



Universidade do Algarve – Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Contraceção oral: Enquadramento histórico e farmacológico**

Ana Catarina Mendes dos Santos

Monografia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por:

Prof Doutor Rui Pinto

Prof Doutora Ana Grenha

Faro, 2013



Universidade do Algarve – Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Contraceção oral: Enquadramento histórico e farmacológico**

Ana Catarina Mendes dos Santos

Monografia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por:

Prof Doutor Rui Pinto

Prof Doutora Ana Grenha

Faro, 2013

# DECLARAÇÃO DE AUTORIA

---

## Contraceção oral: Enquadramento histórico e farmacológico

“Declaro ser a autora desta monografia, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.”

“A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor”

Ana Catarina Santos

# AGRADECIMENTOS

---

Ao professor doutor Rui Pinto pela ajuda na escolha e no enquadramento de todo o trabalho realizado.

Aos meus pais, em especial à minha mãe por todo o apoio e toda a educação que me transmitiu ao longo destes anos.

À minha irmã por sempre me ajudar, apoiar e orgulhar-se de todo o meu percurso académico.

A toda a família que me incentiva e acompanha em todo o meu processo escolar.

Aos meus amigos, e principalmente aos mais especiais, Júlia, Anabela, Joana, Caroline, Nuno, pela amizade, pelo apoio, pela compreensão nos momentos que não estive presente e pelo orgulho que sei que têm em mim por todos os objetivos atingidos ao longo da minha vida.

A toda a Associação de Dança Cultura e Arte – Urban Xpression, por fazerem parte da minha vida e do meu trabalho, um compromisso que me vai acompanhar ao longo da vida. Um especial agradecimento à minha amiga, colega e madrinha Andreia Silvestre por estar sempre ao meu lado e me apoiar em cada passo da minha vida, pessoal e académico.

A todos os meus colegas de curso que mais que colegas tornaram-se amigos e companheiros nestes 5 anos. Um percurso especial que vai deixar muitas saudades.

Por fim, a todos aqueles que de uma maneira ou de outra acreditam e têm confiança em mim e que me apoiaram durante este percurso tão importante.

# RESUMO

---

A contraceção oral possui um impacto geográfico extenso, sendo consumida por milhões de pessoas. Desde 1960, ano em que foi introduzida a primeira pilula, Enovid - 10<sup>®</sup>, a contraceção oral tem passado por grandes progressos ao longo das décadas, comemorando em 2010, 50 anos de existência. A pilula, constituída por estrogénios e progestogénios sintéticos passou por alterações a nível da concentração de estrogénios, no tipo de progestogénio, como o desenvolvimento de novos progestogénios, como a drospirinona, dianogest, acetato de ciproterona, acetato de clorimadrona e acetato de normegestrel (4<sup>a</sup> geração) e no regime de pausa hormonal com a finalidade de diminuir os efeitos secundários.

A principal função da contraceção hormonal é a inibição da ovulação e assim prevenir a ocorrência de uma gravidez não desejada. No entanto, a contraceção hormonal é acompanhada de uma série de benefícios a nível não concecional.

Com a evolução farmacológica, foram associados riscos de tromboembolismo venoso e cancro o que é condicionado com fatores de risco associados. Certos medicamentos como antibióticos, anti epilépticos, anti virais e o hipericão interagem com a contraceção oral diminuindo a sua eficácia.

Para uma utilização segura e eficaz da contraceção oral, cabe ao farmacêutico um papel preponderante no aconselhamento e explicação face aos benefícios, efeitos secundários, riscos e interações associadas, principalmente na contraceção de emergência, não sujeita a receita médica. Assim, a monografia que se segue tem como objetivo enquadrar a contraceção oral do ponto de vista histórico e farmacológico, bem como o aconselhamento por parte do farmacêutico na sua dispensa. Assim, será feita uma abordagem acerca da evolução da contraceção oral, desde o seu aparecimento, tendo em conta as várias pilulas disponíveis no mercado, mecanismo de ação, efeitos secundários, interações medicamentosas, riscos e benefícios.

**Palavras-chave:** contraceção oral, evolução, benefícios, riscos, farmacêutico, dispensa

## ABSTRACT

---

Oral contraception has an extense geographical impact, being consumed by millions of people. Since 1960, the year it was introduced the first pill, Enovid-10®, oral contraception has experienced great progress over the decades, celebrating 50 years of existence in 2010.

The pill, consisting of synthetic estrogens and progestins, has gone through changes regarding the concentration of estrogen, the type of progestogen, such as the development of new progestogens, the drospirenone, dianogest, cyproterone acetate, chlormadinone acetate and nomegestrol acetate (4<sup>th</sup> generation) and hormonal break regimen in order to reduce side effects.

The main function of oral contraception is inhibiting ovulation and thus, prevent the occurrence of an unwanted pregnancy. However, oral contraception is followed by a serious non-conception benefits. With the pharmacological developments, were associated risks of venous thromboembolism and cancer, which is conditioned with associated risk factors. Some drugs, such as antibiotics, antiepileptic's, antiviral and hypericum interact with oral contraception, decreasing their effectiveness.

For a safe and effective use of oral contraception, it's up to the pharmacist a leading role in advising and explaining regarding the benefits, side effects, interactions, risks associated, mainly in emergency contraception, no prescription required. Therefore, the following monograph aims to frame oral contraception from an historical and pharmacological point of view, as well as counselling by the pharmacist in your dismissal. Thus, an approach will be added about the development of oral contraception, since its appearance, taking into regarding the numerous available pills in the market, action mechanisms, side effects, drug interactions, risks and benefits.

**Key words:** oral contraception, evolution, benefits, risks, pharmacist, dismissal

# ÍNDICE

---

Índice de figuras.....	IX
Índice de quadros.....	IX
Listagem de abreviaturas.....	X
Introdução.....	1
1. Anatomia e Fisiologia do Sistema Reprodutor feminino.....	2
1.1. Anatomia.....	2
1.2. Fisiologia: o ciclo menstrual.....	4
2. Hormonas.....	6
2.1. Estrogénios.....	6
2.2. Progesterona.....	8
3. Contraceção oral.....	9
3.1. História.....	10
3.2. Classificação e mecanismo de ação.....	10
3.2.1. Contraceptivos Oraís Combinados.....	10
3.2.2. Contraceptivos Oraís só Progestogénios.....	13
3.2.3. Contraceção Emergência.....	13
4. Evolução farmacológica.....	15
4.1. Modificações nas doses de estrogénios.....	16
4.2. Modificações de regimes e introdução dos COC multifásicos.....	17
4.3. As gerações de progestogénios: desenv de novos progestogénios.....	17
4.3.1: Novos progestogénios: 4 <sup>a</sup> geração.....	19
4.4. Novos estrogénios “naturais”.....	21
5. Benefícios.....	24
5.1. Gravidez.....	24
5.2. Distúrbios menstruais e Dismenorreia.....	24

5.3. Síndrome pré menstrual e Transtorno disfórico pré menstrual.....	25
5.4. Endometriose.....	27
5.5. Síndrome ovário policístico.....	28
5.6. Cancro do endométrio, ovários e colo rectal.....	29
5.7. Doença benigna da mama.....	30
5.8. Inflamação pélvica.....	31
5.9. Problemas dermatológicos.....	32
5.10. Densidade óssea.....	33
6. Riscos.....	34
6.1. Reações adversas.....	34
6.2. Riscos.....	34
6.2.1. Sistema Cardiovascular.....	34
6.2.2. Cancro.....	37
7. Contra indicações.....	39
7.1. Idade.....	40
7.2. Tabagismo.....	40
7.3. Enxaqueca.....	41
7.4. Hipertensão.....	41
7.5. Diabetes Mellitus.....	42
7.6. Dislipidémia.....	42
7.7. Lúpus eritematoso sistémico.....	42
7.8. Gravidez.....	43
7.9. Lactação.....	43
8. Interações.....	44
8.1. Antibióticos.....	44
8.2. Anti – epiléticos.....	45
8.3. Anti – virais.....	46

8.4. Hipericão.....	46
9. Papel do farmacêutico no aconselhamento e dispensa.....	47
Conclusão.....	50
Bibliografia.....	52

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1.1. Órgãos genitais externos do sistema reprodutor feminino.....	3
Figura 1.2. Órgãos genitais internos do sistema reprodutor feminino.....	3
Figura 1.3. Ciclo menstrual. Alterações nos níveis de LH, FSH, Estrogénio, Progesterona e visualização das fases folicular e luteína.....	5
Figura 4.1. Estrutura química da drospirinona.....	19
Figura 4.2. Estrutura química do acetato de clormadinona.....	20
Figura 4.3. Estrutura química do acetato de ciproterona.....	20
Figura 4.4. Estrutura química do dianogest.....	21
Figura 4.5. Estrutura química do acetato de normegestrol.....	21

## ÍNDICE DE QUADROS

---

Quadro 2.1. Classificação estrogénios naturais.....	6
Quadro 2.2. Classificação estrogénios sintéticos.....	6
Quadro 2.3. Classificação progestogénios sintéticos.....	8
Quadro 4.1. Resumo dos marcos na evolução farmacológica.....	16
Quadro 4.2. COC comercializados com estrogénios “naturais”.....	22
Quadro 4.3. Contraceptivos orais comercializados, COC contendo EE como estrogénio, CO só com progestogénios e Contraceção de Emergência.....	23
Quadro 9.1. Aconselhamento no caso de falha na toma de um COC no que diz respeito à cedência ou não de um Contraceptivo de Emergência.....	49

# LISTAGEM ABREVIATURAS

---

- CO – Contraceptivos orais
- COC – Contraceptivos Orais Combinados
- CE – Contraceção de Emergência
- GNRH – Hormona libertadora de Gonotropina
- FSH – Hormona estimuladora do folículo
- LH – Hormona luteína
- EE – Etinilestradiol
- SPM – Síndrome pré menstrual
- TDPM – Transtorno disfórico pré menstrual
- SOP – Síndrome ovário policístico
- DIP – Doença inflamação pélvica
- AVC – Acidente vascular cerebral
- TEV – Tromboembolismo venoso
- COX – Ciclooxigenase
- C – Carbono
- HDL – Lipoproteína de alta densidade
- LDL – Lipoproteína de baixa densidade
- LES – Lúpus eritematoso sistémico
- HPV – Papiloma vírus
- VIH – Vírus da Imunodeficiência humana
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- IARC – Agência Internacional de Pesquisa de Cancro
- FDA – Federação de Medicamentos e Alimentos

# INTRODUÇÃO

---

O desenvolvimento da contraceção oral foi uma das grandes revoluções médicas e sociais. Em 1960, Carl Djerassi e Gregory Pincus, trouxeram a prova da conceção da contraceção oral com uma pilula (Enovid-10) contendo noretidronel, como progestagénio e mestranol, como estrogénio. Enovid-10 foi uma compilação de muitos anos de pesquisa, originando grande controvérsia social e religiosa. [4]

A pilula passou assim por vários progressos, incluindo redução nas doses de estrogénios e progestagénios, desenvolvimento de novas gerações de progestagénios e modificações no regime da dose administrada. [13]

Os Contraceptivos Oraís são constituídos por duas hormonas sintéticas, os estrogénios sintéticos e progestogénios sintéticos que ao longo da evolução farmacológica dos CO passaram por inúmeras modificações. Os contraceptivos orais atuam por inibição da ovulação durante o ciclo menstrual da mulher, estes exercem um feedback negativo no hipotálamo, levando a uma diminuição de secreção da hormona GNRH, que por sua vez altera os níveis das hormonas FHS e LH ao nível da hipófise anterior, modificando o normal funcionamento do ciclo menstrual e assim evitam a possibilidade de ocorrência de gravidez não desejada. [18].

A evolução farmacológica da pilula foi marcada por vários progressos, incluindo reduções na concentração de estrogénios e progesterona, desenvolvimento de novos progestogénios e modificações nos regimes de dosagem com o objetivo de melhorar a eficácia e segurança dos contraceptivos orais. [13]. Os Contraceptivos orais podem ser contraceptivos orais combinados ou contraceptivos orais só com progestogénios. A Contraceção de Emergência também é utilizada na prevenção da gravidez em casos emergentes, sendo a sua atuação dependente da fase do ciclo menstrual em que é tomada, inibindo a ovulação ou a implantação do ovo caso já tenha ocorrido a fecundação. [24,25].

São muitos os benefícios associados aos Contraceptivos Oraís que não são só relacionados com a prevenção da gravidez. No entanto, também acarretam riscos que devem ser tidos em conta, como o caso de doenças cardíacas (TEV) e possibilidade de cancro cervical, hepático e da mama. Os Contraceptivos Oraís interagem com alguns medicamentos, o que diminui a sua eficácia e são contra indicados em mulheres que possuam fatores de risco associados tal como a idade, o uso de tabaco, enxaqueca,

hipertensão, diabetes mellitus, dislipidémia, lúpus eritematoso sistémico, gravidez e lactação. [61]

Com base nos tipos de CO existentes, o modo de administração, benefícios, interações e riscos associados torna-se cada vez mais importante o papel do farmacêutico na dispensa dos CO, principalmente ao nível da CE, uma vez que não está sujeita a receita médica. Cabe ao farmacêutico aconselhar e certificar-se que o uso do CO é feito eficazmente e com segurança, alertando as utentes ao nível de interações e riscos associados. [80].

# 1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

---

## 1.1. ANATOMIA

Os aparelhos reprodutores são responsáveis pelas características estruturais e individuais do ser humano adulto. Estes diferenciam morfologicamente o sexo masculino do sexo feminino.

O sistema reprodutor feminino é constituído por órgãos genitais externos, a vulva e órgãos genitais internos, nos quais fazem parte os ovários, trompas uterinas (ou de Falópio), útero e vagina. [1]

A vulva, órgão genital externo do sistema reprodutor feminino é constituída pelos lábios, clitóris, orifício genital, vestíbulo vaginal, bulbos vestibulares e glândulas vestibulares. [1]

Os lábios são pregas cutâneas que podem ser divididos em dois grupos: os mais externos, que fecham a vulva, designados por grandes lábios e os mais internos, muito sensíveis, são designados por pequenos lábios que cobrem o vestíbulo e formam o prepúcio do clitóris.

O clitóris é uma pequena projeção tecidual de forma arredondada, extremamente sensível, orientado para o orifício genital, ou seja, orientado para a abertura da vagina. É rico em recetores sensitivos e é formado por duas estruturas eréteis, os corpos cavernosos.

Os bulbos vestibulares estão situados de cada lado do orifício genital. [1,2]

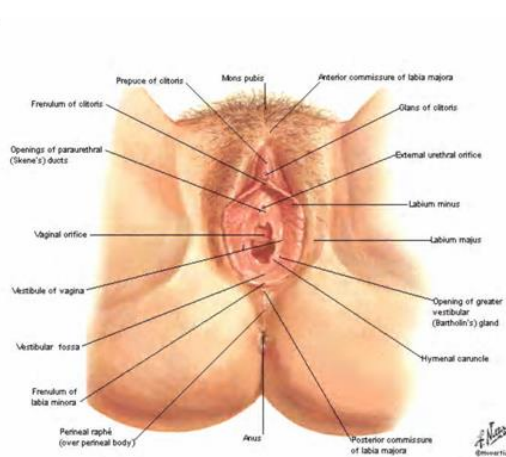
Os ovários, trompas uterinas, útero e vagina encontram-se na zona pélvica da mulher.

Os ovários, cuja dimensão é entre 2 a 3,5 cm de comprimento e 1 a 1,5 cm de largura são responsáveis pela formação dos óvulos, providenciando o ambiente ideal para a maturação do oócito e pela produção de hormonas femininas (estrogénios e progesterona).

