



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

CONTRACETIVOS HORMONAIIS ORAIS E A IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA

Ana Luísa Maravilha Cardoso

Coimbra, 21 de Dezembro de 2022

Ana Luísa Maravilha Cardoso

Contraceptivos Hormonais Orais e a Importância da Farmacovigilância

Mestrado em Farmácia – Especialização em Farmacoterapia Aplicada
Departamento de Farmácia

Coimbra, 2022

Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em [designação do curso de mestrado], realizada sob a orientação científica de [título académico, nome do orientador].

Constituição do Júri:

Presidente _____ [nome]

Vogal _____ [nome]

Vogal _____ [nome]

Coimbra, 21 de Dezembro de 2022

Agradecimentos

Este espaço é dedicado a todos aqueles que contribuíram para que este trabalho fosse realizado. A todos eles deixo o meu enorme e sincero agradecimento.

À professora Vera Galinha, orientadora da dissertação, agradeço a forma como sempre orientou o meu trabalho e a cordialidade com que sempre me ajudou. Estou grata também pela liberdade de ação que me permitiu, que foi decisiva para que este trabalho contribuísse para o meu desenvolvimento pessoal.

Aos meus amigos, tendo cada um, de forma direta ou indireta me ajudando em todas as etapas deste trabalho. Um reconhecimento especial por toda a compreensão.

Por último, mas nunca menos importante, aos meus pais e irmão, pelo apoio incondicional, incentivo e paciência demonstrada e pela total ajuda na superação dos obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo. Obrigada, também por todos os desabafos escutados e por todo o conforto que sempre me deram. São sem sombra de dúvidas, os meus maiores exemplos e o meu maior orgulho.

Resumo

Atualmente os contraceptivos hormonais orais são o método de contraceção mais utilizado pela população feminina. Estes, podem-se classificar em minipílulas (constituídos apenas por progesterona) ou contraceptivos hormonais orais combinados (constituídos por progesterona e estrogénio). Os métodos contraceptivos podem causar diferentes reações adversas no sistema nervoso central, respiratório, alterações na libido, alterações no humor e no sistema cardiovascular, nomeadamente o tromboembolismo venoso que pode ser acompanhado de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Além das reações adversas, podem ocorrer também interações farmacológicas. Os objetivos desta revisão são identificar as principais reações adversas e interações que ocorrem com a utilização dos contraceptivos hormonais orais, e mostrar a importância da farmacovigilância nesta classe de medicamentos. Para a realização desta revisão, os artigos utilizados foram recolhidos com recurso às bases de dados *PubMed*, *Scielo* e *Google académico* de forma a selecionar, integrar e organizar informação de vários estudos. Foram selecionados 47 publicados depois do ano 2016. Contudo inclui-se 2 estudos com data inferior para um melhor enquadramento teórico do trabalho. Os contraceptivos hormonais orais combinados apresentam maior risco para o aparecimento de reações adversas em relação às minipílulas. Contudo, estas não são isentas de reações adversas. No que diz respeito às interações, observou-se que os antibióticos, algumas plantas como a erva de são João, patologias como a doença de *Crohn*, o álcool e o tabaco são fatores que interferem com o efeito terapêutico dos contraceptivos hormonais orais. Assim, a Farmacovigilância e monitorização da utilização dos contraceptivos hormonais orais é imprescindível para a deteção precoce de reações adversas e interações medicamentosas que possam surgir. Futuramente, existirá a necessidade de mais estudos para confirmar a segurança dos contraceptivos hormonais orais.

Palavras-chave: “Contraceptivos hormonais orais”, “Farmacovigilância”, “Interações”, “Reações adversas”

Abstrat

Nowadays, oral hormonal contraceptives are the most used contraceptive methods, by the female population. These can be classified as minipills (consisting of only progesterone) or combined oral hormonal contraceptives (consisting of progesterone and estrogen). Contraceptive methods can cause different adverse reactions on both the central nervous and respiratory system, as well as changes in libido, in people's mood and in cardiovascular system, more specifically, a venous thromboembolism that can be accompanied by deep vein thrombosis and pulmonary embolism. In addition to these adverse reactions, pharmacological interactions may also occur. The objectives of this review are the identification of the main adverse reactions and interactions that occur in the context of the use of oral hormonal contraceptives, and the demonstration of the importance of pharmacovigilance in this class of medications. To carry out this review, the articles used were collected using the PubMed, Scielo and Google academic databases in order to select, integrate and organize information from various studies. 47 published after 2016 were selected. However, 2 studies with lower date are included for a better theoretical framework of the work. Combined oral hormonal contraceptives are at higher risk for adverse reactions in relation to minipills. However, these are not free of adverse reactions. With regard to interactions, it was observed that antibiotics, some plants such as St. John's wort, pathologies such as Crohn's disease, alcohol and tobacco are factors that interfere with the therapeutic effect of oral hormonal contraceptives. Thus, pharmacovigilance and monitoring of the use of oral contraceptives are essential for early detection of adverse reactions and drug interactions that may arise. In the future, further studies will be needed to confirm the safety of oral hormonal contraceptives.

Keywords: “oral hormonal contraceptives”, “Pharmacovigilance”, “Interactions”, “Adverse reactions”

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstrat.....	iii
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	vi
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas.....	vii
1. Introdução.....	9
1.1. Sistema Reprodutor Feminino	9
1.1.1. Hormonas Segregadas pelos Ovários.....	11
1.2. Contraceptivos Hormonais Orais	12
1.3. Contraceção de Emergência	14
1.4. Reação adversa: Definição	15
1.5. Interações Farmacológicas.....	15
1.6. Farmacovigilância.....	15
2. Objetivos do trabalho	17
3. Metodologia	17
4. Garantia de Confidencialidade	18
5. Resultados e Discussão	18
5.1. Reações Adversas.....	21
5.1.1. Sistema Nervoso Central.....	22
5.1.2. Alterações de Humor	23
5.1.3. Efeitos na Libido.....	23
5.1.4. Efeitos Carcinogénicos	25
5.1.5. Diabetes Mellitus tipo 2	25
5.1.6. Sistema Cardiovascular	25
5.2. Interações Medicamentosas dos Contraceptivos Hormonais orais e da Contraceção de Emergência administrados concomitantemente com outros fármacos e substâncias.....	32
5.2.1. Antibióticos	33
5.2.2. Anticonvulsivantes	34
5.2.3. Psicotrópicos e Benzodiazepinas	34
5.2.4. Álcool (Etanol).....	34
5.2.5. Tabaco (Nicotina)	35
5.2.6. Produtos Fitoterapêuticos	35
5.3. Patologias.....	36
5.4. Farmacovigilância e o Papel do Profissional de Farmácia	36

6. Conclusão	44
7. Perspetivas Futuras.....	45
8. Lista de Referências Bibliográficas	46
9. Orientador e coorientador.....	53

Lista de Siglas e Abreviaturas

AUP – Acetato de ulipristal
AVC – Acidente Vascular Cerebral
CE – Contraceção de Emergência
CHO – Contraceptivos hormonais orais
CO₂ – Dióxido de Carbono
CHOCs – Contraceptivos hormonais orais combinados
CYP – Citocromo
CYP P450 – Citocromo P450
DIU – Dispositivo Intrauterino
E₂ – 17beta-estradiol
EE – Etinilestradiol
EMA – do inglês, *European Medicines Agency*
EP – Embolia Pulmonar
FSH – do inglês, *Follicle Stimulating Hormone*
GnRH – do inglês, *Gonadotropine Releasing Hormone*
HPV – do inglês, *Human Papillomavirus*
HTA – Hipertensão arterial
IMC – Índice de Massa Corporal
ITU – Infecções do Trato Urinário
LH – do inglês, *Luteinizing Hormone*
LNG – Levonorgestrel
Mcg - Micrograma
O₂ – Oxigênio
OMS – Organização Mundial de Saúde
RAM – Reação adversa medicamentosa
RF – Fatores de Libertação
SHBG – do inglês, *Sex Hormone Binding Globuline*
SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância
TEV – Tromboembolismo Venoso
TVP – Trombose Profunda
TNF – do inglês, *Tumor necrosis factor*

Índice de Figuras

Figura 1 - Alterações hormonais ao longo do ciclo ovário e endometrial	10
Figura 2 - Participantes do Sistema de Farmacovigilância	16
Figura 3 - Relação entre a dose de estrogénio utilizada e a probabilidade de AVC	28
Figura 4 - Relação entre a dose de estrogénio utilizada e a probabilidade de TEV	30
Figura 5 - Eficácia do LNG de acordo com o tempo de administração após a relação sexual	31
Figura 6 - Evolução de notificações de reações adversas recebidas no SN, por origem, 1992 - 2021	36
Figura 7 - Evolução de reações adversas recebidas no SNF, por origem: profissionais de saúde, utentes e indústria..	37
Figura 8 - Passos para notificar uma reação adversa.....	38
Figura 9 - Número de casos individuais notificados por cada grupo repórter em relação à hormona progesterona segundo a base de dados “Eudravigilance”	39
Figura 10 - Número de casos individuais notificados por cada grupo repórter em relação à hormona estradiol segundo a base de dados “Eudravigilance”	39
Figura 11 - Estratégias para uma contraceção mais segura.....	41
Figura 12 - Número de casos individuais notificados por cada grupo repórter em relação à hormona ulipristal segundo a base de dados “Eudravigilance”	41
Figura 13 - Número de casos individuais notificados por cada grupo repórter em relação à hormona levonorgestrel segundo a base de dados “Eudravigilance”	42

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Resumo das características dos estudos científicos selecionados e analisados	18
Tabela 2 - Lista das reações adversas notificadas com maior frequência aquando da administração de CHO constituídos por progesterona, segundo a base de dados “Eudravigilance”	21
Tabela 3 -Lista de reações adversas notificadas com maior frequência aquando da administração de CHO constituídos por estradiol, segundo a base de dados “Eudravigilance”	22
Tabela 4 - Lista de reações adversas notificadas com maior frequência aquando da administração de ulipristal segundo a base de dados “Eudravigilance”	30
Tabela 5 - Lista de reações adversas notificadas com maior frequência aquando da administração de levonorgestrel segundo a base de dados “Eudravigilance”	31
Tabela 6 - Interações ocorridas após a administração de CHO e CE com outros fármacos ou substâncias.....	32

1. Introdução

Vários estudos mostram que ao longo do tempo, homens e mulheres tentam controlar a sua fertilidade através de vários métodos contraceptivos. Os primeiros estudos sobre este tema, surgiram no século XIX e atualmente apresentam uma grande relevância. Os contraceptivos têm vindo a evoluir e hoje existe uma diversidade de produtos que se diferenciam entre si pelo mecanismo, eficácia e acessibilidade(1).

O desenvolvimento e a inovação dos contraceptivos têm fornecido uma eficácia e segurança ao Homem, sendo um benefício a todos os níveis. É de referir que a utilização dos contraceptivos pode ser influenciada por fatores económicos, antropológicos, sociais e biológicos(2)(3).

O uso de métodos contraceptivos foi documentado no início dos anos 60 com diferentes níveis de utilização em todo o mundo. O desenvolvimento inovador de métodos contraceptivos seguros e eficazes tem beneficiado criticamente a humanidade de inúmeras maneiras (4).

A pílula anticoncepcional foi criada pelo cientista *Gregory Pincus* no século XX, sendo que inicialmente foi criada para problemas do ciclo menstrual e hoje em dia é utilizada preferencialmente como contraceção (4)(5).

1.1. Sistema Reprodutor Feminino

O sistema reprodutor feminino humano é constituído por órgãos internos (vagina, útero, ovários e trompas de falópio) e órgãos externos (lábios maiores, lábios menores, monte púbico, clitóris e bulbo de vestíbulo)(6)(7).

Os ovários são os órgãos responsáveis pela produção de óvulos, estes que atravessam as trompas de falópio e chegam ao útero. O óvulo segue para o interior da trompa por meio de prolongamentos (fimbrias) e posteriormente é lançado para o útero através de cílios. Nos ovários existem imensos folículos ováricos e cada folículo contém um oócito (futuro óvulo)(6)(7)(8).

O útero é o órgão onde ocorre o desenvolvimento embrionário e fetal. Este prolonga-se pelas trompas de falópio, na extremidade das quais se situam os ovários. A cavidade uterina é revestida por uma mucosa designada endométrio. O endométrio é bastante sensível à ação das hormonas produzidas pelos ovários(7)(8).

A vagina e o colo do útero, fornecem uma via aos espermatozoides de forma a que estes consigam chegar ao útero e fecundar um óvulo(6)(8).

Nas mulheres ocorrem várias alterações fisiológicas, incluindo o ciclo menstrual. Desde o período da puberdade até à menopausa, ocorrem todos os meses várias transformações cíclicas no aparelho genital ao qual se chama ciclo menstrual. Este, é dependente da secreção hormonal e assegurado pelo eixo hipotálamo – hipófise. O hipotálamo está ligado ao lobo posterior da hipófise e é responsável por coordenar e enviar informações à hipófise através dos fatores de libertação (RF). Por sua vez, a hipófise transmite informação aos ovários através de hormonas específicas (gonadotrofinas hipofisárias): *Luteinizing Hormone* (LH) e *Follicle Stimulating Hormone*(FSH)(8)(9).

O controle do FSH e LH está dependente da *Gonadotropine Releasing Hormone* (GnRH). Quando a informação chega aos ovários, segregam hormonas ováricas: estrogénio e progesterona, hormonas estas que atuam a nível do útero e da vagina(10).

Este ciclo tem uma durabilidade de cerca de 28 dias e divide-se em três fases distintas: fase folicular que se inicia no primeiro dia de menstruação e dura aproximadamente nove dias, a fase ovulatória que ocorre desde o décimo dia e dura até ao décimo quarto dia e a fase lútea que tem início no fim da ovulação e dura até ao momento em que se inicia o fluxo menstrual(9)(11).

Na fase folicular, os níveis de progesterona e estrogénio aumentam e conseqüentemente conduzem à libertação da GnRH pelo hipotálamo que posteriormente atua a nível da hipófise. A maturação dos folículos ocorre quando a hipófise liberta FSH e LH que são as hormonas responsáveis por este processo nos ovários. Após a maturação dos folículos, verifica-se um aumento constante de estrogénio que vão atuar por feedback negativo na hipófise e diminuir as concentrações de FSH e LH. Quando os estrogénios atingem concentrações muito elevadas, vão atuar por feedback positivo alterando as condições do endométrio que por sua vez começa a ficar mais espesso. Pouco antes de ocorrer a ovulação, a secreção de FSH é reduzida ao contrário da secreção de LH(12).

