio relativamente constante (LLOVER; JIMÉNEZ, 2014).

4.2.2 MECANISMO DE AÇÃO GERAL DOS ANTICONCEPCIONAIS

Os contraceptivos hormonais apresentam diferentes mecanismos de ação. Os estrogênios e progestogênios atingem o hipotálamo e a hipófise, provocando uma diminuição na secreção de GnRH pelo hipotálamo e resultante diminuição da liberação de hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) pela hipófise. Os níveis baixos de FSH resultantes vão inibir o desenvolvimento folicular impedindo o aumento dos níveis de estrogênios, assim o endométrio desenvolve-se pouco (COSTA, 2011).

Os mecanismos de retroalimentação regulam a secreção de FSH e LH, ou seja, os níveis elevados de estrogênios no sangue inibem a secreção de FSH, enquanto os níveis elevados de

progesterona inibem a secreção do LH e assim previne a ovulação (LUIPIÃO; OKAZAKI, 2011).

Nas formulações combinadas, o progestogênio fornece o benefício contraceptivo dominante, porém o estrogênio estabiliza o endométrio para minimizar sangramento de escape e potencializa a ação do progestogênio, permitindo doses mais baixas para a proteção anticoncepcional (DRAGOMAN, 2014).

Nas preparações que contêm apenas progestogênios, o efeito se dá principalmente no muco cervical e no endométrio. O progestogênio altera o muco cervical, tornando-o espesso e hostil devido a alterações físico-químicas, dificultando a espermomigração e, ocorre a maturação irregular do endométrio, condição imprópria para implantação do blastocisto. As preparações com progestogênio para uso contínuo, promovem o adelgaçamento do endométrio e dificultam o transporte oocitário pela diminuição da motilidade tubária, sem necessariamente impedir a ovulação (PEREIRA; TAQUETTE, 2005; SILVEIRA et al., 2014b).

Assim, tendo em vista os diversos mecanismos de ação dos anticoncepcionais hormonais, bem como as propriedades características desses hormônios, além da regulação reversível da fertilidade, outros efeitos benéficos desses fármacos estão sendo documentados.

4.3 USOS NÃO CONTRACEPTIVOS DOS ANTICONCEPCIONAIS

4.3.1 SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

A Síndrome do ovário policístico (SOP) é uma das endocrinopatias mais comum entre as mulheres, principalmente as que estão em fase reprodutiva, cuja prevalência varia entre 1,8 e 15%, dependendo do critério de diagnóstico utilizado e da etnia (MAIER, 2012; YILDIZ et al., 2012; CHRISTENSEN et al., 2013; LI et al., 2013; KHALIFAH et al., 2015). Foi inicialmente relatada em 1935 por Stein e Leventhal, que observaram uma associação entre amenorreia, hirsutismo, ovários com aspecto policístico e obesidade e, concluíram que os ovários policísticos resultavam de influências hormonais sobre os ovários e que o aumento do córtex ovariano pelos cistos interferia no ciclo natural de maturação folicular o que ocasionava a amenorreia e a esterilidade (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

A SOP é considerada um distúrbio complexo e heterogêneo, em consequência de alterações nas funções metabólicas, reprodutivas e endócrinas das mulheres afetadas, tendo como elementos principais o hiperandrogenismo e anovulação crônica (MAIER, 2012). Dessa forma, caracteriza-se frequentemente por: hirsutismo, acne, seborreia, alopecia, irregularidade

menstrual, obesidade e ovários policísticos, sendo ainda considerada um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares. As complicações reprodutivas e metabólicas devem ser diagnosticadas e tratadas precocemente devido ao risco de infertilidade, neoplasia endometrial e síndrome plurimetabólica (MOURA et al., 2011; FARIA et al., 2013).

Nesta síndrome os ovários apresentam aumento de volume bilateral, cápsulas densas e esbranquiçadas e com vários cistos de localização subcapsular acompanhado de um estroma denso e hipertrófico (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

A etiopatogenia da SOP é pouco compreendida e ainda em estudo, sugere-se que seja de fisiopatologia multifatorial e poligênica, onde as atenções estão voltadas para defeitos primários do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, para a função ovariana e para a secreção e a ação da insulina (BOUZAS, 2006). Propõe-se que juntamente com o hiperandrogenismo e a hiperinsulinemia, a resistência insulínica desempenhe importante papel na fisiopatologia deste distúrbio (BOUZAS; BRAGA; LEÃO, 2010).

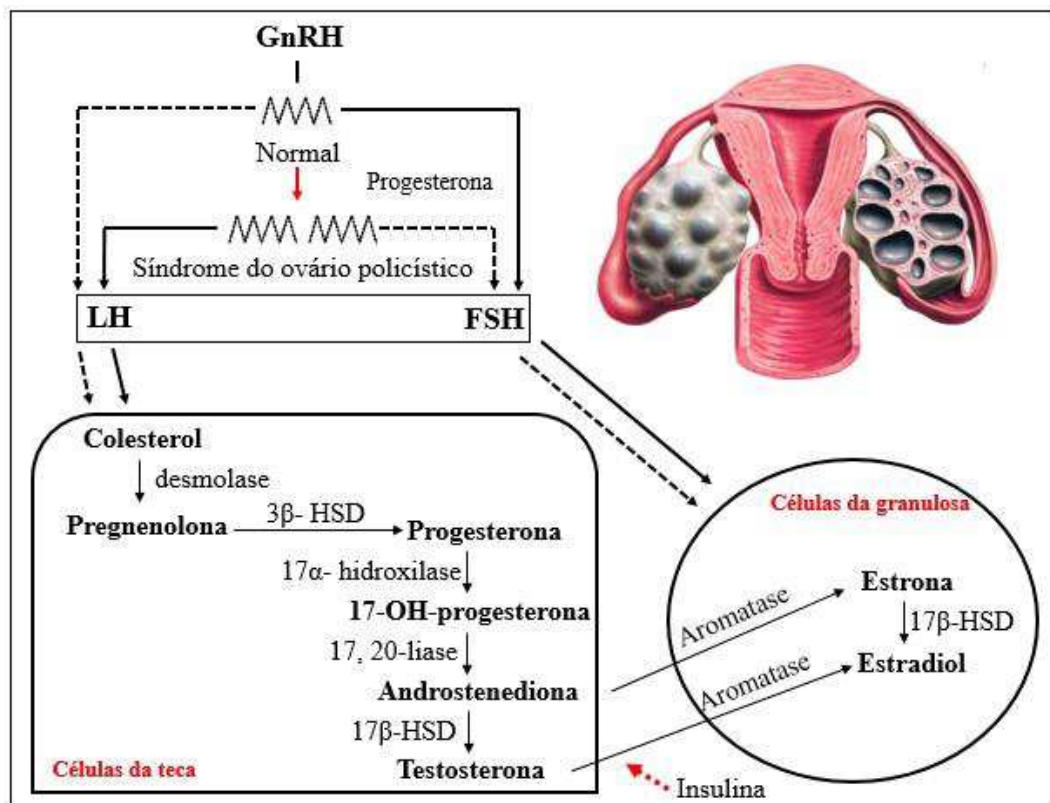
A síntese de andrógenos ovarianos é regulada pela secreção de hormônios gonadotrópicos secretados pela hipófise: LH e FSH (VILLAGELIN NETO et al., 2008), mediada pelo citocromo P-450c-17, uma enzima com atividades 17α - hidroxilase, $17, 20$ -liase e 17β -hidroxiesteroide desidrogenase (17β -HSD) (YARAK et al., 2005). Assim, sugere-se que a biossíntese aumentada de andrógenos está relacionada a anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, que leva a um aumento da pulsatilidade de GnRH e consequente alteração na secreção das gonadotrofinas e na liberação hipofisária dos hormônios LH e FSH (RIVAS; VÁSQUEZ; ARREDONDO, 2010), bem como ao aumento da expressão do gene *CYP17* e à maior estabilidade do seu RNA mensageiro nas células da teca (SILVA; PARDINI; KATER, 2006).

Sob a ação do LH nas células da teca, o colesterol circulante é captado e convertido em pregnenolona, sob ação da desmolase, e subsequente conversão em progesterona, por meio da enzima 3β -hidroxiesteroide desidrogenase (3β -HSD). A progesterona produzida pode exercer suas funções biológicas no organismo ou servir como substrato para a produção de androstenediona, mediante a atuação da enzima $17,20$ -liase (YARAK et al., 2005). Após a clivagem da cadeia lateral, uma fração da androstenediona sob a ação da 17β -HSD é convertida em testosterona, que por sua vez, sofre conversão para estradiol por uma enzima chamada aromatase (WOLFF et al., 2012).

Enquanto o LH regula diretamente a síntese de andrógenos pelas células da teca, através do citocromo P450c17, o FSH é responsável pela regulação da atividade da enzima aromatase

nas células da granulosa, que transforma a androstenediona em estrona, e esta é convertida em estradiol pela enzima 17 β -HSD, influenciando a quantidade de estrogênio que será produzida pelas células da granulosa a partir dos precursores androgênicos. Portanto, a alteração da secreção de LH e FSH favorece a síntese de andrógenos, sobretudo a androstenediona e testosterona. A liberação de LH e FSH é regulada pela frequência de pulsos do GnRH hipotalâmico (Figura 3), a qual está aumentada devido a um defeito primário na liberação de GnRH ou pelos baixos níveis de progesterona resultantes dos infrequentes eventos ovulatórios observados na SOP. Quando a secreção de GnRH se intensifica, há a estimulação da transcrição da subunidade β do LH em detrimento da produção da subunidade β do FSH (VILLAGELIN NETO et al., 2008; MAIER, 2012). Esses níveis aumentados de andrógenos influenciam o *feedback* da progesterona e do estradiol, contribuindo para a manutenção dos altos níveis de LH circulantes e perpetuando o ciclo (OLIVEIRA, 2016).

Figura 3: Produção ovariana de andrógenos na Síndrome do Ovário Policístico.



Fonte: Adaptado de MAIER, 2012.

Além disso, variantes genômicas de genes relacionados com a biossíntese, regulação e ação dos andrógenos (*CYP17*, *CYP21*, *CYP11 α* , *17 β -HSD5*, *SHBG*, receptor androgênico, *11 β -HSD* e *H6PD*), à ação e à secreção da insulina (*INSR*, *VNTR*, *IRS-1*, *IRS-2*, *CAPN10*, *PPAR γ*),

fator de crescimento (IGF), à secreção e à ação das gonadotrofinas (folistatina) e à síntese e metabolismo do ácido retinóico, assim como genótipos pró-inflamatórios (variantes dos genes do fator de necrose tumoral- α e interleucina-6) podem estar envolvidos na predisposição genética da SOP (SILVA; PARDINI; KATER, 2006).

A resistência insulínica associada a hiperinsulinemia compensatória também pode ser a chave da fisiopatologia da SOP. A insulina pode interferir diretamente na produção ovariana de androgénos através da elevação da expressão do gene *CYP17* e da atividade do citocromo P450c17 nas células da teca, tendo ação sinérgica com o LH, como indiretamente pela inibição da produção hepática da proteína ligadora do fator insulina símile (IGFBP-1) e da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando os níveis de andrógenos livres (BOUZAS, 2006).

Segundo Ehrmann (2005), cerca de metade das mulheres com SOP apresentam níveis de SHBG reduzidos, o que leva ao aumento dos níveis de esteroides livres (testosterona e estradiol) biologicamente ativos. A testosterona livre elevada passaria a inibir a produção de SHBG fechando um ciclo vicioso que contribui para o hiperandrogenismo (SILVA, 2013, p. 106).