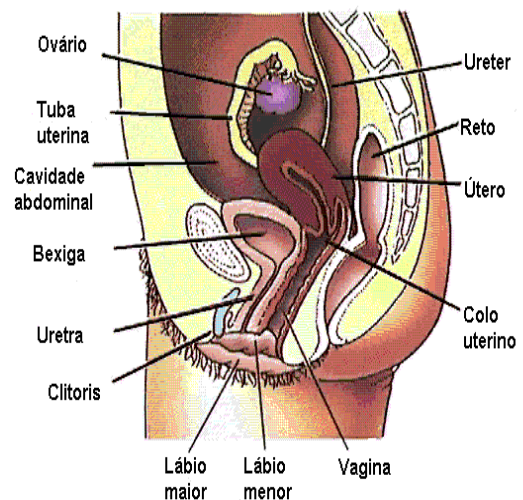
As trompas de falópio possuem cerca de 4cm de comprimento e estabelecem a ligação dos ovários ao útero. Através de movimentos peristálticos e ciliares, o óvulo é transportado ao longo da trompa de falópio. É também ao nível deste órgão que ocorre a fecundação dos gâmetas femininos e masculinos (óvulo e espermatozoide, respetivamente) [1,2]

O útero possui 7,5cm de comprimento e 5 cm de largura, no entanto, é portador de fortes músculos capazes de expandir e contrair o órgão de maneira que o óvulo fecundado fique implantado e seja possível o crescimento do feto e posterior nascimento do bebé, caso ocorra fecundação. O útero é constituído pelo corpo, zona mais larga, pelo istmo e a zona mais estreita é designada por colo. [1,2]

A vagina possui um canal com 10 cm de comprimento que se estende desde o útero até ao vestíbulo da vulva. As suas paredes musculares possuem membranas mucosas que conferem o ambiente húmido da vagina, protegendo-a. A abertura da vagina é coberta pelo hímen. A vagina tem como principais funções permitir a passagem do fluxo menstrual para o exterior, receber o pénis durante a penetração e permitir o nascimento. [1,2]



**Figura 1.1:** Órgãos genitais externos do sistema reprodutor feminino [2]



**Figura 1.2:** Órgãos genitais internos do sistema reprodutor feminino [2]

## **1.2. FISIOLOGIA: O CICLO MENSTRUAL**

Na infância, os ovários estão inativos, os folículos não desenvolvem, portanto não ocorre a ovulação. É na puberdade, que a mulher inicia um processo de alterações físicas e morfológicas a cada 28 dias, denominado "ciclo menstrual" que termina na menopausa. [7]

O ciclo menstrual é controlado por hormonas, como os estrogénios e progesterona, produzidas pelos ovários e a GNRH (hormona libertadora de gonotropina), FSH (hormona estimuladora do folículo) e LH (hormona luteína), produzidas pelo eixo hipotálamo - hipófise, no cérebro. Assim, o hipotálamo liberta GNRH que por sua vez estimula a hipófise, que liberta FSH e LH. São as alterações ao nível destas hormonas que produzem o ciclo menstrual. [7]

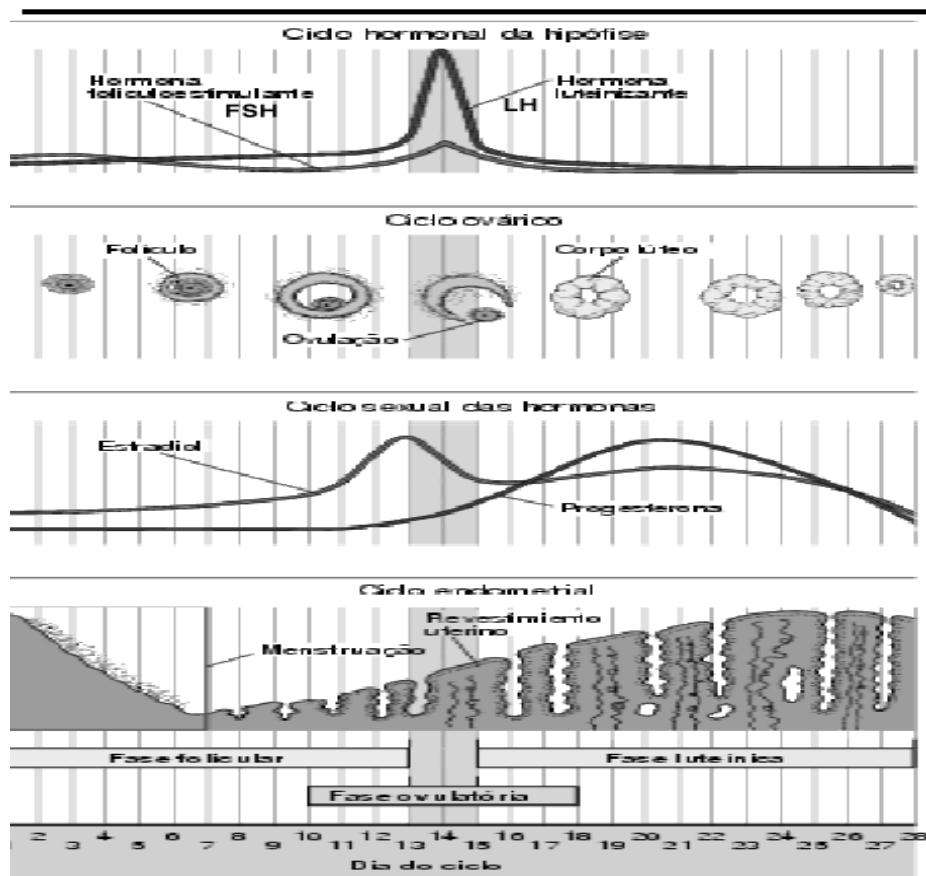
O ciclo menstrual divide-se em três fases; a fase folicular, a ovulação e a fase luteína.

A fase folicular ocorre entre o dia 1 e 13 do ciclo. Nesta fase, os níveis de FSH aumentam, o que leva ao amadurecimento dos folículos e produção de estrogénios. Este aumento de estrogénios proporciona o espessamento do útero, que se prepara para receber o embrião. Além de provocar o espessamento, o aumento de estrogénios leva a vagina a segregar açúcares que são convertidos em ácido láctico, o que reduz o risco de possíveis infeções e faz com que o muco do colo do útero seja abundante, o que permite uma melhor passagem do esperma através do útero. Quando os níveis de estrogénio atingem o pico de concentração, ocorre um aumento de FSH e LH e dá-se a ovulação, correspondente ao 14º dia do ciclo. [1,2]

A ovulação consiste na libertação do óvulo para a trompa uterina. Após a maturação do folículo, durante a fase folicular, este rompe-se, libertando - se do ovário. Ao terminar a ovulação, o folículo torna-se numa estrutura glandular, denominado corpo amarelo (corpus luteum). Caso ocorra fecundação (penetração do espermatozoide, gâmeta masculino, no óvulo, gâmeta feminino), o corpo amarelo aumenta gradualmente o seu tamanho, formando o corpo amarelo da gravidez. Caso não ocorra fecundação, o corpo amarelo mantém-se 10 a 12 dias após a ovulação mas posteriormente torna-se branco, devido ao aclaramento do tecido conjuntivo e acaba por desaparecer. [1,2]

A fase luteína corresponde aos dias que seguem a ovulação. Com a libertação do óvulo, o ovário começa a produzir uma outra hormona, progesterona, fulcral na preparação do endométrio para receber o óvulo fecundado e posterior crescimento do

feto, aumentando a espessura do útero através de vasos sanguíneos e capilares. Assim, se ocorrer a fecundação e posterior nidação (penetração do blastocisto entre as células da mucosa uterina), o próprio embrião produz gonadotrofina coriônica humana (HCG) que mantém o corpo amarelo (corpo lúteo), mantendo a produção de progesterona. Esta mantém o revestimento do útero ao longo de toda a gravidez. Quando não ocorre a fecundação, o corpo amarelo torna-se branco, degenerando, como descrito anteriormente, o que implica um decaimento nos níveis de progesterona que corresponde ao momento em que ocorre a menstruação. Esta diminuição desencadeia por sua vez um processo de feedback negativo ao nível do complexo hipotálamo-hipófise, que traduz num aumento da produção de FSH e LH, aumentando os níveis de estrogénio, dando assim início a um novo ciclo. [1,2,7]. As diferentes fases do ciclo menstrual, bem como as alterações ao nível das hormonas que regulam o ciclo estão visualizadas na figura 1.3.



**Figura 1.3:** Ciclo menstrual. Alterações nos níveis de LH, FSH, Estradiol, Progesterona e visualização das fases folicular e luteína. [6]

## 2. HORMONAS

### 2.1. ESTROGÉNIOS

Os estrogéneos, hormonas sexuais femininas, pertencem ao grupo de hormonas esteróides derivadas do colesterol. Os estrogéneos são sintetizados nos ovários, placenta, testículos e cortex adrenal, atingindo o pico de concentração antes da ovulação e durante a fase luteína. [5]

Os estrogéneos podem ser naturais ou sintéticos.

**Quadro 2.1:** Classificação dos estrogénios naturais. [5]

<b>Estrogénios naturais</b>	
<b>Estrona</b>	Pouco ativo, pequena percentagem sintetizado no ovário
<b>17 - <math>\beta</math> - Estradiol</b>	Possui maior atividade
<b>Estriol</b>	Menos ativo, metabolizado pelo Estradiol e Estrona, sintetizado em pequenas concentrações no ovário.

A síntese dos estrogénios naturais (Quadro 2.1) é dependente da enzima aromatase, que converte a testosterona em estradiol e a androtestosterona em estrona, tanto nos ovários como no tecido adiposo, glândulas mamárias, entre outros órgãos. [5]

Os estrogénios sintéticos (Quadro 2.2) têm sido modificados ao longo dos anos, sendo ativos quando administrados oralmente, pois apesar do efeito de primeira passagem (metabolização no fígado), 60% da dose de estrogénio administrada é absorvida e convertida em 13-estradiol, metabolito sem atividade metabólica e excretado pela urina. [16,17].

**Quadro 2.2:** Classificação dos estrogéneos sintéticos. [5]

<b>Estrogénios sintéticos</b>	
<b>17 - <math>\alpha</math> - Etinilestradiol (EE)</b>	Forte atividade estrogénica
<b>Valereato de estradiol</b>	Raramente utilizado.

As funções dos estrogénios são muito amplas e diversificadas, possuindo inúmeras atividades. [5]

Os estrogénios facilitam a maturação dos folículos ováricos. A produção de estrogénios desencadeia um processo de feedback negativo, diminuindo os níveis de libertação de FSH. Ao nível do útero, estes aumentam a motilidade dos tubos uterinos, permitindo a regeneração do endométrio e têm efeito no músculo liso. Os estrogénios sintéticos administrados em pequenas dosagens contribuem para a regulação do ciclo menstrual. [5,16,18]

Os estrogénios favorecem o crescimento dos dutos mamários e são responsáveis pelo alargamento do peito durante a puberdade. Ao nível da pele, estes promovem a fluidez da glândula sebácea, o que contraria o efeito da testosterona, inibindo a formação de comedões e o aparecimento da acne. Também possuem utilidade no tratamento da osteoporose e problemas cardiovasculares e regulam o perfil lipídico do organismo, reduzindo a LDL e o colesterol total, através do aumento dos níveis de HDL. No entanto, causam retenção de sal e líquidos, podendo propiciar aumento de peso. [5,18].

## **2.2. PROGESTERONA**

A progesterona, hormona sexual feminina do grupo de hormonas esteroides, tal como os estrogénios é sintetizada pelo corpo lúteo, placenta e em pequenas concentrações pelos folículos ováricos. Atinge o pico de concentração durante a fase luteína, aumentando progressivamente desde o fim da fase folicular. [18].

A progesterona é a principal responsável pela manutenção do endométrio, esta induz a atividade secretora do endométrio, mantendo as condições necessárias para a implantação do ovo fecundado. A progesterona inibe as contrações uterinas, mantendo as condições favoráveis do útero durante a gravidez. [6,18]

Na mama, estimula o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos. Possui também efeito androgénico, a progesterona inibe a ação do androgénio, por indução competitiva na enzima  $5\alpha$  redutase, o que inibe a conversão da testosterona em dihidrotestosterona, o metabolito ativo, o que previne a acne. Previne também a retenção de sódio e induz a excreção de água e sódio. [6,18].

No organismo, ocorre a secreção de progesterona e 17-hidroprogesterona, estando o último presente em pequenas concentrações no organismo.

Na última década têm sido desenvolvidos inúmeros progestagénios sintéticos. [12]

Os progestogénios sintéticos são classificados de acordo com o esteroide em que derivam. São eles, os derivados de testosterona, entre eles os derivados da 19 - nortestosterona (estranos) e o norgestrel e os compostos relacionados (gonanos) e os derivados da progesterona, incluindo os derivados de 17-OH-progesterona (pregnanos) e 19 – norprogesterona (norpregnanos) e os derivados da espirolonactona (Quadro 2.3.). [15,19,20].

**Quadro 2.3:** Classificação dos progestogénios sintéticos [19]

<b>PROGESTOGÉNIOS</b>	<b>EXEMPLOS</b>
<i>Derivados Testosterona</i>	
<b>Estranos:</b>	
○ <i>Derivados 19 - nortestosterona</i>	○ Nortisterona, Acetato de nortisterona, Linnestrenol, Acetato etinodiol, Noretinodrel
<b>Gonanos:</b>	
○ <i>Derivados 19 – nortestosterona</i>	○ Norgestrel, Levonorgestrel, Desogestrel, Etenogestrel, Gestodeno, Norgestimato, Dienogest.
<i>Derivados da Progesterona</i>	
<b>Pregnanos:</b>	
○ <i>Derivados da 17 – OH – progesterona</i>	○ Acetato de Medroxiprogesterona, Acetato de megestrol, Acetato de clormadinona, Acetato de ciproterona.
<b>Norpregnanos:</b>	
○ <i>Derivados de 19 - norprogesterona</i>	○ Demegestona, Promegestona, Nesterone, Trimegestona.
<b>Derivados de Espirolonactona</b>	○ Drospirenona

O efeito dos progestogénios sintéticos está relacionado com a sua interação, não só para os recetores de progesterona, como com os recetores androgénicos, interferindo na acne e no perfil lipídico do organismo, com os recetores glucocorticoides, diminuindo a retenção de água e sódio no organismo e com os recetores mineralcorticóides, no que toca à diminuição de peso. [15].

## 3. CONTRACEÇÃO ORAL

---

Os contraceptivos orais (pilulas), que podem conter a combinação de estrogénios e progestogénios, ou apenas progestogénio, oferecem segurança, eficácia e regulação da fertilidade reversível. [20]

Desde a aprovação da primeira pílula em 1960, este método tem sido o preferencial no planeamento familiar. A contraceção oral é utilizada por cerca de 7,8 milhões de pessoas por todo o mundo. [4,20]

### **3.1: HISTÓRIA**

O desenvolvimento da contraceção oral foi um dos grandes marcos nas revoluções médicas e sociais, comemorando em 2010, 50 anos de existência. [4]

A contraceção tem aparecido ao longo da história, tendo início nas civilizações egípcias, em 1500 A.C., onde documentos citavam o ensinamento de mulheres em misturar datas, goma-arábica, mel e lã e utilizar como método contraceptivo.

Em 1700, Casanova descreveu as suas experiências ao utilizar preservativos de pele da bexiga de carneiro e meio limão, como capuz cervical improvisado.

Em 1983, foi proibido pelo congresso dos EUA, divulgações de informações sobre controlo de natalidade. No entanto, foi concebida em 1980 uma versão inicial do diafragma, método de contraceção atual.

A partir da década de 1930, foram realizadas grandes descobertas científicas no que diz respeito ao funcionamento do sistema reprodutor feminino. Foi nesta década que a progesterona foi identificada como agente anti ovulatório, podendo ser produzida a partir da diosgenina. No entanto, a sua biodisponibilidade oral limitou o uso da progesterona como agente concecional. [4]

Em 1960, Carl Djerassi e Gregory Pincus, trouxeram a prova da conceção da contraceção oral com uma pilula (Enovid-10) contendo 10 µg noretidronel, como progestagénio e 150 µg de mestranol, como estrogénio. Foi assim provado que o estrogénio sintético combinado com uma progesterona é eficaz como contraceptivo. [4,13]

Desde a introdução da pilula Enovid-10, a pilula tem sofrido vários progressos, passando por diversos estágios, incluindo reduções na concentração de estrogénios e

progesterona, desenvolvimento de novos progestogénios e modificações nos regimes de dosagem. [13]

### **3.2: CLASSIFICAÇÃO E MECANISMO DE ACÇÃO**

Os contraceptivos orais dividem-se em pílulas combinadas compostas por estrogénios e progestogénios e dependendo das suas concentrações são classificados como monofásicos, bifásicos ou trifásicos e em micropílulas progestativas, constituídas apenas por progestogénios. [13]

#### **3.2.1: Contraceptivos Orais Combinados**

Os contraceptivos orais combinados (COC) são constituídos pelas duas hormonas esteroides, os estrogénios e os progestogénios. [20]

O estrogénio mais utilizado é o etinilestradiol, em detrimento do mestranol utilizado na primeira pilula (Enovid - 10®). Os progestogénios variam consoante a pilula comercializada.

A dosagem de estrogénios utilizada varia entre os 20 µg e os 50 µg, possuindo a maioria entre 30 a 35µg. Também são disponíveis contraceptivos orais com baixas dosagens de estrogénios ( $\leq 35$  µg), designados por micropílulas, sendo estas melhor toleradas que as pilulas com doses superiores de estrogénios. [18]

Os contraceptivos orais combinados dividem-se em monofásicos, bifásicos e trifásicos.

- **COC monofásicos:**

Os COC monofásicos possuem uma dose fixa de estrogénio, de baixa concentração e uma dose fixa de progestogénio, ao longo de todo o ciclo. (ex.: Minigeste® contem 0,02 µg de etinilestradiol e 0,075 µg de gestodeno). [6,18,21]

- **COC bifásicos:**

Os COC bifásicos possuem doses variáveis de progestogénios e estrogénios em dois momentos do ciclo. Aumentando geralmente a concentração na metade do ciclo. (ex.: Gracial®, constituída por pequenas doses de etinilestradiol e desogestrel em cada comprimido que aumentam a metade do ciclo, identificando-se a alteração de dosagem na mudança de cor dos comprimidos) [6,18,21]

○ **COC trifásicos:**

Os COC trifásicos possuem doses variáveis de progestogénios e estrogénios em três momentos do ciclo menstrual, aumentando principalmente a dose de progestogénios, procurando igualar o ciclo natural, dividindo-o em três fases hormonais distintas. (ex.: Tri-Gynera® contem etinilestradiol e gestodeno (0,03 mg + 0,05 mg) + (0,04 mg + 0,07 mg) + (0,03 mg + 0,10 mg)) [6,18,21]

○ **Mecanismo de Ação:**

Os contraceptivos orais combinados impedem a reprodução por diferentes meios, no entanto a sua principal função é inibir a ovulação, durante o ciclo menstrual. Os estrogénios e progesterona sintéticos atuam por feedback negativo no hipotálamo, levando a uma diminuição de secreção da hormona GNRH, que por sua vez altera os níveis das hormonas FHS e LH ao nível da hipófise anterior, modificando o normal funcionamento do ciclo menstrual. [7]

Os estrogénios sintéticos diminuem a produção de FSH na hipófise, evitando assim a maturação dos folículos. Sem os folículos desenvolvidos, não ocorre o aumento de concentração dos estrogénios e por consequente o endométrio não possui capacidade para engrossar.