A ovulação é dependente do pico máximo da concentração de LH (controlada pelos estrogénios). Assim para que ocorra a ovulação, estas concentrações têm de ser atingidas, caso contrário não ocorre rotura do folículo. Após serem atingidas, a ovulação ocorre sensivelmente 36 horas depois. Posteriormente à ovulação, os níveis de estrogénio começam a diminuir e conseqüentemente ocorre o mesmo com os níveis de LH. Assim que os níveis de LH sejam reduzidos, verifica-se um aumento dos níveis da hormona progesterona (Figura 1), havendo atrofia do endométrio. Esta hormona, tem ação inibitória sobre o eixo hipotálamo-hipofisário e favorece o rompimento e libertação do óvulo(12)(13)(14)(15).

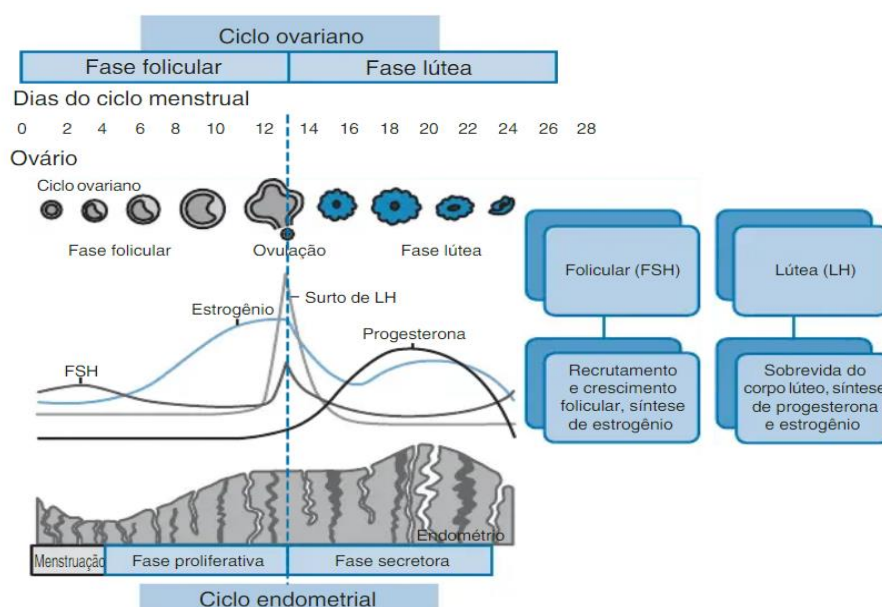


Figura 1 - Alterações hormonais ao longo do ciclo ovárico e endometrial

Fonte (retirado de): [(12)]

Na fase lútea, uma vez que as quantidades de LH são baixas, o folículo transforma-se em corpo lúteo. Nesta fase, os estrogénios são produzidos em quantidades reduzidas ao invés da progesterona. Apesar da LH se encontrar em concentrações baixas, ainda assim, as pequenas quantidades são suficientes para controlar o corpo lúteo. O corpo lúteo tem como função manter o endométrio propício para uma possível gravidez e para isso secreta progesterona. Quando não ocorre fecundação, ocorre degeneração do corpo lúteo, há redução dos níveis de progesterona e consequentemente ocorre o ciclo menstrual(12)(14).

Quando ocorre uma gravidez, as alterações do corpo lúteo não são iguais. A hormona gonadotrofina coriónica (HCG) faz o papel da LH e mantém a atividade do corpo lúteo. Assim, os níveis de estrogénio e progesterona não diminuem e o ciclo menstrual não é desencadeado (12).

A menstruação consiste numa hemorragia cíclica e marca o ciclo menstrual que ocorre vulgarmente de 28 em 28 dias. Quando ocorre o ciclo menstrual, pode-se concluir que não existiu fecundação(12).

1.1.1. Hormonas Segregadas pelos Ovários

Estrogénio - Efeitos no organismo

Os ovários têm como função a segregação de hormonas sexuais: estrogénio e progesterona. Os estrogénios (estradiol: E2 ou 17- β -estradiol, estriol e estrona) são hormonas esteroides essenciais em inúmeros processos fisiológicos imprescindíveis para a sobrevivência. No sistema reprodutor feminino, são essenciais no desenvolvimento e maturação feminina. Estes, estão constantemente a ser segregados pelos ovários, desde a puberdade até à menopausa, pela placenta durante a gravidez, e pelas glândulas adrenais em quantidades mais pequenas(16).

Os estrogénios apresentam diversas funções no sistema reprodutor feminino como: ajuda no desenvolvimento das características físicas e dos órgãos sexuais femininos, promovem a proliferação e crescimento das células do endométrio, auxilia no desenvolvimento mamário(12)(17).

As fases que ocorrem no ciclo menstrual são quase todas controladas pelo estrogénio. No útero, o estrogénio induz o crescimento e o desenvolvimento do endométrio, auxilia a entrada do óvulo para dentro das trompas de falópio e torna o muco cervical mais propício para os espermatozoides. Durante a gravidez, o estrogénio ajuda no alargamento e elasticidade da vagina(18)(19).

Quando os níveis de estrogénio são elevados, há também um aumento nos níveis de coagulação sanguínea. Isto acontece porque existem alterações nos fatores reguladores de coagulação como a diminuição da antitrombina III e da proteína S (proteína anticoagulante), aumento dos níveis circulantes dos fatores II, VII, IX, X e do fibrinogénio. Com estas alterações, ocorre com maior frequência os casos de tromboembolismo venoso(17)(20).

Progesterona – Efeitos no organismo

A progesterona é uma hormona produzida pelos ovários que tem origem no corpo lúteo,

e responsabiliza-se pela regulação do ciclo menstrual e pela preparação do útero para uma possível gravidez. É produzida a partir do colesterol, e considera-se uma precursora de androgénios, estrogénios e adrenocorticoides. Esta hormona, aumenta a secreção de células que revestem o útero aumentando consequentemente o espessamento do endométrio, aumenta também a produção de glândulas produtoras de glicogénio. A nível mamário, a progesterona tem capacidade para potenciar a atividade secretora das glândulas mamárias(21)(22).

Contudo, esta hormona apresenta um efeito negativo a nível urinário. Devido ao efeito relaxante muscular provocado pela progesterona, a bexiga sofre um deslocamento e uma constante compressão o que faz com que haja retenção de urina e consequentemente aumento do risco de infeções do trato urinário (ITU) (10).

Hormonas Sintéticas

As progestinas ou progestagénios, são análogos sintéticos da progesterona, e apresentam uma ação idêntica à hormona natural(23).

O principal mecanismo de ação dos progestagénios baseia-se na diminuição da secreção da GnRH e consequentemente inibem a secreção de LH e FSH. Este mecanismo de ação tem influência direta no desenvolvimento e maturação folicular(24).

Dos diversos progestagénios sintéticos que existem, os que apresentam maior semelhança com a progesterona são: medroxiprogesterona, megestrol e dimetisterona(23).

O noretinodrel, linestrenol, noretindrona, etinodiol e norgestrel, são também hormonas sintéticas da progesterona, e estas, atuam inibindo as hormonas gonadotrópicas (FSH e LH), e segregam estrogénio(23).

Em relação ao local de ligação, nem todos são iguais para estas hormonas sintéticas referidas acima. As hormonas sintéticas podem-se ligar não só ao recetor da progesterona, mas também à testosterona livre, causando várias alterações como crescimento de pêlos, aparecimento de borbulhas, queda de cabelo entre outros. Estas alterações resultam dos progestagénios que tem um efeito antagonista sob a globulina ligador de hormonas sexuais (SHBG) (25)(26)(27).

É de salientar que existem diferentes progestagénios, e cada uma tem indicações terapêuticas específicas. Nem todas as fórmulas podem ser administradas em qualquer pessoa, pois existem várias que estão contraindicadas em pessoas com problemas cardíacos e em grávidas, principalmente pelos efeitos que podem causar no embrião(4)(28).

1.2. Contraceptivos Hormonais Orais

O organismo dos seres humanos dispõe de um estrogénio endógeno: 17 β - estradiol (E2). O Etinilestradiol (EE), é um derivado deste estrogénio endógeno e está presente na maioria dos CHOCs(29).

O bloqueio da libertação de gonadotrofina pela hipófise, a alteração das secreções uterinas, e a diminuição da produção de glicogénio nas glândulas endometriais impedem a ovulação sendo esta uma das principais funções dos contraceptivos orais. Contudo, apesar de

serem usados maioritariamente para este fim, são também uma opção para o tratamento de dismenorria, endometriose, hirsutismo e acne, sendo que se deve avaliar e monitorizar o tempo de utilização e as doses aquando da administração destes fármacos de forma a prevenir efeitos indesejados(30)(31).

Os estrogénios e/ou as progesteronas fazem parte da constituição dos contraceptivos hormonais orais (CHO), estes que atualmente são os mais utilizados pela população uma vez que existe facilidade em adquirir e os custos são bastante acessíveis. Por essa razão serão os mais abordados ao longo deste trabalho. Contudo, é de referir que existem outros métodos contraceptivos além dos CHO. Os contraceptivos podem-se classificar em modernos (preservativos masculinos e femininos, diafragma, contraceptivos hormonais orais, injetáveis, transdérmicos, anel vaginal, dispositivos intrauterinos) e tradicionais (método de ritmo- abstinência periódica, interrupção do coito, métodos de consciência de fertilidade)(32).

Os CHO são hormonas sintéticas que contêm estrogénio e/ou progesterona semelhante aos produzidos nos ovários das mulheres que permitem o bloqueio da ovulação inibindo a libertação de LH e FSH(33). Além de impedirem a ovulação, aumentam a espessura do muco cervical dificultando a passagem dos espermatozoides(9).

No que diz respeito ao mecanismo de ação dos CHO, após a sua administração são absorvidos e posteriormente chegam à corrente sanguínea onde vão diminuir a libertação de LH e FSH e conseqüentemente inibir a ovulação. Além de inibirem a ovulação, tornam o muco cervical mais viscoso, dificultando a penetração dos espermatozoides e alteram a mucosa do endométrio ficando este em condições desapropriadas para que ocorra uma gravidez(34).

Através da hipófise e do hipotálamo, os estrogénios e progestagénios (progesterona) vão provocar a diminuição dos níveis de LH e FSH e assim impedir a maturação do óvulo e inibindo a ovulação. Estas hormonas, quando passam as membranas das células, ligam-se aos seus recetores, posteriormente sofrem alterações na sua estrutura onde ativam mecanismos de ação no interior da célula responsáveis por produzir efeitos incitados pelos progestagénios e estrogénios(13)(14)(34).

Os CHO são considerados um método eficaz e seguro para prevenção de uma gravidez indesejada. Mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo usam contraceptivos hormonais devido à sua alta eficácia na redução do risco de gravidez indesejada e seu efeito benéfico em diversos sintomas relacionados com o ciclo da mulher(35). Em Portugal, cerca de 85% das mulheres utilizam preferencialmente os CHO(36).

Os CHO são divididos em primeira, segunda, terceira e quarta geração. A cada geração, a dosagem hormonal é diminuída. Segundo a organização mundial de saúde (OMS), os medicamentos devem ser compostos por fórmulas com dosagem cada vez menor(35).

Os CHO dividem-se em dois principais grupos: Contraceptivos hormonais orais combinados (CHOCs) que contêm progesterona e estrogénio e Minipílulas constituídas apenas progesterona(3).

Os CHOCs são muito eficazes porque impedem todo o processo da ovulação, o que leva à diminuição de progesterona e estrogénio, numa percentagem de 90% a 95% dos ciclos menstruais(26).

Em relação à sua divisão, os CHOCs dividem-se em monofásicos, bifásicos e trifásicos(3). Nos monofásicos, os 21 ou 22 comprimidos da cartela possuem a mesma composição e dosagem hormonal, e são administrados durante 21 dias seguidos com uma interrupção de 7 dias antes da nova toma. Os bifásicos, são constituídas por dois grupos de comprimidos com a mesma composição, mas dosagens hormonais diferentes. Os primeiros 10 comprimidos apresentam uma dose mais baixa de hormonas em relação aos outros 11 comprimidos. Assim sendo, nos bifásicas existem duas variedades de comprimidos, que apenas se diferenciam pela quantidade de hormona existente. O mesmo acontece com os trifásicos, sendo que os comprimidos apresentam três doses diferentes de estrogénio e progestagénios (7+7+7)(37).

As minipílulas, são constituídas apenas por progesterona, e neste momento são muito bem toleradas. O desogestrel, levonorgestrel, 19-nortestosterona e norgestrel, são das substâncias mais utilizadas nestes contraceptivos orais(38).

Uma das principais vantagens das minipílulas é o facto de poderem ser administrados em mulheres que estejam a amamentar. Além disso, é de referir que este tipo de contraceptivo é bastante utilizado em casos de necessidade de tratamento de amenorreia secundária, sangramentos anormais do útero, endometrioses, infertilidades, ou até mesmo como ajudante no tratamento de cancro endometrial ou mamário que seja sensível à progesterona(38)(39).

1.3. Contraceção de Emergência

Em relação à contraceção de emergência (CE), esta é um método utilizado para prevenir uma gravidez quando há uma relação sexual desprotegida, falha da contraceção, esquecimento da administração do CHO durante alguns dias seguidos, ou gravidez indesejada. É muito importante referir que a CE, nomeadamente a pílula do dia seguinte não deve ser utilizada como pílula anticoncepcional uma vez que apresenta uma elevada quantidade hormonal(40)(41).

Em Portugal existem três tipos diferentes de contraceção de emergência: dispositivo intrauterino (DIU), e dois hormonais: contraceptivo oral constituído por acetato de ulipristal (AUP) que é um modulador seletivo dos recetores de progesterona, e o contraceptivo oral com levonorgestrel (LNG)(14)(40).