A heterogeneidade de sinais e sintomas, assim como a complexidade de sua fisiopatologia se refletem nos diferentes critérios diagnósticos propostos para a SOP, pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América, em 1990, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia em conjunto com a Associação Americana de Medicina Reprodutiva, em 2003 e revisados em 2004 (Rotterdam) (OLIVEIRA, 2016). Todas elas exigem a presença de anovulação crônica e sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo e ausência de outras causas metabólicas/endócrinas para o diagnóstico da SOP, porém os dois últimos não concordam com a exclusão dos ovários policísticos dos critérios diagnósticos e estabeleceram que seriam necessárias a presença de duas das três características que se seguem: anovulação crônica por mais de seis meses; sinais de hiperandrogenismo clínicos (hirsutismo, acne ou alopecia androgênica) ou laboratorial; ou ovários policísticos diagnosticados pelo exame ultrassonográfico (12 ou mais folículos que podem medir entre 2-9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado >10 mL) (SPRITZER; MOTTA, 2015; OLIVEIRA, 2016). Em 2006, a *Androgen Excess Society* destacou o hiperandrogenismo, sugerindo que este seria um critério obrigatório para o diagnóstico da síndrome (AZZIZ et al., 2006).

4.3.1.1 USO DOS ANTICONCEPCIONAIS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

A terapia medicamentosa na SOP tem como principais objetivos suprimir a exacerbada produção de andrógenos e reparar suas consequências, bem como regularizar o ciclo menstrual e normalizar os marcadores de risco de complicações crônicas, para retardar ou impedir o seu desenvolvimento, principalmente diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares (IBÁÑEZ, 2016). A escolha do tratamento dependerá da gravidade dos sintomas e dos objetivos específicos, considerando sempre as possíveis consequências em longo prazo (MOURA et al., 2011).

A prescrição de AOC, tem sido uma alternativa eficaz de tratamento para a SOP, visto que o uso desse medicamento induz a melhora de vários sintomas da doença, como o hirsutismo, acne e irregularidade menstrual, além de promover a contracepção (MAIER, 2012). O mecanismo de ação dos AOCs age com base no bloqueio do eixo hipotálamo–hipófise–ovário e na consequente redução da produção androgênica ovariana, sua principal ação no tratamento da SOP (CUNHA, 2007).

Os AOCs tem ação antigonadotrófica, inibindo a secreção de andrógenos ovarianos, e aumentando a síntese hepática de SHBG, reduzindo as concentrações circulantes da testosterona bioativa (livre) (SPRITZER, 2009). Através do bloqueio das gonadotropinas os AOCs, diminuem o volume dos ovários por meio da redução do estroma e do número e tamanho dos folículos (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015). Possuem um componente estrogênico (etinilestradiol) e um componente progestogênico, que varia quanto à composição e ligação com receptores de outros hormônios esteroides (mineralocorticoides, glicocorticoides, andrógenos e estrogênio). Além destes, os AOCs com progestogênios isolados também são utilizados como opção terapêutica (ZUEFF, 2011).

O estrogênio diminui os níveis androgênicos circulantes ao suprimir a secreção de LH, incrementar os níveis séricos de SHBG e diminuir a atividade da 5α -redutase, que também é determinada pelo progestogênio, o qual ainda inibe a síntese e a secreção de gonadotrofinas hipofisárias, diminuindo, assim, a fração livre de testosterona capaz de ocupar o receptor androgênico (URBANETZ et al., 2009; SOARES JÚNIOR; BARACAT, 2010).

Os progestogênios possuem atividade androgênica variada, podem se situar em um espectro de ação, que vai de um efeito androgênico até seu oposto, o antiandrogênico, que nesse caso, por sua vez, se ligará ao receptor de andrógeno, competindo, dessa forma, com a testosterona livre circulante (CUNHA, 2007). Os progestogênios mais antigos, derivados de

testosterona (noretindrona, levonorgestrel) são normalmente associados com mais efeitos colaterais androgênicos (DRAGOMAN, 2014). Norgestimato, desogestrel, gestodeno e drospirenona têm baixo potencial androgênico, enquanto que o levonorgestrel e o norgestrel são considerados de alta atividade androgênica (URBANETZ et al., 2009). Indica-se utilizar progestógenos de baixa atividade androgênica e com concentração entre 20 e 30 µg (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015). A drospirenona e o acetato de ciproterona não são estruturalmente relacionados a testosterona e funcionam como antagonistas do receptor de andrógenos. O acetato de ciproterona além de agir nos receptores androgênicos, tem pequeno efeito inibitório sobre a 5α-redutase e diminui a secreção de andrógeno através da ação antigonadotrófica (MOURA et al., 2011).

Os contraceptivos mais indicados são os de baixa dose contendo 20 µg de etinilestradiol. O acetato de medroxiprogesterona também é utilizado em doses de 10 mg durante um período de 7 a 10 dias na segunda fase do ciclo menstrual, durante 3 a 6 meses. E doses de 2 mg de ciproterona e 3 mg de drospirenona são administrados pela combinação com etinilestradiol (0,035 ou 0,030 mg, respectivamente), utilizando ciclos de 21 dias de tratamento (VALENTINA, 2015).

Analisando os valores laboratoriais dos andrógenos séricos em oito mulheres com SOP, Sánchez et al. (2007) confirmaram a redução dos andrógenos séricos e a elevação da SHBG, em relação as dosagens basais, após 12 semanas de uso do AOC com 30 µg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona. No entanto, após suspender o AOC durante oito semanas, esses valores retornaram aos níveis prévios ao uso, indicando que o fator responsável do hiperandrogenismo se mantém, sendo temporariamente controlado pelo AOC (ZUEFF, 2011).

Segundo Harwood et al. (2007), o uso do AOC deve ser mantido até a maturidade reprodutiva, aproximadamente 5 anos após a menarca ou até que seja alcançado o peso ideal. Quanto a melhora de alguns sintomas da doença, como o hirsutismo, acne e irregularidade menstrual ocorrem, em geral, 3 meses após do início do tratamento. Alguns estudos demonstraram que a supressão dos andrógenos séricos permanece por pelo menos 2 anos após a suspensão do AOC, embora a maioria das pacientes apresente piora 3 meses após o final do tratamento (MOURA et al., 2011).

No entanto, apesar dos AOCs serem a primeira linha de tratamento farmacológico para a SOP, necessita-se um cuidado peculiar ao se tratar de pacientes com dislipidemia, pois os contraceptivos orais combinados podem elevar os níveis de triglicérides, bem como ocorrências de distúrbio do metabolismo de carboidratos, principalmente da insulina, que

juntamente com a hipertrigliceridemia, constitui um fator de risco para as doenças cardiovasculares (CAVALCANTE FILHO et al., 2016).

Além disso, a anovulação pode determinar sangramento uterino anormal e lesões precursoras do câncer endometrial. Assim, recomenda-se que se tenha um acompanhamento adequado das pacientes para evitar complicações, bem como sugere-se o emprego de progestogênio na segunda fase do ciclo ou contraceptivo hormonal combinado para diminuir a disfunção menstrual e o risco de desenvolver carcinoma do endométrio (SOARES JÚNIOR; BARACAT, 2010).

O estrogênio quando administrado via oral apresenta efeitos antagônicos ao elevar o VLDL e triglicerídeos, em contraposição à redução do LDL e elevação do HDL. Os progestogênios por sua vez, pouco interferem na redução do LDL induzida pelos estrogênios, porém exercem papel modulador significativa na elevação promovida pelos estrogênios sobre os níveis dos triglicerídeos e os de HDL. Por esta razão, em pacientes com SOP e hipertrigliceridemia, a via oral deve ser evitada, preferindo a não-oral ou contraceptivos somente com progestogênios (GODSLAND, 2004; ZUEFF, 2011).

Mastorakos et al. (2006), em um estudo com adolescentes com SOP analisando o efeito de duas formulações de AOCs, uma contendo 30 µg de etinilestradiol associado a 150 µg de desogestrel e a outra com 35 µg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de ciproterona, sobre o metabolismo dos carboidratos, perceberam piora na sensibilidade à insulina após 12 meses de usos, em ambos os grupos. Além disso, o grupo de usuárias do AOC contendo o acetato de ciproterona apresentou aumento na secreção da insulina e conseqüentemente, na insulina de jejum (ZUEFF, 2011).

Os estudos sobre alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios em SOP e o uso do AOC revelam dados conflitantes. Cibula et al. (2002) não observaram alterações metabólicas significativas nas pacientes após o tratamento, enquanto Halperin et al. (2011) relatam que foram encontradas associações com aumento nos níveis de triglicerídeos e colesterol HDL. Segundo Fauser et al. (2012), algumas limitações dos estudos avaliados e que podem ter gerado resultados conflitantes são a variedade na composição dos AOCs utilizados e os diferentes tempos de tratamento e de métodos de medidas das variáveis estudadas (MAIER, 2012).

Diante disso, alguns autores sugerem que os anticoncepcionais combinados de baixa dose seriam os preferenciais, sobretudo, para as mulheres com resistência à insulina e diabetes *mellitus* não complicado. Entretanto, recomendam o uso de progestogênio isolado quando há antecedentes de tromboembolismo ou a paciente tem hipertensão arterial sistêmica (SOARES JÚNIOR; BARACAT, 2010).

4.3.2 ACNE

A acne é uma dermatose inflamatória crônica, multifatorial e imunomediada, responsável por cerca de 14% das consultas dermatológicas no Brasil, decorrente de alterações na unidade pilossebácea que consiste em um folículo piloso imaturo, um esboço de glândula sebácea e um músculo eretor do pelo (SCHMITT; MASUDA; MIOT, 2009; BAGNOLI et al., 2010; RIBEIRO et al., 2015). A acne apresenta um grande impacto epidemiológico acometendo ambos os sexos, sendo frequentemente uma manifestação temporária da puberdade, correlacionando-se mais com a idade puberal do que com a idade cronológica, porém pode predominar até os 30 anos de idade, especialmente no sexo feminino (BRENNER et al., 2006).

As taxas de prevalência global de acne adulta do sexo feminino têm sido relatadas em diversos estudos para intervalo de 14% a 54% (DRÉNO, 2015). A acne é caracterizada por uma diversidade de lesões que variam em severidade desde comêdos abertos e fechados, em casos leves, a nódulos dolorosos, cistos e cicatrizes deformantes nos casos mais graves (KOO; PETERSEN; KIMBALL, 2014). Assim, o estudo da acne vem sendo de grande importância, pois o aspecto das lesões prejudicam o bem-estar e a autoimagem dessas mulheres, principalmente na adolescência (BAGNOLI et al., 2010).

É clinicamente classificada como não-inflamatória, quando se tem a presença de comêdos abertos e fechados; e inflamatória, quando caracterizadas por pápulas, pústulas, nódulos, quistos e abscessos. A acne inflamatória pode ser sub-dividida em leve, moderada e grave. Contudo, todas as lesões podem deixar cicatrizes de vários tipos (PICOSSE et al., 2016).

Diversos fatores podem influenciar o seu surgimento, bem como a gravidade do quadro. No entanto, os principais responsáveis ainda são a elevação da carga hormonal junto com as modificações peculiares da pele. É possível que a acne possua componente genético na conformação do folículo, facilitando a obstrução (BRENNER, et al., 2006).

A patogênese da acne é centrada na unidade pilossebácea. Os quatro principais fatores envolvidos na patogênese compreende (1) hiperproliferação epidérmica folicular, (2) processo inflamatório, (3) concentração e a atividade de *Propionibacterium acnes*, e (4) a produção de sebo (LAM; ZAENGLEIN, 2014).