A diminuição de progesterona torna o endométrio sem capacidade para a implementação do óvulo, desencadeado pela diminuição da secreção da hormona LH, provocada pelos estrogénios e progestogénios. Os progestogénios também tornam o muco viscoso, reduzindo a penetração do esperma nas trompas de falópio. A estabilização do endométrio auxilia na prevenção de hemorragias irregulares. [18,20]

O estrogénio potencia a ação anticoncepcional do progestogénio, sendo apenas necessária uma dose mínima de estrogénio para a manutenção da eficácia do contraceptivo oral combinado. [20]

Assim, o fornecimento destas hormonas sintéticas ao longo de todo o ciclo menstrual mantém os níveis baixos de FSH e LH, não ocorrendo qualquer possibilidade de fecundação. [7]

Durante o regime de pausa dos contraceptivos orais, a ausência de estrogénios e progestogénios sintéticos permite a decomposição do endométrio e libertação do revestimento através de uma hemorragia de privação, semelhante à menstruação. Ao

iniciar novamente o contraceptivo oral, os mecanismos de feedback negativo ao nível do hipotálamo-hipófise mantêm-se. [4,7,13]

○ **Regimes de pausa:**

Ao longo dos anos, os regimes de dosagem dos COC têm sido modificados com a intenção de reduzir a frequência e/ou a duração da menstruação, tendo em conta a diminuição dos riscos colaterais, como por exemplo a enxaqueca menstrual e dismenorreia. [20]

O tradicional regime de COC e o primeiro a ser formulado corresponde a 21 dias de hormonas, seguido de um intervalo de 7 dias sem toma. [20]

Com a evolução da contraceção oral foram desenvolvidos regimes de menor intervalo sem hormonas e regimes extensos de hormonas. [13]

O regime de menor intervalo corresponde a 24 dias de hormonas, com um intervalo de 4 dias, correspondente aos comprimidos placebo, formulado com o objetivo de diminuir os sintomas durante o intervalo sem hormonas e possibilitando uma hemorragia de privação de menor duração e com fluído mais leve em comparação com o regime de 21 dias com 7 de pausa. [13,20]

O regime prolongado e o regime contínuo de COCs foram também introduzidos como alternativa aos regimes de 21/7 e 24/4.

O regime prolongado é composto por 84 dias de hormonas (estrogénios e progestogénios), seguido de 7 dias de placebo ou baixas doses de estrogénio, desenhado para diminuir a hemorragia de privação, e conseqüentemente diminuir os sintomas menstruais. O efeito na prevenção da gravidez possui a mesma eficácia comparado com os regimes tradicionais.

O regime contínuo corresponde a 28 dias de hormonas, administradas oralmente de forma contínua, sem intervalo. Este regime é formulado com o objetivo de eliminar a hemorragia de privação durante todo o ano.

Ambos os regimes, prolongado e contínuo, oferecem a vantagem de diminuir a hemorragia de privação, no entanto em ambos há risco de ocorrência de hemorragias e manchas. [20]

### 3.2.2: Contraceptivos Orais Só Progestogénios

Os contraceptivos orais só de progestogénios ou micropílulas progestativas possuem apenas o progestogénio como hormona, de baixa concentração. [22]

A micropílula é administrada uma vez por dia, sempre à mesma hora durante 28 dias, não possuindo intervalo de pausa antes de iniciar um novo ciclo. [22,24]

As micropílulas contêm a maioria o progestogénio levonogestrel e mais recentemente, desogestrel. (ex: Cerazette® contem 75µg de desogestrel). São aconselhadas, principalmente, em mulheres em amamentação pois não possuem efeito na lactação ao contrário dos COC, devido ao estrogénio presente. [21,22,24].

#### ○ Mecanismo de ação:

Os progestogénios isolados, ou seja, sem a presença de estrogénios (COC), nem sempre possuem a capacidade de supressão de gonodotrofinas pois apenas grandes concentrações possuem a capacidade de diminuir os níveis de secreção da FSH e LH, inibindo a ovulação, a qual pode ocorrer quando administradas pilulas só de progestogénios. [4,22].

A eficácia do contraceptivo oral é dependente dos seus efeitos no muco cervical, ao nível do endométrio, não permitindo a implantação do óvulo pelo espessamento do muco e atrofia da mucosa uterina e diminui o poder de penetração do espermatozoide no óvulo, prevenindo a gravidez. [22]

O uso da micropílula pode resultar no sangramento menstrual irregular e no desenvolvimento de cistos foliculares do ovário funcionais. Esta não afeta significativamente os níveis de lípidos, o metabolismo dos carboidratos ou a coagulação sanguínea. É associada a mudanças de humor nas mulheres. [22].

### 3.2.3: Contraceção de Emergência (CE)

As pilulas de emergência são constituídas, no caso de pilulas combinadas por 100µg de etinilestradiol e 0.5mg de levonogestrel ou 1mg de norgestrel, tomado em 2 doses e no caso de pilulas só de progestogénios que podem conter 0.75 mg de levonogestrel em duas doses, ou 1.5 mg numa única toma. [24]

A CE é tomada a qualquer altura do ciclo menstrual com o objetivo de reduzir o risco de gravidez depois de uma relação desprotegida. No entanto caso a implantação do óvulo já tenha ocorrido, a CE não possui efeito e a gravidez ocorre normalmente. [24]

A eficácia da CE é maior quando tomada até às 24H seguintes à relação desprotegida (95%), diminuindo à medida que o tempo desde a relação desprotegida aumenta. Caso seja tomada desde 24H a 48H após a relação a eficácia é de 85% e tomada entre as 48H e 72H seguintes da relação é de 58%. [13,24]

○ **Mecanismo de ação:**

O mecanismo de ação da CE é dependente da fase do ciclo menstrual em que é utilizado. Estes compreendem alterações ao nível da ovulação, na atividade do esperma, nos níveis de progesterona e estrogénios e no endométrio, impedindo a implantação do ovo e modificando a função do corpo lúteo, caso a fecundação já tenha ocorrido. [24,25]

Ao nível da ovulação, tanto os COC de emergência, como as pilulas contendo apenas levonorgestrel, suprimem a secreção da LH, caso a toma tenha sido feita durante a fase folicular do ciclo menstrual. A eficácia ao nível da inibição da ovulação é conseguida dependendo do tempo em que a LH surge no organismo. Caso a pilula seja tomada 18H a 30H após o surgimento da LH, a ovulação é inibida pois os níveis de LH são suprimidos. Caso seja entre as 36H e 48H após o aparecimento da LH, a ovulação não é inibida. Assim, caso a toma seja antes da ovulação no ciclo menstrual, a pilula tem a capacidade de prender o aumento do folículo ou prevenir a rotura do folículo, inibindo a ovulação. [25]

Em relação à atividade do esperma, a CE tem potencial para prevenir a migração do esperma pelas trompas de falópio, prevenindo que o espermatozoide chegue ao óvulo. Quando tomada a CE após a ovulação no ciclo menstrual, o mecanismo de ação inclui o espessamento do muco cervical no endométrio, alterando o ambiente para a migração do esperma, o que foi observado essencialmente com a pilula de emergência só de progestogénio com d-norgestrel. [25]

Ao nível dos níveis de progesterona e estrogénios, a CE altera os níveis de progesterona, diminuindo caso a administração seja antes do surgimento da LH. Caso coincida com o tempo em que surge a LH, a alteração dos níveis de progesterona não é conseguida. A CE modifica as características do ciclo menstrual, como a o aumento da duração do ciclo e da duração do sangramento menstrual. As modificações ocorridas são

o resultado da disfunção ovulatória e alterações ao nível das concentrações de progesterona e estrogénios. [25]

No endométrio, os seus estados físicos e bioquímicos são importantes para que a implantação e a gravidez ocorra. A CE provoca alteração ao nível da espessura do muco cervical, no endométrio, o que previne a implantação do ovo fecundado, caso a toma ocorra após a fecundação. A CE além de diminuir a espessura do endométrio provoca a perturbação do funcionamento do corpo lúteo, não possibilitando as condições necessárias para a implantação do ovo fecundado e assim previne a gravidez. [13,25].

Não existem estudos comprovativos da segurança deste método de contraceção, pelo que deve ser utilizado excecionalmente, devendo optar por outros métodos de contraceção. [13].

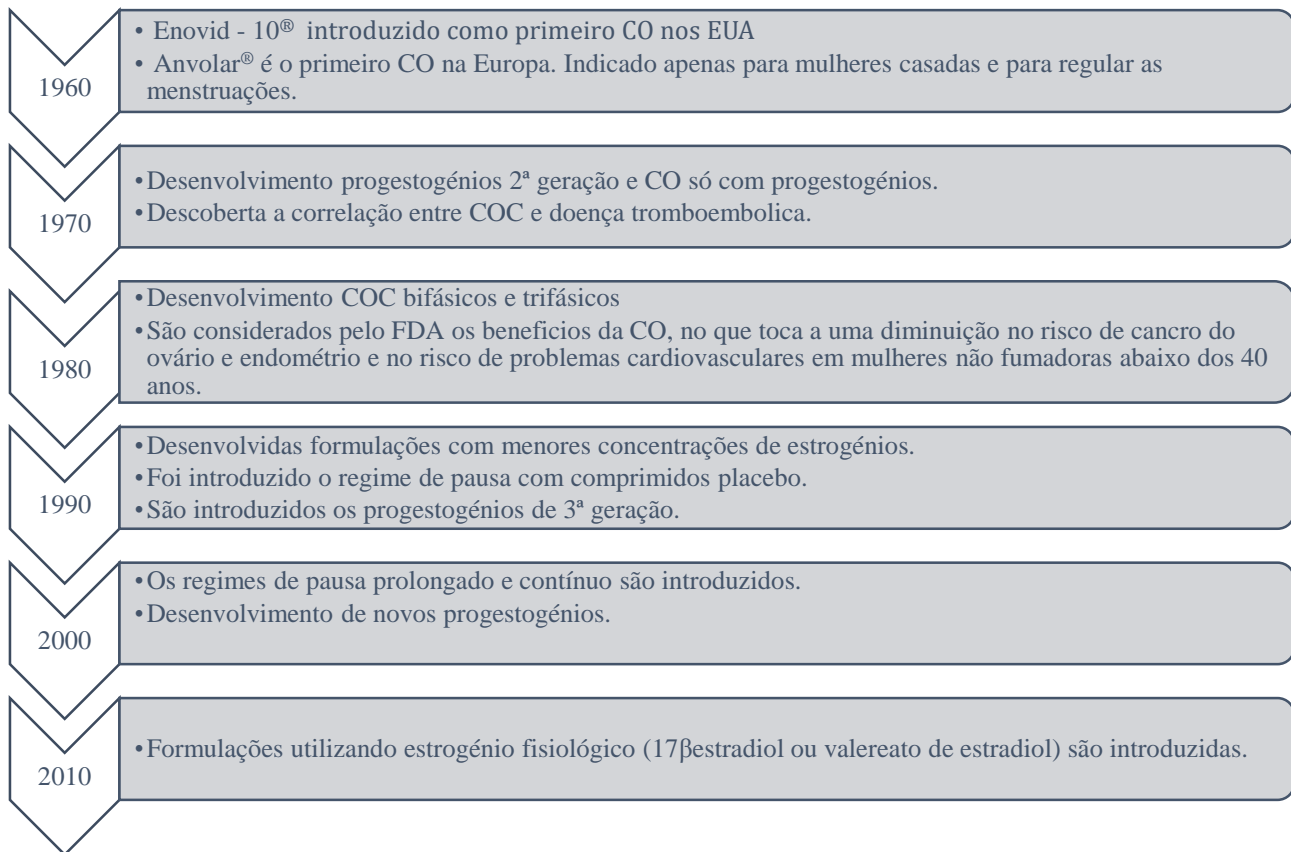
## 4. EVOLUÇÃO FARMACOLÓGICA

---

Como descrito anteriormente, desde a introdução da pilula Enovid-10, a pilula tem sofrido vários progressos, passando por diversos estágios, incluindo reduções na concentração de estrogénios e progesterona, desenvolvimento de novos progestogénios e modificações nos regimes de dosagem. A pilula ganhou a mais ampla distribuição geográfica de qualquer método contraceptivo reversível, proporcionando a milhões de mulheres a proteção eficaz e segura contra a gravidez não desejada. [4,15]

Assim, no quadro que se segue (Quadro 4.1.) são mostrados os grandes marcos da evolução farmacológica ao longo dos anos, que serão descritos em pormenor.

**Quadro 4.1:** Resumo dos marcos na evolução farmacológica dos CO [4,15]



#### **4.1) MODIFICAÇÕES NAS DOSES ESTROGÉNIOS**

O mestranol, o primeiro estrogénio utilizado na CO (Enovid-10<sup>®</sup>) é rapidamente metabolizado em etinil estradiol (EE), estrogénio sintético utilizado na maioria dos COC. As doses de estrogénio, desde a introdução da primeira pilula foram reduzidas significativamente, de 150 $\mu$ g de mestranol, equivalente a 100 $\mu$ g de EE para CO desde 50  $\mu$ g até os COC constituídos por  $\leq 35\mu$ g de EE. As grandes concentrações de EE refletem maior incidência de efeitos adversos, tais como inchaço, sensibilidade mamária e náuseas em comparação com as doses de menor concentração. Foi também investigado a relação da CO com o risco de tromboembolismo venoso. A redução da concentração de EE foi associada a um menor risco de TEV. No entanto, foram associados riscos de hemorragias irregulares, incluindo amenorreia ou sangramento frequente em COC constituídos por  $\leq 20\mu$ g de EE em comparação com doses  $\geq 20\mu$ g. [4,15].

## **4.2) MODIFICAÇÕES DE REGIMES E INTRODUÇÃO DOS COC MULTIFÁSICOS**

O intervalo de regime de 7 dias é baseado no tempo necessário para reduzir os níveis circulantes de progesterona, o que garante que todas as mulheres que utilizam COC possuem uma hemorragia de privação mensal. Um dos importantes avanços da evolução farmacológica da CO foi o encurtamento do intervalo de pausa hormonal, como diferenciado no capítulo 3.1. Foram assim aprovados os regimes de 24 dias de comprimidos ativos seguido de 4 dias de comprimidos placebo (24/4) e de seguida surgiram os regimes prolongado e contínuo o que diminui o fluxo da hemorragia de privação mensal em comparação com os regimes tradicionais. [4].

Em 1980, foram introduzidos os COC bifásicos e trifásicos, com o objetivo de reduzir as doses totais de esteroides em cada ciclo e assim produzir ciclos semelhantes com os fisiológicos, tal como foi descrito no capítulo 3.1. Apesar de proporcionarem uma grande eficácia, estudos indicaram que não existe qualquer vantagem clínica dos COC multifásicos em comparação aos COC monofásicos no que diz respeito à sua segurança e eficácia pois estão dependentes do tipo de progestogénio utilizado. [15].

## **4.3) AS GERAÇÕES DE PROGESTOGÉNIOS: NOVOS PROGESTOGÉNIOS**

A evolução farmacológica dos progestogénios está relacionada com as gerações dos compostos, onde são classificados de acordo com a estrutura a que derivam: progesterona, 17-hidroxiprogesterona e testosterona. O desenvolvimento das novas gerações de progestogénios (4ª geração) é marcado pela afinidade específica aos recetores de progesterona como o mínimo de ligação a outros recetores como androgénicos, estrogénicos, glucocorticoides e mineralcorticoides. A afinidade a vários recetores é comum na maioria dos progestogénios. A afinidade específica diminui os efeitos adversos associados à ligação com os diferentes recetores. [15]

A 1ª geração de progestogénios corresponde a derivados da testosterona, cuja estrutura química é constituída por 18 carbonos, os chamados estranos que são a nortisterona e o acetato de noretidrona, obtidos pela adição de um radical etinil no C17, enquanto o radical metil no C10 e C19 é eliminado. Estes possuem maior afinidade com o recetor de progesterona e afinidade intermédia com o recetor androgénico. Os

progestogénios de 1ª geração são acompanhados por elevadas doses de EE e são associados a um maior número de efeitos adversos, tanto em termos de riscos para a saúde, como ao nível do sistema cardiovascular como efeitos secundários quando comparados com gerações futuras. [4]

A 2ª geração de progestogénios foi desenvolvida em 1970 com o norgestrel e levonorgestrel que são membros dos derivados com 17C, os gonanos, derivados do estrano pela adição de um radical etilo no C17 e eliminação de um radical metilo no C10 e C19, possuindo também um radical etilo em vez do metilo no C13. Esta geração é caracterizada por maior afinidade com os recetores progestogénico e androgénico em relação à 1ª geração. São associados a doses de EE de concentração mais baixa, compreendida entre 20 – 50 µg. [6,10]

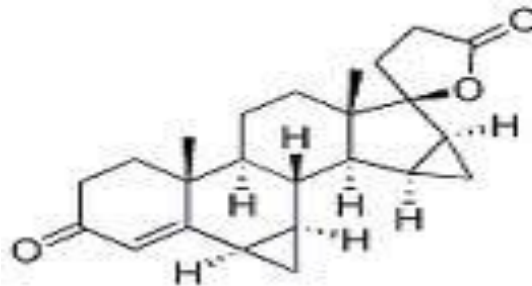
Em 1990, surgiu a 3ª geração de progestogénios onde fazem parte o desogestrel, gestodeno, norgestimato. Os progestogénios são derivados do levonorgestrel pela supressão da função da cetona no C3, exceto no gestodeno, e adição do radical metileno no C11. Estes são acompanhados por doses de EE muito baixas, 15 - 30µg e possuem afinidade razoável com o recetor androgénico, o que diminui os efeitos metabólicos associados. Ao surgirem os progestogénios de 3ª geração foi associado uma maior evidência de risco de TEV em comparação com a 2ª geração de estrogénios, o que levou a um “susto de pílula”, resultando no aumento de taxas de gravidezes indesejadas e abortos. Após estudos, foram mostradas evidências que o risco de TEV é semelhante nas diferentes gerações de compostos. O risco associado ao TEV bem como outros riscos são clarificados no capítulo 6. [10,15]

As estruturas foram modificadas com o objetivo de reduzir a incidência de efeitos secundários indesejáveis. Os novos progestogénios, chamados de 4ª geração, foram desenvolvidos para possuir uma ligação específica com o recetor de progesterona e não com os outros recetores a fim de evitar efeitos secundários androgénicos, estrogénicos, glucocorticoides e mineralcorticóides. Assim foram desenvolvidos os progestogénios drospirinona, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, dianogest e acetato de normegestrol. [12]

#### 4.3.1. Novos progestogénios: 4<sup>a</sup> geração

##### ○ Drospirenona

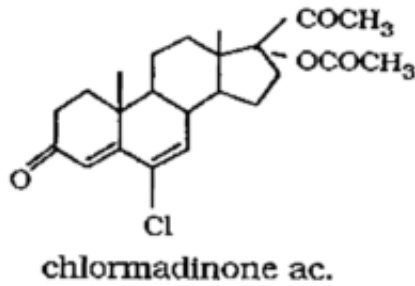
A drospirenona é um derivado da 17- $\beta$  espironolactona. Possui uma estrutura química com base de 19 carbonos. Possui dois grupos metileno ligados um ao C6 e C7 e outro ao C15 e C16. Ao C17 está ligado um grupo de carbolactona. A drospirenona tem uma semi vida de 32 horas e uma biodisponibilidade de 66%. Possui uma grande atividade com o recetor mineralcorticoide e alguma ligação com o recetor de androgénio. A sua atividade antimineralcorticoide torna-se benéfico para o organismo, dado que neutraliza o efeito do estrogénio (EE) e aumenta a aldosterona, promovendo a retenção de sal e água. Assim, é associado perda de peso a utilizadores de COC com drospirenona em relação ao peso ganho com derivados da 19 – nortestosterona. No entanto, esta diferença não é significativa e é limitada aos primeiros ciclos de utilização da pilula. Como exemplo de um COC constituído por drospirenona são a Yasmin<sup>®</sup>, Yasminelle<sup>®</sup> e Yaz<sup>®</sup>, com 3mg de drospirenona, diferenciando-se pela quantidade de EE presente e o regime de pausa hormonal. [12,20].