O LNG se tomado antes de perfazer as 72 horas após a relação sexual, pode reduzir o risco de gravidez não planeada até 95%. Já o AUP, pode ser tomado até 120h após a relação sexual. Se tomado nas primeiras 24 horas, apresenta uma eficácia de 99%(42).

O mecanismo de ação da CE depende da fase do ciclo em que a mulher se encontra quando administra o mesmo. Contudo, estes contraceptivos atuam bloqueando por um tempo provisório a ovulação. O DIU previne a gravidez através de alterações no espermatozoide e nos óvulos impedindo a fecundação(14)(40).

Quando se administra LNG, este atua inibindo a secreção de LH e FSH atrasando a ovulação e aumenta a dificuldade de deslocação do óvulo ou espermatozoide no muco cervical. Quando se administra AUP, este inibe ou atrasa a ovulação, através da inibição da rutura folicular. O ulipristal liga-se aos recetores da progesterona e impede que esta exerça o seu efeito fisiológico(43).

O LNG, atua na fase pré-ovulatória precoce bloqueando a ovulação durante 3 dias. Já o AUP, atua quer na fase pré-ovulatória precoce quer na tardia, bloqueando aproximadamente 5

dias a ovulação(40).

Por esta razão, a utilização da CE tem vindo a aumentar ao longo do tempo, podendo este aumento ser justificado pela fácil acessibilidade nas farmácias sem prescrição médica(44).

Contudo, semelhante a todos os medicamentos, os CE também apresentam diversos efeitos adversos pelo que é bastante importante que a paciente tenha o conhecimento sobre os mesmos(38).

1.4. Reação adversa: Definição

Uma reação adversa ao medicamento (RAM) consiste numa reação a um medicamento que é prejudicial, não esperada ou desejada que advém da utilização de fármacos nas doses normalmente utilizadas para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de diferentes patologias(45)(46).

1.5. Interações Farmacológicas

As interações medicamentosas podem ser farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. As farmacocinéticas podem provocar alterações numa das quatro etapas dos fármacos (absorção, distribuição, metabolização (indução ou inibição enzimática), eliminação).As farmacodinâmicas alteram o efeito do fármaco, podendo ocorrer sinergismo (aumento do potencial do efeito do fármaco) ou antagonismo (diminuição do potencial do fármaco) (13)(47).

Existem diversas interações que podem ocorrer: interações medicamentosas (medicamento – medicamento), interações alimentares (medicamento – alimento), interações com produtos fitoterapêuticos (medicamento – planta)(48).

1.6. Farmacovigilância

Segunda a OMS, a farmacovigilância é definida como “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”(49).

A farmacovigilância surge da necessidade de promover e divulgar a informação relativa às reações adversas e baseia-se no estudo dos efeitos dos fármacos(50).

Os Sistemas de Farmacovigilância são capazes de monitorizar a segurança dos fármacos através de vários métodos, sendo as notificações espontâneas o mais utilizada pelos profissionais de saúde(50)(51).

A vigilância e monitorização dos fármacos ocorre sobretudo na notificação espontânea das reações adversas efetuadas à Autoridade Nacional, através do preenchimento de um formulário(50).

Neste formulário são solicitados dados referentes à reação adversa sentida, o medicamento suspeito e medicação concomitante. Todas as reações são avaliadas e são lhe

atribuídas um grau de probabilidade. O grau de probabilidade é recomendado pela OMS e pela União Europeia e servem para auxiliar na avaliação das reações notificadas(50)(51).

Assim, sempre que ocorra qualquer RAM ou qualquer interação em relação aos CHO ou CE, estes devem ser notificados através do sistema Nacional de Farmacovigilância (INFARMED, I.P.) de forma a existir um maior conhecimento sobre os mesmos e uma maior segurança. O procedimento de controlo dos casos de efeitos adversos notificados ao SNF implica o acompanhamento dos mesmos, adquirindo informação pormenorizada sobre a evolução de cada caso(46).

Este processo é complexo, e requer sempre um nexo de causalidade entre a RAM e do medicamento, neste caso, sempre que seja notificado uma reação adversa ou interação relacionada com os CHO, há necessidade de verificar a sua causalidade. Após a notificação, as informações são enviadas para a base de dados de notificação europeia (EudraVigilance), gerida pela *European Medicines Agency* (EMA)(46).

Para uma recolha de toda a informação necessária realizada pelo SNF, existem vários elementos que devem participar com integridade e sentido de responsabilidade coletiva (Figura 2): utentes, profissionais de saúde, investigadores, universidades, Indústria Farmacêutica, governos, organizações internacionais e comunicação social(52).

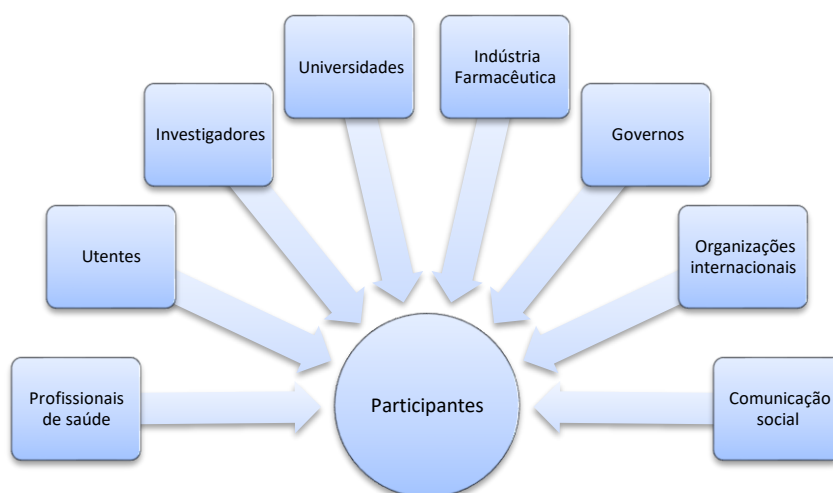


Figura 2 - Participantes do Sistema de Farmacovigilância

Fonte (adaptado): [(52)]

Principalmente os profissionais de saúde e a indústria farmacêutica têm a obrigação de notificar qualquer RAM ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (INFARMED, I.P.). Além disso, possuem um papel imprescindível na deteção, notificação, identificação da gravidade e verificar a causalidade das reações adversas(52).

Aquando da notificação, devem ser fornecidas várias informações sobre a pessoa que apresentou RAM incluindo o sexo, nome e idade; informação e descrição relativa ao efeito

adverso; a dose e o nome do contraceptivo hormonal oral utilizado (substância ativa); se possível, o número do lote do contraceptivo; se tomou juntamente com o contraceptivo hormonal oral outros fármacos mesmo que sejam não sujeitos a receita médica ou à base de plantas ou se são portadoras de alguma patologia(46).

A farmacovigilância é fundamental para a detecção precoce dos efeitos adversos e interações farmacológicas, permitindo assim uma monitorização de todos os efeitos que possam ocorrer com os fármacos. Os profissionais de saúde, principalmente médicos, e profissionais de farmácia têm um papel muito importante na prescrição, dispensa, posologia, informação dos perigos dos fármacos e encaminhamento para consultas de planeamento familiar de forma a promover o uso racional dos mesmos. Assim, o profissional de farmácia deve ter total conhecimento quer dos benefícios quer dos efeitos secundários e interações dos contraceptivos existentes para um uso correto dos mesmos(53)(54)(55).

2. Objetivos do trabalho

Os objetivos desta revisão são identificar as principais reações adversas e interações que ocorrem com a utilização dos contraceptivos hormonais orais, incluindo a contraceção de emergência, e mostrar a importância da farmacovigilância nesta classe de medicamentos.

3. Metodologia

Este estudo consiste numa revisão bibliográfica (estudo observacional retrospectivo).

Os artigos científicos que deram suporte a toda esta pesquisa foram recolhidos com recurso às bases de dados *PubMed*, *Scielo* e Google académico. Inicialmente realizou-se uma recolha de dados com base nas seguintes palavras-chave: “contracetivos orais”, “interações”, “farmacovigilância”, “reações adversas”. Desta pesquisa foram selecionados e analisados vários artigos através de uma seleção de acordo com os critérios de inclusão.

Incluíram-se neste estudo 47 artigos com menos de 6 anos (publicados a partir do ano 2016 inclusive), em português, inglês ou espanhol e artigos que apresentassem as palavras-chave descritas. De forma a enquadrar o tema de melhorar maneira foram selecionados e utilizados 2 artigos com evidências científicas neta áreas com mais de 6 anos, dada a sua relevância.

Deste estudo foram excluídos todos os artigos com data de publicação superior a 6 anos, e artigos que após a leitura do resumo não apresentaram relevância para o estudo.

Neste estudo, os dados referentes às reações adversas dos contraceptivos orais, foram obtidos através de uma pesquisa na Base de Dados Europeia de Notificações de Reações Adversas Medicamentosas Suspeitas (“*Eudravigilance*”), onde foram selecionadas as reações descritas com maior frequência desde o ano 2016 até 2022.

4. Garantia de Confidencialidade

Uma vez que o estudo a realizar é uma revisão sistemática da literatura, ao abrigo da Lei de Helsínquia todos os artigos selecionados são devidamente citados e identificados, respeitando eticamente os direitos de autor.

5. Resultados e Discussão

Na tabela que se segue, encontra-se descrito o resumo das características dos estudos científicos selecionados e analisados:

Tabela 1 - Resumo das características dos estudos científicos selecionados e analisados

Artigo (Autor/Ano/ referência bibliográfica correspondente)	Tipo de Estudo	Resultados observados com a administração de CHO e CE
C.Nogueira /2018/ (57)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	37,5% → Náuseas, vômitos, dismenorria. 25% → Aumento de peso
B. Eliza Rocha dos Santos, et al. / 2021 / (58)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	45% → Aumento de peso, 43% → Alterações de humor, 30% → Dores de cabeça.
H. Ibrahim, et al. /2019/ (59)	Estudo observacional, retrospectivo	Aumento de peso
F. Pérez-López, et al. /2020/ (60)	Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais	Diagnósticos depressivos e alterações de humor. → falta de concordância entre os estudos
À. Céspedes Rubio, et al. /2018/ (61)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Alterações de humor
k. Wend, et al. / 2012/ (62)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Distúrbios neurodegenerativos → Alterações de humor
E. Yosin, et al. /2016/ (63)	Estudo analítico observacional com desenho de coorte retrospectivo	57,7% das pacientes sentiram alterações na vida sexual.
F. de Castro Coelho, et al. / 2019/ (64)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Alterações na vida sexual
L. Hasegawa, et al. / 2022/ (65)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Alterações na vida sexual
G. Zmieski / 2021/ (66)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Aumento de peso, Aumento de risco cardiovascular e TEV
A. Melado, et al. / 2021/ (67)	Estudo de coorte transversal, observacional e retrospectivo	Fatores de risco + CHO → maior probabilidade de desenvolver cancro do colo do útero
S. Rozario, et al. / 2019/ (68)	Estudo de coorte observacional e retrospectivo	Fatores de risco (principalmente tabaco) + CHO → maior probabilidade de desenvolver cancro do colo do útero
G. Grandi, et al. / 2018/ (69)	Estudo de coorte, retrospectivo	mutação BRCA1 e 2 + CHO → maior probabilidade de desenvolver cancro da mama
L. Ferreira, et al. / 2019/ (70)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Aumento da resistência à insulina → Diabetes Mellitus
T. Santos, et al. / 2021/ (71)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Altas doses de estrogénio → desenvolvimento de doenças cardiovasculares

E.Mulheres / 2020/ (72)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Alterações cardiovasculares → HTA, AVC, TEV
C.Ribeiro, <i>et al.</i> / 2018/ (73)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Os estrogénios ativam o sistema renina-angiotensina → HTA
A.Lima, <i>et al.</i> / 2017/ (74)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Risco elevado para desenvolver AVC
J.Correia, <i>et al.</i> /2018/ (76)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Risco elevado para desenvolver AVC
M. Bertolami /2018/ (77)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Quando se administra minipílulas não se verifica risco para a ocorrência de AVC
P. Dulicek, <i>et al.</i> / 2018/ (78)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Fatores de risco + CHO → maior probabilidade de desencadear AVC
F. Klok, <i>et al.</i> / 2019/ (79)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Os estrogénios potenciam o desenvolvimento de TEV. O mesmo não se verifica com a progesterona
A. Gialeraki, <i>et al.</i> / 2018/ (81)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Mutação do fator V de Leiden + CHO → Elevado risco para desenvolver TEV
R. Sitruk-Ware / 2016/ (82)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Existe maior risco de desenvolver TEV quando se administra CHOC em comparação com as minipílulas
A. James / 2017/ (83)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	CHOC → aumentam o risco de desenvolver coágulos sanguíneos e consequentemente TEV
S. Pfeifer, <i>et al.</i> /2017/ (84)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Risco elevado de desenvolver TEV
J. Matsuoka, <i>et al.</i> / 2019/ (85)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	AUP → contraindicado na gravidez
J. Olsen, <i>et al.</i> / 2018/ (86)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	60% das mulheres já utilizaram pelo menos uma vez a CE sendo a principal razão as relações sexuais desprotegidas
T. Ribeiro Abreu, <i>et al.</i> / 2021/ (87)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Os principais efeitos adversos sentidos após a administração da CE foram: hemorragias desregulares, sensibilidade nos seios, náuseas e cefaleias e diarreia
D. Monterio, <i>et al.</i> / 2020/ (88)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Observou-se que os vômitos provocados pela CE podem comprometer a sua absorção
T. Ferreira, <i>et al.</i> / 2019/ (89)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Verificaram-se interações entre CHO e antibiótico, anticonvulsivantes, hipericão, tabaco e álcool.
E.Cruz, <i>et al.</i> / 2017/ (90)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Os antibióticos de largo espectro são a classe de fármacos que mais interagem com os CHO