A pele é um importante alvo dos hormônios androgênicos. Por estímulo hormonal, que geralmente ocorre na adolescência e em distúrbios hiperandrogênicos, as glândulas pilossebáceas sofrem modificações nos padrões estruturais, que dependendo da sua localização, pode se transformar em folículo piloso com pelo terminal ou em glândula sebácea com pelo velar, favorecendo a formação dos comêdos e a produção de sebo. O comêdo ou “cravo”

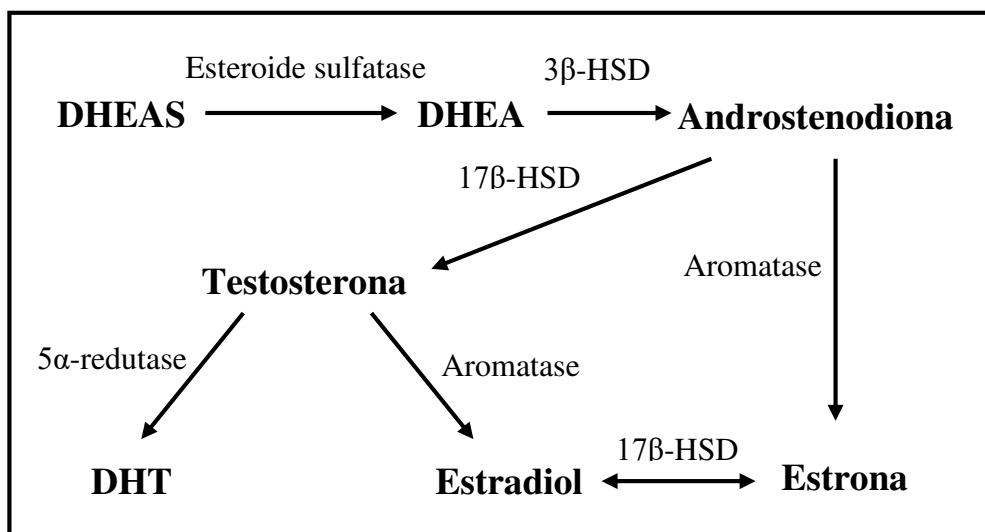
ocorre pela obstrução do orifício de saída da unidade pilosebácea, com acúmulo de secreções, restos celulares e algumas vezes um ácaro: o *Demodex folliculorum* (BRENNER et al., 2006; BAGNOLI et al., 2010).

Segundo Costa, Alchorne e Goldschmidt (2008), os ácidos graxos livres pró-inflamatórios presentes no sebo, acumulando-se no infundíbulo glandular por período longo, tem a capacidade de irritar o epitélio desse local causando, assim, hiperqueratinização (estágio inicial da comedogênese) e, por fim, a inflamação (ARAÚJO et al., 2016).

A atividade androgênica pode ser induzida por andrógenos potentes, tais como a testosterona e desidrotosterona (DHT) e andrógenos fracos, como desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenodiona, que atingem a pele através da circulação sanguínea ou podem ser produzidos localmente. Antes da puberdade, as glândulas adrenais produzem quantidades crescentes de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), que pode ser metabolizado em andrógenos mais potentes na pele (BETTOLI; ZAULI; VIRGILI, 2015).

Observa-se uma hipersensibilidade dos receptores encontrados nos sebócitos e queratinócitos aos hormônios androgênicos circulantes, bem como o aumento da conversão hormonal periférica, pela atividade das enzimas metabolizadoras de esteroides nas glândulas sebáceas como a 5α -redutase, a 3β -HSD e a 17β -HSD, em hormônios androgênicos mais potentes, como a testosterona e DHT (Figura 4) (KHUNGER; KUMAR, 2012; RIBEIRO et al., 2015). Com o tempo, as células sebáceas se diferenciam e se rompem, liberando lipídios no ducto sebáceo e folículo. No geral, a produção sebácea depende dos andrógenos circulantes e da resposta da unidade pilosebácea (MONTAGNER; COSTA, 2010).

Figura 4: Metabolismo de esteroides.



Fonte: Adaptado de LAM; ZAENGLIN, 2014.

DHT leva ao crescimento de glândulas sebáceas e a produção de sebo. A testosterona também pode desempenhar um papel, porém DHT apresenta 5 a 10 vezes maior afinidade pelos receptores androgênicos (LAM; ZAENGLEIN, 2014).

Além disso, outros fatores associados ao processo da acne consiste na deficiência da imunidade inata com atividade anormal dos receptores *toll-like* ou defensinas, que induziriam a redução da resistência ao *P. acnes* e inflamação crônica das glândulas sebáceas, o fator de crescimento insulina símile 1 (IGF1), que é um estimulador da produção hormonal androgênica ovariana e cofator na disponibilidade dos hormônios circulantes, predisposição genética, entre outros fatores dando a esse quadro um caráter multifatorial (RIBEIRO et al., 2015).

4.3.2.1 USO DOS ANTICONCEPCIONAIS NA ACNE

O tratamento da acne é de grande importância para reduzir a sua gravidade, bem como o potencial de recorrência, as possíveis cicatrizes e o impacto psicossocial, contribuindo assim para a melhoria da qualidade de vida (PICOSSE et al., 2016).

A terapia hormonal tem sido uma escolha para tratamento da acne na idade adulta, mulheres com agravamento pré-menstrual da acne, acne envolvendo preferencialmente a metade inferior da face e pescoço, associada à seborreia, hirsutismo e irregularidades do ciclo menstrual, com ou sem hiperandrogenismo, e para jovens sexualmente ativas com acne inflamatória (SILVA; COSTA; MOREIRA, 2014).

Nesse contexto, o uso de anticoncepcionais orais tem sido um tipo de tratamento eficaz contra acne em mulheres. O papel dos andrógenos na acne é estimular as glândulas sebáceas a produzir sebo, graças a suas ações sobre os receptores celulares (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT, 2008; ARAÚJO et al., 2016). Diante disso, os anticoncepcionais hormonais orais suprimem a atividade das glândulas sebáceas, diminuindo a produção hipofisária de gonadotrofinas e reduzindo a produção ovariana e adrenal de andrógenos, além de estimularem a síntese hepática de SHBG, o que reduz a concentração plasmática de testosterona livre. Adicionalmente, reduz os níveis de IGF-1 e 5 α -redutase (MONTAGNER; COSTA, 2010; COSTA; BAGATIN, 2013; RIBEIRO et al., 2015). Sua eficácia deve-se principalmente ao componente de estrogênio, que reduzindo a quantidade de andrógenos livres, resulta em uma diminuição da ativação dos receptores de andrógeno em nível das glândulas sebáceas, regulando a produção de sebo e consequentemente evitando a formação de novas lesões de acne (KOO; PETERSEN; KIMBALL, 2014).

O efeito da progestina na acne é pouco esclarecida. Alguns estudos sugerem que ela pode reduzir os efeitos do andrógeno inibindo a 5α -redutase ou competitivamente inibir receptores de andrógeno (LAM; ZAENGLIN, 2014).

As progestinas mais antigas, especialmente de primeira geração (norgestrel, levonorgestrel) se ligam aos receptores de andrógenos com uma relativa alta afinidade, podendo desencadear efeitos androgênicos, resultando assim, em uma exacerbação da acne. Enquanto as progestinas da segunda, terceira ou última geração tendem a ser mais antiandrogênicas, podendo ter efeitos benéficos sobre a acne por minimizar os efeitos androgênicos (JAISAMRARN et al., 2014).

As melhores associações dos anticoncepcionais, bem como as mais prescritos para o tratamento da acne, são o etinilestradiol associado ao acetato de ciproterona ou componentes progestínicos de segunda, terceira ou última geração como a drospirenona ou clormadinona (BUZNEY et al., 2014; RIBEIRO et al., 2015).

Segundo Kronic, Ciurea e Scheman (2008), o recente desenvolvimento do anticoncepcional oral contendo drospirina representa um avanço em relação as combinações anteriores, pela sua atividade antiandrogênica e antiminerlocorticoide significativa. Além disso, também é nonandrogênico e apresenta uma elevada afinidade por receptores de aldosterona, o que leva a diminuir potenciais efeitos adversos do estrogênio, como ganho de peso, aumento da pressão sanguínea e alterações de humor (ARAÚJO et al., 2016).

4.3.3 ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença ginecológica, definida como inflamatória crônica e benigna, caracterizada pela presença e crescimento de tecido endometrial (glândulas e estroma) fora da cavidade uterina (SOUZA; BRITTO, 2015). Ocorre em 5-15% das mulheres no período reprodutivo e até 3-5% na fase pós-menopausa. Estima-se mais de 70 milhões de mulheres com endometriose no mundo, sendo uma das principais causas de hospitalização ginecológica (BELLELIS et al., 2010).

Foi relatada pela primeira vez em 1860 na Alemanha, por Carl Von Rokitansky. Ao analisar material de necropsia, Rokitansky observou a presença de tecido ectópico semelhante ao do endométrio (BARBOSA; OLIVEIRA, 2015). Os locais mais acometidos por esses depósitos ectópicos de endométrio são o peritônio pélvico, ovários e o septo retovaginal e, mais raramente, o pericárdio, a pleura e o sistema nervoso central (NÁCUL; SPRITZER, 2010; CARVALHO DA SILVA et al., 2013).

Aproximadamente 16% das pacientes são assintomáticas, no entanto, quando há presença de sintomas, os mais comuns são dor pélvica crônica, dismenorreia e dispareunia e, em muitos casos, pode haver ainda a associação com sintomas intestinais e urinários cíclicos, dependendo da localização das lesões, como dor ou sangramento ao evacuar/urinar durante o período menstrual. Além disso, ressalta-se a infertilidade em 5 a 50% das mulheres com endometriose (BELLELIS et al., 2010; BAHAMONDES; CAMARGOS, 2012; OLIVEIRA et al., 2015).

A endometriose é considerada uma doença estrogênio-dependente enigmática, a etiopatogenia ainda não está bem estabelecida, porém algumas evidências indicam que envolve uma combinação de fatores genéticos, hormonais e imunológicos (NÁCUL; SPRITZER, 2010). Ademais, várias teorias são propostas para explicar, sendo duas mais citadas: (1) Teoria da metaplasia celômica que sugere uma transformação do epitélio celômico em tecido endometrial, caracterizando um processo de diferenciação metaplásica; e a outra, atualmente a teoria mais aceita, é a (2) Teoria da menstruação retrógrada proposta Sampson em meados da década de 1920, que relata um refluxo das células endometriais através das tubas uterinas durante a menstruação, com subsequente implantação no peritônio e ovário (CARAÇA et al., 2011).

A classificação de uma doença permite uma melhor compreensão de sua severidade, sendo uma ferramenta essencial na escolha do tratamento correto e mais eficaz (FREITAS et al., 2011). A *American Society for Reproductive Medicine* estabelece uma classificação da endometriose levando em consideração o tamanho, a profundidade e a localização dos implantes endometrióticos e a gravidade das aderências. Consiste em quatro níveis: (1) Mínima: implantes isolados e sem aderências significativas; (2) Leve: implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas; (3) Moderada: múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes; (4) Grave: múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes (BRASIL, 2016).

O diagnóstico da endometriose baseia-se no quadro clínico da paciente por meio do exame físico, que pode demonstrar desvios laterais do colo do útero, retroversão uterina e nódulos, de exames laboratoriais e exames de imagem como a ultrassonografia e ressonância magnética (KONDO; ZOMER; AMARAL, 2011; BARBOSA; OLIVEIRA, 2015). A confirmação pode ser obtida por meio do estudo anatomopatológico do material coletado por meio da laparoscopia (KONDO; ZOMER; AMARAL, 2011).