**Figura 4.1:** Estrutura química da drospirenona [12]

##### ○ Acetato clormadinona

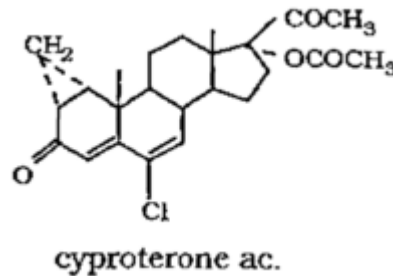
O acetato de clormadinona é derivado da progesterona que mostra grande afinidade com o recetor de progesterona. Possui também efeito anti-estrogénico e certas propriedades anti androgénicas. Possui grande eficácia no que toca à inibição da ovulação, diminuindo também o espessamento do endométrio e aumenta a viscosidade do muco cervical. O COC combinado com acetato de clormadinona e EE, como a pilula Belara<sup>®</sup> possui eficácia e um controlo do ciclo excelente. O risco de TEV não é aumentado significativamente, mas a associação das doenças cardiovasculares com esta pilula não é totalmente conhecida. [10]



**Figura 4.2:** Estrutura química do acetato de clormadinona [17]

o **Acetato de ciproterona**

O acetato de ciproterona, tal como o acetato de clormadinona é um derivado da progesterona. Possui grandes propriedades androgénicas, sendo benéfico para casos de acne e hirsutismo. Também possui afinidade com os recetores de progesterona, estrogénicos e glucocorticoides. No que toca aos riscos, estes alteram a tolerância à glucose e a secreção de insulina. Este é armazenado no tecido adiposo e excretado lentamente. Pode causar acumulação resultante do efeito de depósito quando ingeridas doses elevadas. O COC mais comum com o acetato de ciproterona e EE é a Diane-35<sup>®</sup>. [10,17]



**Figura 4.3:** Estrutura química do acetato de ciproterona [17]

o **Dianogest**

O dianogest é estruturalmente relacionado com a família da noretidona, pertencendo aos derivados da testosterona, sendo considerado um progestogénio híbrido. Possui atividade androgénica, mas não possui afinidade com os recetores de glucocorticoides, mineralcorticoides e estrogénios. Estruturalmente possui 18 carbonos nucleares. Difere da noretidona por possuir um grupo cianometilo em vez de um grupo etinilo na posição C17 e pela adição de uma ligação dupla entre o carbono 9 e 10. O dianogest possui um tempo de semi vida curto, 11,6 horas e uma elevada biodisponibilidade de cerca de 96,2%. Em comparação com o acetato de ciproterona, forte androgénico, possui 40% de atividade androgénica. COC constituído por dianogest e EE é comercializado com o nome Valette<sup>®</sup>. O progestogénio confere melhorias nos sintomas androgénicos e um bom

controlo sanguíneo. Os efeitos no metabolismo dos lípidos são mais favoráveis quando comparado com o levonorgestrel, progestogénio de 2ª geração. [4, 12]

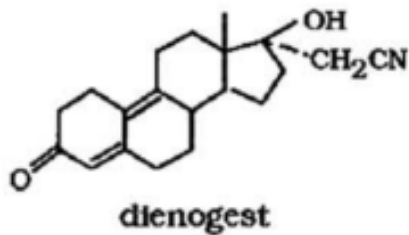


Figura 4.4: Estrutura química do dianogest [17]

○ **Acetato de normogestrel**

O acetato de normogestrel é estruturalmente derivado da hidroxiprogesterona, através da adição de uma dupla ligação entre o C6 e C7 e pela eliminação do radical metilo no C19. As mudanças na estrutura conferem ao progestogénio uma maior atividade progestacional. Os efeitos do acetato de normogestrel incluem a atividade antigonadropina, o que altera os níveis de FSH e LH, inibindo a ovulação e o desenvolvimento folicular. Também afetam o espessamento do muco cervical e o adelgaçamento do endométrio. O progestogénio não possui afinidade com os recetores de androgénios, mineralcorticoides ou glucocorticoides, o que o torna um potente agonista do recetor de progesterona. Os efeitos secundários são atribuídos a falta de especificidade. A biodisponibilidade é de 65% com um tempo de semi vida longo, de 45 a 50 horas, o que torna a sua eficácia contraceptiva mais tolerante em relação aos outros progestogénios. O acetato de normogestrol é metabolizado pelo fígado, através do citocromo P450, o que tal como acontece com os outros CO ocorre uma potencial interação com fármacos que induzem as enzimas hepáticas. Este progestogénio é associado ao COC com estrogénio “natural”, o 17 β estradiol. [12,70].

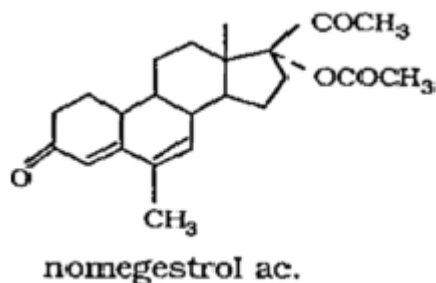


Figura 4.5: Estrutura química do acetato de normogestrol [15]

#### **4.4. NOVOS ESTROGÉNIOS “NATURAIS”**

O etinilestradiol (EE) é o componente estrogénico da maior parte das formulações dos COC, pois possui um grupo etinil na posição 17β do estradiol, o que estabiliza o COC

para uma administração oral efetiva. No entanto, conseqüentemente o EE afeta o metabolismo hepático o que causa efeitos adversos estrogénicos. [4]

Assim, para uma melhor segurança e tolerabilidade surgiu em 2010 COC contendo hormonas semelhantes às hormonas naturais, os estrogénios. Estes possuem um impacto mais favorável sobre a hemostasia e no metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono e por conseqüente diminuem o risco de problemas cardiovasculares, quando comparados com os outros COC contendo EE. O valereato de estradiol e o 17β estradiol são os estrogénios desenvolvidos na substituição do EE, que demonstraram eficácia na inibição da ovulação e controlo do ciclo aceitável. [13,15]

Um dos COC constituído por valereato de estradiol foi aprovado com o progestogénio dianogest, a pilula Qlaira<sup>®</sup>, que confere eficácia contraceptiva reversível e bem tolerada, tornando-se uma opção contraceptiva de primeira linha. [71]

O COC cujo estrogénio é 17β estradiol é combinado com o progestogénio recentemente desenvolvido, o acetato de normogestrol, pilula Zoely<sup>®</sup>, que se mostraram eficazes em mulheres em idade fértil. É uma inovação eficaz e está associada a menos dias de hemorragia de privação e a uma melhor tolerabilidade. No entanto, casos de acne, ganho de peso e outros efeitos adversos foram encontrados, o que pode levar a motivos de descontinuação deste COC. São assim necessários mais estudos futuros para uma contraceção eficaz, tolerável e com o mínimo de efeitos secundários [15,70].

Atualmente, a variedade de pilulas disponíveis no mercado é muita, diferindo no tipo de pilula, dosagem dos estrogénios e progestogénios bem como os tipos de progestogénios e a introdução dos estrogénios “naturais” e na dosagem e regime de pausa hormonal sendo listados nos quadros 4.2 e 4.3.

**Quadro 4.2:** COC comercializados com estrogénios “naturais” [21,70,71]

Nome comercial	Composição	Nºcomp
○ <b><i>Contraceptivos Orais Combinados com estrogénios “naturais”</i></b>		
Qlaira <sup>®</sup>	Valerato de estradiol + dianogest	28*
Zoely <sup>®</sup>	1,5 mg 17β estradiol + 2,5mg acetato de normogestrel	28

(\*)- 2 comprimidos amarelo escuros com 3 mg de valerato de estradiol ; 5 comprimidos, cada um contendo 2 mg de valerato de estradiol e 2 mg de dianogest; 17 comprimidos amarelo claros, cada um contendo 2 mg de valerato de estradiol e 3 mg de dianogest; 2 comprimidos vermelhos escuros, cada um contendo 1 mg de valerato de estradiol e 2 comprimidos brancos não contêm substâncias ativas. [21]

**Quadro 4.3:** Contraceptivos Oraís comercializados, COC compostos por EE como estrogénio, CO só com progestogénios e Contraceção de Emergência [13,21]

<b>Contraceptivos comercializados</b>		
<b>Nome comercial</b>	<b>Composição</b>	<b>Nºcomp</b>
○ <u><i>Contraceptivos Oraís Combinados Monofásicos</i></u>		
<b>Diane35®</b>	0,035mg Etinilestradiol + 0,2mg Acetato de Ciproterona	21
<b>Belara®</b> <b>Libeli®</b>	0,03mg de Etinilestradiol + 2mg de Acetato de cloromadinona	21
<b>Mercilon®</b> <b>Marvelon®</b>	0,02mg Etinilestradiol + 0,15mg Desogestrel 0,03mg Etinilestradiol + 0,15mg Desogestrel	21
<b>Valette®</b>	0,030mg Etinilestradiol + 2mg Dienogest	21
<b>Yasmin®</b> <b>Yasminelle®</b> <b>Yaz®</b>	0,03mg Etinilestradiol + 3mg Drospirenona 0,02mg Etinilestradiol + 3mg Drospirenona 0,02mg Etinilestradiol + 3mg Drospirenona	21 21 28
<b>Microgeste®, Minesse®</b> <b>Estinette®, Harmonet®,</b> <b>Minigeste®</b> <b>Effiplex®, Gynera®,</b> <b>Minulet®</b>	0,015mg Etinilestradiol + 0,06mg Gestodeno 0,02mg Etinilestradiol + 0,075mg Gestodeno 0,03mg Etinilestradiol + 0,075mg Gestodeno	28 21
<b>Miranova®</b> <b>Microginon®</b>	0,02mg Etinilestradiol + 0,1 Levonorgestrel 0,03mg Etinilestradiol + 0,15mg Levonorgestrel	21
○ <u><i>Contraceptivos Oraís Combinados Bifásicos</i></u>		
<b>Gracial®</b>	Etinilestradiol + Desogestrel	22
○ <u><i>Contraceptivos Oraís Combinados Trifásicos</i></u>		
<b>Tri-Gynera®, Tri-Minulet®</b>	(0,03 mg + 0,05 mg) + (0,04 mg + 0,07 mg) + (0,03 mg + 0,10 mg) Etinilestradiol + Gestodeno	21
<b>Trinordiol®</b>	(0,03 mg + 0,05 mg) + (0,04 mg + 0,075mg) + (0,03 mg + 0,125 mg) Etinilestradiol + Levonorgestrel	
○ <u><i>Contraceptivos Só de Progestogénios</i></u>		
<b>Cerazette®</b>	0,075mg Desogestrel	28
○ <u><i>Contraceptivos de Emergência</i></u>		
<b>Norlevo®, Postinor®</b>	1,5mg Levonorgestrel	1

## 5: BENEFÍCIOS

---

Os contraceptivos orais possuem uma série de benefícios, como prevenir o risco de gravidez não intencionada, bem como problemas relacionados com a menstruação, dismenorreia, síndrome pré menstrual e transtorno disfórico pré menstrual. Possui também vantagens ao nível de casos de endometriose, cistos ováricos, cancro do ovário, do endométrio e colo retal, inflamação pélvica e doença benigna da mama. Também é vantajoso ao nível de problemas dermatológicos e na densidade óssea. [27]

### **5.1: GRAVIDEZ**

As gravidezes indesejadas são um grande problema de saúde pública. Entre 210 milhares de gravidezes em cada ano, 38% são indesejadas e 22% terminam em aborto, tendo consequências a diferentes níveis para toda a população. A maior parte das gravidezes indesejadas ocorre em mulheres que não utilizam qualquer tipo de contraceção. Assim, a implementação do acesso a planeamento familiar e uso de contraceção é essencial e tem trazido um grande número de vantagens tanto individuais, como o aumento do poder de decisão da mulher, como para a sociedade considerando a redução de mortes infantis, prevenção de gravidezes não intencionais e anulação de transmissões de VIH ou outras infeções ou doenças de mãe para filho. [4,15].

Com uma eficácia de cerca de 99%, os contraceptivos orais são uma das opções para prevenir uma gravidez não indesejada, no entanto não protegem contra a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis. Estes inibem a ovulação e modificam o espessamento do endométrio, não permitindo que a gravidez ocorra. Cabe aos profissionais de saúde escolher qual o melhor método para que a eficácia seja notável com um mínimo de efeitos secundários. [15]

### **5.2: DISTÚRBIOS MENSTRUAIS E DISMENORREIA**

- **Distúrbios menstruais**

Os distúrbios menstruais têm um impacto negativo na qualidade de vida da mulher. Os distúrbios menstruais aumentam o risco de doenças cardiovasculares, diabetes tipo II, osteoporose, infertilidade e cancro na mama e endométrio. [27,30]

No caso de sangramento menstrual forte os Contraceptivos Orais Combinados podem reduzir o sangramento 40 a 50%, sendo a primeira escolha os COC monofásicos de baixa dose. [30]

Para melhores efeitos, os regimes prolongados e contínuos de ciclos são indicados, contribuindo para uma melhor redução de sangramento ou a sua ausência. [27].

○ **Dismenorreia**

A dismenorreia é definida como a dor pélvica causada antes ou durante a menstruação. Esta dor menstrual é associada a náuseas, vômitos, diarreia e dores de cabeça, ocorrendo em grande percentagem em mulheres na idade fértil. [31]

A dor na dismenorreia é associada à libertação das prostaglandinas no útero. As prostaglandinas são da família dos compostos derivados do ácido araquidónico, derivado da membrana fosfolipídica. O ácido araquidónico converte-se em prostaglandinas pela via das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), principalmente pela COX-2. A libertação das prostaglandinas aumenta a atividade uterina, aumentando as contrações do útero, o que causa a dor. [32,33].

Os COC inibem a ovulação e reduzem a proliferação no endométrio, o que reduz a libertação de prostaglandinas. Tal é conseguido através da inibição da expressão do endométrio das enzimas relacionadas com a biossíntese das prostaglandinas, em particular a COX-2. Ao inibir a COX-2 ocorre uma diminuição da conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas, diminuindo as contrações uterinas e assim diminuir a dor associada, dismenorreia. [27,34]

A escolha primária para a dismenorreia passa pelos COC monofásicos de baixa dosagem ( $\leq 35\mu\text{g}$  de EE). Os regimes de pausa, prolongado e contínuo têm mostrado fortes benefícios no tratamento dos distúrbios da dismenorreia, como o alívio das dores de cabeça, irritações genitais, fadiga, inchaço e na própria dor menstrual. [34]

### **5.3: SÍNDROME PRÉ MENSTRUAL E TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ MENSTRUAL**

A Síndrome Pré menstrual (SPM) é um problema psicológico e somático, etiologicamente desconhecido que afeta cerca de 5% de mulheres em idade fértil. Os sintomas comuns no SPM são sensibilidade mamária, distensão abdominal, dor de cabeça e inchaço das extremidades. A nível psicológico geram depressão, explosões de raiva, irritabilidade, ansiedade, confusão e fobia social. Os sintomas ocorrem normalmente

durante a fase luteína do ciclo menstrual e terminam no fim da menstruação O Transtorno disfórico pré menstrual (TDPM) é uma forma severa da síndrome pré menstrual. [34,36]

Como referido, a etiologia da SPM/TDPM é desconhecida. No entanto, os sintomas podem estar relacionados com alterações nos ciclos ovulatórios entre as hormonas sexuais produzidas e os neurotransmissores do sistema nervoso central como a serotonina, GABA (ácido gama-aminobutírico) e outros moduladores em indivíduos geneticamente predispostos. Assim, mulheres com SPM desencadeiam uma resposta anormal a concentrações normais de hormonas sexuais. Também foi identificado em mulheres com SPM, concentrações elevadas de testosterona no plasma [36].

