

Usos não contraceptivos dos fármacos anticoncepcionais orais hormonais: uma revisão

Non-contraceptive uses of hormonal oral contraceptive drugs: a review

Maisa Lucena Oliveira¹, Fernando de Sousa Oliveira^{2*}

¹Farmacêutica pela Universidade Federal de Campina Grande; ²Graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal da Paraíba. Docente Associado I do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande

Resumo

Introdução: os anticoncepcionais orais hormonais são fármacos constituídos por hormônios, geralmente combinados, estrogênio e progestogênio, ou apenas progestogênio. Devido às propriedades características desses hormônios, são também responsáveis por diversos efeitos colaterais, o que tem levado a uma evolução contínua das formulações e tem-se observado vários benefícios não contraceptivos à saúde da mulher. **Objetivo:** o objetivo dessa revisão foi analisar os usos não contraceptivos dos anticoncepcionais orais hormonais, evidenciando sua eficácia e segurança. **Metodologia:** A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas e portais de busca, priorizando materiais publicados na faixa anual de 2008 a 2018, sendo encontrados 332 e utilizados 148 materiais de estudo. **Resultados:** esses fármacos tem sido uma alternativa eficaz de tratamento da síndrome do ovário policístico, uma vez que reduzem os androgênios circulantes e induzem a melhora dos sintomas como acne, irregularidade menstrual e dismenorrea. Estão associados ao tratamento da endometriose e à menor incidência de câncer de ovário. Neste último, exercem um efeito protetor durante anos, até mesmo após a interrupção. **Conclusão:** assim, os anticoncepcionais orais hormonais têm representado uma nova proposta terapêutica simples, segura e eficaz, para diversas utilidades não contraceptivas, e seus benefícios ultrapassam os riscos associados, proporcionando uma terapia adequada e individualizada para cada mulher.

Palavras-chaves: Contracepção. Progestinas. Estrogênios.

Abstract

Introduction: hormonal oral contraceptives are drugs consisted by hormones, usually combined, estrogen and progestogen, or just progestins. Due to the characteristic properties of these hormones, they are also responsible for several side effects, which has led to a continuous evolution of the formulations and various non-contraceptive benefits to women's health have been observed. **Objective:** the objective of this review was to analyze the non-contraceptive uses of hormonal oral contraceptives, showing their effectiveness and safety. **Methodology:** the research was conducted in electronic databases and search portals, prioritizing materials published in the annual range from 2008 to 2018, with 332 found and 148 study materials used. **Results:** these drugs have been an effective alternative for the treatment of polycystic ovary syndrome, since they reduce circulating androgens and induce improvement in symptoms such as acne, menstrual irregularity and dysmenorrhea. They are associated with the treatment of endometriosis and a lower incidence of ovarian cancer. In the latter, they have a protective effect for years, even after the interruption. **Conclusion:** thus, hormonal oral contraceptives have represented a new simple, safe and effective therapeutic proposal, for several non-contraceptive uses, and their benefits outweigh the associated risks, providing an adequate and individualized therapy for each woman.

Key words: Contraception. Progestins. Estrogens.

INTRODUÇÃO

A contracepção é uma prática largamente realizada por mulheres de todas as partes do mundo. Há vários métodos contraceptivos no mercado, sendo o contraceptivo hormonal oral um dos métodos mais utilizados, devido à facilidade de acesso, eficácia, praticidade e segurança. Nos países desenvolvidos, em torno de 18% das mulheres casadas ou alguma vez unidas, usam anticoncepcional oral combinado como método contraceptivo, sendo esta proporção de 75% nos países em desenvolvimento, o

que representa milhões de mulheres em uso em todo o mundo, incluindo o Brasil (ALMEIDA; ASSIS, 2017).

No entanto, a escolha do anticoncepcional hormonal ideal envolve diversos fatores, como as necessidades e condições de saúde da paciente, os efeitos colaterais e as contraindicações do contraceptivo. Estes fármacos podem apresentar efeitos indesejáveis, como discreto aumento na pressão arterial, tromboembolismo, diabetes *mellitus*, eventos cardiovasculares e alterações na libido (STECKER; NUNES; ALANO, 2016).