4.3.3.1 USO DOS ANTICONCEPCIONAIS NA ENDOMETRIOSE

O tratamento da endometriose tem como principal objetivo a redução dos sintomas, de acordo com as necessidades individuais, as lesões endometrióticas e a progressão da doença, contribuindo para uma melhora na qualidade de vida dessas mulheres (BAHAMONDES; CAMARGOS, 2012). O tratamento baseia-se no uso de medicamentos analgésicos, hormonais (análogos de GnRH e/ou AOC ou não, ou liberadores de progesterona), cirúrgico ou técnicas de reprodução assistida (BARBOSA; OLIVEIRA, 2015).

O tratamento clínico hormonal visa inibir a produção de gonadotropinas, anulando a esteroidogênese e, subsequentemente, liquefazer, necrosar e absorver os implantes (CARVALHO DA SILVA et al., 2013).

O ponto principal do tratamento farmacológico é a manipulação hormonal com a finalidade de gerar uma pseudogravidez, pseudomenopausa ou anovulação crônica, ocasionando um ambiente inadequado para o crescimento e manutenção dos implantes da endometriose (BRASIL, 2016).

Os AOC são considerados primeira linha no tratamento da dor pélvica e dismenorria associada a endometriose peritoneal, com presença ou não de endometriomas menores que 4cm (SOUSA et al., 2015).

De acordo com a Portaria nº 879 de 12 de julho de 2016 do Ministério da Saúde, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose:

AOCs devem ser considerados no tratamento empírico da endometriose em mulheres com sintomas mínimos ou leves e exame físico sugestivos nas quais foram descartadas outras doenças relacionadas à dor pélvica. Esse tratamento produz retardo na progressão da doença, além de anticoncepção nos casos em que a gravidez não é desejada (BRASIL, 2016, p. 6).

O mecanismo de ação consiste na inibição da ovulação e do desenvolvimento folicular, por mecanismo de retroalimentação negativo na hipófise, resultando em uma diminuição na secreção dos hormônios LH e FSH, e consequentemente uma diminuição dos níveis de estradiol e progesterona (SUBTIL, 2013). Como a endometriose é uma condição estrógeno-dependente, um ambiente hipoestrogênico leva a interrupção do ciclo de estimulação, podendo ocorrer, muitas vezes, a regressão dos implantes endometriais (CROSERÁ et al., 2010).

Além disso, os anticoncepcionais combinados tem efeitos em nível do endométrio, reduzindo a proliferação endometrial, limitando a produção de prostaglandinas e consequentemente levando a sua atrofia (WONG et al., 2009). A presença dos depósitos

ectópicos do endométrio está associada a alterações anatômicas, endócrinas, imunológicas e inflamatórias no peritônio pélvico, acarretando a liberação de prostaglandinas e o surgimento do processo de aderências com diferentes graus de distorções anatômicas (CROSERÁ et al., 2010). Logo, o essencial do tratamento será provocar uma diminuição de estrogênios, bem como a diminuição da produção de prostaglandinas reduz o tônus uterino e as fortes cólicas decorrentes do espasmo da musculatura lisa do útero (CARVALHO DA SILVA et al., 2013).

A administração pode ser de forma cíclica ou contínua. No entanto, quando a administração é descontínua a inibição do eixo hipotálamo-hipófise pode ser incompleta, mantendo os níveis de secreção de estrogênios elevado. Ao passo que, quando usados de maneira contínua, induz uma pseudogravidez provocada pela resultante amenorreia, onde nessa situação qualquer hemorragia das lesões ou estimulação do endométrio estão suprimidas, sendo eficaz na redução da dismenorreia e dor pélvica (DIZ, 2010).

Segundo Guzick et al. (2011), ao realizar um estudo com 47 mulheres, sendo divididas em dois grupos administrando duas formulações de contraceptivos: noretisterona 1 mg + etinilestradiol 35 mg (via oral) e leuprolide 11,25 mg (injetável) + acetato de noretindrona 5 mg (via oral), em um período de 48 horas, relataram uma diminuição expressiva da dor pélvica, dismenorreia e dispareunia (SOUZA; BRITTO, 2015).

Os progestógenios isolados também são amplamente utilizados para o tratamento da dor associada a endometriose, bem como apresentam eficácia semelhante aos anticoncepcionais combinados na dismenorreia e dispareunia. As apresentações orais são o acetato de noretisterona, dienogest, acetato de ciproterona e o levonorgestrel, como também podem ser utilizados por outras vias de administração, como exemplo, se tem o acetato de medroxiprogesterona injetável intramuscular e subcutâneo (NÁCUL; SPRITZER, 2010).

Outra opção terapêutica relevante é o sistema intrauterino com levonorgestrel (SIU-LNG), que tem duração de cinco anos. Os mecanismo de ação ainda são pouco esclarecidos, porém sabe-se que o levonorgestrel é um potente progestogênio, derivado da 19-nortestosterona, com efeitos androgênicos e antiestrogênicos no endométrio, podendo levar à amenorreia e melhora da dismenorreia, com menor impacto no metabolismo da paciente (DIZ, 2010).

Um estudo que avaliou as mudanças da expressão dos receptores glandulares e estromais de estrogênio e progesterona no endométrio eutópico e ectópico após tratamento com o SIU-LNG, observou que o uso do sistema pelo período de 6 meses acarretou regulação para baixo dos receptores alfa e beta de estrogênio e progesterona em ambos os tecidos, acarretando

uma redução da proliferação endometrial e levando a uma decidualização do estroma e atrofia das glândulas, até mesmo as do tecido ectópico (OLIVEIRA et al., 2015).

4.3.4 CÂNCER DE OVÁRIO

O câncer de ovário é a patologia ginecológica de maior letalidade, sendo a quarta causa das mortes por câncer na população ocidental (VALLADARES; CORSINI; ROMERO, 2014). A falta de sinais e sintomas específicos em estágios iniciais e no início de propagação da doença, bem como biomarcadores confiáveis e pela própria localização anatômica ovariana, resulta na detecção tardia da enfermidade, ocasionando um mau prognóstico (DALTOÉ et al., 2010; TEIXEIRA et al., 2015).

Está associada a uma taxa de sobrevida de 5 anos, que nos casos diagnosticados no estágio localizado (Estádio I) é de 92,7%, estágio III cai para menos que 51%, atingindo 17,5% nos casos diagnosticados no estágio IV, marcado por metástases disseminadas (DALTOÉ et al., 2010).

No estágio I, com tumores ditos “borderline”, é possível realizar cirurgias não radicais em mulheres jovens. No entanto, nos estágios mais avançados, o tratamento é complexo, pelo fato do desenvolvimento da doença ocorrer por disseminação em peritônio livre, causando inúmeros implantes neoplásicos na superfície peritoneal (SOUEN, 2011).

O câncer de ovário representa um grupo heterogêneo de tumores que podem ser classificados de acordo com sua origem embriológica em epiteliais, germinativos, oriundos do estroma do cordão sexual e os metastáticos. Os de origem epitelial são os mais frequentes representando cerca de 90% das neoplasias ovarianas, derivados do ducto mulleriano e são classificados conforme o tipo celular em: serosos, mucinosos, de células claras, endometrioides, células escamosas e transicionais (GONÇALVES, 2008; FERREIRA et al., 2012).

A etiologia do câncer de ovário ainda não é esclarecida, porém existem fatores que podem aumentar o risco e também outros que são ditos como protetores. A história familiar é o fator de risco independente mais importante, apesar de outros fatores como os reprodutivos, demográficos e comportamentais, também aumentem o risco. Aproximadamente 5 a 10% de todos os casos de câncer do ovário apresentam uma predisposição genética, relacionado com uma mutação do gene *BRCA1* ou *BRCA2*. As mulheres que carregam uma mutação tem um aumento significativo do risco de desenvolver a doença (GONÇALVES, 2008; APPEL et al., 2009; TEIXEIRA et al., 2015).

O câncer da superfície epitelial do ovário resulta de modificações hormonais complexas, aparentemente relacionadas à ovulação, a qual induzida pela ação das gonadotropinas, a superfície do ovário fica exposta à ação do estrogênio do fluido folicular, resultando em proliferação das células epiteliais da superfície do ovário (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004). Uma causa considerada importante é a “ovulação incessante”, onde o epitélio do ovário sofre alterações, e assim, há uma constante renovação do tecido epitelial, estimulação do ovário e altas concentrações de gonadotrofinas e estrogênio que condicionaria as células para a malignidade (VALLADARES; CORSINI; ROMERO, 2014). Além disso, estudos epidemiológicos afirmam que a nível celular o câncer de ovário é resultado da acumulação de múltiplos defeitos genéticos, bem como pode ocorrer a exposição do ovário para diferentes agentes cancerígenos (PORRATA et al., 2012).

4.3.4.1 USO DOS ANTICONCEPCIONAIS E O CÂNCER DE OVÁRIO

Os anticoncepcionais orais representam uma estratégia de prevenção primária para o câncer de ovário. Vários estudos sugerem que confere um efeito protetor de até 50% com o uso em longo prazo (HAVRILESKY et al., 2013). Os efeitos para o câncer de ovário são dependentes da duração e podem persistir por muitos anos após a interrupção da contracepção oral, talvez mais de 15 anos (HANNAFORD et al., 2007).

O mecanismo pelo qual se explica o efeito protetor dos anticoncepcionais está associado às alterações que provocam na atividade biológica dos ovários, causando anovulação reversível, bem como reduzindo os níveis de secreção de gonadotrofinas pela pituitária e consequentemente dos esteroides ovarianos (RISTOW; YAMAMOTO; FÁVARO, 2006).

Além disto, pode ser explicado com base nas teorias da carcinogênese do ovário, onde se propõe que o fator causal consiste em anormalidades de quantidade e qualidade de ADN genômico, resultando em reparação celular com defeito após a ovulação. Dessa forma, o efeito protetor dos anticoncepcionais orais pode ser atribuído à anovulação durante o uso, não permitindo que a predisposição genética e o reparo celular com defeito sejam expressos, o que explica o seu efeito dependente do tempo e em mulheres com predisposição genética (GRIMBIZIS; TARLATZIS, 2010).

Hannaford et al. (2007), observaram uma redução significativa de 12% no risco de câncer de intestino ou reto, do corpo uterino e dos ovários, bem como aqueles de local desconhecido e “outro”, em mulheres usuárias de anticoncepcionais em comparação com não usuárias. Em conjunto, observou-se uma redução de 29% de risco dos principais cânceres

ginecológicos combinados. O uso prolongado de anticoncepcionais orais foi associado com um risco reduzido estatisticamente significativo de câncer de ovário.

De acordo com Beral et al. (2008), em um estudo com mulheres portadoras do câncer de ovário e não portadoras, mostrou que 12 em cada 1.000 mulheres que não tomam anticoncepcionais orais podem ter o câncer, enquanto apenas 8 em 1.000 daquelas que fazem uso de anticoncepcionais orais estão em risco (WEST, 2009).

O Grupo de Colaboração sobre os Estudos Epidemiológicos de Câncer de Ovário, publicou em 2008 a revisão de 45 estudos epidemiológicos que incluíram mulheres com e sem câncer de ovário, onde demonstraram que o uso de anticoncepcionais orais confere proteção contra o câncer, bem como indica que seu uso desde a década de 1960, tem prevenido 200.000 casos de câncer de ovário e 100.000 mortes causadas por essa neoplasia (BERAL et al., 2008; KING, 2011).