A inibição da ovulação diminui a libertação de hormonas sexuais, que por sua vez estão relacionadas com a SPM/TDPM. Os COC são assim uma opção eficaz no alívio dos sintomas associados. Estudos efetuados demonstraram que a introdução de COC de baixa dosagem com o novo progestogénio, drospirinona mostrou eficácia ao nível do alívio dos sintomas da SPM/TDPM. [36]

A drospirinona é farmacologicamente semelhante à progesterona natural. A progesterona exerce um efeito sedativo no sistema nervoso central, ou seja uma diminuição na concentração de progesterona leva ao aumento da excitabilidade nervosa, irritabilidade, tensão, ansiedade e agressividade. Ao administrar um COC contendo drospirinona como progestogénio, os níveis de hormona mantêm-se suficientes ao longo do ciclo menstrual, o que diminui os sintomas nervosos associados à SPM/TDPM.

A drospirinona interfere também ao nível dos recetores mineralcorticóides e androgénicos, detendo um efeito anti androgénico no organismo. Este inibe a ligação da globulina ligante da hormona sexual (glicoproteína de ligação das hormonas sexuais, nomeadamente a testosterona e o estradiol), o que diminui a concentração de testosterona no plasma, característico da SPM. A interação da globulina ligante da hormona sexual com o EE não influencia negativamente o efeito da drospirinona. A drospirinona é assim o progestogénio de primeira escolha em casos de SPM/TDPM.

A mudança de regimes de pausa hormonal mostrou eficácia, no que toca ao alívio dos sintomas associados à SPM. Um menor regime de pausa hormonal possibilita uma maior supressão do desenvolvimento folicular e estabiliza as hormonas naturais durante o ciclo menstrual, diminuindo os efeitos adversos durante o regime de intervalo hormonal. Foi feito então, a redução do regime de pausa hormonal de 7 dias (21/7) para 4 dias (24/4). [36]

Em resumo, o COC com melhor eficácia no alívio dos sintomas de SPM/TDPM trata-se de um COC constituído por um EE de baixa dosagem, um progestogénio com efeito farmacológico similar à progesterona ao nível do sistema nervoso central e com efeito anti androgénico, como a drospirenona e cujo regime de intervalo hormonal seja curto (24/8). Um exemplo é a pilula comercializada Yaz® (0,02mg Etinilestradiol + 3mg Drospirenona, com regime de pausa 24/4). [21,36]

#### **5.4: ENDOMETRIOSE**

A endometriose é uma doença crónica inflamatória que caracteriza-se pela presença de tecido similar ao endométrio uterino, localizado em tecidos diferentes dos fisiologicamente apropriados, nomeadamente na cavidade pélvica, que inclui os ovários, os ligamentos útero sacral e bolsa de Douglas. As porções de tecido contêm glândulas endométricas e são funcionalmente capazes de responder a estimulação hormonal local. A endometriose afeta 8 a 10% de mulheres em idade reprodutiva. Trata-se de uma doença dependente de estrogénios pelo facto da implantação e crescimento das células endométricas extra uterinas ser promovida pela produção cíclica de estrogénios. [34,37,38].

Os sintomas mais comuns da endometriose são dismenorreia, dispareunia (dor durante uma relação sexual), dor pélvica e infertilidade em 30% dos casos. Podem ser notados outros sintomas como manchas pré menstruais durante 2 a 4 dias, dores de cabeça, irritabilidade e síndrome pré menstrual. Os sintomas são associados a rutura nos cistos do endométrio, corpo lúteo com hemorragia, infiltração no tecido pélvico e perturbação nos nervos sensitivos. [37]

O estabelecimento de um ambiente estável hormonal e a inibição da ovulação auxilia a supressão temporária dos implantes ectópicos e reduz a inflamação e os sintomas dolorosos associados. Assim, os contraceptivos orais são uma das escolhas para o alívio dos sintomas associados à endometriose, bem como para reduzir o risco de reincidência após cirurgia. [37,39]

Os CO reduzem o fluxo menstrual e a menstruação retrógrada (refluxo de detritos do endométrio para as trompas de Falópio e invasão na superfície peritoneal) e previnem o refluxo do tecido do endométrio. A inibição da ovulação e a presença dos progestogénios nos COC reduzem o desenvolvimento dos cistos endométricos, uma vez que são produzidos a partir dos folículos ováricos e são estrogénio dependentes. Uma vez que os progestogénios interagem com os recetores estrogénicos, o seu efeito anti

estrogénico impede a implantação e o crescimento das células do endométrio. Os CO possuem efeito na via da síntese das prostaglandinas, como referido anteriormente, o que diminui a inflamação e a dismenorreia associada à endometriose. Para que o tratamento seja eficaz, deve ser a longo tempo. [34,39].

Assim, uma opção de CO para o alívio dos sintomas, principalmente ao nível da diminuição da dismenorreia é, por exemplo, a pilula combinada monofásica com desogestrel como progestogénio, a Mercilon® (0,02mg Etinilestradiol + 0,15mg Desogestrel), comprovado em estudos efetuados. Caso, o ciclo da COC não seja suficiente para o alívio dos sintomas, o regime contínuo torna-se uma opção efetiva e bem tolerada no caso de mulheres que não possuem o desejo de engravidar. A interrupção de sete dias é recomendada em caso de sangramento durante a utilização, o que permite o controlo do sangramento inesperado. [21,39]

## **5.5: SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO**

O Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma doença complexa que afeta 7% das mulheres em idade fértil caracterizada por concentrações elevadas de androgénios, como hirsutismo, pele oleosa, acne e obesidade, presença de irregularidades menstruais tal como amenorreia, oligomenorreia e hemorragias uterinas irregulares e desenvolvimento de cistos em ambos os ovários, que podem ser foliculares ou do corpo lúteo de 2-8mm de diâmetro. [13,34,41,42].

O hiperandrogenismo pode causar a inibição do desenvolvimento folicular, o desenvolvimento de cistos nos ovários, a inibição da ovulação e provocar alterações menstruais. A infertilidade também é uma causa comum em mulheres com SOP. [41]

As mulheres com SOP possuem níveis elevados da hormona LH e de GnRH, enquanto a hormona FSH está silenciada ou permanece inalterada. O aumento da secreção de GnRH aumenta a libertação de androgénios. Em relação aos cistos ováricos, os cistos foliculares desenvolvem-se a partir dos folículos quando não ocorre a rutura no tempo da ovulação e conseqüentemente mantêm o seu crescimento, podendo alcançar os 5cm de diâmetro e os cistos do corpo lúteo desenvolvem-se após a ovulação em que o corpo lúteo é transformado em cistos hemorrágicos. [34,41]

A utilização de CO para o tratamento da SOP é uma opção para mulheres cujo desejo de engravidar não está presente. Estes auxiliam ao nível da proteção da estimulação excessiva do útero, diminuindo o risco de hiperplasia do endométrio e

cancro, contribuem na regulação hormonal e na diminuição de expressão de androgénios. [13]

Ao nível da diminuição dos níveis de androgénios, dependendo do tipo de CO, este interage com a globulina ligante da hormona sexual (SHBG), o que diminui os níveis de testosterona livre no plasma. Um exemplo é o COC constituído com acetato de ciproterona, progestogénio com efeito anti androgénico, comercializado com o nome Diane35® (0.035mg Etinilestradiol + 0,2mg Acetato Ciproterona). Também os COC contendo drospirinona como progestogénio possuem efeito anti androgénico, possibilitando uma nova escolha eficaz no tratamento da SOP. [13,21,41]

No que toca ao desenvolvimento dos cistos ováricos, a CO previne o seu desenvolvimento. Como a CO inibe a ovulação, previne os cistos desenvolvidos pelo corpo lúteo. No entanto, a prevenção do desenvolvimento dos cistos foliculares depende do tipo de CO utilizado, pelo facto que são necessárias doses elevadas de EE para impedir o desenvolvimento. Assim, as pilulas COC de baixa dosagem não são uma boa opção para casos de SOP. Outra questão coloca-se no que toca ao regime de pausa hormonal utilizado, devido ao início do desenvolvimento folicular dar-se durante o intervalo hormonal. Assim, o regime contínuo de COC é o mais eficaz na prevenção dos cistos foliculares em detrimento dos ciclos tradicionais (21/7 e 24/4). [34].

## **5.6: CANCRO DO ENDOMÉTRIO, OVÁRIO E COLO RETAL**

### **o Cancro do endométrio**

A utilização de CO reduz o risco de cancro do endométrio em 50%, quando utilizados os CO em longos períodos de tempo. [32]

O cancro do endométrio é induzido pela produção de estrogénios, em relação à libertação de progesterona. Os CO protegem o risco de contrair hiperplasia pois os progestogénios presentes interagem com o recetor dos estrogénios o que regula a indução de estrogénios e modifica a proliferação do endométrio, através do seu efeito anti proliferativo e atrófico no endométrio. [36,45,46].

### **o Cancro do ovário**

Os CO diminuem o risco de cancro do ovário em 40%, quando utilizados durante vários anos. [30]

O cancro do ovário é explicado pelo grande número de ciclos ovulatórios e menstruações abundantes e em grande número que envolvem disrupções no crescimento do revestimento do útero. Outros fatores que elevam o risco de cancro do ovário são as irregularidades nos ciclos menstruais, a idade tardia na menopausa, que equivale a uma permanência de ciclos ovulatórios, casos de SOP e endometriose e a inflamação associada à ovulação. [27,43]

Os CO exercem o seu efeito pela inibição da ovulação reduzindo o número de ciclos ovulatórios e pelo seu efeito nas hormonas FSH e LH, prevenindo o desenvolvimento do cancro. [27,43,45].

Tanto no cancro do endométrio como no cancro do ovário não foram notadas diferenças de eficácia relativamente ao tipo de CO utilizados, no que toca à concentração de EE de alta e baixa dosagem. No entanto, dosagens elevadas de progestogénios mostraram uma maior eficácia na diminuição do risco. É de realçar que a prevenção só é evidente após um longo tempo de utilização do CO. [27,30,34].

- **Cancro colo rectal**

Com a utilização de CO foi notado em 18% a redução de risco de cancro colo rectal. [46]

O possível mecanismo na prevenção de cancro colo rectal pelas hormonas sexuais femininas resulta da síntese da bÍlis e sua secreção, aumentada pelos estrogénios. Os CO reduzem a secreção da bÍlis, diminuindo a concentração de ácido biliar no colon e assim previnem o risco de cancro colo rectal. Outro mecanismo possível é o fato dos estrogénios inibirem o crescimento de células do colon. [46]

Os COC com elevada dose de EE são uma boa escolha como prevenção do cancro colo-rectal, uma vez que se mostram mais eficazes que os de baixa dosagem. [34]

## **5.7: DOENÇA BENIGNA DA MAMA**

A doença benigna da mama é o termo coletivo de condições benignas na mama, como doença fibrocística da mama, fibroadenoma e nódulos mamários indefinidos. [34]

A doença fibrocística da mama caracteriza se pela presença de nódulos palpáveis na mama, acompanhados de dor e sensibilidade. Os sintomas flutuam consoante o ciclo menstrual. A incidência da doença é máxima em mulheres por volta dos 40 anos e tendem a aumentar até à menopausa. O epitélio, na doença fibrocística, muitas vezes contem

micro ou macro cistos e adenose, ou seja, desenvolvem-se novos lóbulos ou estruturas ductais.

A fibroadenose é um tumor benigno que provém de um único nódulo mamário, normalmente é uma massa bem definida que contém um componente epitelial e um componente do estroma. As alterações histológicas são derivadas do estroma, pois as células epiteliais permanecem normais. A incidência máxima da fibroadenose situa-se entre os 20 e os 25 anos. [27]

Os CO contribuem para a diminuição do risco de doença benigna na mama uma vez que suprimem a flutuação natural das hormonas endógenas do ciclo menstrual e estimulam a proliferação de células epiteliais na mama. Os CO de baixa concentração de EE mostraram-se eficazes na diminuição da doença benigna da mama e quanto maior o tempo em que é utilizado o CO, maior a prevenção. [27,34]

## **5.8: INFLAMAÇÃO PÉLVICA**

A doença de inflamação pélvica (DIP) é uma infeção causada principalmente por *C.trachomatis* e *N.gonorrhoeae*, bem como outras bactérias aeróbias e anaeróbias facultativas no trato genital. A DIP aumenta o risco de dor pélvica crónica, gravidez extra uterina (ectópica) e infertilidade. Inclui também outras consequências como dispareunia, abscesso tubo-ovárico e adesões pélvicas.

Os fatores que estão na base da subida de bactérias no trato genital são a introdução de instrumentação uterina (DIU) que facilita a propagação de bactérias nas zonas vaginal e cervical; alterações hormonais durante a menstruação, assim como a própria menstruação em si que provocam a perda da barreira que impede a subida dos agentes patogênicos e diminuem o efeito bacteriostático do muco cervical no início da menstruação; a menstruação retrógrada que favorece a subida dos agentes para as trompas de Falópio e o fato de indivíduos possuírem potenciais fatores de virulência. [47]

Os CO diminuem o risco de contrair DIP uma vez que modificam o espessamento da mucosa cervical e aumentam a viscosidade do muco, e consequentemente impedem a subida dos agentes patogênicos. A redução do fluxo menstrual provocada pelos CO evita também a possibilidade de crescimento bacteriano e a subida dos agentes. Os CO são assim uma possibilidade no tratamento da DIP, incluindo os COC de baixa dosagem que mostraram maior eficácia em relação aos COC de elevada dose. Estudos indicaram que os CO reduzem o risco de DPI entre 50 e 60%. [27,34]

## **5.9: PROBLEMAS DERMATOLÓGICOS**

Os problemas dermatológicos afetam a qualidade de vida e a saúde mental de várias mulheres, nomeadamente adolescentes. [8].

Os androgénios presentes na glândula sebácea promovem problemas cutâneos como a acne, seborreia, hirsutismo e alopecia androgénica. Os recetores de androgénios estão localizados na camada basal da glândula sebácea e nos queratinócitos da bainha externa do folículo do cabelo. É ao nível dos recetores que interagem os androgénios, nomeadamente a testosterona e dihidrotestosterona, sendo o último mais potente que o primeiro. Os androgénios estimulam a proliferação e diferenciação da glândula sebácea e da secreção sebácea, promovendo a hiperqueratinização do folículo em casos de acne. Assim, em casos de acne severa, podem ser medidos elevados níveis de androgénios. No entanto, a maioria das mulheres com acne moderada possuem níveis normais de androgénios, levando ao estudo de explicações que traduzem a existência de acne sem níveis elevados de androgénios, tal como um excesso local da produção de androgénios ou a alteração do seu metabolismo ou hipersensibilidade na circulação de androgénios, provocando um aumento no número de recetores.

O tratamento da acne e de outros problemas dermatológicos pode ser feito por vários métodos, realçando-se a terapêutica hormonal. Os contraceptivos orais tornaram-se neste tipo de problemas.

Os COC atuam ao nível do eixo hipotálamo - hipófise, diminuindo a secreção das hormonas FSH e LH, inibindo a ovulação. A inibição da hormona GNRH tem efeito na redução da produção de androgénios pelo ovário e pela glândula adrenal.

Os estrogénios estimulam a produção pelo fígado de globulinas que impedem a circulação livre de androgénios, reduzindo os níveis de testosterona nos tecidos, diminuindo a produção de sebo. No entanto, para tal efeito são necessárias elevadas concentrações.

Os progestagénios possuem um papel complexo no metabolismo androgénico. Os progestagénios derivados da testosterona (derivados da 19-nortestosterona) e da progesterona (derivados 19-norprogesterona ou 17-OH-progesterona), não só ligam-se a recetores da progesterona, como também têm capacidade para se ligarem a outro recetor de esteroides, tal como o recetor de androgénios com atividade androgénica ou anti androgénica. Estes agravam a acne, hirsutismo ou alopecia androgénica pelo aumento do efeito androgénico intrínseco.

Com o desenvolvimento dos CO foram desenvolvidos novos progestogénios com efeito anti androgénico, como o acetato de ciproterona, acetato de clormatidona e dianogest. Estes bloqueiam os recetores de androgénios na pele, reduzindo a atividade da 5- $\alpha$ -reductase na glândula sebácea e no folículo capilar. [11]. Um exemplo da combinação do progestagénio acetato de ciproterona e estrogénio é a pilula Diane-35<sup>®</sup> (0.035mg Etinilestradiol + 0,2mg Acetato Ciproterona). Este progestogénio atua como potente anti androgénico através da inibição competitiva da ligação da testosterona e dihidrotestosterona ao recetor androgénico. A Diane-35<sup>®</sup> mostrou efeito evidente na acne suave e moderada. [11,21]

Outro progestogénio com efeito anti androgénico é a drospirenona. Este possui efeito anti androgénico, inibindo a produção de androgénios pelo ovário e promovendo o bloqueio dos recetores de androgéneo presentes na pele. É o caso das pilulas Yasmin<sup>®</sup> e Yaz<sup>®</sup>, diferenciando-se pela concentração de etinil estradiol (0.030 mg e 0.020mg respetivamente em 3mg de drospirenona. Estas demonstraram ser as mais benéficas no tratamento de problemas androgénicos, incluindo acne moderado a grave, seborreia, hirsutismo e alopecia androgénica. [11,14].