Por outro lado, o impacto positivo determinado pelos anticoncepcionais hormonais na fertilidade feminina tem ultrapassado os benefícios da contracepção e da liberdade sexual. Tem-se descoberto vários efeitos benéficos que

Correspondente/Corresponding: *Fernando de Sousa Oliveira, UFCG/CES – End: Acesso Professora Maria Anita Furtado Coelho, *Campus Cuité*, Olho D'Água da Bica s/n – Cuité/PB, CEP: 58175-000. – Telefone: 83 3372-1820 – e-mail: fernandoufcg@hotmail.com

se somam a sua finalidade principal, resultando em uma maior utilização por mulheres adultas e adolescentes, com o objetivo de tratar ou amenizar algumas condições clínicas, atendendo a melhora da qualidade de vida dessas pacientes (COSTA *et al.*, 2011).

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

Diante de tamanha evolução farmacológica e larga variedade de formulações no mercado, é possível individualizar cada caso, adequando o medicamento à mulher, e não mais a mulher ao medicamento (GIGLIO *et al.*, 2015).

Sendo assim, é importante estudar esses benefícios não-contraceptivos, bem como os mecanismos de ação, a eficiência e a segurança que esses fármacos, amplamente utilizados, trazem à mulher adulta e adolescente, aprimorando as evidências sobre esses substanciais benefícios para a saúde.

Com base nesses fatos, o presente trabalho tem como objetivo revisar na literatura científica o uso dos fármacos anticoncepcionais hormonais em condições clínicas nas quais o foco não é a contracepção, evidenciando sua eficácia e segurança, como no tratamento da síndrome do ovário policístico, da acne, da endometriose, na diminuição da incidência de câncer de ovário e os outros benefícios não contraceptivos citados na literatura e prática clínica.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica, tendo como base o tema relacionado aos usos não contraceptivos dos fármacos anticoncepcionais orais hormonais. Segundo Souza *et al.* (2010), foram seguidas as etapas: 1ª) Elaboração da pergunta norteadora; 2ª) Busca ou amostragem na literatura; 3ª) Coleta de dados; 4ª) Análise crítica dos estudos incluídos; 5ª) Discussão dos resultados e 6ª) Apresentação da revisão integrativa.

Com o conhecimento das etapas de uma revisão integrativa, a questão norteadora da pesquisa consistiu em: quais os usos e evidências disponíveis na literatura sobre o uso dos fármacos anticoncepcionais orais hormonais em condições clínicas, nas quais o objetivo primordial não é a contracepção?

Uma vez elaborado o problema de pesquisa, a seleção do material foi organizada a partir dos seguintes critérios de inclusão: artigos em português, inglês e espanhol, que atenderam aos requisitos da temática abordada, apresentando informações confiáveis e publicados em bancos

de dados e periódicos seguros. Utilizou-se a faixa anual de 2008 a 2018 de publicação dos materiais, priorizando trabalhos dos últimos cinco anos, com exceção de artigos clássicos que se apresentaram imprescindíveis desta revisão. Foram excluídos os materiais que não atenderam aos critérios de inclusão, não abordaram a temática proposta ou não apresentaram referências confiáveis. Para a busca, foram utilizados os seguintes descritores isolados ou em combinação: estrogênio, progestogênio, anticoncepcionais, *contraceptives*, síndrome do ovário policístico, *polycystic ovary syndrome*, acne, endometriose, *endometriosis*, câncer de ovário, *ovarian cancer* e benefícios não contraceptivos.

A pesquisa dos artigos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas e portais de busca de acesso livre: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), *ScholarGoogle*, periódicos da CAPES e *Medline/PubMed*, selecionando as melhores evidências científicas disponíveis, analisando, interpretando e discutindo. Foram encontrados 332 materiais, sendo selecionados 256, inicialmente com análise pelo título e resumo, e a partir destes, foram excluídos 108 materiais quando aplicados os critérios de inclusão e exclusão preestabelecidos para o estudo. A amostra final do estudo consistiu de 148 trabalhos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os estrogênios e progestogênios são hormônios esteroides sexuais, sintetizados a partir do colesterol em vários tecidos endócrinos. Os principais estrogênios são estradiol, estrona e estriol, com numerosas ações fisiológicas. São produzidos pelas células da granulosa ovariana, pela placenta e, ainda, podem ser derivados da reação de aromatização dos androgênios nos tecidos periféricos (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A principal função dos estrogênios é atuar na proliferação e crescimento de células específicas do corpo feminino, desde a puberdade até a menopausa, responsável em efetuar o desenvolvimento dos órgãos sexuais femininos, promovendo as características emocionais, comportamentais e sexuais, típicas da mulher (SELBAC *et al.*, 2018).