Esse efeito protetor no ovário é atribuído tanto a anticoncepcionais de baixa dose como altas dosagens (KING, 2011). Além disso, a contracepção hormonal tem o mesmo efeito independentemente do tipo de tumor, visto que o câncer de ovário representa um grupo heterogêneo de tumores (GRIMBIZIS; TARLATZIS, 2010).

Contudo, existe poucos dados sobre o efeito protetor dos AOCs em mulheres que apresentam alto risco de câncer devido a fatores de risco comportamentais, bem como com predisposição genética, uma vez que, esses fatores podem alterar a associação anticoncepcionais orais/câncer. Assim, merece mais atenção com esses subgrupos, como também há necessidade de avaliar a eficiência dos AOCs sobre os diferentes subtipos de tumores do câncer de ovário (HAVRILESKY et al., 2013).

4.3.5 OUTROS USOS NÃO CONTRACEPTIVOS

Os anticoncepcionais hormonais atualmente constituem no método reversível mais difundido e utilizado no Brasil, que deve-se tanto a sua finalidade de evitar a concepção, como também pelos outros benefícios que proporcionam. Além dos usos clínicos já revisados, outros benefícios podem ser citados, tais como: oferece menor incidência de doença inflamatória pélvica (DIP), maior regularidade menstrual com menor fluxo, o alívio dos sintomas relacionados à síndrome pré-menstrual, menor frequência de dismenorrea e anemia (FREITAS; TERRA; MERCÊS, 2011; BORGES; SABINO; TAVARES, 2016).

A DIP é causada pela infecção polimicrobiana do trato genital superior, originária de foco uretral, vaginal ou cervical (HALBE; CUNHA, 2010). Os anticoncepcionais hormonais

orais oferece menor incidência dos casos de DIP devido a modificações no muco cervical, impedindo a passagem de bactérias (PEREIRA; TAQUETTE, 2008).

Os distúrbios pré-menstruais englobam um conjunto de entidades como a síndrome pré-menstrual (SPM), o distúrbio disfórico pré-menstrual (DDPM) e os sintomas pré-menstruais exacerbados (FERNANDES; PEREIRA DA SILVA, 2010).

A SPM é caracterizada pela ocorrência repetitiva de alterações físicas, humor, cognitivas e comportamentais, que interfere na rotina diária, com início em torno de duas semanas anteriores à menstruação e alívio rápido após o início do fluxo menstrual (TEIXEIRA; OLIVEIRA; DIAS, 2013). Já a DDPM é uma forma severa da SPM, caracterizada por sintomas físicos e comportamentais mais graves, causando importante alteração na vida social das portadoras durante a fase lútea do ciclo menstrual (PAIVA; PAULA; NASCIMENTO, 2010).

O mecanismo fisiopatológico da SPM consiste na teoria de que o sistema endócrino, reprodutor e serotoninérgico convergem para realizar a regulação do comportamento. A oscilação nos níveis dos estrogênios e da progesterona no ciclo menstrual, atua sobre a função serotoninérgica, o que leva em mulheres mais sensíveis a ocorrência das manifestações da SPM (SILVA et al., 2006). Na fase lútea do ciclo menstrual, o corpo lúteo produz hormônios, principalmente a progesterona. Esse hormônio é um dos responsáveis pelas alterações mamárias nesse período (BORGES; SABINO; TAVARES, 2016).

Os anticoncepcionais orais são usados na prática clínica para o tratamento dos sintomas pré-menstruais, porém existem poucos estudos que comprovem a sua eficácia na SPM (FERNANDES; PEREIRA DA SILVA, 2010). Esses fármacos eliminam a ciclicidade ovariana e podem ter eficácia terapêutica, especialmente para mulheres com dor mamária pré-menstrual e dismenorria (SILVEIRA et al., 2014a) sendo prescritos como uma forma de prevenir a oscilação hormonal e o surgimento dos sintomas pré-menstruais (SILVA et al., 2006).

Em 2006, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou para o tratamento da SPM e DDPM o AOC composto por etinilestradiol 0,02 mg e drospirenona 3 mg. A drospirenona é derivada da 17alfa-espirolactona com um perfil farmacológico mais semelhante às progesteronas naturais. A eficácia dessa preparação em relação a outros AOCs pode ser unicamente devido às propriedades antiminerlocorticoide e antiandrogênica da drospirenona (BRILHANTE et al., 2010).

A dismenorria é definida como uma dor pélvica ou abdominal inferior, cíclica ou recorrente, associada à menstruação. Com uma prevalência de 50 a 90% nas mulheres em alguma fase da vida, constitui uma das principais queixas ginecológicas entre elas (RODRIGUES et al., 2011; FRARE; TOMADON; SILVA, 2014).

A etiologia da dismenorreia primária deve-se a um excesso ou desequilíbrio na secreção de prostaglandinas (PGs) no endométrio durante a menstruação. O excesso de PGs aumenta as contrações do miométrio e a vasoconstrição uterina, piorando a hipóxia uterina normalmente associada à menstruação. Assim, essas combinações de contrações musculares intensas e hipóxia causam a dor intensa (HARADA, 2013; SEZEREMETA et al., 2013).

As PGs são encontradas em alta concentração na mucosa uterina humana, particularmente no endométrio secretor e no tecido menstrual. Além disso, os níveis de vasopressina estão aumentados em mulheres com dismenorreia primária durante a menstruação, o que desencadeia contrações uterinas, produzindo hipóxia uterina e isquemia (BORGES et al., 2007).

Dessa forma, os anticoncepcionais orais são uma opção terapêutica atuando na diminuição da síntese de PGs. Ao prevenir a ovulação, os anticoncepcionais orais suprime a proliferação impulsionada pela progesterona do endométrio secretor, resultando em uma diminuição da síntese de PGs do fluido menstrual, e além disso, aparentemente diminuem os níveis elevados de vasopressina, levando a diminuição da atividade uterina excessiva (BORGES et al., 2007; HARADA, 2013).

O sangramento uterino fisiológico é um evento cíclico que ocorre entre a menarca e a menopausa, controlado pelos hormônios ovarianos e está sujeito a alterações de frequência, duração e volume menstrual (PAIVA et al., 2012). A irregularidade menstrual é um dos principais problemas apresentados na adolescência. Nessa fase, o sangramento uterino anormal é consequência da presença de ciclos anovulatórios por imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (GIORDANO; GIORDANO, 2009). No entanto, a partir dos 40 anos, também pode haver um aumento do número ou da duração dos ciclos menstruais em consequência da maior frequência de ciclos anovulatórios e do encurtamento da fase lútea (de 13,3-15 dias passa para 11-12,9 dias) (PASSOS et al., 2011).

Aproximadamente 90% dos casos de sangramento uterino anormal na adolescência devem-se a hemorragia uterina disfuncional (HUD), que é um sangramento anormal na ausência de doenças orgânicas do trato genital, gestações ou de iatrogenia. A HUD tem como causa exclusiva alterações hormonais e a presença está associada a dois processos: ciclos anovulatórios e ovulatórios (LARANJEIRA et al., 2008; PAIVA et al., 2012).

A administração de hormônios diminui a intensidade do sangramento menstrual pela redução do revestimento endometrial (BORGES; SABINO; TAVARES, 2016). Dessa forma, a terapia com AOCs em qualquer dosagem é efetiva na redução do sangramento menstrual nas

pacientes anovulatórias (HUD), pelo mecanismo de indução de atrofia endometrial. Em úteros normais, os AOCs reduzem o fluxo em pelo menos 60% (PANISSET; FONSECA, 2009).

Os AOCs podem ser administrados, inicialmente, no período de sangramento prolongado, de 12/12 horas ou até de 8/8 horas, durante sete dias. O endométrio terá sua estrutura mais compactada e será preparado para descamação universal em uma chamada “curetagem clínica” ou “curetagem química”. Novo sangramento ocorrerá dois a cinco dias após a suspensão da medicação. No quinto dia de fluxo, reinicia-se novo ciclo com pílula de baixa dosagem durante 21 dias e intervalos de uma semana, por período mínimo de três meses (PANISSET; FONSECA, 2009, p. 31).

Esse sangramento excessivo tem vários efeitos adversos, por exemplo a anemia (PAIVA et al., 2012). Em adolescentes com problemas de anemias por deficiência de ferro ou devido a transtorno alimentar, os anticoncepcionais hormonais são benéficos, uma vez que, diminuem a perda sanguínea, aproximadamente 60% a menos do que mulheres que não fazem uso (BORTOLINI; FISBERG, 2010; BOUZAS; TAKEY; EISENSTEIN, 2013). A recomendação de ferro para adolescentes do sexo feminino é de 15 mg de ferro/dia e, para mulheres de 19 aos 50 anos é de 18 mg/dia e 8 mg/dia para mulheres a partir de 51 anos. Assim, a requisição de ferro para adolescentes que fazem uso de anticoncepcional torna-se de 11,4 mg/dia e para mulheres em idade fértil de 10,9 mg/dia (BORTOLINI; FISBERG, 2010).

O acetato de medroxiprogesterona, progestogênio de administração injetável intramuscular trimestral, é um exemplo de anticoncepcional hormonal adequado para pacientes com anemia falciforme. Esse progestogênio está associado a uma menor incidência de crises, devido ao seu efeito estabilizador da membrana dos eritrócitos e pela diminuição de perdas menstruais e consequente aumento do hematócrito (PASSOS et al., 2011).

Portanto, nota-se, que os benefícios não contraceptivos dos anticoncepcionais hormonais resultam em diversas vantagens terapêuticas que os tornam uma opção interessante para saúde da mulher e profissionais da saúde, com diversas formulações e vias de administração disponíveis que aumentam a adesão ao tratamento. Apesar dos efeitos adversos e riscos associados, são fármacos economicamente viáveis, bem tolerados pela maioria das pacientes e altamente eficazes.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A contracepção hormonal continua sendo um dos métodos contraceptivos mais utilizado por todas as mulheres adultas e adolescentes. É uma prática simples e segura que vai além da prevenção à gravidez, pois cada vez mais tem-se reconhecido como uma proposta terapêutica para várias condições clínicas, que representa benefícios que ultrapassam os riscos associados a esses medicamentos.

Na SOP, os anticoncepcionais hormonais são considerados primeira linha de tratamento quando o objetivo é diminuir a produção exacerbada de andrógenos, induzindo a melhora dos vários sintomas associados. Esses fármacos são empregados principalmente em mulheres que não desejam engravidar. Contudo, sabe-se que a SOP é um fator de risco para outras doenças, o que requer mais estudos para obter melhores avanços no tratamento, visto que, os estudos realizados sobre o uso dos AOC e as alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios têm revelado resultados conflitantes. Além disso, esses hormônios estão associados a uma variedade de mecanismos complexos no organismo, que pode ocasionar respostas terapêuticas distintas, conforme as peculiaridades de cada paciente. Dessa forma, a revisão realizada reforça a importância de mais estudos conclusivos, tanto do efeito dos anticoncepcionais hormonais como opção terapêutica para SOP, como a respeito da sua etiopatogenia que ainda permanece pouco compreendida.

Os anticoncepcionais hormonais representam uma escolha de tratamento seguro e eficaz contra acne em mulheres adultas e adolescentes, associada ou não à irregularidades menstruais e com ou sem hiperandrogenismo. O estrogênio é o principal responsável pela eficácia, já o efeito da progestina é pouco compreendido. No entanto, tendo em vista o levantamento bibliográfico sobre a fisiopatologia da acne e a variedade no grau das lesões que podem ocorrer, conclui-se que para escolha do anticoncepcional hormonal deve haver uma análise minuciosa e individual de cada mulher, visto que o seu efeito contraceptivo vai ser sempre equivalente entre as formulações, porém para tratar a elevada carga hormonal específica da acne, diferentes formulações podem ocasionar resultados distintos.