### **5.10: DENSIDADE ÓSSEA**

A adolescência é o período crítico para a criação de massa óssea, preditor futuro de osteoporose. [8]

As hormonas sexuais influenciam o metabolismo do osso. Os estados de hipoestrogenismo, como na menopausa ou em estados de falha prematura no ovário, diminuem a densidade mineral óssea e vice-versa. Os estrogénios aumentam a absorção óssea, diminuem a perda de cálcio, estimulam a proliferação e diferenciação dos osteoblastos e inibem a apoptose dos osteoblastos e a progesterona diminui a excreção urinária de cálcio e estabilizam ou aumentam a massa óssea. [34,48]

Os CO tornam-se benéficos para prevenir a diminuição da densidade mineral óssea restabelecendo os níveis de estrogénios e progestogénios presentes. Os benefícios dos CO são utilizados para controlar a perda de densidade mineral óssea que ocorre na adolescência, bem como prevenir a osteoporose durante a menopausa. [34]

Os COC com doses elevadas de EE são eficazes pois têm sido associados a cavidades medulares maiores, maior espessura cortical e aumento da densidade mineral óssea durante a puberdade. O longo período de utilização contribui para a redução do

risco de osteoporose no futuro. Os COC de baixa concentração de EE, por exemplo com 0,02mg possuem efeitos deletérios, uma vez que a dose é insuficiente para a aquisição de massa óssea. Os COC com 0,03mg de EE fornecem proteção desde a fase de acumulação óssea, tornando-se a melhor opção. [30,34,48]

## 6. RISCOS

---

### 6.1. REAÇÕES ADVERSAS

Os estrogénios podem provocar efeitos negativos como cefaleias, irritabilidade, fadiga, náuseas, vómitos, cólicas abdominais, retenção hídrica, congestão varicosa e tensão mamária. Também podem provocar, embora raramente o risco de litíase biliar e tumores benignos do fígado, os hepatomas.

Os progestogénios podem induzir tendências depressivas, hirsutismo, diminuição da libido, aumento de peso e aparecimento da acne.

Os estrogénios e progestogénios também modificam os níveis plasmáticos de triglicéridos e de lipoproteínas de alta densidade. [50]

### 6.2. RISCOS

#### 6.2.1: Sistema Cardiovascular

Desde a introdução dos CO, em 1960, doses elevadas de CO são associadas a riscos no sistema cardiovascular como o aumento do risco de enfarte do miocárdio, de acidente vascular cerebral trombótico e hemorrágico e de tromboembolismo venoso. [22]

O risco cardiovascular aumenta na menopausa o que indica que as hormonas sexuais têm um papel importante. A disrupção do ciclo ovulatório por falta de estrogénios, disfunção no hipotálamo e menstruações irregulares estão associados aos efeitos negativos do sistema cardiovascular. [51]

- Enfarte do miocárdio

O enfarte do miocárdio é definido como a morte das células do miocárdio devido a isquemia prolongada, ou seja devido a falta de porte sanguíneo no tecido pela existência de um trombo (coágulo sanguíneo). A idade e o tabagismo são os principais fatores

determinantes no risco de enfarte do miocárdio. Os COC são associados a um maior risco de enfarte do miocárdio, particularmente em fumadores e acima dos 35 anos, incluindo os que possuem fator de risco para doenças da artéria coronária, como hipertensão. O risco aumenta 2 a 4 vezes quando são utilizados os COC, em fumadoras acima dos 35 anos. O risco não é aumentado caso a utilização dos COC seja em mulheres não fumadoras e sem fatores de risco como a hipertensão. As doses mais baixas de COC mostraram-se mais eficazes na diminuição do risco de enfarte do miocárdio em detrimento das COC de doses elevadas de EE. Os diferentes tipos de progestogénios que constituem os COC também afetam o risco de enfarte do miocárdio, em que foi notado um aumento do risco em COC com levonorgestrel e norgestrel em comparação com desogestrel e gestodeno em que o aumento do risco não foi significativo. [5,22,49,51,56]

○ **Acidente vascular cerebral (AVC)**

O risco de acidente vascular cerebral está diretamente relacionado com a concentração de EE presente quando são utilizados COC. Os COC compostos por 50µg de EE são associados a um maior risco de AVC em comparação com os COC com 30 a 40µg de EE. No entanto o risco só se torna significativo caso fatores de risco estejam presentes na mulher. [5,22]

A idade, o tabagismo e a pressão arterial são fatores de risco determinantes do acidente vascular cerebral. As portadoras dos fatores possuem um risco elevado de AVC. Assim, utilizadoras de COC em mulheres acima dos 35 anos, fumadoras e com hipertensão possuem um risco elevado de AVC, ao contrário de utilizadoras de COC jovens, sem fatores de risco, cujo risco não é afetado. [5,56]

Os CO só com progestogéneos não demonstram aumento no risco de AVC, o que torna a utilização deste tipo de contraceção favorável em mulheres em que os fatores de risco estejam presentes. [56]

○ **Tromboembolismo venoso**

O tromboembolismo venoso (TEV) é considerado uma doença rara, mas potencialmente grave que envolve um coágulo de sangue nas veias profundas das pernas ou da pélvis. Caso o coágulo entre na circulação pode bloquear o fluxo de sangue para os pulmões (embolia pulmonar), com consequências fatais. [53]

Os fatores de risco associados ao TEV são a idade avançada, o tabagismo, imobilidade associada à hospitalização e viagens aéreas, a obesidade, a gravidez e o

período pós parto. Fatores hereditários como deficiências nos inibidores naturais da coagulação constituem também fortes fatores de risco, como o fator V Leiden mutado, que se tornam resistentes na inibição da formação da trombina pela proteína C ativada, inibindo o processo da coagulação sanguínea. Portadores dos fatores de risco possuem maior risco de TEV. [22,52,55,54]

Os Contraceptivos orais aumentam o risco de TEV. Os COC de elevada dosagem de EE (50µg) possuem um efeito aumentado no risco de TEV quando comparados com os de menor concentração ( $\leq 35\mu\text{g}$ ), aumentando no primeiro ano de uso do COC. Os COC associados à existência de algum fator de risco (idade avançada, fumadoras, IMC elevada, fator V de Leiden mutado, gravidez, entre outros descritos acima) aumentam significativamente o risco de TEV em comparação em utilizadoras de COC sem a presença de fatores, cujo aumento é mais baixo. [53,54]

Ao longo dos anos, inovações nos CO envolveram o desenvolvimento de novos progestogénios, responsáveis pela maioria dos efeitos benéficos relacionados com o uso de COC bem como o risco diminuído de efeitos secundários graves. As pilulas contendo desogestrel e gestodeno, progestogénios de 3ª geração são considerados os CO mais seguras existentes, no entanto mostraram, logo após a sua introdução, um risco aumentado de TEV, o que resultou em 1995 o chamado “susto de pilula”. O susto de pilula foi caracterizado pelo aumento de gravidezes não planeadas e abortos, derivado do medo pela parte das mulheres em consumir as pilulas com estes tipos de progestogénios. Posteriormente foram demonstradas flutuações nos estudos realizados detetando-se erros sistemáticos, o que manteve as pilulas no mercado, fazendo parte das amplamente prescritas. [53]

Estudos baseados nos tipos de contraceptivos concluíram que os COC constituídos por desogestrel e gestodeno como progestogénio possuem maior risco de TEV quando comparados com os COC constituídos por levonorgestrel, progestogénio de 2ª geração. Os progestogéneos recentes (4ª geração) como o acetato de ciproterona e drospirenona mostraram efeito semelhante com o desogestrel e gestodeno, no que toca ao risco de TEV, quando comparados com o levonorgestrel. Apesar das diferenças serem notórias, o risco absoluto de TEV é baixo, considerando todos os tipos de COC. Os CO só de progestogénios não demonstraram efeito no risco de TEV. [52, 53,54,51]

Concluimos assim que COC constituídos por desogestrel e gestodeno utilizados em portadoras de fatores de risco possuem risco aumentado de TEV. No entanto, o risco absoluto não é alto. Para uma melhor segurança ao nível da utilização dos COC

em relação ao risco de TEV, um importante passo é a avaliação das mulheres quanto à presença de fatores de risco que condicionam os efeitos graves no sistema cardiovascular, bem como tentar estabelecer uma ligação entre o produto específico e as complicações de TEV, tendo em conta os fatores de risco associados. [4,52,53].

### 6.2.2: Cancro

A utilização de CO, de acordo com estudos realizados pela IARC (Agência Internacional de pesquisa de cancro) e OMS (Organização Mundial de Saúde), mostrou possuir efeitos carcinogénicos para os humanos, baseados no aumento do risco de cancro cervical, hepático e da mama. No entanto, outros fatores de risco necessitam ser tidos em conta, uma vez que condicionam o risco de cancro tal como a idade, o tabagismo, o uso de múltiplas formulações hormonais bem como fatores diretamente relacionados com os CO como o número de gravidezes, a amamentação, a idade da primeira gravidez, o número de parceiros sexuais, o uso de contraceptivos barreira e a composição das diferentes formulações dos CO. [57]

- **Cancro cervical (colo do útero)**

O cancro cervical está extremamente relacionado com a infeção por HPV (papiloma vírus). A exposição ao vírus aumenta o risco de cancro cervical.

Estudos feitos pela IARC consideraram uma forte relação entre o consumo de CO e a exposição ao vírus HPV, sugerindo que os estrogénios e os progestogénios aumentam a expressão de certos genes do HPV e estimulam a proliferação de células no colo do útero por meio de elementos de resposta hormonal no genoma viral e através de mecanismos mediados por recetores. Assim, mulheres que utilizam CO estão mais expostas ao vírus HPV, o que aumenta o risco de cancro cervical. [57]

O risco de cancro cervical é aumentado com a duração do uso dos CO, a partir dos 5 anos de utilização da pilula o risco aumenta significativamente. No entanto, quando ocorre a paragem no uso de CO, o risco diminui, regredindo significativamente até ser quase inexistente após 10 anos de paragem hormonal. O risco do cancro cervical com a utilização de CO também é aumentando em mulheres portadoras de fatores de risco como a idade, tabagismo, número de gravidezes em comparação com as que não possuem qualquer fator de risco.

O cancro cervical é evitável e é procedido por lesões clinicamente reconhecidas que aumentam lentamente, que podem ser detetadas e tratadas com um custo mínimo. A melhoria dos programas de rastreio do cancro cervical e de iniciação de vacinação contra a infeção por HPV no período da adolescência estabelece um novo paradigma de controlo do cancro cervical. As utilizadoras de CO (especialmente as de longa duração de uso), bem como as que pretendem utilizar devem ser alertadas para os riscos e aconselhadas e encorajadas a realizar rastreios periódicos cervicais. O medo da doença não deve ser uma razão para evitar a utilização de CO. [57]

- **Cancro hepático (carcinoma hepatocelular)**

O cancro hepático é uma doença rara em jovens mulheres, aumentando a sua frequência com a idade avançada. Os CO são associados a um aumento de adenomas em humanos, frequentemente sintomáticos pois provocam hemorragia intraperitoneal o que leva a um aumento do risco de cancro hepático. O risco é relacionado com o tempo de duração do uso e com a concentração de EE com que os COC são constituídos. Assim, o risco aumenta quanto maior o tempo de utilização e quando os COC possuem concentrações elevadas de EE em relação aos COC com concentrações baixas de EE. O risco persiste após descontinuação do uso do CO devido ao fator de risco condicionante, a idade. No entanto, a incidência do risco é baixa e rara em jovens mulheres que utilizam CO como método de contraceção. [59]

- **Cancro da mama**

O cancro da mama é a principal causa de cancro nas mulheres e é acompanhada por múltiplos fatores de risco. Os maiores fatores de risco são a história familiar de primeiro e segundo grau de incidência de cancro da mama, o aumento da densidade mamária e o diagnóstico prévio de hiperplasia atípica e radioterapia torácica. Outros fatores de menos risco são as hormonas endógenas e exógenas. Devido à classificação atribuída pela IARC em que os CO possuem agentes carcinogénicos, a preocupação surgiu face ao risco de cancro da mama em utilizadoras de CO.

Os estrogénios possuem um papel no desenvolvimento e crescimento da mama, na medida em que promovem a proliferação das células mamárias. Os progestogénios têm a capacidade de se ligar a diferentes recetores de esteroides, onde a progesterona é convertida em metabolitos com propriedades diferentes, o que explica as diferentes ações

sobre os tecidos mamários. Os progestogénios podem exercer atividade proliferativa ao nível de células basais da mama. [60]

Apesar da preocupação acerca da utilização dos CO, estudos demonstraram que o aumento do risco de cancro da mama não é significativo. O risco aumenta caso os CO sejam utilizados em idade jovem e consoante a duração do uso. No entanto, caso a paragem de utilização seja feita em idade jovem, o risco é mínimo. Após 10 anos de descontinuação do uso dos CO, o risco é quase inexistente. [57,55]

O risco de cancro da mama depende dos fatores de risco associados, por exemplo, mulheres utilizadoras de CO em idade precoce de menarca, infertilidade, idade de primeira gestação tardia e história familiar possuem um risco aumentado de cancro de mama, o que não está relacionado diretamente com a utilização dos CO. As mulheres que possuem o gene supressor de tumor BRCA I mutado também possuem um aumento no risco de cancro da mama quando são medicadas com CO, apesar do aumento não ser significativo. As grandes concentrações de EE presentes no CO e os progestogénios como o levonorgestrel (dos primeiros a ser desenvolvido) também estão relacionados com o aumento do risco de cancro da mama. [60]

Apesar de toda a preocupação, os estudos mostraram que os CO não aumentam significativamente o risco de cancro da mama. Ocorre um aumento caso a iniciação da toma do CO seja em idade jovem ( $\leq 20$  anos), estando dependente da idade em que é feita a paragem da toma devido à incidência de cancro aumentar com a idade avançada, o que não está diretamente relacionado com a utilização dos CO. O risco absoluto é mínimo se a descontinuação ocorrer em idade jovem. A paragem da toma da contraceção deve ser uma escolha pessoal e não relacionada com o medo do risco. [51,55]

## 7. CONTRA – INDICAÇÕES

---

A prescrição da CO é justificada pois permite que o médico evite que mulheres com contra indicações utilizam CO, permite o aconselhamento sobre os efeitos secundários dos CO o que pode aumentar as taxas de utilização e chama as mulheres para o atendimento ginecológico de rotina. [61]

As contra indicações recentes dos CO incluem a idade, o tabagismo, a enxaqueca, a hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, lúpus eritematoso sistémico, gravidez e lactação. A hipertensão não é considerada uma contra indicação absoluta, no entanto a

pressão arterial deve ser medida antes de iniciar o CO e monitorizada durante o uso. A história familiar ou a existência de risco para doença cardiovascular (enfarte do miocárdio, AVC, TEV) bem como de cancro (cervical, hepático, mama) possuem risco para a mulher na toma de CO, o que também está contra indicado caso o risco seja maior que o benefício. [22]

## **7.1. IDADE**

As mulheres com mais de 35 anos possuem muitos fatores de risco que predis põem para doença isquémica cardíaca e tromboembolismo venoso, bem como diabetes, obesidade, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia. Assim, a Federação de Medicamentos e Alimentos (FDA) recomenda a não utilização de CO em mulheres acima dos 40 anos de idade. No entanto, em mulheres saudáveis com mais de 35 anos que não fumam, os COC são seguros, caso não esteja presente qualquer outra contra indicação. No caso dos CO só com progestogénios o risco associado a AVC e enfarte do miocárdio nas utilizadoras e não utilizadores deste tipo de CO é semelhante em mulheres não fumadoras, independentemente da idade. [62].

## **7.2. TABAGISMO**

O fumo do tabaco é um dos fatores que influencia mudanças nas hormonas sexuais. Este afeta a secreção, a síntese, o metabolismo, a distribuição e a excreção das hormonas. A descontinuação recomendada dos COC em fumadores está relacionada com os efeitos colaterais associados ao uso do tabaco. O risco de problemas cardiovasculares, bem como ocorrência de hemorragias durante a utilização do COC aumenta em fumadores com idade avançada, tornando-se o tabagismo com o uso de COC uma combinação perigosa em mulheres com mais de 35 anos. Apesar de não ser saudável em qualquer idade, em mulheres de idade inferior o tabaco não é uma contra indicação para o uso de COC. [3,61,63,64]

Os CO só com progestogénios podem ser utilizados em mulheres fumadoras, uma vez que não há relação entre o uso de tabaco e os efeitos do progestogénio no organismo. [69]

### **7.3. ENXAQUECA**

A enxaqueca é um problema de dor de cabeça periódico. A prevalência da enxaqueca aumenta com a idade e pode ser sub diagnosticada e sub tratada. A enxaqueca pode se distinguir em enxaqueca com aura ou sem aura, passo importante no aconselhamento de CO em mulheres com enxaqueca. [58,67]

A enxaqueca é tipicamente severa, unilateral e pulsante. A dor de cabeça dura 4-72 horas e pode estar acompanhada de náuseas, fotofobia e/ou fonofobia. A aura compreende sintomas neurológicos focais, que geralmente precedem e resolvem-se antes do início da enxaqueca e sintomas associados.

A enxaqueca tem sido considerada como fator de risco independente do AVC, pois a aura está associada a uma redução no fluxo sanguíneo cerebral, a ativação das plaquetas ocorre durante crises agudas de enxaqueca e a desidratação vascular e a desidratação por náuseas e vômitos pode predispor a AVC. [58]

O risco de AVC aumenta em mulheres com enxaqueca que utilizem COC, numa idade avançada, fumadoras e quando administrados COC constituídos por elevadas concentrações de EE. O uso de COC é contra indicado no caso da enxaqueca com aura quando há sintomas focais que precedem a dor de cabeça, na enxaqueca sem aura em mulheres que possuem história familiar de risco de AVC, em mulheres com mais de 35 anos que fumam e em enxaqueca severa que dura 72 horas. Os COC podem ser utilizados com precaução em mulheres com enxaqueca sem história de risco de AVC, o cuidado deve ser redobrado caso fumem.