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

Os progestogênios são classificados de acordo com sua estrutura química em: derivados da 17- α -hidroxiprogesterona, sendo os de maior importância clínica o acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona e drospirona; e os derivados da 19-nortestosterona, que devido a sua forte ação androgênica,

novos compostos surgiram a fim de diminuir a androgenicidade, sendo eles os derivados de gonana: norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato e dienogest; e os derivados da estrana: noretisterona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, linestrenol, norgestrinona e norgesterona (ARAÚJO *et al.*, 2016).

Anticoncepcionais hormonais

Os anticoncepcionais ou contraceptivos hormonais consistem no método reversível mais utilizado pela população feminina brasileira (cerca de 25%) para planejamento familiar, podendo estar combinados (associação de um estrogênio e um progestogênio) ou apresentações de progestogênio isolado (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

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

Os contraceptivos hormonais apresentam diferentes mecanismos de ação. Os estrogênios e progestogênios atingem o hipotálamo e a hipófise, provocando uma diminuição na secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo, resultando em diminuição da liberação de hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) pela hipófise. O estrogênio inibe a secreção do FSH e o progestogênio inibe a secreção do LH (MOURA *et al.*, 2015).

Os mecanismos de retroalimentação regulam a secreção de FSH e LH, ou seja, os níveis elevados de estrogênios no sangue inibem a secreção de FSH, enquanto os níveis elevados de progesterona inibem a secreção do LH e assim previne a ovulação (LUPIÃO; OKAZAKI, 2011).

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

Nas preparações que contêm apenas progestogênios na forma de minipílulas, o efeito se dá principalmente no muco cervical e no endométrio. O progestogênio altera o muco cervical, tornando-o espesso e hostil devido a alterações físico-químicas, dificultando a espermomigração. Além disso, ocorre a maturação irregular do endométrio, uma condição imprópria para implantação do blastocisto. As preparações com progestogênio para uso contínuo, promovem o adelgaçamento do endométrio e dificultam o transporte oocitário pela diminuição da motilidade tu-

bária, sem necessariamente impedir a ovulação (SILVEIRA *et al.*, 2014b).

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

Usos não contraceptivos dos anticoncepcionais hormonais

Síndrome do ovário policístico

A síndrome do ovário policístico (SOP) é considerada um distúrbio endócrino complexo e heterogêneo, tendo como elementos principais hiperandrogenismo e anovulação crônica, e está intimamente ligada a distúrbios metabólicos (WALBER; TRAEBERT; NUNES, 2018). Dessa forma, caracteriza-se frequentemente por: hirsutismo, acne, seborreia, alopecia, irregularidade menstrual, obesidade e ovários policísticos, sendo ainda considerada um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares. As complicações reprodutivas e metabólicas devem ser diagnosticadas e tratadas precocemente devido ao risco de infertilidade, neoplasia endometrial e síndrome plurimetabólica (FARIA *et al.*, 2013; MOURA *et al.*, 2011).

A etiopatogenia da SOP é pouco compreendida e ainda em estudo. Vários fatores são apontados para justificar o aparecimento dessa síndrome, como alteração de produção de GnRH, na liberação hipofisária de LH e FSH, nas funções ovariana e suprarrenal, e mais recentemente à resistência insulínica (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015). Propõe-se que, juntamente com o hiperandrogenismo e a hiperinsulinemia, a resistência insulínica desempenhe papel importante na fisiopatologia desse distúrbio (BOUZAS; BRAGA; LEÃO, 2010).

Uso dos anticoncepcionais hormonais na síndrome do ovário policístico

A prescrição de anticoncepcionais orais combinados tem sido uma alternativa eficaz de tratamento para a SOP, visto que o uso desses fármacos induz a melhora de vários sintomas da doença, como o hirsutismo e acne, além de promover a contracepção oral desejável (FRUTUOSO; MONTEIRO, 2018).

Os anticoncepcionais orais combinados têm ação antigonadotrófica, inibindo a secreção de androgênios ovarianos, e aumentando a síntese hepática de globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), reduzindo as concentrações circulantes de testosterona bioativa (livre) (SPRITZER, 2009). Através do bloqueio das gonadotropinas, os anticoncepcionais orais combinados diminuem o volume dos ovários por meio da redução do estroma e do número e tamanho dos folículos (PEREIRA; SILVA; CAVALCANTI, 2015).