Na endometriose, os anticoncepcionais hormonais, embora possam causar um ambiente hipostrogênico podendo ocorrer à regressão dos implantes endometriais, são a primeira escolha no tratamento da dor pélvica e dismenorreia. Assim, percebe-se que o uso desses fármacos nessa condição clínica está associada ao alívio dos sintomas e não a causa da doença propriamente dita. No entanto, não deixa de ser uma boa opção terapêutica complementar para

o tratamento da endometriose, visto que, tratando os sintomas estará retardando o desenvolvimento da doença.

Tendo como base as alterações que os anticoncepcionais hormonais provocam na atividade dos ovários, de fato, os estudos relatados na literatura comprovam seu efeito protetor ao desenvolvimento do câncer de ovário, o que representa um ganho primordial para saúde da mulher. Contudo, nota-se ainda um grau de desconhecimento de muitas usuárias sobre essa proteção, bem como, ainda são poucos os estudos concluídos que possam evidenciar com mais clareza esse benefício e que calcule o risco/benefício considerando o uso dos contraceptivos hormonais como fator de risco para outras neoplasias.

Além das condições clínicas discutidas anteriormente, alguns estudos abordaram outros benefícios não contraceptivos, que são eles: menor incidência doença inflamatória pélvica, dismenorreia, anemia, maior regularidade menstrual e alívio dos sintomas da síndrome pré-menstrual. No entanto, percebe-se que ainda existe poucas evidências na literatura que aborde de forma precisa sobre o mecanismo de ação e o grau de eficiência desses fármacos nessas respectivas condições clínicas. Logo, é de suma importância o aprofundamento e realização de mais estudos, tendo em vista que, são condições clínicas frequentes na vida da mulher adulta e principalmente adolescentes e, com sua eficácia melhor compreendida e estudada, esses fármacos representariam mais um método viável e disponível para melhora da qualidade de vida da mulher.

Por fim, embora considere-se que os benefícios ultrapassem os riscos associados a esses fármacos, é importante que antes de prescrever um anticoncepcional hormonal para tratar algumas dessas condições, avalie-se os fatores de risco e contraindicações para o tratamento, visto que a tomada de decisão sobre qualquer terapia farmacológica é um processo complexo, pois cada paciente apresenta características e necessidades individuais e, conseqüentemente distintas.

REFERÊNCIAS

AMÉRICO, C. F. **Perfil de uso de anticoncepcionais orais combinados de baixa dose e fatores associados**. 2010. 114 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

APPEL, M.; MÔNEGO, H.; RAMOS, J. G. L.; POLI, M. E. H.; STEIN, A. T.; SILVA, J. M.; BERND, F. F.; BERSCH, G. P. Rastreamento e diagnóstico do câncer de ovário. **Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 53, n. 3, p. 313-318, 2009.

ARAÚJO, A. B. R.; PARREIRA, A. M.; VALADARES, C. A.; TOURINHO, C. A.; PINTO, P. V.; SOUZA, J. H. K. Anticoncepcionais hormonais contendo apenas progestágenos e seus principais efeitos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 15, n. 1, p. 75-81, jun./ago. 2016.

AZZIZ, R.; CARMINA, E.; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; ESCOBAR-MORREALE, H. F.; FUTTERWEIT, W. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4237-4245, 2006.

BAGNOLI, V. R.; FONSECA, A. M.; CEZARINO, P. Y. A.; FASSOLAS, G.; ARIE, J. A. V. R.; BARACAT, E. C. Tratamento hormonal da acne baseado em evidências. **FEMINA**, v. 38, n. 11, p. 566-574, nov. 2010.

BAHAMONDES, L.; CAMARGOS, A. F. Dienogest: uma nova opção terapêutica em endometriose. **FEMINA**, Campinas, v. 40, n. 3, p. 156-159, maio/jun. 2012.

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**, Campinas, v. 33, n. 6, p. 303-309, 2011.

BARBOSA, D. A. S.; OLIVEIRA, M. A. M. Endometriose e seu impacto na fertilidade feminina. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 43-56, jul./dez. 2015.

BELLELIS, P. K.; DIAS JÚNIOR, J. A.; PODGAEC, S.; GONZALES, M.; BARACAT, E. C.; ABRÃO, M. S. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica - uma série de casos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 4, p. 467-471, 2010.

BERAL, V.; DOLL, R.; HERMON, C.; PETO, R.; REEVES, G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. **Lancet**, v. 371, n. 9609, p. 303-314, jan. 2008.

BETTOLI, V.; ZAULI, S.; VIRGILI, A. Is hormonal treatment still an option in acne today?. **British Journal of Dermatology**, v. 172, n. 1, p. 37-46, jul. 2015.

BORGES, M. C.; SABINO, A. M. N. F.; TAVARES, B. B. Conhecimento sobre os efeitos dos contraceptivos hormonais por acadêmicas da saúde. **Revista Baiana de Enfermagem**, Salvador, v. 30, n. 4, p. 1-11, out./dez. 2016.

BORGES, P. C. G.; RAMOS, J. F. D.; DEPES, D. B.; YATABE, S.; DAMIÃO, R. S.; LOPES, R. G. C.; LIPPI, U. G. Dismenorréia e endométrio. **FEMINA**, v. 35, n. 12, p. 789-795, dez. 2007.

BORGES, T. F. C.; TAMAZATO, A. P. S.; FERREIRA, M. S. C. Terapia com hormônios sexuais femininos e fenômenos tromboembólicos: uma revisão de literatura. **Revista Ciências em Saúde**, Itajubá, v. 5, n. 2, 2015.

BORTOLINI, G. A.; FISBERG, M. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 105-113, 2010.

BOUZAS, I. Principais queixas ginecológicas na adolescência. **Adolescência & Saúde**, v. 3, n. 3, out. 2006.

BOUZAS, I.; BRAGA, C.; LEÃO, L. Ciclo menstrual na adolescência. **Adolescência & Saúde**, v. 7, n. 3, jul. 2010.

BOUZAS, I.; TAKEY, M.; EISENSTEIN, E. Orientação contraceptiva na adolescência: critérios médicos de elegibilidade. **Adolescência & Saúde**, Rio de Janeiro, v. 10, p. 23-30, out. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 879, de 12 de julho de 2016**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_endometriose_2016.pdf>. Acesso em: 24 de outubro de 2016.

BRENNER, F. M.; ROSAS, F. M. B.; GADENS, G. A.; SULZBACH, M. L.; CARVALHO, V. G.; TAMASHIRO, V. Acne: um tratamento para cada paciente. **Revista Ciências Médicas**, Campinas, v. 15, n. 3, p. 257-266, maio/jun. 2006.

BRILHANTE, A. V. M.; BILHAR, A. P. M.; CARVALHO, C. B.; KARBAGE, S. A. L.; PEQUENO FILHO, E. P.; ROCHA, E. S. Síndrome pré-menstrual e síndrome disfórica pré-menstrual: aspectos atuais. **FEMINA**, v. 38, n. 7, p. 374-378, jul. 2010.

BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 96, n. 4, p. e81-e89, 2011.

BUZNEY, E.; SHEU, J.; BUSNEY, C.; REYNOLDS, R. V. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 5, p. 859e1-859e15, 2014.

CARAÇA, D. B.; PODGAEC, S.; BARACAT, E. C.; ABRÃO, M. S. Mecanismos fisiopatológicos da dor pélvica na endometriose profunda. **Diagnóstico e Tratamento**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 57-61, 2011.

CARVALHO DA SILVA, I. D.; HERMOSO, P. V.; NAKATANI, C. H.; RAMOS, E. R. P. Aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da endometriose na atenção farmacêutica: um estudo de revisão. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 6, n. 1, p. 99-108, jan./abr. 2013.

CASEY, M. C.; CERHAM, J. R.; PRUTI, S. Uso de contraceptivos orais e o risco de câncer de mama. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n. 1, p. 86-91, 2008.

CASTRO, N. A. S. **Análise dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos**. 2015. 78 f. Monografia (Bacharel em Ciências Biológicas) – Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, Vitória, 2015.

CAVALCANTE FILHO, R. D.; FERNANDES, D. R.; NUNES, J. S.; TORRES, F.; TERRA JÚNIOR, A. T. O emprego da metformina e de anticoncepcionais orais como forma de tratamento para a síndrome do ovário policístico. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 7, n. 1, p. 66-79, jan./jun. 2016.

CHRISTENSEN, S. B.; BLACK, M. H.; SMITH, N.; MARTINEZ, M. M.; JACOBSEN, S. J.; PORTER, A. H.; KOEBNICK, C. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. **Fertility and Sterility**, v. 100, n. 2, p. 470-477, 2013.

CIBULA, D.; SINDELKA, G.; HILL, M.; FANTA, M.; SKRHA, J.; ZIVNY, J. Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin. **Human Reproduction**, v. 17, n. 1, p. 76-82, jan. 2002.

COSTA, A.; ALCHORNE, M. M. A.; GOLDSCHMIDT, M. C. B. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 451-459, 2008.

COSTA, C. S.; BAGATIN, E. Evidence on acne therapy. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 131, n. 3, p. 193-197, 2013.

COSTA, G. P. O.; BEILFUSS, M. F. C.; FARIAS, M. P.; FERNANDES, A. C. P. A. Impacto dos contraceptivos hormonais na densidade óssea: evidências atuais para contracepção na adolescência. **FEMINA**, v. 39, n. 7, p. 374-378, jul. 2011.

COSTA, C. S. P. **Contraceptivos orais**. 2011. 82 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade do Algarve, 2011.

CROSER, A. M. L. V.; VIEIRA, C. H. F.; SAMAMA, M.; MARTINHAGO, C. D.; UENO, J. Tratamento da endometriose associada à infertilidade - revisão da literatura. **FEMINA**, v. 38, n. 5, p. 252-256, maio 2010.

CUESTA, B. R.; FRANCO, T. C.; IGLESIAS, G. E. Actualización en anti-concepción hormonal. **Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud**, v. 35, n. 3, p. 75-87, 2011.

CUNHA, E. P. Manifestações androgênicas cutâneas na SOP – Estratégias de tratamento. **Boletim da SBRH: artigos científicos**, n. 4, 2007.

DALTOÉ, R. D.; PAULA, A. D.; DASILIO, K. L. A.; MADEIRA, K. P.; SILVA, V. I.; RANGEL, L. B. A. O papel paradoxal do sistema imune no câncer de ovário. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 39, n. 2, p. 87-92, 2010.

DIAS, T. M. **Controvérsias e estabilização: o debate sobre as pílulas anticoncepcionais no diário O Globo, nas décadas de 1960 e 1970**. 2015. 159 f. Dissertação (Mestrado em

Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2015.

DIZ, V. R. M. **Farmacoterapia na endometriose**. 2010. 35 f. Dissertação (Mestrado integrado em medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 2010.

DRAGOMAN, M. V. The combined oral contraceptive pill- recente developments, risks and benefits. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 28, n. 6, p. 825-834, 2014.

DRÉNO, B. Treatment of adult female acne: a new challenge. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, p. 14-19, jun. 2015.

EHRMANN, D. A. Polycystic Ovary Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 12, p. 1223-1236, mar. 2005.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão Integrativa *versus* Revisão Sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-11, jan./mar. 2014.