G. BRANDT, <i>et al.</i> / 2017/ (91)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Neste estudo verificou-se que existe interação entre os CHO com antibióticos e hipericão. É de ressaltar que a maior parte das pacientes desconhecem estas possíveis interações
A.Leal, <i>et al.</i> / 2019/ (92)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	A CE quando é utilizada com regularidade e sem conhecimento prévio pode trazer consequências desfavoráveis ao organismo. Assim considera-se imprescindível o acompanhamento farmacêutico para uma farmacoterapia eficaz
E. Berry-Bibee, <i>et al.</i> / 2016/ (93)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Apesar de se verificar interações entre psicotrópicos e CHO, os estudos não são concordantes
C. Andrezza Daiprai, <i>et al.</i> / 2021/ (94)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Verifica-se interação dos CHO com camomila, sene e soja.
A.Luan, <i>et al.</i> / 2019/ (95)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	O hipericão ação indutora no citocromo P450, e quando administrado concomitantemente com CHO reduz a sua eficácia
F. De Lima, <i>et al.</i> / 2021/ (97)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Neste estudo verificam-se interações dos CHO com antibióticos, e com a planta cimicifuga → redução da eficácia dos CHO
A. Da Silva, <i>et al.</i> / 2017/ (98)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Relataram-se dificuldades de absorção dos CHO em utentes portadores da doença de crohn → diminuição da eficácia dos CHO
F. Prof. Dr. Élcio R, <i>et al.</i> / 2016/ (99)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Alterações da eficácia dos CHO em portadores da doença de crohn
M.Herdeiro, <i>et al.</i> /2012/ (101)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	O SNF evolui drasticamente, tendo hoje um acesso fácil para notificar reações adversas.
T. Frieden, <i>et al.</i> / 2016/ (102)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Os CHOC são contraindicados em paciente fumadoras com mais de 35 anos, em portadores de problemas cardiovasculares, patologias hormonais e em casos de cancro da mama
S. Oliveira, <i>et al.</i> / 2018/ (104)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	O acompanhamento farmacêutico na dispensa de CHO é muito importante para uma terapia eficaz
E. Brandão / 2017/ (105)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	É muito importante alertar o utente dos possíveis efeitos adversos e interações dos CHO

J. Hugon-Rodin, <i>et al.</i> / 2017/ (106)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Os profissionais de farmácia devem estar sempre dispostos a fornecer informações adicionais, contribuindo e promovendo uma dispensa mais segura dos CHO
D. Núñez, <i>et al.</i> / 2016/ (107)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Os CHO apresentam efeitos a nível cardiovascular. Por este motivo é muito importante analisar os fatores de risco de cada paciente antes da prescrição dos CHO
L.Mouro, <i>et al.</i> /2021/ (108)	Estudo observacional, retrospectivo e descritivo	Verifica-se que as pacientes que administram a CE nem sempre sabem os efeitos adversos e interações que podem ocorrer. Assim, os profissionais de farmácia devem orientar as pacientes para um uso correto

5.1. Reações Adversas

As RAM dos CHO têm diminuído desde a introdução de formulações com doses menores. Contudo, aproximadamente 40% das mulheres que utilizam contraceptivos hormonais apresentam efeitos adversos sendo os mais frequentes as cefaleias, tonturas, náuseas, vômitos, alteração do fluxo menstrual, *spotting*, amenorreia, alteração do peso, depressão, e alterações cardiovasculares como hipertensão, enfartes e tromboembolismo venoso que tem sido um dos problemas mais relatados uma vez que os CO podem aumentar o processo de coagulação sanguínea(56)

As tabelas que se seguem, descrevem as principais e mais recorrentes RAM observadas no período entre o ano de 2016 e o ano de 2022, segundo a base de dados “Eudravigilance”.

Tabela 2 - Lista das reações adversas notificadas com maior frequência aquando da administração de CHO constituídos por progesterona, segundo a base de dados “Eudravigilance”

2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Alterações na tensão arterial	Aumento da glicose	Tonturas	Náuseas	Hipertensão arterial	Colesterol	Apneia
AVC	Hemorragias vaginais	Dor de cabeça	Dor mamaria	Fadiga	Hipertensão	Dificuldades respiratórias
Hemorragia vaginal	Tonturas	Dor mamaria	Hemorragia vaginal	Dor de cabeça, Enxaque	Fadiga	Hipertensão
Alopécia	Alteração de humor	Hiperventilação	Hipertensão	Dor mamaria	Dor de cabeça	AVC
Insónias	Dores de cabeça,Enxaqueca	Espasmos musculares	Arritmia	Hiperventilação	Infeção trato respiratório	Ansiedade
Suores noturnos	Hipertensão	Fadiga	Tonturas	Tonturas	Deficiência na memória	Dor abdominal
Embolia pulmonar	Disfunção ventricular	Dor abdominal	Ansiedade	Dor abdominal	Aumento de peso	Diabetes mellitus tipo 2
Tonturas	Trombose venosa	Alterações de humor	Alterações de humor	Náuseas	Hemorragia vaginal	Falta de apetite
Náuseas	Suores noturnos	Hemorragia vaginal	AVC	Hemorragia vaginal	Dor abdominal	
Dor de bexiga	Dor abdominal	Náuseas	Urticaria	Dor de bexiga	Tonturas	
Dispneia	Vômitos	Vômitos	Dor de cabeça		Alteração de humor	
Vômitos	Hiperplasia endometrial				Náuseas	
Dor abdominal	Alterações hepáticas					
Urticaria	Náuseas					
	Ansiedade					
	Fadiga					
	Embolia pulmonar					
	Dor mamaria					

Fonte (adaptado): [(57)]

Na tabela 2 é possível verificar os principais efeitos adversos aquando da utilização da hormona progesterona, sendo visível que apresenta bastante influência no sistema cardiovascular.

Além do sistema cardiovascular, observa-se também um grande fluxo de notificações no que concerne às náuseas, tonturas, vômitos, alteração de humor, dor mamária, dores de cabeça e abdominal, bastantes queixas de hemorragia vaginal.

Notou-se ainda, estados depressivos fortes, e associação entre contraceptivos hormonais orais e a ocorrência de diabetes mellitus tipo 2, sendo que em relação a esta última condição, verificou-se vários casos de aumento de glicose no sangue.

Tabela 3 -Lista de reações adversas notificadas com maior frequência aquando da administração de CHO constituídos por estradiol, segundo a base de dados “Eudravigilance”

2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Vômitos	Aumento da glicose	Dor abdominal	Aumento de apetite	Aumento de peso	Colesterol	Asma
Tonturas	Alterações cardiovasculares	Hemorragia vaginal	Embolia pulmonar	Dor abdominal	Aumento de peso	Trombose venosa
Hipertensão	Hiperventilação	Trombose venosa	Tromboses	Dor de cabeça	Diabetes mellitus	Disfunção diastólica
Dor de cabeça	Trombose pulmonar	Espasmos musculares	Fadiga	AVC	Disfunção diastólica	Dispneia
Dor abdominal	Fadiga	Erupções cutanêas	Náuseas	Náuseas	Dispneia	Embolia pulmonar
Diabetes mellitus	Infeção do trato urinário	Dor de cabeça	Dor abdominal	Ansiedade	Embolia venosa	Efisema
Pensamentos suicidas	Erupções cutanêas	Cancro da mama	Alterações gastrointestinais	Alopécia	AVC	Dor de cabeça
Hemorragia vaginal	Diminuição da libido	AVC	Alopécia	Alteração de humor	Embolia pulmonar	Infeção trato respiratório
Aumento de peso	Enfarte do miocárdio	Dor mamária	Aumento de peso	Diarreia	Hipertensão	Tonturas
AVC	AVC	Hipertensão	Insuficiência hepática	Hemorragia vaginal	Hemorragia vaginal	Diminuição da libido
Dor mamária	Taquicardia	Ansiedade	Alterações cerebrais	Taquicardia	Dor mamária	Alterações respiratórias
Embolia pulmonar	Hipertensão	Ideias suicidas	Depressão	Ansiedade	Tonturas	Aumento de peso
Colesterol	cancro da mama	Deficiência da memória	Infeção trato urinário	Cancro da mama	Náuseas e vômitos	Alopécia
		Insónias	Quistos ováricos	Diminuição da libido	Alterações na memória	Ideias suicidas
		Taquicardia	Insónias	Pólipos uterinos	Cancro da mama	Fadiga
					Coagulação do sangue	Enxaqueca
					Dor abdominal	Dor mamária
					Pólipos uterinos	Dor abdominal
						Hemorragia cerebral

Fonte (adaptado): [(57)]

Na tabela 3 verifica-se as principais RAM aquando da utilização da hormona estradiol (estrogénio).

À semelhança dos dados obtidos na tabela 2, esta hormona apresenta bastantes RAM no que diz respeito ao sistema cardiovascular. Foram notificadas reações como: hipertensão, AVC, enfarte do miocárdio, taquicardia, trombose venosa (TEV), disfunção diastólica, coagulação do sangue que posteriormente evolui para tromboses (TEV).

Ressalta-se também RAM como náuseas, vômitos, tonturas, aumento de peso, dor abdominal e mamária, diminuição da libido, ideias suicidas que podem surgir das depressões, cancro da mama e ainda o aumento da glicose no sangue (diabetes mellitus)

5.1.1. Sistema Nervoso Central

No sistema nervoso central os estrogénios têm a capacidade para aumentar a excitabilidade e os progestagénios para a diminuir(58).

Dados recolhidos do estudo *B.Eliza Santos et al*, mostram que existe associação do aumento de peso com a administração de CHO. Verificou-se um aumento de peso em 45% das pacientes administradas com CHO(58).

As oscilações do peso corporal, são explicativas uma vez que a progesterona presente na constituição dos contraceptivos ajuda na conversão de hidratos de carbono e açúcares em gordura(59).

Um estudo recente de *H.Ibrahim et al*, verificou as alterações de peso numa população de 380 mulheres utilizadoras de CHO por um período de 1 ano. Os resultados obtidos comprovam que existem alterações significativas de peso corporal nas mulheres que administram CHO comparativamente com aquelas que não utilizam qualquer CHO. O aumento de peso aquando da administração de CHO oscilou cerca de 3 quilogramas(59).

5.1.2. Alterações de Humor

Estudos de ressonância magnética mostram que o nível de stresse e estados depressivos dependem muito do momento do ciclo menstrual em que a mulher se encontra. Assim, a utilização de CHOCs de baixas doses e minipílulas têm sido recomendados para pacientes mais sensíveis a nível emocional ou psiquiátrico(60).

Na idade reprodutiva, os estrogénios atuam reparando várias anomalias ocorrentes nas células nervosas. Têm ainda capacidade para ativar ou inibir várias enzimas responsáveis pela síntese neuronal(61).

Quando as concentrações de estrogénio diminuem, as áreas de cognição podem sofrer transformações como alteração do humor, memória, dificuldades em adormecer, afetando de forma direta ou indireta a qualidade de vida nas mulheres. Posteriormente, estas alterações podem levar ao desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos, uma vez que há perdas funcionais pela diminuição de estrogénio nas áreas cerebrais(61)(62).

Um estudo de *F.Pérez-López et al*, apresentou que a utilização de vários CHO em adolescentes e em mulheres sensivelmente com menos de 35 anos de idade, são mais propensas a ter diagnósticos depressivos e posteriormente utilizarem antidepressivos, partindo do princípio que os efeitos antidepressivos são reações adversas da terapia contraceptiva(60).

A presença de pensamentos suicidas foi significativamente maior em pacientes que utilizam CHO relativamente a pacientes que não utilizam(60).

Notou-se a existência de algumas limitações na utilização de CHO que por vezes não se têm em consideração: depressão no ano subsequente ao início da toma dos contraceptivos (com posterior utilização de antidepressivos) e o risco de suicídio. Contudo não há dados nem nexo de causalidade entre casos de suicídios e a toma de CHO(60).

5.1.3. Efeitos na Libido

As hormonas presentes nos CHO (estrogénio e/ou progesterona) podem levar à disfunção

sexual. No estudo de *E.Yosin et al.*, confirma-se que este efeito ocorre sobretudo quando se utiliza CHOCs(63).

Em mulheres com idades compreendidas entre 30 e 35 anos que administrem CHO verificou-se uma maior predisposição para sofrerem alterações a nível sexual(63).

A diminuição da qualidade de vida sexual foi confirmada em 57,7% das mulheres que administraram CHO. Associou-se uma possível explicação neste estudo para estas alterações: efeitos das progestinas, uma vez que com a sua utilização poderá haver secura vaginal e então causar dor ou desconforto diminuindo assim o desejo sexual(63).

As alterações que se verificaram nos estudos de *F. de Castro Coelho et al* e *L.Hasegawa et al* foram: redução do desejo sexual, dificuldades de excitação, desconforto ou dor durante o ato sexual(64)(65).

Num grupo de mulheres portuguesas com idades compreendidas entre 18 e 79 anos, confirmou-se que cerca de 37,9% apresentam RAM relacionados com a vida sexual aquando da administração de CHO(64).

Apesar de ainda haver a necessidade de mais estudos, os estrogénios e progesteronas desempenham um papel importante na função sexual. Referiu-se que o estrogénio presente nos contraceptivos sofre metabolização no fígado, aumentando assim a produção hepática da globulina transportadora de hormonas sexuais e por consequência diminuí a concentração de testosterona livre reduzindo o impulso sexual(64).

A administração de CHO causa alterações nas concentrações de estrogénio, da globulina transportadora de hormonas sexuais e na testosterona livre. Estas modificações por sua vez levam a alterações do desejo sexual podendo haver rejeição da utilização da contraceção hormonal(64)(65).

Uma hipótese explicativa para estas alterações do desejo sexual é a utilização de CHOCs que contenham na sua constituição EE. Quando o EE foi substituído por 17 β -estradiol, observou-se melhorias na vida sexual. Contudo, ainda existe falta de concordância nos estudos(65).

Outra hipótese verificada relaciona o aumento da proteína SHBG e a redução dos níveis da testosterona com as alterações causadas na libido. Em semelhança à hipótese descrita acima, os estudos ainda não são concordantes(65).

Pacientes que utilizem CHOCs apresentam maior incidência de disfunção sexual em comparação com pacientes que tomem contraceptivos orais compostos apenas por uma hormona(63).

As RAM dos contraceptivos principalmente a falta do desejo sexual, provocados na vida sexual das mulheres, podem levar à descontinuação do método contraceptivo utilizado(64).

Todas as modificações ocorrentes na vida sexual feminina, pode ser um motivo para a falta de adesão à terapêutica dos contraceptivos. Assim mostra-se a necessidade de um aconselhamento mais especificado e que não cause estes efeitos indesejados nas mulheres e que corresponda às expectativas e necessidades das pacientes(64).