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

Os progestogênios possuem atividade androgênica variada, podem se situar em um espectro de ação, que vai de um efeito androgênico até seu oposto, o antiandrogênico, que nesse caso, por sua vez, se ligará ao receptor de androgênio, competindo, dessa forma, com a testosterona livre circulante. Os progestogênios mais antigos, derivados da testosterona (noretindrona, levonorgestrel) são normalmente associados com mais efeitos colaterais androgênicos (DRAGOMAN, 2014). Norgestimato, desogestrel, gestodeno e drospironona têm baixo potencial androgênico, enquanto que o levonorgestrel e o norgestrel são considerados de alta atividade androgênica (URBANETZ *et al.*, 2009). A drospironona e o acetato de ciproterona não são estruturalmente relacionados à testosterona e funcionam como antagonistas do receptor de androgênios. O acetato de ciproterona, além de agir nos receptores androgênicos, tem pequeno efeito inibitório sobre a 5 α -redutase e diminui a secreção de androgênio através da ação antigonadotrófica (MOURA *et al.*, 2011).

Acne

A pele é um importante alvo dos hormônios androgênicos. Por estímulo hormonal, que geralmente ocorre na adolescência e em distúrbios hiperandrogênicos, as glândulas pilosebáceas sofrem modificações nos padrões estruturais, que dependendo da sua localização, pode se transformar em folículo piloso com pelo terminal ou em glândula sebácea com pelo velar, favorecendo a formação dos comedões e a produção de sebo (BAGNOLI *et al.*, 2010).

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

Uso dos anticoncepcionais hormonais na acne

A terapia hormonal tem sido uma escolha para tratamento da acne na idade adulta, em mulheres com agravamento pré-menstrual da acne, acne envolvendo preferencialmente a metade inferior da face e pescoço, associada à seborreia, hirsutismo e irregularidades do ciclo menstrual, com ou sem hiperandrogenismo e para

jovens sexualmente ativas com acne inflamatória (SILVA; COSTA; MOREIRA, 2014).

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

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

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

Endometriose

A endometriose é definida como uma doença ginecológica inflamatória crônica, caracterizada pela presença e crescimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina (COSTA *et al.*, 2018). É considerada uma doença estrogênio-dependente enigmática, com sua etiopatogenia ainda não bem estabelecida, porém algumas evidências indicam que envolve uma combinação de fatores genéticos, hormonais e imunológicos (NÁCUL; SPRITZER, 2010).

A *American Society for Reproductive Medicine* estabelece uma classificação da endometriose levando em consideração o tamanho, a profundidade, a localização dos implantes endometrióticos e a gravidade das aderências. Consiste em quatro níveis: (1) Mínima: implantes isolados e sem aderências significativas; (2) Leve: implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas; (3) Moderada: múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes e (4) Grave: múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes (BRASIL, 2016).

Uso dos anticoncepcionais hormonais na endometriose

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

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

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

Além disso, os anticoncepcionais combinados têm efeitos em nível endometrial, reduzindo a proliferação do endométrio, limitando a produção de prostaglandinas e consequentemente levando a sua atrofia (WONG *et al.*, 2009). A presença dos depósitos ectópicos do endométrio está associada a alterações anatômicas, endócrinas, imunológicas e inflamatórias no peritônio pélvico, acarretando a liberação de prostaglandinas e o surgimento do processo de aderências com diferentes graus de distorções anatômicas (CROSERA *et al.*, 2010). Logo, o essencial do tratamento é provocar uma diminuição de estrogênios, bem como, a redução da produção de prostaglandinas para diminuir o tônus uterino e as fortes cólicas decorrentes do espasmo da musculatura lisa do útero (SILVA *et al.*, 2013).

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

Outra opção terapêutica relevante é o sistema intrauterino com levonorgestrel, que tem duração de cinco anos. O levonorgestrel apresenta efeitos androgênicos e antiestrogênicos no endométrio, podendo levar à amenorrea e melhora da dismenorrea, com menor impacto no metabolismo (SOUSA *et al.*, 2015).

Um estudo que avaliou as mudanças da expressão dos receptores glandulares e estromais de estrogênio e

progesterona no endométrio eutópico e ectópico após tratamento com o sistema intrauterino com levonorgestrel, observou que o uso do sistema pelo período de 6 meses acarretou supressão dos receptores alfa e beta de estrogênio e progesterona em ambos os tecidos, acarretando uma redução da proliferação endometrial e levando a uma decidualização do estroma e atrofia das glândulas, até mesmo as do tecido ectópico (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Câncer de ovário

O câncer da superfície epitelial do ovário resulta de modificações hormonais complexas, aparentemente relacionadas à ovulação. É induzida pela ação das gonadotropinas, ficando a superfície do ovário exposta à ação do estrogênio do fluido folicular, resultando em proliferação das células epiteliais da superfície do ovário. Uma causa considerada importante é a "ovulação incessante", com o epitélio do ovário sofrendo alterações, e assim, há uma constante renovação do tecido epitelial, estimulação do ovário, altas concentrações de gonadotrofinas e estrogênio que condicionaria as células para a malignidade. O câncer de ovário é a enfermidade ginecológica de maior letalidade, sendo a quarta causa das mortes por câncer na população ocidental (VALLADARES; CORSINI; ROMERO, 2014).