No caso dos CO só de progestogénios podem ser utilizados em qualquer tipo de enxaqueca caso não seja associado risco de AVC. [58,64]

### **7.4. HIPERTENSÃO**

A hipertensão, em mulheres que utilizam CO está associada ao aumento do risco de derrame, enfarte do miocárdio e outros eventos cardiovasculares. Mulheres, especialmente com mais de 35 anos devem ter um cuidado especial com a hipertensão. A pressão arterial deve ser monitorizada durante a utilização de COC. Caso ocorra um aumento de pressão arterial significativo durante a utilização dos COC, este deve ser suspenso e deve-se tratar a hipertensão. A utilização de COC pode ser retomada quando os níveis de pressão arterial estejam normais com a terapêutica anti hipertensiva. Os COC

de dosagem baixa de EE e progestogénios de 3ª geração são a melhor opção em mulheres hipertensas. [21, 61,62]

Os CO só com progestogénios reduzem o risco de eventos cardiovasculares e mulheres hipertensas, exceto o risco de enfarte do miocárdio e AVC que permanece elevado em mulheres hipertensas que utilizam CO. Os CO só com progestogénios podem ser os mais adequados na escolha do CO em caso de hipertensão. [62]

## **7.5. DIABETES MELLITUS**

A tolerância da glucose diminui com a utilização de CO, principalmente caso a utilização seja por um longo período de tempo, no entanto não é relatado um risco para a mulher. Assim, mulheres diabéticas que utilizem CO com concentrações baixas de EE não necessitam alterar o regime terapêutico, no entanto deverão ser vigiadas ao longo do uso de CO. No caso de presença de doença vascular e lesão no órgão os CO só são recomendados caso os benefícios sejam superiores aos riscos associados. Os CO só com progestogénios podem ser utilizados em qualquer das situações. [21,64]

## **7.6. DISLIPIDÉMIA**

Os COC modificam o perfil lipídico no organismo. Os estrogénios aumentam o HDL (lipoproteína de alta densidade) e diminuem o LDL (lipoproteína de baixa densidade). Os progestogénios têm o efeito contrário. O perfil lipídico é dependente do equilíbrio entre as concentrações de estrogénios e progestogénios. Os COC monofásicos com progestogénios recentes como o desogestrel e com baixas concentrações de EE mostraram um aumento nos níveis de HDL e diminuição de LDL. [22,68]

A diminuição de HDL aumenta o risco de doença coronária do coração. A redução na dose de EE e no tipo de progestogénio trouxe uma redução significativa no risco de doença coronária do coração em utilizadores de COC. [68]

## **7.7. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

O uso de CO é um fator de risco etiológico de LES (lúpus eritematoso sistémico). O LES é uma doença autoimune crónica sistémica que envolve uma complexa interação entre fatores ambientais, infecciosos e hormonais. LES apresenta períodos de agravamento e remissão alternados. O LES está associado ao aumento do risco de doenças

cardiovasculares e síndrome dos anticorpos anti fosfolípidos. A utilização de CO é assim contra indicada em mulheres com LES.

A utilização de CO em mulheres com LES pode ser considerada caso as contra indicações absolutas e relativas não estejam presentes, a doença esteja inativa ou estabilizada, não haja história de trombose venosa ou arterial, não estejam presentes anticorpos anti fosfolípidos, não haja presença de lúpus coagulante (os COC aumentam a produção hepática de globulinas envolvidas na coagulação), as mulheres não sejam fumadoras e a pressão arterial esteja normalizada. É recomendado a toma de COC constituídos por baixas concentrações de EE ou optar por CO só com progestogénios. [69]

## **7.8. GRAVIDEZ**

Quando a gravidez ocorre, a toma de CO é contra indicada. Apesar de contra indicada não são evidenciados efeitos teratogénicos durante a organogénese, antes do desenvolvimento dos órgãos externos do feto. A administração de progestogénio nas COC, como o acetato de ciproterona, durante a fase de diferenciação homodependente dos órgãos genitais, pode originar sinais de feminização em fetos masculinos, depois da administração de doses elevadas. No entanto, os resultados observados em fetos masculinos após administração de COC não se mostraram conclusivos, mas a gravidez continua como uma contra indicação para a toma de CO. [21]

## **7.9. LACTAÇÃO**

A escolha do CO durante a lactação depende do tempo desde o parto e do tipo de hormona selecionada. A OMS não aconselha a utilização de CO durante as primeiras seis semanas após o parto devido a preocupações dos esteroides no fígado e no desenvolvimento do cérebro em recém-nascidos. Após seis meses desde o parto, quando o bebé começa a comer alimentos sólidos, os benefícios dos estrogénios contidos nas COC superam os riscos associados.

No caso dos CO só com progestogénios, estes não afetam negativamente a produção de leite ou o crescimento infantil, mesmo nas primeiras seis semanas após o parto. No entanto, a OMS considera que os riscos associados, como a exposição do esteroide neonatal superam os benefícios para a utilização da CO só com progestogénios. É recomendado o uso com segurança após as seis semanas de parto. [64]

## 8. INTERAÇÕES

---

A gravidez indesejada é um grande problema de saúde pública. A utilização de CO é uma das opções de primeira linha, pela sua eficácia e segurança na prevenção da gravidez. No entanto, a eficácia pode ser reduzida quando administrados outros medicamentos concomitantemente com os CO, o que diminui a eficácia do método de controlo de natalidade e provoca um impacto dramático no número de gravidezes indesejadas. São associadas interações entre os CO e a utilização simultânea de antibióticos, anti – epiléticos, anti – virais e o hipericão (medicamento utilizado na erva-nária para o tratamento da depressão). [65,76,78,79]

### **8.1. ANTIBIÓTICOS**

O uso de antibióticos em conjunto com a utilização de CO resulta numa diminuição de eficácia dos CO, o que tem sido relatado em inúmeros estudos efetuados. [74]

A interação entre os antibióticos e os CO é explicada por várias teorias. A teoria de recirculação enterohepática dos COC é uma das hipóteses que explica a interação. No fígado, o EE é metabolizado para formar conjugados inativos, que são excretados pela biliar. No entanto, a atividade enzimática da flora intestinal pode quebrar os conjugados e consequentemente libertar EE ativo para reabsorção. Os Antibióticos, principalmente os de largo espectro, podem interferir na flora bacteriana intestinal, o que leva a uma diminuição da reabsorção dos CO, o que resulta na diminuição dos níveis séricos de EE e progestogénio que exercem a eficácia da contraceção. A teoria mais citada tem como base a indução da enzima hepática, o citocromo P450, como o caso da rifampicina (usado no tratamento da tuberculose). Os dois constituintes dos COC, o EE e o progestogénio são ambos substratos do CYP3A4. A rifampicina e o seu análogo, a rifabutina são potentes indutores do CYP3A4, estes induzem a enzima hepática, o citocromo P450, aumentando o metabolismo dos substratos do CYP3A4, ou seja, aumentam o metabolismo dos COC, consequentemente os níveis de EE e progestogénio diminuem o que diminui a eficácia contracetiva dos COC. Por último e não menos importante, não pode ser esquecido que a toma não correta dos CO leva à perda da sua eficácia. Mulheres

que tomam antibióticos não se sentem bem o que pode aumentar a probabilidade de falha na toma do CO por esquecimento ou por ocorrência de efeitos secundários associados ao antibiótico como vômitos e diarreia. [65,74,75]

Apesar da probabilidade de interação entre os antibióticos e os CO, apenas no caso da rifampicina foi observada a diminuição nas concentrações de EE e progestogénio. Estudos feitos com outros antibióticos, como ampicilina, claritromicina, ciprofloxacina, doxiciclina e outros não demonstraram evidências na diminuição da biodisponibilidade dos constituintes dos COC. No entanto, a interação entre os antibióticos e os CO não é descartada, o que cabe ao profissional de saúde alertar o paciente no caso de utilizar os dois medicamentos em conjunto. É importante, nestes casos, a recomendação de um método contraceptivo adicional aos CO enquanto é feita a terapia com antibióticos. [65,75]

## **8.2. ANTI-EPILÉTICOS**

A epilepsia afeta 1% da população o que pode ser previsível a necessidade ou escolha de utilização de CO em mulheres que fazem terapia anti epiléptica, o que deve ser aconselhado pelo farmacêutico para uma segura e eficaz contraceção, uma vez que há interação entre estes medicamentos quando tomados em conjunto. [76]

A escolha do CO é afetada pelo tipo de anti epiléptico que é utilizado no tratamento, uma vez que estes podem induzir a atividade das enzimas hepáticas, o citocromo P450, como a fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, primadona, oxcarbazepina ou não como o caso da gabapentina, valproato, pregabalina e topiramato quando a dosagem é <200mg. [76,77].

Os anti epilépticos indutores da enzima hepática, o citocromo P450, aumentam o metabolismo dos constituintes dos CO, EE e progestogénio, o que reduz o nível sérico destas hormonas em aproximadamente 50% ou mais, dependendo da variação individual de cada COC, tal como ocorre com os antibióticos. Na ausência de indução da enzima, as preparações habituais de 30µg de EE possuem uma maior eficácia e segurança. [76]

As mulheres que utilizam anti epilépticos indutores de enzimas hepáticas podem como alternativas ao COC considerar métodos que não são afetados pela indução do citocromo P450, utilizar um método contraceptivo adicional, como o método barreira ou optar por seguir um regime trifásico que implica três ciclos de preparação, feito pela toma de dois comprimidos de 60µg de EE por dia seguido de um intervalo de 4 dias. O método de regime trifásico muitas vezes é temido pelo fato da elevada concentração de EE aumentar o risco de efeitos secundários e riscos associados. Assim, deve ser esclarecido

que como os anti-epiléticos indutores das enzimas hepáticas diminuem os níveis de EE e progestogénios, estes ficam normais quando comparados a um COC utilizado sozinho. No caso dos CO só com progestogénios, estes também são afetados pelos anti-epiléticos indutores de enzimas hepáticas, o que deve ser alertado pelos profissionais de saúde para a utilização de um outro método adicional ou a toma de dois comprimidos de desogestrel, forte inibidor da ovulação, para uma melhor eficácia. [76]

### **8.3. ANTI VIRAIS**

A prestação de serviços de saúde para mulheres com VIH é fundamental para melhorar a saúde. Os CO não impedem a transmissão do vírus VIH, mas são importantes na prevenção de uma gravidez não desejada o que permite otimizar a saúde e diminuir a transmissão materna do vírus para o feto. Tal como outros vírus, estes são medicados com anti-virais, que interagem com os CO quando utilizados em conjunto.

O tratamento com anti-virais inclui dois recetores nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e um inibidor da protéase. Muitos COC, tais como os constituídos por EE/levonorgestrel, EE/norgestimato e EE/norgestrel, possuem uma possível interação com os inibidores das protéases. Assim, ao administrar anti-virais, como o amprenavir, darunavir, lopinavir, tipranavir, saquinavir e ritonavir em conjunto com os COC, os níveis de estrogénio e progestogéneo diminuem e conseqüentemente há perda de eficácia.

O atazanavir possui um efeito diferente quando tomado em conjunto com COC, na medida que apenas ocorre diminuição dos níveis de EE quando está presente o ritonavir na medicação. Assim, quando o atazanavir é administrado sozinho e são utilizados COC, os níveis de EE aumentam, sendo recomendado o uso de COC com concentrações de EE não mais que 30µg.

É recomendado em caso de prescrição de anti-virais e COC que as mulheres utilizem um método barreira adicional ou optem por métodos contraceptivos não hormonais. [78]

### **8.4. HIPERICÃO**

O hipericão, ou erva de S.João é utilizado no tratamento da depressão, tornando-se um dos mais vendidos nas ervanárias. O hipericão é um indutor do citocromo P450, aumentando o metabolismo de medicamentos metabolizados pela enzima, como o caso dos CO. Assim, ao tomar hipericão, os constituintes dos CO são rapidamente

metabolizados pelo citocromo P450 diminuindo as suas concentrações e por consequente diminuem a eficácia. A diminuição do EE e progestogénio pode provocar hemorragias associadas, o que tem sido relatado em mulheres que tomam COC e hipericão em conjunto, comprovando a interação. No entanto, também deve ser considerado o esquecimento da toma da pilula em casos de hemorragias.

É recomendado em mulheres que tomam COC e hipericão, a adição de um método contraceptivo alternativo ou a paragem na utilização do hipericão para que não ocorra a possibilidade de uma gravidez não desejada. [79]

## 9. O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO ACONSELHAMENTO E DISPENSA

---

A gravidez não desejada, tal como referido anteriormente é um problema de saúde pública. O acesso a informações relativamente aos métodos contraceptivos disponíveis é um direito da mulher. Sendo a pilula um dos métodos contraceptivos com uma grande distribuição geográfica, consumido por milhões de pessoas é extremamente importante o aconselhamento cuidado e eficaz no que diz respeito às expectativas do utente em relação ao método, à eficácia do método e ao modo de utilização e benefícios associados, bem como alertar para efeitos secundários, riscos associados e interações associadas. [15,81]

O farmacêutico, devido à sua proximidade com a população tem um papel importante no que toca ao aconselhamento dos contraceptivos orais, principalmente na contraceção de emergência, pelo fato de não ser sujeita a receita médica. O contato com o farmacêutico permite estabelecer uma relação de confiança entre o próprio e o utente, o que torna a farmácia muitas vezes o ponto de escolha para o aconselhamento da maior parte de mulheres em relação aos métodos contraceptivos. Cabe ao farmacêutico, dotado de técnica terapêutica e formação científica suficiente, ser competente na informação prestada e aconselhar as utentes para uma correta administração dos COC ou CE, avaliando os benefícios, interações e riscos associados. [81]

Na dispensa da CE, muitos são os fatores a ter em conta na decisão de dispensa ou não do método contraceptivo, o que torna o aconselhamento farmacêutico indispensável nestes casos. Na dispensa da CE deve se ter em conta o lugar da relação sexual desprotegida, se a doente toma CO habitualmente, a fase do ciclo menstrual em que se encontra, perfil patológico da utente, medicação concomitante e hábitos de vida. A

dispensa da CE deve ser feita à própria, para um aconselhamento eficaz. É também importante incentivar a utente na utilização de métodos contraceptivos, alertando acerca dos riscos associados na CE, esclarecendo que o método é uma medida de emergência, para situações excecionais, não sendo indicado para utilização habitual.

A dispensa da CE deve ser acompanhada por perguntas ao utente, tal como “é para si?”, “que idade tem?”, “há quanto tempo ocorreu a relação sexual desprotegida?”, “toma CO normalmente? Se sim, não ocorreu esquecimento em alguma toma? ”, “Há quanto tempo foi a última menstruação?”, “já alguma vez tomou a CE?”, “tem alguma patologia?”, “toma alguma medicação?”, “Fuma? Se sim quantos cigarros em média por dia?”. Em casos de riscos associados que comprometam o estado de saúde da utente caso tome a CE, não deve ser dispensada reencaminhando a utente para o médico o mais brevemente possível. Tendo em conta às respostas fornecidas pelo utente, o farmacêutico opta pela dispensa ou não da CE.

Caso seja feita a dispensa da CE deve ser esclarecido o modo de administração, possíveis efeitos secundários e aconselhado o uso de métodos contraceptivos, caso não sejam utilizados e desaconselhado o uso de CE habitualmente. A toma da CE deve ser feita até 72 horas após a relação sexual desprotegida, para manter a sua eficácia pois caso a implantação do ovo fecundado já tenha ocorrido, a CE não exerce o seu efeito. Podem ocorrer náuseas, vômitos, vertigens, fadiga, cefaleias, dor no abdómen, tensão mamária e hemorragia vaginal na toma da CE o que é aconselhado a repetição da toma da CE caso haja ocorrência de vômitos nas primeiras duas horas após a toma pois a absorção é comprometida. A presença de diarreia também pode comprometer a efetividade da CE. A menstruação pode ser ligeiramente antecipada ou retardada e caso não ocorra a presença do fluxo menstrual até ao 5º dia da data prevista deve ser feito um teste de gravidez. O incentivo ao uso de métodos contraceptivos adicionais deve ser fundamentado na utente para uma melhor prevenção e segurança.

A CE também pode ser requerida na farmácia devido ao esquecimento da toma do COC, o que deve ser analisado pelo farmacêutico e prestados os aconselhamentos necessários a fim de perceber se é realmente necessária a cedência da CE. A análise feita pelo farmacêutico depende do tempo e da fase menstrual em que ocorreu a falha da toma, o que é clarificado no Quadro 9.1 [80]

**Quadro 9.1:** Aconselhamento no caso de falha na toma de um COC no que diz respeito à cedência ou não da CE [80]

Esquecimento da toma em menos de 24 horas em relação ao horário habitual

- Tomar o comprimido em falha assim que possível e continuar a toma normal corretamente até ao fim do blister.

Esquecimento da toma de 1 comprimido 24 horas depois do horário habitual ou esquecimento de 2 ou mais comprimidos

- Depende da fase do ciclo



Na primeira semana, esquecimento de um ou mais comprimidos:

- Considerar a CE se ocorreu relação sexual desprotegida nos últimos 5 dias; Tomar o comprimido esquecido assim que possível e continuar o blister até ao fim e aconselhar um método contraceutivo de barreira durante 7 dias.

Na segunda ou terceira semana, esquecimento de menos de 3 comprimidos:

- Tomar o comprimido esquecido assim que possível e continuar o blister até ao fim e começar um novo ciclo sem o período de repouso; Deve ser utilizado um método contraceutivo de barreira durante 7 dias.

Na segunda ou terceira semana, esquecimento de mais de 3 comprimidos:

- CE se ocorreu relação sexual desprotegida nas últimas 72 horas e o mesmo aconselhamento que no caso de menos comprimidos esquecidos.