As RAM decorrentes dos CHO podem ser amenizadas através da alteração ou da dosagem da hormona utilizada. Assim, sempre que se notar alterações da libido, deve-se referenciar ao médico de forma que haja ajuste ou alteração da medicação(58)(66).

5.1.4. Efeitos Carcinogénicos

Existem vários fatores de risco para o aparecimento do cancro cervical como o tabaco, relações sexuais desprotegidas ou pela exposição ao vírus do papiloma humano (HPV). Assim, mulheres que estejam expostas a estes fatores de risco e tomem CHO têm maior probabilidade de desenvolver cancro do colo do útero(67)(68).

O estudo *A.Melado et al*, comprovou que pacientes que administrem CHOCs apresentam 2,25 vezes mais probabilidade de desenvolver cancro do colo do útero em relação às que não utilizam estes contraceptivos(67).

No que diz respeito ao cancro da mama ainda existem algumas controvérsias nos estudos, todavia, os contraceptivos parecem ter influência no seu desenvolvimento pois os estrogénios ajudam no crescimento e evolução das glândulas mamárias. Uma vez que os CHO são utilizados durante um grande período de tempo na mulher, estas são mais propensas a desencadear efeitos carcinogénicos a nível mamário, principalmente aquelas que são portadoras da mutação BRCA1 e 2 (gene supressor do tumor)(69).

5.1.5. Diabetes Mellitus tipo 2

Segundo o estudo de *L.Ferreira et al*, existe associação da administração de CHOCs com a alteração no metabolismo dos carboidratos. Essas alterações diminuem a tolerância à glicose e aumentam a resistência à insulina. Por consequência destas alterações, aumenta o risco para o desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 2(70).

Uma explicação para este acontecimento é o facto de os estrogénios interferirem com os recetores da insulina e alterarem o metabolismo dos carboidratos. Assim, caso a paciente apresente esta patologia, os CHOCs são contraindicados(70).

Outro estudo realizado por *T.Santos et al*, considerou que as hormonas dos CHOCs, nomeadamente os estrogénios, aumentam a possibilidade de desencadear diabetes mellitus tipo 2, contribuindo assim para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares(71).

Os CHOCs podem interferir com os antidiabéticos utilizados na terapia da diabetes mellitus tipo 2 diminuindo o seu efeito, e por isso causar quadros de hipoglicémia(71).

Contudo, ainda não existe informação nem resultados suficientes para comprovar a relação entre a administração de CHOCs e o desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 2(71).

5.1.6. Sistema Cardiovascular

Atualmente, apesar de os CHO apresentarem efeitos benéficos, vários estudos verificaram também diversas RAM.

Na maior parte dos estudos, relacionou-se o tabaco, a idade e o peso os principais fatores

de risco para o desenvolvimento ou aparecimento de grande parte dos problemas cardiovasculares observados.

5.1.6.1. Hipertensão Arterial (HTA)

Os estudos *E.Mulheres e C.Ribeiro et al.* descreveram o desenvolvimento de pressão arterial alta aquando da administração de CHO. Os estrogénios ativam o sistema renina-angiotensina, há retenção de sódio, água, e conseqüentemente aumento da pressão arterial. Os progestagénios utilizados isoladamente não apresentaram essas alterações na pressão arterial, podendo neutralizar os efeitos dos estrogénios quando são administrados concomitantemente (72)(73).

Comparativamente com o estradiol, o EE aumenta a produção de angiotensinogénio hepático e conseqüentemente provoca aumento na pressão arterial pelo sistema renina-angiotensina(72).

Ressalta-se que a utilização dos estrogénios causa sempre alterações na pressão arterial mesmo que a dose utilizada seja reduzida. Assim, a prescrição dos contraceptivos deve ser cautelosa(73).

De acordo com o estudo de *A. Lima et al*, os estrogénios têm capacidade para provocar espasmos nos vasos sanguíneos e proliferação vascular anormal podendo desenvolver HTA(74).

É de salientar que os contraceptivos que apresentem na sua constituição EE, causam sempre alterações nos valores da pressão arterial, mesmo que estes sejam utilizados em doses reduzidas. Assim, estudos descrevem que estes contraceptivos devem ser evitados ou contraindicados em mulheres hipertensas. Em pacientes saudáveis não se verificam alterações nos valores da pressão arterial(71)(72).

Os CHO potencializam o aumento da pressão arterial sistólica em pacientes que habitualmente já apresentam pressões arteriais altas. Assim, verificam-se casos em que há desenvolvimento posterior de TEV, enfarte do miocárdio ou AVC(73).

5.1.6.2. Enfarte do Miocárdio

A administração de CHOCs aumentam o risco de enfarte do miocárdio principalmente em mulheres fumadoras(75).

Segundo *T.Santos et al*, a administração de CHO está relacionado com o aparecimento de trombozes arteriais que por sua vez podem provocar enfarte do miocárdio. Comprovou-se que este risco é 1,6 vezes maior em mulheres que utilizam contraceptivos em relação às que não utilizam(71).

A principal hormona que pode causar estes eventos é o estrogénio, uma vez que altera os fatores de coagulação favorecendo a formação de trombozes. A dose utilizada faz diferença no aparecimento destes efeitos adversos. Assim, quando se utiliza contraceptivos de dose mais baixa, a probabilidade de desenvolver trombozes arteriais também é baixo(71).

Todavia, estes eventos cardiovasculares ocorrem sobretudo quando há exposição a

fatores de risco como tabaco, HTA ou diabetes mellitus(71).

O tabaco juntamente com a administração de CHO é descrito em vários estudos como um potencial fator de risco que aumenta a ocorrência de enfarte. Contudo, não se verificam muito esses efeitos quando há administração de contraceptivos isentos de estrogênio e de baixas doses, pelo que, é notável uma maior prescrição destes contraceptivos. Assim, em mulheres fumadoras, são preferencialmente prescritos contraceptivos apenas com progesterona de forma a minimizar estes riscos(71).

5.1.6.3. Acidente Vascular Cerebral

Depois de analisar os artigos recolhidos, verifica-se que pode existir uma relação entre a ocorrência de AVC associados à administração de CHO principalmente quando estes são constituídos por progestagénios e estrogénios(72).

O estrogénio é a principal hormona responsável por alterar os fatores de coagulação, favorecendo a formação de coágulos e assim contribuir para o desenvolvimento de AVC ou TEV (Efeitos mais observados)(74).

A administração de CHOCs tem uma forte associação ao risco aumentado de trombozes venosas e conseqüente ocorrência de TEV. Com menos evidência, também se verificou associação com o aparecimento de AVC isquémico. Segundo o estudo de *C. João Paulo*, a toma de CHOCs concede um risco de 1,7 vezes maior para desenvolver AVC isquémico. Pacientes que sejam portadoras de enxaquecas e tomem CHOCs ficam com um risco de 5 a 10 vezes maior de desenvolver AVC isquémico. Caso a paciente além destas condições seja fumadora, o risco é 34 vezes maior(76).

O estudo de *Bertolami, C. Marcelo*, descreve que quando os contraceptivos são apenas constituídos por progesterona não há casos de preocupação para o desenvolvimento de AVC. É de salientar que estas condições cardiovasculares acontecem maioritariamente quando há exposição a fatores de risco como o tabagismo, HTA, hiperlipidemia (elevada quantidade de LDL) e diabetes mellitus que tornam mais propício a ocorrência destes eventos(77)(78).

Segundo *A. Lima et al*, existe uma forte relação entre a utilização de CHOCs e a ocorrência de AVC. Contudo, é importante referir que os principais fatores de risco do AVC são o tabaco e a HTA, tendo sido observado um maior número de casos quando as pacientes estavam expostas a estes fatores(74).

Independentemente da dose utilizada de estrogénios nos contraceptivos, existem sempre risco para o desenvolvimento de AVC. Contudo, é de ressaltar que a quantidade de estrogénio é proporcional à probabilidade de desenvolver AVC (Figura 3)(74).



Figura 3 - Relação entre a dose de estrogénio utilizada e a probabilidade de AVC

Fonte (adaptado): [84]

5.1.6.4. Tromboembolismo Venoso

No geral, todos os estudos recolhidos relacionaram a toma dos contraceptivos, principalmente de elevadas doses de estrogénio, com o desenvolvimento de TEV. Uma hipótese explicativa é o facto de os estrogénios apresentarem capacidade para aumentar os fatores de coagulação e alterarem as proteínas anticoagulantes(79).

Os contraceptivos que apresentam menor risco para a evolução de TEV são constituídos apenas por progesterona (minipílulas)(75).

Apesar de os CHO não serem a principal razão para que eventos cardiovasculares incluindo o TEV ocorram, e quando isolados de fatores de risco como HTA, tabaco, álcool, patologias cardiovasculares hereditárias, não se verificou tanta incidência, é importante ressaltar que eles ajudam e deixam a paciente mais predisposta a que isso aconteça(72).

Um fator observado e com relevância foi o valor de IMC. Quanto maior o IMC, maior a probabilidade para desenvolver TEV(75).

Quando o IMC é maior ou igual a 35kg/superfície corporal o risco de TEV é o dobro. Assim, conclui-se que em pacientes obesas, os contraceptivos mais indicados devem ser constituídos apenas por progesterona(75).

Verificou-se que o risco para o desencadear de TEV pode estar relacionado com fator V de Leiden. Quando há mutações relacionadas com este fator, a proteína C (anticoagulante) deixa de ser controlada. Assim, sempre que há administração de CHOCs em mulheres que apresentem esta mutação, estas estão predispostas a um maior risco de TEV(72)(80).

No estudo de *A.Gialeraki et al*, o risco de TEV foi 35 vezes maior nas pacientes portadoras deste fator, comparativamente com as pacientes que não apresentaram este fator. Outro motivo que pode estar relacionado é a deficiência de inibidores de coagulação (antitrombina, proteínas C ou S) sendo que se verificou a mesma situação. Pacientes com deficiência na proteína C e S apresentaram 2 a 9 vezes maior risco de TEV(81).

A proteína S tem propriedades inibitórias da coagulação pelo inibidor da via do fator tecidual, e por esta razão, as alterações ocorrentes nesta proteína aumentam o risco de trombozes e consequente TEV(80).

Devido à baixa associação de TEV com a administração de CHO constituídos apenas por progesterona, estes devem ser recomendados para mulheres que apresentem idades superiores a 40 anos, mulheres que tenham histórico de trombofilias ou comorbidades cardiovasculares associadas. Contudo, verificou-se que há um maior número de casos de TEV quando existe automedicação por parte das pacientes(75)(72).

O estudo de *R. Sitruk-Ware*, concluiu que os CHOCs são fortemente associados ao risco de TEV em relação às minipílulas. Porém, o aparecimento de TEV depende não só do estrogénio dos CHOCs mas também tem interferência com a combinação do tipo de progesterona com o estrogénio(82).

Quando se administrou etinilestradiol com levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona o risco para este evento é 5 a 7 vezes maior. Quando o CHO era constituído por etinilestradiol mais gestodeno, desogestrel ou drospirenona o risco era 9 a 12 vezes maior(79).

Segundo o estudo de *F.Klok, S.Barco*, notou-se que quando existe a associação de estrogénios principalmente com a drospirenona (progestina sintética) o risco de aparecimento de TEV é elevado(79).

Em relação ao tempo de uso, verificou-se que a incidência de TEV é maior durante o primeiro ano de utilização dos CHOCs, e quando se retoma a administração após a interrupção de pelo menos um mês. O risco para este evento vai sendo menor ao longo do tempo e ao que parece permanece estável quando não há presença de outros fatores de risco(79)(81).

Relata-se ainda que este risco desaparece três meses após a descontinuação do contraceptivo. No caso de a utente retomar a toma de contraceptivos com estrogénios, mesmo que sejam diferentes, o risco é semelhante ao que se verifica quando se inicia pela primeira vez esta terapia(81).

Em relação à idade, notou-se que existe um maior risco para o desenvolvimento destes problemas cardiovasculares em mulheres com idade mais avançada(76)(79).

Observou-se uma forte relação para a ocorrência deste evento quando há principalmente exposição com outros fatores de risco como é o caso do tabaco, idade, outras patologias e peso corporal elevado. Além destes fatores, o risco de TEV é proporcional à quantidade de estrogénios e progestagénios utilizados(75)(78)(81).

A utilização de CHOCs aumenta o risco até 6 vezes mais para desenvolver TEV. Quanto maior for a dose de estrogénio utilizada, maior é o risco para o desencadeamento de TEV(Figura 6)(83).

O estudo de *T.Santos et al* mostra que os contraceptivos com concentração de EE inferior a 50 microgramas(mcg) podem aumentar até quatro vezes mais a probabilidade de desenvolver TEV em comparação com mulheres que não utilizam nenhum CO(71).

Quando as concentrações são superiores a 50mcg, o aparecimento de problemas

cardiovasculares é dez vezes mais em relação às pacientes que não utilizam CHO. É de ressaltar que os CHOCs são contraindicados em mulheres com histórico clínico de trombozes ou afeções cardiovasculares(71).

É de ressaltar que a quantidade de estrogénio é proporcional à probabilidade de desenvolver TEV (figura 4):

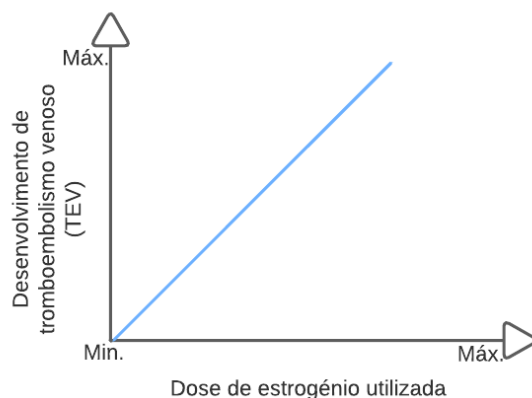


Figura 4 - Relação entre a dose de estrogénio utilizada e a probabilidade de TEV

Fonte (adaptado):[93]

5.1.7. Reações Adversas da Contraceção de Emergência

As tabelas que se seguem, descrevem as principais e mais recorrentes RAM observadas no período entre o ano de 2016 e o ano de 2022, segundo a base de dados “Eudravigilance”.

Na tabela 4 nota-se as RAM mais notificadas entre o ano 2016 e 2022 aquando da administração da CE constituída por ulipristal.