Além disso, estudos epidemiológicos afirmam que a nível celular o câncer de ovário é resultado da acumulação de múltiplos defeitos genéticos, bem como pode ocorrer a exposição do ovário para diferentes agentes cancerígenos (PORRATA *et al.*, 2012).

Uso dos anticoncepcionais hormonais no câncer de ovário

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

O mecanismo protetor dos anticoncepcionais está associado à anovulação reversível, reduzindo os níveis de secreção de gonadotrofinas pela pituitária e consequentemente dos esteroides ovarianos. Adicionalmente, pode ser explicado com base nas teorias da carcinogênese do ovário, no qual o fator causal consiste em anormalidades de quantidade e qualidade de ADN genômico, resultando em reparação celular com defeito após a ovulação. Dessa forma, o efeito protetor pode ser atribuído a anovulação durante o uso, não permitindo que a predisposição genética e o reparo celular com defeito sejam expressos, o que explica o efeito dependente do tempo e em mulheres com predisposição genética (GRIMBIZIS; TARLATZIS, 2010).

Outros usos não contraceptivos

Além dos usos clínicos já revisados, outros benefícios dos anticoncepcionais hormonais podem ser citados, tais como: oferecem menor incidência de doença inflamatória pélvica, causam maior regularidade menstrual com menor fluxo, aliviam os sintomas relacionados à síndrome pré-menstrual, diminuem a frequência de dismenorria e anemia (BORGES; SABINO; TAVARES, 2016; FREITAS; TERRA; MERCÊS, 2011).

A doença inflamatória pélvica é causada pela infecção polimicrobiana do trato genital superior, originária de foco uretral, vaginal ou cervical (HALBE; CUNHA, 2010). Os anticoncepcionais hormonais orais causam reduzida incidência dos casos de doença inflamatória pélvica devido a modificações no muco cervical, impedindo a passagem de bactérias (PEREIRA; TAQUETTE, 2008).

Os distúrbios pré-menstruais englobam um conjunto de entidades como a síndrome pré-menstrual, o distúrbio disfórico pré-menstrual e os sintomas pré-menstruais exacerbados. Os anticoncepcionais orais são utilizados na prática clínica para o tratamento dos sintomas pré-menstruais, porém existem poucos estudos que comprovem a sua eficácia na síndrome pré-menstrual (FERNANDES; SILVA, 2010). Esses fármacos eliminam a ciclicidade ovariana e podem ter eficácia terapêutica, especialmente para mulheres com dor mamária pré-menstrual e dismenorria (SILVEIRA *et al.*, 2014a).

A etiologia da dismenorria primária deve-se a um excesso ou desequilíbrio na secreção de prostaglandinas no endométrio durante a menstruação. O excesso de prostaglandinas aumenta as contrações do miométrio e a vasoconstrição uterina, piorando a hipóxia uterina normalmente associada à menstruação. Assim, essas combinações de contrações musculares intensas e hipóxia causam a dor intensa (HARADA, 2013; SEZEREMETA *et al.*, 2013). Sendo assim, os anticoncepcionais orais são uma opção terapêutica atuando na diminuição da síntese de prostaglandinas. Ao prevenir a ovulação, os anticoncepcionais orais suprimem a proliferação impulsada pela progesterona do endométrio secretor, resultando em uma diminuição da síntese de prostaglandinas do fluido menstrual (HARADA, 2013).

A irregularidade menstrual é um dos principais problemas apresentados na adolescência. Nessa fase, o sangramento uterino anormal é consequência da presença de ciclos anovulatórios por imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (GIORDANO; GIORDANO, 2009). No entanto, a partir dos 40 anos, também pode haver um aumento do número ou da duração dos ciclos menstruais em consequência da maior frequência de ciclos anovulatórios e do encurtamento da fase lútea (de 13,3-15 dias passa para 11-12,9 dias) (PASSOS *et al.*, 2011).