No caso de CO só com progestogénios, se ocorrer esquecimento da toma de um ou mais comprimidos ou a toma seja 3 horas após o horário habitual, caso tenha havido relação sexual desprotegida nos últimos 5 dias, é recomendada a toma da CE e a utilização de um método barreira nas 48 horas seguintes à toma. Caso a relação sexual não tenha ocorrido é recomendado tomar o comprimido assim que possível e continuar com a toma correta até ao final do blister, bem como a adição de um método contraceutivo de barreira nas 48 horas seguintes. [80]

Assim, é de notar o papel preeminente do farmacêutico ao nível do aconselhamento e dispensa dos CO, em especial a CE para uma melhor eficácia e melhor

prestação de cuidados de saúde. O farmacêutico é um profissional de saúde dotado e importante para a melhoria da saúde pública estando facilmente disponível para os utentes. Cabe ao farmacêutico não só dispensar mas também educar os utentes na toma correta dos CO, bem como alertar e estar ciente ao nível dos efeitos adversos e riscos associados assegurando segurança e eficácia na medicação dos utentes.

## CONCLUSÃO

---

A contraceção hormonal é um dos métodos contraceptivos mais consumidos, sendo consumido por milhões de pessoas. Sendo a gravidez não desejada um problema de saúde pública, a prevenção da gravidez pelos CO é uma mais valia no aumento da saúde. De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), a contraceção deve ser eficiente, reversível, acessível e bem tolerada. [10]

Desde a sua introdução em 1960, com a pilula Enovid-10<sup>®</sup> muitos foram os avanços na CO, tal como a diminuição das doses de estrogénios o que diminui os riscos associados quando comparados com doses elevadas, o desenvolvimento de novos progestogénios, classificados por geração de acordo com o seu desenvolvimento e estrutura em que são derivados e na redução e estabelecimento de novos regimes de pausa hormonal a fim de reduzir os efeitos secundários associados ao momento de pausa em relação ao regime tradicional de 21 comprimidos ativos seguidos de 7 dias de pausa tal como os regimes de 24 comprimidos ativos seguido de 4 comprimidos placebo e os regimes prolongado e contínuo. [4]

A pilula é acompanhada por muitos benefícios como prevenir o risco de gravidez não intencionada, bem como problemas relacionados com a menstruação, dismenorria, síndrome pré menstrual e transtorno disfórico pré menstrual. Possui também vantagens ao nível de casos de endometriose, cistos ováricos, cancro do ovário, do endométrio e colo retal, inflamação pélvica e doença benigna da mama. Também é vantajoso ao nível de problemas dermatológicos e na densidade óssea [22]. No entanto, e principalmente no desenvolvimento da 3<sup>a</sup> geração de progestogénios, foram associados riscos aumentados de doenças cardiovasculares, como TEV e ocorrência de cancro com a utilização da CO, o que levou ao chamado “susto de pilula” em que foi notada uma maior taxa de

descontinuação de uso devido ao medo dos efeitos adversos. Estudos demonstraram que o risco não é significativo, o que prova a continuidade destes tipos de pilula no mercado. [55]

No entanto, há que ter em conta os fatores de risco associados, o que torna os CO contra indicados no caso de possuírem fatores de risco como a idade, uso de tabaco, diabetes mellitus, enxaqueca, hipertensão, dislipidémia, lúpus eritematoso sistemático ou em caso de gravidez e lactação. Também a toma concomitante de CO com antibióticos, anti epilépticos, anti virais e hipericão reduz a eficácia da CO, o que deve ser evitado ou complementado com outro método contraceptivo. [61].

Cabe assim, ao farmacêutico um papel muito importante no aconselhamento seguro e eficaz da CO. O contato com o farmacêutico permite criar uma relação de proximidade entre o próprio e o utente, contribuindo para uma correta e consciente utilização dos CO no que toca aos efeitos benéficos e não benéficos dos CO. A CE é dos Co que necessita um aconselhamento cuidado e analisado, na medida que não é sujeito a receita médica e está dependente da hora e fase do ciclo menstrual em que é tomada, para que o efeito seja eficaz. Além da dispensa cuidada é necessário educar as utentes para a utilização de métodos contraceptivos, bem como a nível de educação sexual no que toca a doenças sexualmente transmissíveis para um melhor progresso da saúde pública. [80].

# BIBLIOGRAFIA

---

1. Seeley, Stevens. Anatomia e Fisiologia, 6ª edição, Lusodidacta, 2005. MATIAS, Osório, MARTINS, Pedro, VIEIRA, Maria (2009). Biologia 12 – parte 1. Porto: Areal Editores
2. Sarah Urquhart. The Menstrual Cycle and Period Problems - The Naked Scientists Wed, 4th Jan 2006
3. Capri Workshop Group: Ovarian and endometrial function during hormonal contraception - Human Reproduction, Vol.16, No.7, pp.1527-1535, 2001
4. Chadwick K., Burkman R., Tornesi B, Mahadevan B. – Fifty years of “The Pill”: Risk Reduction and Discovery of Benefits Beyond Contraception, Reflections and Forecast – Toxicological Sciences 125 (1).2-9, September 2011
5. Clin, A., & Med, E. (2012). The Effect of using estrogens in the Light of Scientific Research, 535–543.
6. Drª Marques P. Boletim de Farmacoterapia. Contraceção oral, Terapia de Substituição Hormonal, Disfunção erétil. Maio 2012
7. Ganong William. Review of Medical Physiology, twenty-second edition. Medical Publishing Division. Chapter 23:438-448
8. Gordon M. Catherine; Pitts Sarah. Approach to the Adolescent Requesting Contraception - J.Clin Endocrinol Metab, January 2012. 97(1):9-15
9. McKinley, O’Loughlin. Human Anatomy. First Edition. Chapter 28 Lecture Outline: The Reproductive System.
10. Ouzounian S., Verstraete L., Chabbert-Bufferet N. Third-Generation Oral Contraceptives: Future Implications of Current Use – Expert Ver of Obstet Gynecol, 2008, 3(2):189-201
11. Pitashny Milena; Morentin Helena; Brenner Sarah. Oral Contraception: Their mode of action and dermatologic applications - Skinmed, 2005; 4(2):101-104,106
12. Sitruk-Ware, R. (2006). New progestagens for contraceptive use. Human reproduction update, 12 (2), 169 – 78.
13. Szarewski A., Mansour D, Shulman L. – 50 years of “The Pill”: celebrating a golden anniversary – J Fam Plann Reprod Health Care, 36(4): 231-238, July 2010

14. Tan J.K.L. New Developments in Hormonal Therapy for Acne - Skin Therapy Letter, 2007; 12(7):1-3
15. Burkman, R., Bell, C., & Serfaty, D. (2011). The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*, 84 (1), 19 – 34.
16. Sitruk-Ware, R. (2004). Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*, 47 (4), 277 – 83
17. Schindler, A. E., Campagnoli, C., Druckmann, R., Huber, J., Pasqualini, J. R., Schweppe, K. W., & Thijssen, J. H.. (2003). Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 46, 7 – 16.
18. Brunton Laurence; Lazo Jonh; Parker L. Keith – Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics – 11 edition – Chapter 57: 1541 – 1548
19. Sitruk-Ware, R., & Nath, A. (2013). Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 27 (1), 13 – 24.
20. Burkman, R., Bell, C., & Serfaty, D. (2011). The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*, 84 (1), 19 – 34.
21. [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt), consultado a 18.07.2013.
22. Sherif, K. (1999). Benefits and risks of oral contraceptives. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180 (6 Pt 2), S343 – 8.
23. Burke, A. E. (2011). The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205 (4 Suppl), S14 – 7.
24. Rivera, R., Yacobson, I., & Grimes, D. (1999). The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *American journal of obstetrics and gynecology*, 181 (5 Pt 1), 1263 – 9.
25. Leung V.; Levine M.; Soon J – Mechanisms of Action of Hormonal Emergency Contraceptives. *Pharmacotherapy*, 2010; 30(2): 158-168
26. Tay, J. I., Moore, J., Walker, J. J., & James, S. (2000). Toolbox, Ectopic Pregnancy 173 (August).916 - 919
27. Schindler, A. E. (2013). Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *International journal of endocrinology and metabolism*, 11 (1), 41 – 7.

28. Jr. Maia H.; Casoy J. - Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives - Contraception & Reproductive Health Care. 2008, vol. 13, n ° 1, páginas 17-24
29. Hahn, K. a, Wise, L. a, Riis, A. H., Mikkelsen, E. M., Rothman, K. J., Banholzer, K., & Hatch, E. E. (2013). Correlates of menstrual cycle characteristics among nulliparous Danish women. *Clinical epidemiology*, 5, 311 – 9.
30. Bitzer, J., & Simon, J. a. (2011). Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception*, 84 (4), 342 – 56.
31. Davis, A. R., & Westhoff, C. L. (2001). Primary Dysmenorrhea in Adolescent Girls and Treatment with Oral Contraceptives, *3188*, 3 – 8.
32. Burkman, R., Schlesselman, J. J., & Ziemann, M. (2004). Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *American journal of obstetrics and gynecology*, 190 (4 Suppl), S5 – 22.
33. Ahrendt, H., Karck, U., Pichl, T., Mueller, T., & Ernst, U. (2007). The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms : Results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea, *12* (December), 354 – 361.
34. Dhont Marc - Non-contraceptive benefits of oral contraceptives – Open Access Journal of Contraception (2011). *Open Access Journal of Contraception* 2011:2 119–126
35. [http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g62\\_celecoxib/celecoxib\\_ficheiros/page0002.htm](http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g62_celecoxib/celecoxib_ficheiros/page0002.htm) visitado em 12.09.2013
36. Wichianpitaya, J., & Taneepanichskul, S. (2013). A Comparative Efficacy of Low-Dose Combined Oral Contraceptives Containing Desogestrel and Drospirenone in Premenstrual Symptoms, 2013. *Obstetrics and Gynecology International Volume 2013*, Article ID 487143, 9 pages
37. Abbiati, A., Barbara, G., Vercellini, P., Somigliana, E., Vigano, P., & Crosignani, P. G. (2009). Endometriosis Current Therapies and New Pharmacological Developments, *Drugs* 2009 69 (6), 649 – 675.
38. Ación, P., & Velasco, I. (2013). Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic, 2013. *Obstetrics and Gynecology International Volume 2013*, Article ID 487143, 9 pages
39. 40 Seracchioli, R., Mabrouk, M., Manuzzi, L., Vicenzi, C., Frasca, C., Elmakky, A., & Venturoli, S. (2009). Post-operative use of oral contraceptive pills for

- prevention of anatomical relapse or symptom- recurrence after conservative surgery for endometriosis, *24* (11), 2729 – 2735
40. Fauser, B. C. J. M., Diedrich, K., Bouchard, P., Domínguez, F., Matzuk, M., Franks, S., ... Howles, C. M. (2011). Contemporary genetic technologies and female reproduction. *Human reproduction update*, *17* (6), 829 – 47.
  41. Ndefo UA, Eaton A, Green MR - Polycystic ovary syndrome: o review of treatment options with a focus on pharmacological approaches, *Pharmaceutic&Therapeutics*, 2013, *38* (6): 336-338,348,355.
  42. Ahmadi A, Akbarzadeh M, Mohammadi F, Akbari M, Jafari B, Tolide-Ie HR. - Anthropometric characteristics and dietary pattern of women with polycystic ovary syndrome, *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Jul;*17*(4):672-6
  43. Urban M, Banks E, Egger S, Canfell K, O'Connell D, Beral V, Sitas F - Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study.*PLoS Med*. 2012;*9*(3):e1001182.
  44. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Feb;*26*(1):1-12.
  45. News, I. N. T. H. E. (2011). Themed issue : ovarian cancer news Oral Contraceptives as Ovarian Cancer, *103* (17), 1286 – 1288.
  46. Fernandez, E., Vecchia, C. La, Balducci, A., Chatenoud, L., Franceschi, S., & Negri, E. (2001). Oral contraceptives and colorectal cancer risk : a meta-analysis, *84*, 722 – 727.
  47. Sevgi O, Robert C., David A Pelvic inflammatory disease: guidelines for prevention and management. - *MMWR Recomm Rep*. 1991 Apr *26*;40 (RR-5):1-25.
  48. Cibula, D., Skrenkova, J., Hill, M., & Stepan, J. J. (2012). Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, *166* (6), 1003 – 11.
  49. Lidegaard, Ø., Sci, M., Løkkegaard, E., Ph, D., Jensen, A., Sc, M., ... Sc, M. (2012). Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med* 2012;*366*:2257-66
  50. *Prontuário Terapêutico 2011 – INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P – Grupo 8, 8.5: Hormonas sexuais 360-368*

51. Shufelt, C. L., & Merz, C. N. B. (2009). Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *JAC*, 53 (3), 221 – 231.
52. Angeles, L., Raffaele-roma, S., & Gemelli, P. A. (2006). Hormones and cardiovascular health in women. *Human reproduction update*, 12 (5), 483 – 97.
53. Reid, R., Leyland, N., Wolfman, W., Allaire, C., Awadalla, A., Best, C., ... Senikas, V. (2011). Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: An update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 112 (3), 252 – 256.
54. Tchaikovski, S. N., & Rosing, J. (2010). Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thrombosis research*, 126 (1), 5 – 11.
55. Hannaford, P. (2000). Health consequences of combined oral contraceptives, *British Medical Bulletin* 2000, 56 (No 3) 749-760.
56. Thygesen K., Alpert J., White H. - Third Universal Definition of Myocardial Infarction, *Journal of the American College of Cardiology*, American Heart Association, Inc., and the World Heart Federation, Published by Elsevier Inc, Vol. 60(16), 2012
57. Domingo E., Echo A.V - Epidemiology, prevention and treatment of cervical cancer in the Philippines, *J Gynecol Oncol*. 2009 March; 20(1): 11– 16.
58. Cibula, D., Gompel, a, Mueck, a O., La Vecchia, C., Hannaford, P. C., Skouby, S. O., ... Dusek, L. (2010). Hormonal contraception and risk of cancer. *Human reproduction update*, 16 (6), 631 – 50.
59. Tavani, a, Negri, E., Parazzini, F., Franceschi, S., & La Vecchia, C. (1993). Female hormone utilisation and risk of hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*, 67 (3), 635 – 7.
60. England, T. N. (2002). Contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 346 (26), 2025 – 2032.
61. Shortridge, E., Miller, K. (2007). Contraindications to oral contraceptive use among women in the United States, 1999 – 2001. *Contraception*, 75 (5), 355 – 60.
62. Bonnema R, Mcnamar M., Spencer A (2010). Contraception Choices in Women with Underlying Medical Conditions. *American Academy of Family Physicians*. 2010;82(6):621-628.
63. Westhoffa C, Jonesc K., Robilottoa C, Heartwelld S., Edwardse S, Ziemanf M., Cushmanb L. – Smoking and oral contraceptive continuation, *Contraception*. 2009;79(5): 375– 378.

64. Visits, O., Menses, B. (2006). Initiating Hormonal Contraception. *American Family Physician*. Volume 74, Number 1
65. Hannaford P., Kay C. Oral contraceptives and diabetes mellitus *BMJ* 299:1315-6
66. E Anne MacGregor - Hormonal contraception and migraine. *The Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2001; 27(1): 49-52
67. Edlow, A. G., & Bartz, D(2010). Hormonal Contraceptive Options for Women With Headache : A Review of the Evidence. *Rev Obstet Gynecol*. 2010;3(2):55-65
68. Ian F. et al. The Effects of Different Formulations of Oral Contraceptive Agents on Lipid and Carbohydrate Metabolism. *N Engl J Med*, 1990; 323:1375-1381
69. Duarte C, Inês L - Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus : what should we advise to our patients - órgão oficial da sociedade portuguesa de reumatologia - *acta reumatol port*. 2010;35:133-140
70. Burke, A. (2013). Norgestrel acetate-17 $\beta$ -estradiol for oral contraception, Patient Preference and Adherence 2013;7 607 – 619
71. Press, D (2011). Estradiol valerate and dienogest : a new approach to oral contraception. *International Journal of Women’s Health* 2011;3 281 – 286
72. Ja, A. (n.d.). Drug Interaction and Pharmacist The American Food and Drug Administration define. Ansari. *J Young Pharm*. 2010;2(3): 326-331
73. Archer, J. S. M., Archer, D. F., Carolina, S. (2002). Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:917-23
74. Toh, S., Mitchell, A. A., Anderka, M., Berg, L. T. W. D. J. Den, & Hernández-díaz, S. (2011). Antibiotics and oral contraceptive failure — a case-crossover study *Contraception*, 83 (5), 418 – 425.
75. Gómez-moreno, G., Guardia, J., Cutando, A. Pharmacological interactions of antimicrobial agents in odontology, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Mar 1;14 (3):E123-8.
76. Brien, M. D. O., Guillebaud, J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36(4): 239– 242
77. Weil, S., Deppe, C., Noachtar, S. (2010). The Treatment of Women With Epilepsy, *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(45): 787– 93
78. Robinson, J. A., Jamshidi, R., & Burke, A. E. (2012). Contraception for the HIV-Positive Woman : A Review of Interactions between Hormonal Contraception and

- Antiretroviral Therapy, Hindawi Publishing Corporation Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Volume 2012, Article ID 890160, 15 pages
79. Murphy, P. A. St. John ' s wort and oral contraceptives : reasons for concern ? *J Midwifery Womens Health* 2002;47:447 – 450
80. Protocolo Grupo Holon – Abordagem para avaliação e terapêutica na contraceção de emergência, Grupo Holon, o Serviço Farmacêutico do Futuro, Nov-12, Versão 02, 1 – 5
81. Fernandes, F. - Intervenção Farmacêutica na Contraceção Hormonal e de Emergência, Capítulo III, subcapítulo 8, página 40