FARIA, F. R.; GUSMÃO, L. S.; FARIA, E. R.; GONCALVES, V. S. S.; CECONA, R. S.; FRANCESCHINID, S. C. C.; PRIORE, S. E. Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 4, p. 341-346, 2013.

FAUSER, B. C.; TARLATZIS, B. C.; REBAR, R. W.; LEGRO, R. S.; BALEN, A. H.; LOBO, R.; CARMINA, E.; CHANG, J.; YILDIZ, B. O.; LAVEN, J. S.; BOIVIN, J.; PETRAGLIA, F.; WIJEYERATNE, C. N.; NORMAN, R. J.; DUNAIF, A.; FRANKS, S.; WILD, R. A.; DUMESIC, D.; BARNHART, K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. **Fertility and Sterility**, v. 97, n. 1, p. 28-38, jan. 2012.

FERNANDES, M.; PEREIRA DA SILVA, D. Síndrome pré-menstrual. **Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa**, v. 4, n. 4, p. 184-192, 2010.

FERRARI, N. D. **Efeitos do uso de contraceptivos hormonais em mulheres Brasília**. 2015. 20 f. Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2015.

FERREIRA, P. A. R.; SALLUM, L. F. T. A.; SARIAN, L. O.; ANDRADE, L. A. L. A.; DERCHAIN, S. Carcinoma de ovário seroso e não seroso: tipo histológico em relação ao grau de diferenciação e prognóstico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 5, p. 196-202, 2012.

FONSECA, A. C. N.; GOMES, A. T.; BARRETO, J. G. Distribuição de anticoncepcionais em uma farmácia básica no município de São José do Calçado – ES. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 6, n. 1, p. 10-20, jul. 2015.

FRARE, J. C.; TOMADON, A.; SILVA, J. R. Prevalência da dismenorreia e seu efeito na qualidade de vida entre mulheres jovens. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 12, n. 39, p. 15-20, jan./mar. 2014.

- FREITAS, C. R. P.; TERRA, K. L.; MERCÊS, N. N. A. Conhecimentos dos acadêmicos sobre prevenção do câncer de mama. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 32, n. 4, p. 682-687, 2011.
- FREITAS, F.; MENKE, C. H.; RIVOIRE, W. A.; PASSOS, E. P. **Rotinas em ginecologia**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 730 p.
- GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.
- GIGLIO, M. R. P.; ANDRADE, L. C.; DAHER, G. M.; RIBEIRO, M. O.; ALBERNAZ, M. A. Contraceção hormonal segundo a ótica do estudante de medicina: mais um desafio para o ensino médico brasileiro. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Goiás, v. 39, n. 4, p. 502-506, 2015.
- GIORDANO, M. V.; GIORDANO, L. A. Contraceção na adolescência. **Adolescência & Saúde**, v. 6, n. 4, out. 2009.
- GODSLAND, I. F. Biology: risk factor modification by OCs and HRT lipids and lipoproteins. **Maturitas**, Amsterdam, v. 47, n. 4, p. 299-303, abr. 2004.
- GOMES, P. D.; ZIMMERMANN, J. B.; OLIVEIRA, L. M. B.; LEAL, K. A.; GOMES, N. D.; GOULART, S. M.; REZENDE, D. F. Contraceção hormonal: uma comparação entre pacientes das redes pública e privada de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Barbacenas, v. 16, n. 5, p. 2453-2460, 2011.
- GONÇALVES, F. S. **Avaliação do índice de risco de malignidade para câncer de ovário em pacientes atendidas no Hospital Universitário: uma análise da subdivisão em três categorias de risco**. 2008. 47 f. Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
- GRIMBIZIS, G. F.; TARLATZIS, B. C. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 24, n. 1, p. 29-38, 2010.
- GUZICK, D. S.; HUANG, L. S.; BROADMAN, B. A.; NEALON, M.; HORNSTEIN, M. D. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 5, p. 1568-1573, abr. 2011.
- HALBE, H. W.; CUNHA, D. C. Doença inflamatória pélvica. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 15, n. 3, p. 106-109, 2010.
- HALPERIN, I. J.; KUMAR, S. S.; STROUP, D. F.; LAREDO, S. E. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Human Reproduction**, v. 26, n. 1, p. 191-201, jan. 2011.
- HANNAFORD, P. C.; SELVARAJ, S.; ELLIOTT, A. M.; ANGUS, V.; IVERSEN, L.; LEE, A. J. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. **British Medical Journal**, v. 335, n. 7621, p. 651-654, set. 2007.

HARADA, T. Dysmenorrhea and Endometriosis in Young Women. **Yonago Acta medica**, v. 56, n. 4, p. 81-84, dez. 2013.

HARWOOD, K.; VUGUIN, P.; DIMARTINO-NARDI, J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. **Hormone Research**, v. 68, n. 5, p. 209-217, 2007.

HAVRILESKY, L. J.; GIERISCH, J. M.; MOORMAN, P. G.; COEYTAUX, R. R.; PERAGALLO URRUTIA, R.; LOWERY, W. J.; DINAN, M.; MCBROOM, A. J.; WING, L.; MUSTY, M. D.; LALLINGER, K. R.; HASSELBLAD, V.; SANDERS, G. D.; MYERS, E. R. Oral Contraceptive Use for the Primary Prevention of Ovarian Cancer: Evidence Report/Technology Assessment. **Agency for Healthcare Research and Quality**, n. 212, 2013.

IBÁÑEZ, L. Síndrome del Ovario Poliquístico en la adolescente. **Revista Española Endocrinología Pediátrica**, v. 7, n. 1, p. 43-45, 2016.

JAISAMRARN, U.; CHAOVISITSAREE, S.; ANGSUWATHANA, S.; NERAPUSEE, O. A comparison of multiphasic oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel in acne treatment: a randomized trial. **Contraception**, v. 90, n. 5, p. 535-541, nov. 2014.

KHALIFAH, R. A.; FLÓREZ, I. D.; DENNIS, B.; NEUPANE, B.; THABANE, L.; ERENY BASSILIOUS, A. E. The effectiveness and safety of treatments used for polycystic ovarian syndrome management in adolescents: a systematic review and network meta-analysis protocol. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 125, 2015.

KHUNGER, N.; KUMAR, C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne?. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 78, n. 3, p. 335-341, maio/jun. 2012.

KING, J. Noncontraceptive uses of hormonal contraception. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 56, n. 6, p. 628-635, nov./dez. 2011.

KONDO, W.; ZOMER, M. T.; AMARAL, V. F. Tratamento cirúrgico da endometriose baseado em evidências. **FEMINA**, v. 39, n. 3, p. 144-148, mar. 2011.

KOO, E. B.; PETERSEN, T. D.; KIMBALL, A. B. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 3, p. 450-459, set. 2014.

KRUNIC, A.; CIUREA, A.; SCHEMAN, A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 1, p. 60-62, jan. 2008.

LAM, C.; ZAENGLEIN, A. L. Contraceptive use in acne. **Clinics in Dermatology**, v. 32, n. 4, p. 502-515, jul./ago. 2014.

LARANJEIRA, C.; SOARES, S.; PEREIRA, E.; COELHO, D.; FERREIRA, C.; PERES, S. Hemorragia uterina disfuncional na adolescência. **Nascer e Crescer - Revista do Hospital de Crianças Maria Pia**, v. 17, n. 4, p. 240-244, 2008.

- LI, R.; ZHANG, Q.; YANG, D.; LI, S.; LU, S.; WU, X.; WEI, Z.; SONG, X.; WANG, X.; FU, S.; LIN, J.; ZHU, Y.; JIANG, Y.; FENG, H. L.; QIAO, J. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. **Human Reproduction**, v. 28, n. 9, p. 2562-2569, set. 2013.
- LIBERATO, S. M. D.; SOUZA, A. J. G.; GOMES, A. T. L.; MEDEIROS, L. P.; COSTA, I. K. F.; TORRES, G. V. Relação entre adesão ao tratamento e qualidade de vida: revisão integrativa da literatura. **Revista eletrônica de enfermagem**, v. 16, n. 1, p. 191-198, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5216/ree.v16i1.22041>>. Acesso em: 10 de dez. 2016.
- LLOVER, M. N.; JIMÉNEZ, M. C. Evidencias en anticoncepción. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 21, n. 4, p. 228-238, 2014.
- LUPIÃO, A. C.; OKAZAKI, E. L. F. J. Métodos anticoncepcionais: revisão. **Revista de enfermagem UNISA**, v. 12, n. 2, p. 136-141, 2011.
- MACHADO, A.; SERRANO, F. Hormonal contraception and female sexuality Contracepção hormonal e sexualidade feminina. **Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa**, v. 8, n. 2, p. 169-175, 2014.
- MAIER, P. S. **Frequência de polimorfismos nos genes codificadores das enzimas 17 β hsd5 e aromatase em mulheres com diferentes fenótipos da síndrome dos ovários policísticos e resposta ao tratamento com anticoncepcional oral**. 2012. 79 f. Monografia (Pós Graduação em Ciências Biológicas) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.
- MASTORAKOS, G.; KOLIOPOULOS, C.; DELIGEOROGLOU, E.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; CREATSAS, G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, New York, v. 85, n. 2, p. 420-427, 2006.
- MATOS, H. J.; ACORDI, C.; DUTRA, R. L.; FRITZEN, M. Estudo da interação medicamentosa entre anticoncepcionais e antibióticos em alunas do Centro Universitário Estácio de Sá de Santa Catarina. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v. 3, n. 1, p. 13-20, 2014. Disponível em: <<http://revistaadmmade.estacio.br/index.php/saudesantacatarina/article/view/582/480>>. Acesso em: 02 de dez. 2016.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.
- MONTAGNER, S.; COSTA, A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n. 3, p. 205-213, 2010.
- MOURA, H. H. G.; COSTA, D. L. M.; BAGATIN, E.; SODRÉ, C. T.; AZULAY, M. M. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 111-119, 2011.