Aproximadamente 90% dos casos de sangramento uterino anormal na adolescência devem-se a hemorragia uterina disfuncional, que é um sangramento anormal na ausência de doenças orgânicas do trato genital, gestações

ou de iatrogenia (LARANJEIRA *et al.*, 2008; PAIVA *et al.*, 2012).

A administração de hormônios diminui a intensidade do sangramento menstrual pela redução do revestimento endometrial (BORGES; SABINO; TAVARES, 2016). Contudo, a terapia com anticoncepcionais orais combinados em qualquer dosagem é efetiva na redução do sangramento menstrual nas pacientes anovulatórias, pelo mecanismo de indução de atrofia endometrial. Em úteros normais, os anticoncepcionais orais combinados reduzem o fluxo em pelo menos 60% (PANISSET; FONSECA, 2009).

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

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

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

CONCLUSÃO

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

Na SOP, os anticoncepcionais orais hormonais são considerados primeira linha de tratamento quando o objetivo é diminuir a produção exacerbada de androgênios, induzindo a melhora dos vários sintomas associados. Esses fármacos são empregados principalmente em

mulheres que não desejam engravidar. Contudo, sabe-se que a SOP é um fator de risco para outras doenças, o que requer mais estudos para obter melhores avanços no tratamento, visto que, os estudos realizados sobre o uso dos anticoncepcionais orais combinados e as alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios têm revelado resultados conflitantes.

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

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

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

Além das condições clínicas discutidas anteriormente, alguns estudos abordaram outros benefícios não contraceptivos, que são eles: menor incidência doença inflamatória pélvica, dismenorreia, anemia, maior regularidade menstrual e alívio dos sintomas da síndrome pré-menstrual. No entanto, percebe-se que ainda existe poucas evidências na literatura que aborde de forma precisa sobre o mecanismo de ação e o grau de eficiência desses fármacos nessas respectivas condições clínicas.

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

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. P. F.; ASSIS, M. M. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais. **Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde**, Salvador, v. 5, n. 5, p. 85-93, 2017.
- ARAÚJO, A. B. R. *et al.* Anticoncepcionais hormonais contendo apenas progestágenos e seus principais efeitos. **Braz. J. Surg. Clin. Res.**, Maringá, v. 15, n. 1, p. 75-81, 2016.
- BAGNOLI, V. R. *et al.* Tratamento hormonal da acne baseado em evidências. **FEMINA**, São Paulo, v. 38, n. 11, p. 566-574, 2010.
- BETTOLI, V.; ZAULI, S.; VIRGILI, A. Is hormonal treatment still an option in acne today? **Br. J. Dermatol.**, Cardiff, v. 172, n. 1, p. 37-46, 2015.
- BORGES, M. C.; SABINO, A. M. N. F.; TAVARES, B. B. Conhecimento sobre os efeitos dos contraceptivos hormonais por acadêmicas da saúde. **Rev. Baiana Enferm.**, Salvador, v. 30, n. 4, p. 1-11, 2016.
- BORGES, T. F. C.; TAMAZATO, A. P. S.; FERREIRA, M. S. C. Terapia com hormônios sexuais femininos e fenômenos tromboembólicos: uma revisão de literatura. **Rev. Ciên. Saúde**, São Luís, v. 5, n. 2, p. 1-11, 2015.
- BORTOLINI, G. A.; FISBERG, M. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 105-113, 2010.
- BOUZAS, I.; BRAGA, C.; LEÃO, L. Ciclo menstrual na adolescência. **Adolesc. Saúde**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, p. 59-63, 2010.
- BOUZAS, I.; TAKEY, M.; EISENSTEIN, E. Orientação contraceptiva na adolescência: critérios médicos de elegibilidade. **Adolesc. Saúde**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 23-30, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 879, de 12 de julho de 2016**. Disponível em: <http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23180936> Acesso em: 20 mar. 2018.
- BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 4, p. 81-89, 2011.
- BUZNEY, E. *et al.* Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists. **J. Am. Acad. Dermatol.**, South Carolina, v. 71, n. 5, p. 859e1-59e15, 2014.
- COSTA, A.; ALCHORNE, M. M. A.; GOLDSCHMIDT, M. C. B. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 451-459, 2008.
- COSTA, A. *et al.* Tratamento da endometriose pélvica: uma revisão sistemática. **Rev. Cien. Fagoc. Saúde**, Belo horizonte, v. 3, n. 2, p. 38-43, 2018.
- COSTA, C. S.; BAGATIN, E. Evidence on acne therapy. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 131, n. 3, p. 193-197, 2013.
- COSTA, G. P. O. *et al.* Impacto dos contraceptivos hormonais na densidade óssea: evidências atuais para contracepção na adolescência. **FEMINA**, São Paulo, v. 39, n. 7, p. 374-378, 2011.
- CROSER, A. M. L. V. *et al.* Tratamento da endometriose associada à infertilidade – revisão da literatura. **FEMINA**, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 252-256, 2010.
- DRAGOMAN, M. V. The combined oral contraceptive pill-recente developments, risks and benefits. **Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, London, v. 28, n. 6, p. 825-834, 2014.
- ENDRIKAT, J. *et al.* Pituitary, ovarian and additional contraceptive effects of an estradiol-based combined oral contraceptive: results of a randomized, open-label study. **Contraception**, New York, v. 87, n. 2, p. 227-234, 2013.