Tabela 4 - Lista de reações adversas notificadas com maior frequência aquando da administração de ulipristal segundo a base de dados “Eudravigilance”

2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Fadiga	Dor mamária	Dor de cabeça	Alterações menstruais	Diarreia	Dor de cabeça	Dor de cabeça
Hemorragia vaginal	Dor abdominal	Dor abdominal	Dor abdominal	Hemorragia vaginal	Tonturas	Hemorragia vaginal
Dor abdominal	Hemorragia vaginal	Diarreia	Naúseas	Alterações menstruais	Dor mamária	Espasmos musculares
Alterações menstruais	Diarreia	Dor mamária	Diarreia	Dor abdominal	Fadiga	Naúseas
Aborto - gravidez	Alteração de humor	Alterações menstruais	Tonturas	Naúseas	Alteração de humor	Dor abdominal
Dor de cabeça	Alterações menstruais	Hemorragia vaginal	Dor de cabeça	Aborto - gravidez	Vómitos	Tonturas
Tonturas	Dor de cabeça	Amenorreia	Hemorragia vaginal	Fadiga	Tonturas	Vómitos
Amenorreia	Naúseas	Astenia	Fadiga	Dor de cabeça	Naúseas	Dismenorreia
Espasmos musculares	Alterações cardiovasculares	Fadiga	Dor mamária	Vómitos	Alterações menstruais	Aborto - gravidez
Alterações cardiovasculares		Alteração de humor	Amenorreia		Dor abdominal	Fadiga
Diarreia					Hemorragia vaginal	Dor mamária
Vómitos						
Naúseas						
Dor mamária						

Fonte (adaptado): [(57)]

Após a recolha de dados na *Eudravigilance*, verifica-se que é muito recorrente acontecer hemorragias a nível vaginal, dor e desconforto abdominal, dor de cabeça, tendo-se verificado ao longo dos anos em análise(57).

Ressalta-se também a ocorrência de náuseas, tonturas, vômitos, dor e sensibilidade mamária, fadiga e tonturas(57).

Com a administração da CE, ocorrem alterações menstruais, notando-se atraso na menstruação (amenorreia)(57).

Tabela 5 - Lista de reações adversas notificadas com maior frequência aquando da administração de levonorgestrel segundo a base de dados "Eudravigilance"

2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Dor abdominal	Alterações da libido	Dor de cabeça	Hemorragia vaginal	Tonturas	Amenorreia	Hemorragia vaginal
Hemorragia vaginal	Dor de cabeça	Hemorragia vaginal	Dor de cabeça	Alterações da libido	Hemorragia vaginal	Náuseas
Alterações cardiovasculares	Fadiga	Alterações menstruais	Náuseas	Dor abdominal	Tonturas	Dor abdominal
Alteração de humor	Hemorragia vaginal	Dismenorreia	Dor abdominal	Hemorragia vaginal	Fadiga	Dor de cabeça
Dor de cabeça	Amenorreia	Dor abdominal	Amenorreia	Náuseas	Dispneia	Alterações cardiovasculares
Amenorreia	Dor abdominal	Tonturas	Fadiga	Dismenorreia	Dor de cabeça	Alterações de humor
Alterações da libido	Náuseas	Fadiga	Diarreia	Fadiga	Alteração de humor	Tonturas
	Alterações de humor	Náuseas	Alterações cardiovasculares	Dor de cabeça	Alterações menstruais	Calores
	Calores	Amenorreia	Vômitos		Dor abdominal	Fadiga
	Alterações cardiovasculares	Alterações de humor	Dor mamária		Náuseas	Dor mamária
		Amenorreia	Náuseas			

Fonte (adaptado): [(57)]

A tabela 5 demonstra as reações adversas mais sentidas aquando da administração de LNG, desde o ano 2016 até 2022. Assim sendo, verifica-se que hemorragias vaginais, dores a nível abdominal e dores de cabeça são as reações mais sentidas quando se administra LNG.

Semelhante aos dados descritos na tabela 4, verificam-se notificações referentes às alterações de humor, alterações a nível cardiovascular como aumento da pressão arterial e trombozes, náuseas, vômitos, dores mamárias, fadiga e tonturas.

Segundo o estudo *J. Matsuoka et al*, o LNG atua anteriormente à fixação do óvulo fecundado no útero. Após este processo, o contraceptivo perde a sua eficácia(85). O AUP utilizado após a fixação do óvulo no útero, provoca efeitos nocivos para o feto em caso de gravidez, pelo que está contraindicada nesta situação(85).

A eficácia do LNG é proporcional ao tempo de toma após a relação sexual, devendo ser tomado o mais rápido possível de forma a garantir a sua eficácia (Figura 5):

Primeiras 24 horas	95%
Entre 24 e 48	85%
Entre 49 e 72	58%
Entre 73 e 120	15 a 20%
Após 120 horas	Próximo a 0%

Figura 5 - Eficácia do LNG de acordo com o tempo de administração após a relação sexual

Fonte (retirado de): [94]

De acordo com o estudo *A.Leal et al*, de 633 pacientes, 310 (48,5%) já tinham iniciado a sua vida sexual. Destas, 60% já tomaram CE, sendo os principais motivos para a sua utilização: relação sexual desprotegida (30,4%), dúvidas sobre a CHO (16,6%), rompimento do preservativo (16%) e utilização inadequada dos CHO (9%)(86).

No estudo *T.Ribeiro Abreu et al*, verificou-se que de 232 utentes administradas com CE, 69 apresentam efeitos adversos. O sintoma predominante foi hemorragias desregulares (45%), sensibilidade nos seios (30,2%), náuseas e cefaleias (27,8%) e diarreia (4,8%)(87).

O estudo *D.Monteiro et al* relata diversos efeitos adversos dos CE. De 148 mulheres estudadas, 60,5% com idades compreendidas entre 15 e 19 anos apresentaram queixas de náuseas e vômitos, sendo este último um efeito que pode comprometer a absorção da CE e consequentemente não impedir a gravidez(88).

Após a pesquisa deste estudo, verifica-se que os CE provocam RAM, devendo o profissional de saúde orientar e acompanhar as pacientes aquando da sua utilização(87).

5.2. Interações Medicamentosas dos Contracetivos Hormonais orais e da Contraceção de Emergência administrados concomitantemente com outros fármacos e substâncias

A tabela 6 que se segue, descreve várias interações ocorrentes da administração concomitante dos CHO e outros fármacos ou substâncias.

Tabela 6 - Interações ocorridas após a administração de CHO e CE com outros fármacos ou substâncias

Fármaco	Efeito
Rifampicina, Amoxicilina, Tetraciclina, ampicilina, Cloranfenicol e Nitrofurantoína	Diminuição dos efeitos dos contracetivos
Ciclosporina, Fentanilo, Prednisolona e Hidrocortisona	Aumentam a toxicidade quando administrados com a CE
Duloxetina, Amitriptilina, Olanzapina, Mirtazapina	Diminuição dos efeitos dos contracetivos
Fenitoína, Fenobarbital, Carbamazepina, Topiramato, Oxcarbazepina	Aumentam a eliminação dos CHO e consequente diminuição da sua eficácia
Álcool	Diminuição dos efeitos dos CHO
Nicotina	Potencia os efeitos adversos dos CHO

Erva de são João	Redução de eficácia dos CHO
Cimicifuga	Competição com os recetores de estrogénio, diminuindo os seus efeitos
Camomila	Diminuição dos efeitos dos CHO
Sene	Diminuição da absorção dos CHO
Inibidores da protease	Diminuição das concentrações plasmáticas dos CHO. Estas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos

Fonte (retirado de): [(89)]

5.2.1. Antibióticos

As hormonas existentes nos CHO são absorvidas no trato gastrointestinal, passam para a corrente sanguínea e posteriormente para o fígado onde 40% a 60% dos estrogénios sofrem reações de conjugação formando sulfatos e glucoronídeos (isentos de atividade contraceptiva) e 50% dos estrogénios são convertidos em substâncias que não apresentam atividade contraceptiva(89).

Estas substâncias, voltam ao intestino onde parte é eliminada pelas fezes e outra parte sofre ação enzimática produzidas por bactérias existentes no intestino, tornando assim parte de estrogénios ativos, sendo estas as hormonas que possuem atividade contraceptiva(89).

Assim, o estudo de *T.Ferreira et al*, relata que com a administração de um antibiótico, estas bactérias são destruídas, e conseqüentemente há diminuição desta ação enzimática que é responsável pela produção da parte ativa dos estrogénios, modificando também a absorção intestinal e reduzindo os efeitos terapêuticos dos CHO(89).

Por esta razão, deve-se fazer uma toma cautelosa de CHO e CE quando administrados juntamente com antibióticos, pois a sua ação contraceptiva pode ser comprometida. É de referir que esta classe de medicamentos são as que lideram as principais interações medicamentosas entre antibióticos e os contraceptivos(90)(91).

Verificou-se que a Rifampicina, indutor hepático e do citocromo P450 (complexo onde existem enzimas capazes de alterar a biotransformação dos fármacos) potencia o metabolismo dos CHO reduzindo a sua quantidade na corrente sanguínea e conseqüentemente diminuiu os seus efeitos terapêuticos. As alterações da flora intestinal neste caso auxilia esta redução dos CHO(89).

Segundo os dados da análise feita por *E.Cruz et al*, 88 mulheres utilizaram contraceptivos juntamente com a rifampicina. Dessas 88 pacientes, 62 apresentaram alterações durante o ciclo menstrual e 5 engravidaram(90).

A utilização de CHO ou CHOCs juntamente com rifampicina, amoxicilina, tetraciclina, ampicilina, clorafenicol e nitrofurantoína reduz drasticamente os efeitos dos contraceptivos uma vez que há eliminação da flora intestinal, redução na hidrólise e absorção do estrogénio(90).

Fármacos como a Rifampicina, Tetraciclina, Ampicilina, Clorafenicol e Nitrofurantoína alteram os efeitos dos estrogénios (interação medicamentos) e pode ocorrer uma gravidez indesejada(90).

Outra classe de medicamentos diferente dos antibióticos, como é o caso da ciclosporina, fentanilo, prednisolona e hidrocortisona, quando administrados juntamente com a CE, aumentam a sua toxicidade no organismo(92).

5.2.2. Anticonvulsivantes

A administração concomitante entre CHO ou CE e anticonvulsivantes que sejam indutores enzimáticos como é o caso da Fenitoína, Fenobarbital, Carbamazepina, Topiramato, Oxcarbazepina e Primidona, causam alterações no metabolismo destes contraceptivos, modificando os níveis plasmático e consecutivamente diminuindo a sua eficácia(75) (89)(92).

Quando os anticonvulsivantes não são indutores enzimáticos como é o caso do Valproato de Sódio, não se verificam alterações nos contraceptivos(75).

5.2.3. Psicotrópicos e Benzodiazepinas

Os estudos analisados permitiram evidenciar a necessidade de mais investigação nesta área já que os existentes são bastante discordantes(93).

Contudo, no estudo *E.Berry-Bibee et al*, verificou-se que existe interação entre os CHO e vários psicotrópicos, uma vez que ambos interferem com o citocromo P450. Os psicotrópicos provocam alterações no metabolismo dos contraceptivos, podendo estes perderem efeito terapêutico(93).

Confirma-se que a CYP3A4 e a CYP2C9 são das principais enzimas envolvidas no metabolismo do EE. Em semelhança, estas enzimas são as que interagem também com o metabolismo dos psicotrópicos e alguns antidepressivos. Assim é muito importante a investigação e informação do utente aquando da prescrição de contraceptivos concomitantemente com estes fármacos(93).

A duloxetina, amitriptilina, olanzapina, mirtazapina (fármacos metabolizados pela CYP1A2) quando administrados juntamente com CHO principalmente CHOCs, causam interações farmacológicas. Por esta razão a sua administração conjunta deve ser evitada de forma a não existir gravidez indesejada(93).

5.2.4. Álcool (Etanol)

A oxidação do álcool ocorre no fígado, sendo que a via metabólica utilizada por esta substância é a do álcool desidrogenase, enzima esta que permite a oxidação do etanol em acetaldeído(89).

O sistema mitocondrial da oxidação do etanol encontra-se localizado no retículo endoplasmático, e dispõe do auxílio do citocromo P450 e dos fosfolípidos para esta oxidação. Assim, quando se administra CHO com álcool, podem existir interações, uma vez que há interferências no metabolismo destes fármacos por existir competição pela via metabólica entre os CHO e o álcool(89).

Estas interações levam à diminuição dos efeitos dos CHO e aumentam os efeitos adversos(89).

5.2.5. Tabaco (Nicotina)

A nicotina presente nos cigarros, é responsável pelo aparecimento de diversos problemas patológicos no ser humano. Esta, causa efeitos protrombóticos através da ativação plaquetária. Com a administração de CHO esta condição aumenta, dando origem a trombozes e outros problemas a nível do sistema cardiovascular(89).

O tabaco é o principal fator de risco para a ocorrência de problemas cardiovasculares. Verificou-se principal influência no desenvolvimento de TEV e AVC(89).

5.2.6. Produtos Fitoterapêuticos

As interações dos CHO com os produtos fitoterapêuticos por norma só se verificam quando se utilizam elevadas quantidades desses produtos, contudo é muito importante ter atenção à utilização juntamente com os CHO. Existem várias plantas que são muito utilizadas em chás e que podem interferir com a absorção dos contraceptivos como é o caso da camomila, sene e a erva de são João(94).

Verificaram-se algumas interações entre produtos fitoterapêuticos e os CHO. Relatou-se uma interação entre a erva de são João (*Hypericum Perforatum*) e os contraceptivos(91).

O *hypericum* foi utilizado em problemas depressivos, e quando administrado com CHO, reduziu a sua eficácia uma vez que tem ação indutora no citocromo P450 e aumenta a expressão da glicoproteína-P que desloca os fármacos da membrana celular(75)(95).

De acordo com os dados relatados pelo observatório de interações medicamento – planta da Universidade de Coimbra, uma mulher de 36 anos portadora de problemas depressivos, engravidou após a administração de CHO juntamente com extrato de erva de são João(96).

No estudo de *G. Brandt et al*, verificou-se que a administração de CHO aquando da utilização de *hypericum* ocorreu sangramento (interação). Relatos demonstram que a maior parte das pacientes desconhecem estas interações(91).