- NÁCUL, A. P.; SPRITZER, P. M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, p. 298-307, 2010.
- OLIVEIRA, M. P. Y. M. **Avaliação da prevalência e das características da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes obesas**. 2016. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- OLIVEIRA, M. V. O.; LIMA, A. P. S. B.; CONFORTI, D. B.; BITTENCOURT, L. K.; OLIVEIRA, M. R. M.; ANGELO, V. T. Benefícios não contraceptivos do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel na endometriose. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, Santos, v. 12, n. 27, p. 42-48, abr./jun. 2015.
- OLIVEIRA, R.; MUSICH, D. S.; FERREIRA, M. P. S. F.; VILARINO, F. L.; BARBOSA, C. P. Perfil epidemiológico das pacientes inférteis com endometriose. **Reprodução e Climatério**, v. 30, n. 1, p. 5-10, 2015.
- PAIVA, S. P. C.; PARAÍSO, E. G.; BARBOSA, G. N. A.; CHAVES, K. T.; MOURA, N. R. Manejo terapêutico na hemorragia uterina disfuncional. **E-Scientia**, Belo Horizonte, v. 5, n. 1, p. 18-22, 2012.
- PAIVA, S. P. C.; PAULA, L. B.; NASCIMENTO, L. L. O. Tensão Pré-Menstrual (TPM): uma revisão baseada em evidências científicas. **FEMINA**, v. 38, n. 6, p. 312-315, jun. 2010.
- PANISSET, K. S. P.; FONSECA, V. L. M. Manejo do sangramento uterino disfuncional em adolescentes. **Adolescência & Saúde**, v. 6, n. 4, p. 26-32, out. 2009.
- PASSOS, F.; GODINHO, A. B.; NEVES, J.; CALHAZ-JORGE, C. Contracepção na perimenopausa. **Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa**, v. 5, n. 2, p. 79-88, 2011.
- PEREIRA, J. M.; SILVA, V. O.; CAVALCANTI, D. S. P. Síndrome do ovário policístico: terapia medicamentosa com metformina e anticoncepcionais orais. **Saúde & Ciência em Ação - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 26-42, jul./dez. 2015.
- PEREIRA, S. M.; TAQUETTE, S. R. Anticoncepção hormonal na adolescência: novas opções. **Adolescência & Saúde**, v. 2, n. 3, p. 6-10, set. 2005.
- PEREIRA, S. M.; TAQUETTE, S. R. Desvendando mitos sobre anticoncepção hormonal oral na adolescência. **Adolescência & Saúde**, v. 5, n. 1, p. 45-49, mar. 2008.
- PICOSSE, F. R.; BONATTO, D. C.; HASSUN, K. M.; TALARICO FILHO, S.; AZULAY, D. R.; BAGATIN, E. Treatment of moderate to severe acne vulgaris with an oral isotretinoin similar to the reference product. **Surgical And Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 2, p. 121-127, 2016.
- POLI, M. E. H.; MELLO, C. R.; MACHADO, R. B.; PINHO NETO, J. S.; SPINOLA, P. G.; TOMAS, G.; SILVEIRA, M. M.; FORMIGA FILHO, J. F. N.; FERRARI, A. E. M.; GIORDANO, M. V.; ALDRIGHI, J. M.; GIRIBELA, A. H. G.; ARAÚJO, F. F.; MAGALHÃES, J. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. **FEMINA**, v. 37, n. 9, p. 460-492, set. 2009.

- PORRATA, L. M. P.; GOMEZ, O. G.; CRUZATA, A. S.; NAVARRO, M. M. M.; FERNADEZ, C. M. G. Tumores de ovário: patogenia, cuadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. **MEDISAN**, v. 16, n. 6, p. 920-931, 2012.
- RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- REGO, A. G. F. A.; SILVA, J. L.; ALVEZ, A. E. F. A.; QUEIROGA, V. P. P. O uso dos anticoncepcionais no planejamento familiar. **Informativo Técnico do Semiárido**, Pombal, v. 8, n. 1, p. 44-53, 2014.
- REIS FILHO, R. W.; ARAÚJO, J. C.; VIEIRA, E. M. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 817-822, 2006.
- RESENDE, E. A. M. R. **Avaliação dos Hormônios LH e FSH Basais e pós GnRH no Diagnóstico de Menopausa Determinados por Imunoquimioluminescência**. 2010. 147 f. Tese (Doutorado em Patologia Clínica). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2010.
- RIBEIRO, B. M.; FOLLADOR, I.; COSTA, A.; FRANCESCONI, F.; NEVES, J. R.; ALMEIDA, L. M. C. Acne da mulher adulta: revisão para o uso na prática clínica diária. **Surgical And Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 10-19, 2015.
- RISTOW, C. M.; YAMAMOTO, C. T.; FÁVARO, M. Fatores de risco e patogênese das neoplasias malignas epiteliais de ovário: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Curitiba, v. 52, n. 2, p. 185-195, 2006.
- RIVAS, A. M.; VÁSQUEZ, L. A.; ARREDONDO, M. I. Diagnóstico y manejo del síndrome de ovário poliquístico: una perspectiva dermatológica. **Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología**, v. 18, n. 2, p. 78-90, jun. 2010.
- RODRIGUES, A. C.; GALA, S.; NEVES, A.; PINTO, C.; MEIRELLES, C.; FRUTUOSO, C.; VÍTOR, M. E. Dismenorreia em adolescentes e jovens adultas. **Acta Medica Portuguesa**, v. 24, n. 2, p. 383-392, 2011.
- SÁNCHEZ, L. A.; PÉREZ, M.; CENTENO, I.; DAVID, M.; KAHN, D.; GUTIERREZ, E. Determining the time androgens and sex hormone-binding globulin take to return to baseline after discontinuation of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. **Fertil Steril**, New York, v. 87, n. 3, p. 712-714, 2007.
- SANTOS, A. C. F.; REIS, T. M.; OLIVEIRA, V. C. C.; NOGUEIRA, D. S.; BARROS, E. J.; MOTA, R. M.; MENDONÇA, B. O. M. Conhecimento das adolescentes sobre anticoncepcionais orais em uma escola de ensino médio do município de Amorinópolis – GO. **Revista Faculdade Montes Belos**, Goiás, v. 8, n. 4, p. 77-202, 2015.
- SCHMITT, J. V.; MASUDA, P. Y.; MIOT, H. A. Padrões clínicos de acne em mulheres de diferentes faixas etárias. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Botucatu, v. 84, n. 4, p. 349-354, 2009.
- SEZEREMETA, D. C.; CARVALHO, M. S. S.; VRECCHI, M. R.; MARAFON, R. G. C.; CRESPILO, L. C.; PAGOTTO, J. P.; MORTEAN, E. C. M. Dismenorreia: ocorrência na

- vida de acadêmicas da área de saúde. **UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 15, n. 2, p. 123-126, 2013.
- SILVA, A. E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 2, p. 625-633, mar./abr. 2004.
- SILVA, A. C. J. S. R.; LARA, L. A. S. Moduladores seletivos dos receptores da progesterona: revisão da literatura. **FEMINA**, v. 39, n. 12, p. 544-548, dez. 2011.
- SILVA, A. M. F.; COSTA, F. P.; MOREIRA, M. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 30, p. 54-63, 2014.
- SILVA, C. M. L.; GIGANTE, D. P.; CARRET, M. L. V.; FASSA, A. G. Estudo populacional de síndrome pré-menstrual. **Revista Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 47-56, 2006.
- SILVA, D. E. A. Prevalência de desordens metabólicas na síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v. 7, n. 41, p. 105-114, 2013.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- SILVA, R. C.; PARDINI, D. P.; KATER, C. E. Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 281-290, abr. 2006.
- SILVEIRA, A.; VIEIRA, E.; LEÃO, D. M.; NICORENA, B. P. B.; RODRIGUES FERREIRA, R.; SANDOVAL LONGORIA, E. Síndrome da tensão pré-menstrual observada em usuárias do ambulatório municipal de saúde da mulher. **Enfermería Global**, v. 13, n. 35, p. 74-84, 2014a.
- SILVEIRA, C. O.; MENDES, S. S. M.; DIAS, J. A.; FERREIRA, M. C. F.; PAIVA, S. P. C. Contracepção em mulheres com condições clínicas especiais: critérios médicos e elegibilidade. **Reprodução e Climatério**, v. 29, n. 1, p. 13-20, 2014b.
- SOARES JÚNIOR, J. M.; BARACAT, E. C. O emprego dos contraceptivos orais combinados na síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 11, p. 523-524, 2010.
- SOUEN, J. S. Atualizações em câncer de ovário. **Revista Onco**, 2011.
- SOUSA, T. R.; QUEIROZ, A. P.; BARON, R. A.; SPERANDIO, F. F. Tratamentos na endometriose: uma revisão sistemática. **ConScientiae Saúde**, v. 14, n. 4, p. 655-664, 2015.
- SOUZA, F. H. B. B.; BRITTO, M. A. M. **Tratamento hormonal da dor associada à endometriose: uma revisão de literatura**. 2015. 17 f. Monografia (Graduação em Enfermagem) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Tiradentes, Aracaju, 2015.

SOUZA, L. K. **Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos**. 2015. 31 f. Monografia (Bacharel em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2015.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

SPRITZER, P. M. Diagnóstico etiológico do hirsutismo e implicações para o tratamento. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 1, p. 41-47, 2009.

SPRITZER, P. M.; MOTTA, A. B. Adolescence and polycystic ovary syndrome: current concepts on diagnosis and treatment. **International Journal of Clinical Practice**, v. 69, n. 11, p. 1236-1246, 2015.

STECKERT, A. P. P.; NUNES, A. F.; ALANO, G. M. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Santa Catarina, v. 45, n. 1, p. 77-91, 2016.

SUBTIL, S. F. C. **Endometriose: ambiente subcelular, CA-125 e evolução com o tratamento hormonal**. 2013, 50 f. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 2013.

TEIXEIRA, A. L. S.; OLIVEIRA, E. C. M.; DIAS, M. R. C. Relação entre o nível de atividade física e a incidência da síndrome pré-menstrual. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 5, p. 210-214, 2013.

TEIXEIRA, N.; FOLGUEIRA, M. A. A. K.; MAISTRO, S.; ENCINAS, G.; BOCK, G. H.; DIZ, M. D. P. E. Association of family risk and lifestyle/comorbidities in ovarian cancer patients. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 61, n. 3, p. 234-239, 2015.

URBANETZ, A. A.; OLIVEIRA, M. T. C. R.; GRUETZMACHER, C.; PIAZZA, M. J.; CARVALHO, N. S. Síndrome do ovário policístico: aspectos atuais das abordagens terapêuticas – Parte 2. **FEMINA**, v. 37, n. 6, p. 340-345, 2009.

VALENTINA, B. R. R. **Síndrome de ovario poliúístico: manifestaciones clínicas y su tratamiento en mujeres sin deseo y con deseo de concepción**. 2015. 20 f. Monografia (Graduação em Medicina) – Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, Machala, 2015.

VALLADARES, M.; CORSINI, G.; ROMERO, C. Asociación entre obesidad y cáncer de ovário. **Revista Medicina Chile**, v. 142, n. 5, p. 593-598, 2014.

VIEIRA, L. M.; SAES, S. O.; DÓRIA, A. A. B.; GOLDBERG, T. B. L. Reflexões sobre a anticoncepção na adolescência no Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 6, n. 1, p. 135-140, 2006.

VIGO, G.; LUBIANCA, J. N.; CORLETA, H. V. E. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. **FEMINA**, v. 39, n. 3, p. 128-137, 2011.

VILLAGELIN NETO, D. G. P.; MANDEL, F.; SANTOS, R. B.; ROMALDINI, J. H.; CHAVES, F. R. Síndrome dos Ovários Policísticos: a importância da avaliação endócrino-metabólica. **FEMINA**, v. 36, n. 11, p. 691-695, 2008.

WEST, C. **Oral Contraceptives: The Risks, Benefits, and Dilemmas**. Liberty University, 2009.

WOLFF, R. B.; GOMES, R. C. T.; VERNA, C.; MAIORAL, G. C. C. C.; RAMPAZO, T. C.; SIMÕES, R. S.; BARACAT, E. C.; SOARES JÚNIOR, J. M. Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 4, p. 493-497, 2012.

WONG, C. L.; FARQUHAR, C.; ROBERTS, H.; PROCTOR, M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 4, 2009.

WRIGHT, K. P.; JOHNSON, J. V. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 5, p. 905-911, 2008.

YARAK, S.; BAGATIN, E.; HASSUN, K. M.; PARADA, M. O. A. B.; TALARICO FILHO, S. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 4, p. 395-410, 2005.

YILDIZ, B. O.; BOZDAG, G.; YAPICI, Z.; ESINLER, I.; YARALI, H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under diferente diagnostic criteria. **Human Reproduction**, v. 27, n. 10, p. 3067-3073, 2012.

ZUEFF, L. F. N. **Efeito da síndrome dos ovários policísticos em múltiplos marcadores ultrassonográficos e laboratoriais de risco metabólico e doença cardiovascular em mulheres obesas sem outras condições de saúde que interferem com critérios de elegibilidade de contraceptivo oral combinado: um estudo caso controle**. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.