- FARIA, F. R. *et al.* Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 59, n. 4, p. 341-346, 2013.
- FERNANDES, M.; SILVA, D. P. Síndrome pré-menstrual. **Acta Obstet. Ginecol. Port.**, Coimbra, v. 4, n. 4, p. 184-192, 2010.
- FREITAS, C. R. P.; TERRA, K. L.; MERCÊS, N. N. A. Conhecimentos dos acadêmicos sobre prevenção do câncer de mama. **Rev. Gaúcha Enferm.**, Porto Alegre, v. 32, n. 4, p. 682-687, 2011.
- FRUTUOSO, S. B.; MONTEIRO, D. L. M. Acne e síndrome dos ovários policísticos: revisão de literatura. **Rev. Fac. Med. Teresópolis**, Teresópolis, v. 2, n. 2, p. 65-78, 2018.
- GOMES, P. D. *et al.* Contraceção hormonal: uma comparação entre pacientes das redes pública e privada de saúde. **Ciê. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 5, p. 2453-2460, 2011.
- GIGLIO, M. R. P. *et al.* Contraceção hormonal segundo a ótica do estudante de medicina: mais um desafio para o ensino médico brasileiro. **Rev. Bras. Educ. Med.**, Brasília, v. 39, n. 4, p. 502-506, 2015.
- GIORDANO, M. V.; GIORDANO, L. A. Contraceção na adolescência. **Adolesc. Saúde**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 4, p. 11-16, 2009.
- GRIMBIZIS, G. F.; TARLATZIS, B. C. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, London, v. 24, n. 1, p. 29-38, 2010.
- HALBE, H. W.; CUNHA, D. C. Doença inflamatória pélvica. **Diag. Tratam.**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 106-109, 2010.
- HARADA, T. Dysmenorrhea and Endometriosis in Young Women. **Yonago Acta Med.**, Yonago, v. 56, n. 4, p. 81-84, 2013.
- HAVRILESKY, L. J. *et al.* Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer: evidence report/technology assessment. **Agency Health Res. Qual.**, Rockville, v. 1, n. 212, p. 1-514, 2013.
- KOO, E. B.; PETERSEN, T. D.; KIMBALL, A. B. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. **J. Am. Acad. Dermatol.**, South Carolina, v. 71, n. 3, p. 450-459, 2014.
- LAM, C.; ZAENGLEIN, A. L. Contraceptive use in acne. **Clin. Dermatol.**, Philadelphia, v. 32, n. 4, p. 502-515, 2014.
- LARANJEIRA, C. *et al.* Hemorragia uterina disfuncional na adolescência. **Nascer e Crescer – Rev. Hosp. Crianças Maria Pia**, Porto, v. 17, n. 4, p. 240-244, 2008.
- LUPIÃO, A. C.; OKAZAKI, E. L. F. J. Métodos anticoncepcionais: revisão. **Rev. Enferm. UNISA**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 136-141, 2011.
- MATOS, H. J. *et al.* Estudo da interação medicamentosa entre anticoncepcionais e antibióticos em alunas do Centro Universitário Estácio de Sá de Santa Catarina. **Rev. Eletr. Estácio Saúde**, São José, v. 3, n. 1, p. 13-20, 2014.
- MONTAGNER, S.; COSTA, A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. **Surg. Cosmet. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 3, p. 205-213, 2010.
- MOURA, H. H. G. *et al.* Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 111-119, 2011.
- MOURA, L. A. *et al.* Dislipidemias em usuárias de anticoncepcionais orais. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 2, p. 1285-1301, 2015.
- NÁCUL, A. P.; SPRITZER, P. M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, p. 298-307, 2010.
- OLIVEIRA, J. *et al.* Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 3, p. 198-210, 2016.
- OLIVEIRA, M. V. O. *et al.* Benefícios não contraceptivos do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel na endometriose. **Rev. UNILUS Ens. Pesqui.**, São Paulo, v. 12, n. 27, p. 42-48, 2015.
- PAIVA, S. P. C. *et al.* Manejo terapêutico na hemorragia uterina disfuncional. **E-Scientia**, Belo Horizonte, v. 5, n. 1, p. 18-22, 2012.