Dos artigos recolhidos, confirmou-se também interação com outras plantas: Cimicifuga (*Actaea racemosa L*). Esta, é bastante utilizada em mulheres pós-menopausa, aliviando dores, sensações de calor e má disposição. A cimicifuga compete com os recetores de estrogénio e consequentemente inibe a secreção de LH(97).

A camomila (*Chamomilla recutita L*) e a soja (*Glycine max (L.) Merr.*) demonstraram interferir com os contraceptivos, reduzindo a sua eficácia terapêutica(94). A planta sene (*Senna alexandrina Mill.Glycine*) utilizada usualmente em chás, reduziu a absorção dos CHO e consequentemente a sua eficiência(94).

5.3. Patologias

Além destas interações, pode ocorrer também interação dos CHO com patologias principalmente as que causam alterações intestinais como é o caso da doença de Crohn (doença inflamatória intestinal crónica)(98).

A administração de CHO pode aumentar o risco de aparecimento desta patologia uma vez que o estrogénio atua como um potenciador imunológico e aumenta a produção de fatores de necrose tumoral (TNF) pelos macrófagos. Assim, uma vez que o intestino se encontra debilitado, pode haver dificuldades na absorção dos CHO e consequentemente diminuir a eficácia dos mesmos(99).

De acordo com todas as interações relatadas, é bastante importante o conhecimento do histórico clínico da paciente (incluindo fármacos utilizados) no momento da escolha do contraceptivo oral(91)

5.4. Farmacovigilância e o Papel do Profissional de Farmácia

Tal como referido anteriormente, o SNF monitoriza a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário(100).

As reações adversas podem ser notificadas tanto por profissionais de saúde como por qualquer cidadão quer seja o doente que sofreu a reação quer seja familiar(100).

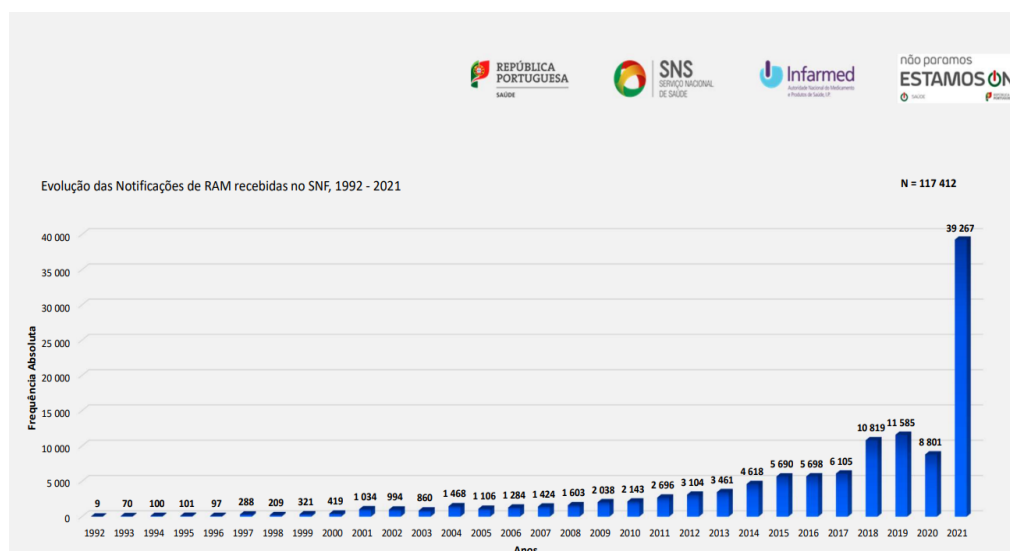


Figura 6 - Evolução de notificações de reações adversas recebidas no SN, por origem, 1992 - 2021

Fonte (retirado de): [(100)]

Em Portugal, e desde o ano em que foi criado o SNF (1992), tem se verificado um aumento significativo de notificações de RAM.

Na figura 6, observa-se que no ano de 2004 os números de notificações aumentaram bastante em relação aos anos anteriores, atingindo pela primeira vez aproximadamente 1500 notificações anuais.

A partir do ano de 2008 o número de notificações de RAM tem vindo sempre a aumentar.

No ano de 2021, nota-se com bastante discrepância um maior número de casos notificados em relação aos anos anteriores.

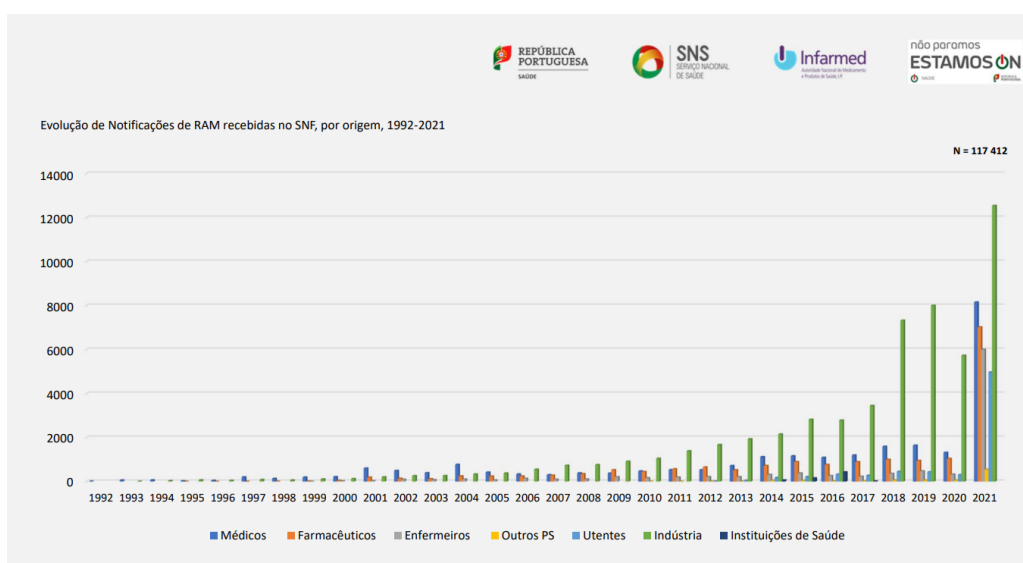


Figura 7 - Evolução de reações adversas recebidas no SNF, por origem: profissionais de saúde, utentes e indústria

Fonte (retirado de): [(100)]

O SNF recebe notificações principalmente efetuadas pela indústria, profissionais de saúde, e utentes(100).

Na figura 7. observa-se que a indústria foi a que mais colaborou para o aumento significativo de notificações de RAM.

Dentro do grupo dos profissionais de saúde, os médicos e os farmacêuticos foram os que mais notificaram.

É de ressaltar que os utentes a partir do ano 2015 já notificaram com maior frequência.

Esta subida do número de notificações que se tem verificado ao longo dos anos, é certamente uma consequência da evolução do SNF.

Em Portugal, o sistema de notificações de RAM, foi introduzido no ano de 1992 sendo que,

nessa altura as notificações eram efetuadas através do preenchimento de um formulário em suporte de papel(101).

Este formulário no início apresentava, cor amarela e era apenas destinado aos médicos. Já em 1995, surgiram os formulários de cor roxa, destinados aos farmacêuticos. Mais tarde em 1999, também os enfermeiros começaram a notificar (formulário branco). A cor do formulário variava de acordo com a classe profissional(101).

No ano de 2009, surgiu um formulário único destinado a todos os profissionais de saúde(101).

Posteriormente, uma estratégia que foi bastante benéfica para o aumento das notificações das RAM, foi a criação de formulário em formato online, sendo de inteira responsabilidade do INFARMED, I.P. a atualização e desenvolvimento de ferramentas para a notificação online. Este meio de notificação tem a vantagem de ser mais simples de preencher e um maior acesso por parte dos notificadores(101).

É de referir que a principal limitação no que diz respeito à efetividade do sistema de notificação espontânea de reações é a subnotificação das suspeitas de RAM. Isto acarreta consequências como a limitação na avaliação do risco do fármaco e atraso na geração de sinais de risco, podendo causar graves reflexões na saúde publica(101).

Apesar de existir um crescimento significativo no número de RAM notificadas, é importante a divulgação do portal RAM e a explicação de como efetuar uma notificação, uma vez que podem existir utentes que não saibam da sua existência ou que não saibam realizar (figura 8).

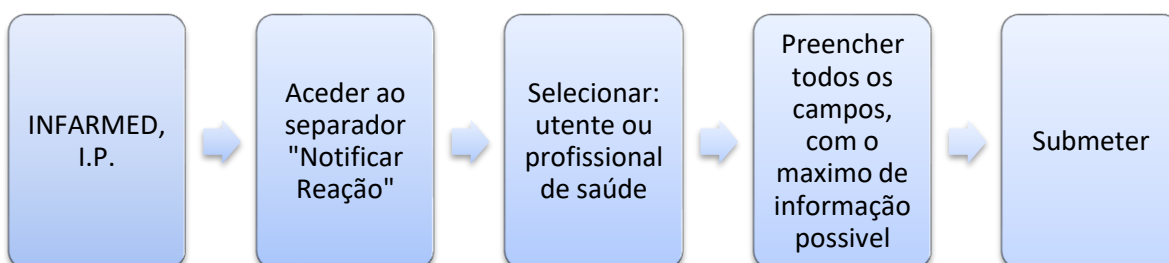


Figura 8 - Passos para notificar uma reação adversa

Fonte (retirado de): [(100)]

É de ressaltar que, quando se realiza uma notificação de uma RAM devem ser fornecidos os dados referente ao fármaco em causa, descrever a reação sentida e os dados incluindo o sexo e idade do utente que sentiu a reação(100).

Na figura 6 são apresentados os números de RAM sentidas de todos os fármacos, incluindo os CHO e CE. No seguimento destes dados, é muito importante ter atenção às suas contraindicações. Tal como todos os medicamentos, existem contraindicações para os CHO e CE(66).

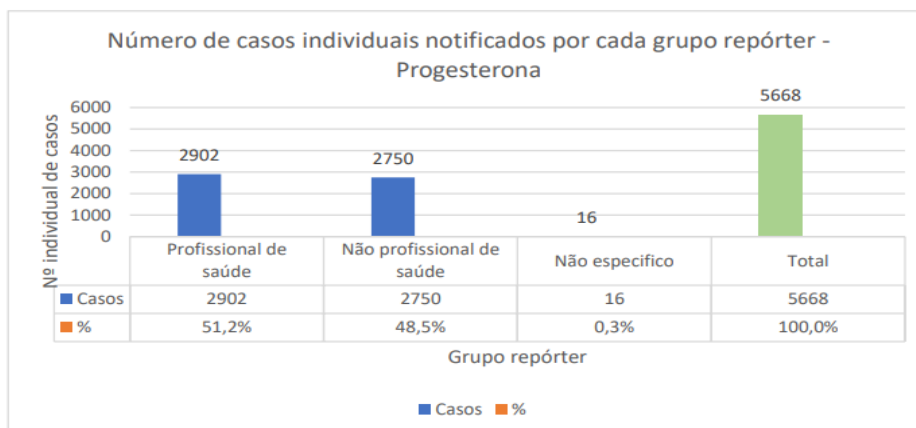


Figura 9 - Número de casos individuais notificados por cada grupo repórter em relação à hormona progesterona segundo a base de dados “Eudravigilance”

Fonte (adaptado): [(57)]

A figura 9 mostra o número de casos individuais reportados por cada grupo, sendo visível que os valores são aproximados entre o grupo profissionais de saúde e não profissionais de saúde, no que diz respeito às notificações de RAM sentidas aquando da administração da hormona progesterona.

Verifica-se que 51,2% das notificações reportadas foram realizadas por profissionais de saúde (2902 casos).

No que diz respeito aos não profissionais de saúde, estes reportaram 48,5% das RAM relatadas (2750 casos).

Segundo a base de dados *Eudravigilance*, relata-se ainda cerca de 0,3% (16 casos) de RAM reportadas por um grupo não específico em relação à sua profissão.

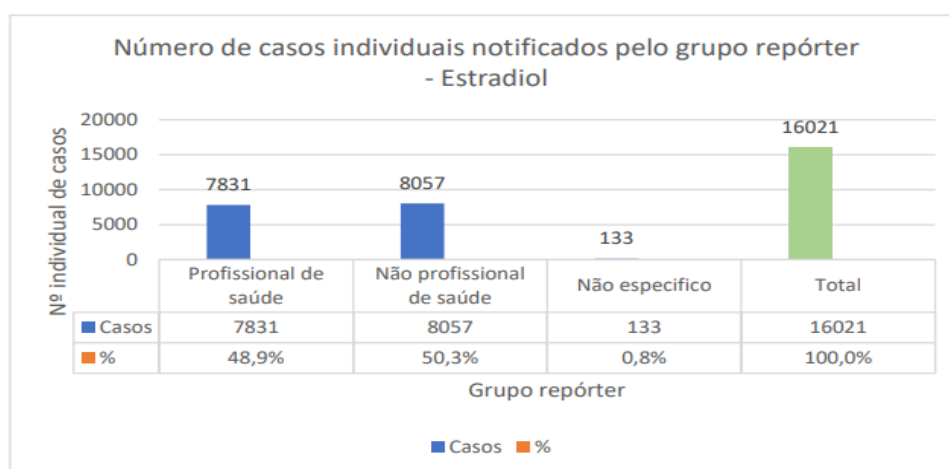


Figura 10 - Número de casos individuais notificados por cada grupo repórter em relação à hormona estradiol segundo a base de dados “Eudravigilance”

Fonte (adaptado): [(57)]

Este gráfico (Figura 10) descreve o número de casos individuais reportados por cada grupo. À semelhança da figura 3, os valores apresentados das RAM são aproximados entre os dois grupos (profissionais e não profissionais de saúde)

Verifica-se que 50,3% das notificações foram realizadas por não profissionais de saúde representando 8057 notificações. 48,9% das notificações foram feitas por profissionais de saúde.

Já com menos percentagem, existem 0,8% de RAM notificadas por um grupo não específico no que diz respeito à sua profissão.

É de ressaltar que existe um maior número de casos reportados em relação às RAM da hormona estradiol (n= 16021) comparativamente com as notificações da hormona progesterona (n=5668).