- PANISSET, K. S. P.; FONSECA, V. L. M. Manejo do sangramento uterino disfuncional em adolescentes. **Adolesc. Saúde**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 4, p. 26-32, 2009.
- PASSOS, F. *et al.* Contraceção na perimenopausa. **Acta Obstet. Ginecol. Port.**, Coimbra, v. 5, n. 2, p. 79-88, 2011.
- PEREIRA, J. M.; SILVA, V. O.; CAVALCANTI, D. S. P. Síndrome do ovário policístico: terapia medicamentosa com metformina e anticoncepcionais orais. **Saúde Ciên. Ação – Rev. Acad. Inst. Ciên. Saúde**, Aparecida de Goiânia, v. 1, n. 1, p. 26-42, 2015.
- PEREIRA, S. M.; TAQUETTE, S. R. Desvendando mitos sobre anticoncepção hormonal oral na adolescência. **Adolesc. Saúde**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 1, p. 45-49, 2008.
- PORRATA, L. M. P. *et al.* Tumores de ovário: patogenia, quadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. **Medisan**, Santiago de Cuba, v. 16, n. 6, p. 920-931, 2012.
- RIBEIRO, B. M. *et al.* Acne da mulher adulta: revisão para o uso na prática clínica diária. **Surg. Cosmetic. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, p. 10-19, 2015.
- SELBAC, M. T. *et al.* Mudanças comportamentais e fisiológicas determinadas pelo ciclo biológico feminino – climatério à menopausa. **Aletheia**, Canoas, v. 51, n. 1-2, p. 177-190, 2018.
- SEZEREMETA, D. C. Dismenorreia: ocorrência na vida de acadêmicas da área de saúde. **UNOPAR Cient. Ciên. Biol. Saúde**, Londrina, v. 15, n. 2, p. 123-126, 2013.
- SILVA, A. M. F.; COSTA, F. P.; MOREIRA M. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. **Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 30, p. 54-63, 2014.
- SILVA, I. D. C. *et al.* Aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da endometriose na atenção farmacêutica: um estudo de revisão. **Saúde e Pesqui.**, Maringá, v. 6, n. 1, p. 99-108, 2013.
- SILVEIRA, A. *et al.* Síndrome da tensão pré-menstrual observada em usuárias do ambulatório municipal de saúde da mulher. **Enferm. Global**, Murcia, v. 13, n. 35, p. 74-84, 2014a.
- SILVEIRA, C. O. *et al.* Contraceção em mulheres com condições clínicas especiais: critérios médicos e elegibilidade. **Reprod. Clim.**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 13-20, 2014b.
- SOARES JÚNIOR, J. M.; BARACAT, E. C. O emprego dos contraceptivos orais combinados na síndrome dos ovários policísticos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 11, p. 523-524, 2010.
- SOUZA, T. R. *et al.* Tratamentos na endometriose: uma revisão sistemática. **ConScientiae Saúde**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 655-664, 2015.
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.
- SPRITZER, P. M. Diagnóstico etiológico do hirsutismo e implicações para o tratamento. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 1, p. 41-47, 2009.

STECKERT, A. P. P.; NUNES, A. F.; ALANO, G. M. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. **Arq. Catarin. Med.**, Florianópolis, v. 45, n. 1, p. 77-91, 2016.

URBANETZ, A. A. *et al.* Síndrome do ovário policístico: aspectos atuais das abordagens terapêuticas – Parte 2. **FEMINA**, São Paulo, v. 37, n. 6, p. 340-345, 2009.

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

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

WALBER, F. K.; TRAEBERT, J.; NUNES, R. D. Fatores associados a doenças cardiovasculares presentes em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Arq. Catarin. Med.**, Florianópolis, v. 47, n. 3, p. 38-49, 2018.

WOLFF, R. B. *et al.* Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 58, n. 4, p. 493-497, 2012.

WONG, C. L. *et al.* Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, v. 7, n. 4, p. 1-52, 2009.

Submetido em: 02/11/2019

Aceito em: 30/04/2020