Os CHOCs devem ser evitados ou mesmo contraindicados em pacientes fumadoras (mais de 15 cigarros por dia), idades superiores a 35 anos, apresentem ou apresentaram cancro da mama, portadoras de patologias hormonais, cirroses ou cancro hepático, hipertensas, doentes coronárias, distúrbios cardiovasculares, predisposição para desenvolver trombozes, portadoras da diabetes sobretudo há mais de 20 anos ou problemas a nível da vesícula(102).

Assim, de acordo com estas contraindicações, surge a necessidade de realizar uma avaliação do histórico clínico da paciente antes da prescrição médica de forma a evitar problemas adicionais(102).

O desenvolvimento e aparecimento de trombozes arteriais está relacionado com a quantidade de estrogénio administrada, assim, nestes casos deve-se optar por contraceptivos apenas com progesterona uma vez que não há evidências de que esta hormona tenha interferência em problemas cardiovasculares(70).

De uma forma geral a utilização de contraceptivos constituídos apenas por progesterona podem exigir maior preocupação no modo e horário de administração, pelo que poderá existir erros de medicação mais frequentemente do que nos CHOCs e assim um maior número de gravidezes indesejadas. Deste modo, todas as pacientes devem ser bem esclarecidas sobre este assunto, para uma terapia com sucesso(103).

Os profissionais de farmácia aquando da dispensa de qualquer CHO devem fazer sempre um acompanhamento da situação para que haja uma dispensa correta e que seja eficaz. É muito importante perceber se a utente começou a tomar o CHO por automedicação, se foi prescrito ou passou por uma avaliação do médico ou do profissional de farmácia, se utiliza corretamente, se está informada acerca das interações com outros medicamentos ou outros problemas que podem surgir com a sua administração(104).

É sempre importante alertar a pessoa de que os efeitos colaterais que os contraceptivos apresentam podem começar por efeitos quase insignificantes como enjoos ou náuseas, mas progredir para efeitos muito mais graves. Assim, os profissionais de farmácia têm um papel fundamental e devem atuar sempre que perceberem que podem existir algumas dúvidas por parte do utente, devem fornecer sempre informações de forma clara acerca da sua utilização

prevenindo assim riscos e consequentemente obter sucessos da terapia farmacológica(105).

Os CHO é um dos métodos mais utilizados a nível mundial. Assim, para uma utilização mais segura, é preciso existir um maior conhecimento e consciencialização acerca de todos os efeitos adversos e interações descritas anteriormente. Para isso, os profissionais de farmácia devem estar sempre dispostos a fornecer informações adicionais, contribuindo e promovendo uma dispensa mais segura de todos os contraceptivos(106).

Um assunto que tem mostrado cada vez mais importância com a administração dos CHO são os efeitos cardiovasculares que podem surgir. Assim, como demonstra a figura 11, existem algumas estratégias para minimizar esses riscos(107):

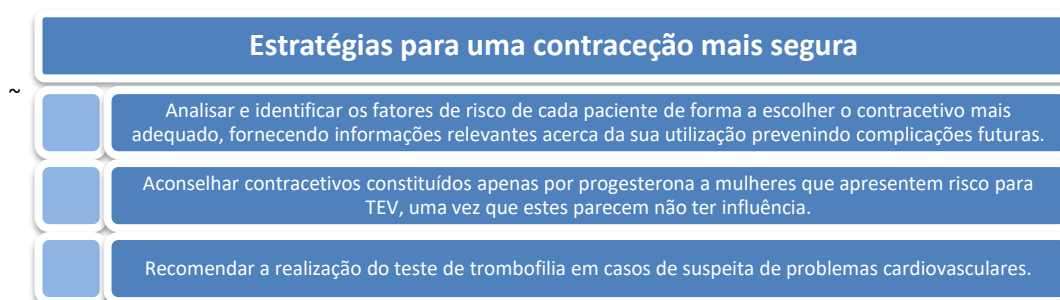


Figura 11 - Estratégias para uma contraceção mais segura

Fonte (adaptado): [113]

No que diz respeito à CE, os gráficos que se seguem relatam o número de casos individuais reportados quer do ulipristal quer do levonorgestrel:

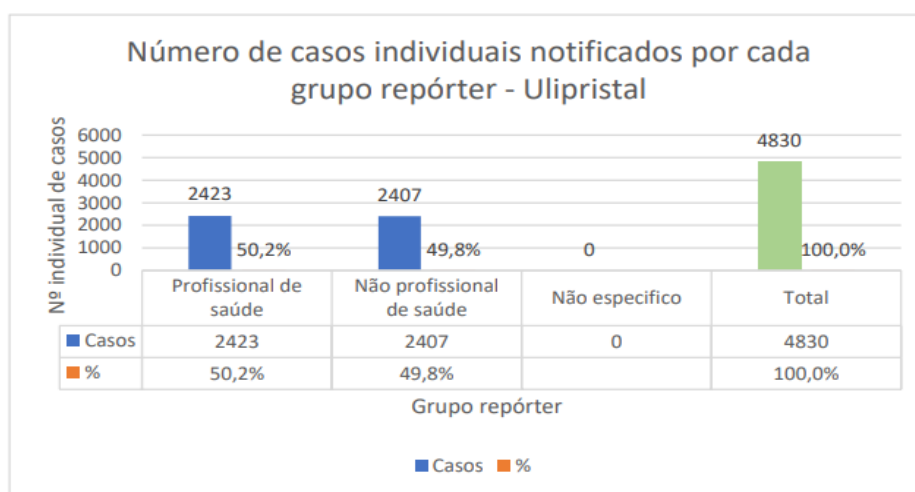


Figura 12 - Número de casos individuais notificados por cada grupo repórter em relação à hormona ulipristal segundo a base de dados "Eudravigilance"

Fonte (adaptado): [(57)]

Neste gráfico (figura 12) nota-se que as notificações das RAM no que diz respeito ao ulipristal, são feitas tanto por profissionais de saúde (50,2%) como por não profissionais de saúde (49,8%).

Até ao início de dezembro do ano 2022, foram notificadas 4830 RAM em relação ao ulipristal, sendo as mais notadas as referidas na tabela 4.

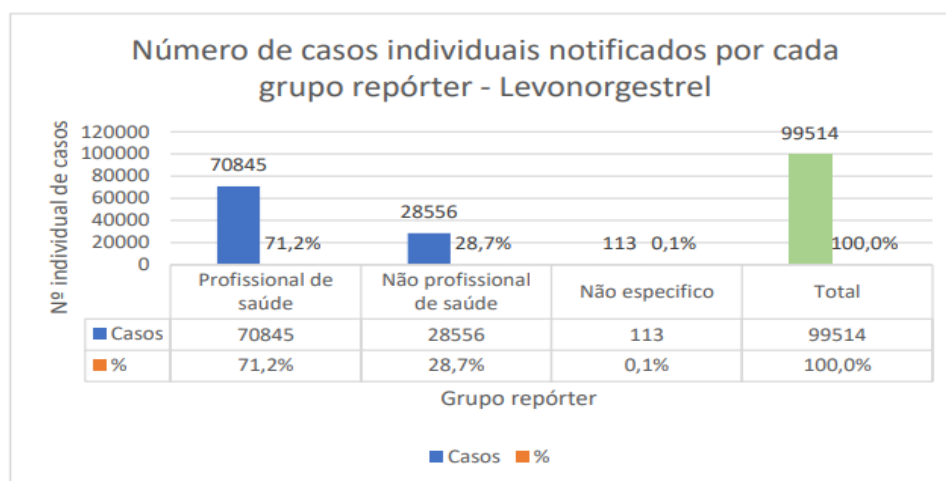


Figura 13 - Número de casos individuais notificados por cada grupo repórter em relação à hormona levonorgestrel segundo a base de dados "Eudravigilance"

Fonte (adaptado): [(57)]

Na figura 13 é visível que as notificações das RAM foram maioritariamente reportadas por profissionais de saúde (71,2%) em comparação com os não profissionais de saúde (28,7%) e o grupo não específico (0,1%).

É de ressaltar que existe um número muito mais elevado de reações notificadas aquando da administração de LNG quando comparado com a administração de ulipristal.

Aquando da dispensa da CE, uma vez que não é sujeita a receita médica, o profissional de farmácia deve fornecer todo o conjunto de informações acerca deste contraceptivo: modo de administração, reações adversas, interações que possam ocorrer, a maneira como atuar caso haja vômitos após a sua administração, de forma a favorecer a qualidade de vida da utente e garantir a eficácia terapêutica da CE(92).

A CE apresenta elevada quantidade hormonal em comparação com os CHO, e pode apresentar diversos riscos e alguns danos prejudiciais nos órgãos reprodutivos femininos quando são utilizados com muita frequência, pelo que se considera um medicamento que deve ser evitado e quando utilizado, deve-se estar consciente de todos os perigos(108).

Assim, os profissionais de farmácia devem orientar e incentivar para a utilização de preservativos, de maneira a diminuir a utilização da CE(108).

Devem ainda ouvir e analisar o histórico clínico da paciente, aconselhar e orientar sobre a

utilização de CE, com especial atenção nas adolescentes. É de referir que se o motivo para a toma da CE estiver relacionado com a falha do CHO e esta for recorrente, deve-se orientar para uma possível alteração do contraceutivo(92).

No sentido de promover a eficácia da terapêutica da CE, durante o aconselhamento os profissionais de farmácia devem fornecer várias informações(75)(109):

- Explicar o modo de administração e a sua posologia;
- Informar que a CE não é 100% segura na prevenção da gravidez;
- Referir as possíveis RAM que podem ocorrer: náuseas, vômitos, hemorragias irregulares, sensibilidade nos seios;
- No caso de a utente vomitar no período de 3 horas após a toma da CE, deve repetir a toma;
- Indicar as interações que podem ocorrer com a CE;
- Alertar para possíveis alterações do fluxo menstrual: Administração de LNG - pode atrasar ou antecipar cerca de 1 a 2 dias; Administração de AUP – pode atrasar cerca de 2 dias;
- Em caso de gravidez ou amamentação não se deve administrar;

No que diz respeito às interações desta classe de medicamentos, confirmou-se que podem ser um fator para a falha contracetiva. Por este motivo, a dispensa de fármacos que apresentem potencial para a diminuição dos efeitos contracetivos deve ser informada ao utente para este risco(110)(111).

A eficácia e segurança dos CHO e CE está diretamente relacionada com a sua correta utilização. Assim, o aconselhamento farmacêutico é imprescindível.

A utilização, principalmente de CHO por um longo período tem mostrado vários benefícios, contudo, verificam-se algumas limitações uma vez que podem acarretar bastantes efeitos adversos, como se referiu acima(111)(110).

De forma a melhorar todos estes aspetos negativos referentes aos CHO e CE, quer as RAM quer as possíveis interações com outros fármacos ou substâncias, torna-se de elevada relevância a consciencialização para a importância das notificações. Os profissionais de farmácia devem fazer sempre referência deste assunto aos utentes.

6. Conclusão

Esta dissertação permitiu concluir que os CHO apesar de demonstrarem aspectos positivos, também apresentam efeitos adversos.

Verificou-se que os CHO têm influência na pressão arterial, alterações da libido, alterações de humor, perfil lipídico e conseqüentemente causam alterações a nível cardiovascular. Os efeitos adversos são aumentados principalmente quando há exposição a fatores de risco. A idade, o tabaco e álcool, valores alterados de IMC, deficiências dos inibidores de coagulação, portadores do fator V de Leiden foram alguns dos fatores relevantes no estudo para uma maior ocorrência de TEV, AVC e outras alterações cardiovasculares. Conclui-se que quanto maior a exposição a estes e outros fatores de risco, maior será a incidência destes eventos. Em relação à constituição dos contraceptivos, é possível concluir que os CHO constituídos apenas por progesterona (minipílulas), demonstram um perfil de segurança maior em relação aos que são constituídos por estrogénios.

No que diz respeito às interações, conclui-se que é importante ter em conta a medicação administrada concomitantemente com os CHO para não existir diminuição dos efeitos terapêuticos do mesmo. As interações e conseqüente diminuição na eficácia dos CHO verificaram-se sobretudo com os antibióticos. Assim, de forma a não existir gravidez indesejada, as pacientes devem ser muito bem informadas nestes casos.

A ocorrência dos efeitos adversos e interações pode ser reduzida através da escolha correta do método contraceptivo tendo em conta as condições de saúde individuais de forma a facilitar a adesão à terapêutica. É de referir que ao longo do ciclo reprodutivo, as opções e preferências contraceptivas da mulher vão sofrendo alterações, juntamente com as suas alterações fisiológicas e estilo de vida. Nos dias de hoje há imensas escolhas disponíveis, com diferentes perfis de segurança de forma a responder às necessidades terapêuticas individuais. O mais importante no momento da prescrição deve ser o tipo de hormona utilizada e a dose, que preferencialmente deve ser iniciada com uma dose baixa.

Após este estudo, conclui-se que os CHO são o método contraceptivo mais utilizado e que por isso deve haver uma escolha cautelosa do mesmo para evitar complicações. A escolha deve ser feita tendo em conta o histórico da paciente. Conclui-se igualmente que a prescrição dos CHO deve ser realizada de forma individualizada e segura, de maneira a não existirem estes riscos desfavoráveis.

Após uma escolha e utilização correta, os contraceptivos apresentam benefícios. É de referir que a escolha do contraceptivo deve ser sempre supervisionada por um profissional de saúde principalmente médico. Portanto, o profissional de farmácia deve estar preparado para orientar as utentes neste sentido e informar sobretudo que a CE não deve substituir os CHO, de modo a um uso racional destes medicamentos.

Por fim, é de salientar a importância dos profissionais de farmácia no momento da dispensa dos contraceptivos bem como o seu aconselhamento acerca dos mesmos, pois os métodos contraceptivos são um marco na saúde das mulheres e assim, qualquer abordagem para potencializar os seus efeitos benéficos deve ser salientada. Por este motivo os profissionais devem estar em contante atualização de informação acerca destes fármacos de forma a fornecer sempre todas as informações necessários e esclarecer qualquer dúvida proveniente dos utentes.

7. Perspetivas Futuras

A nível futuro a perceção dos riscos dos CHO e o esclarecimento de possíveis dúvidas por parte das utentes já são pontos positivos que contribuem para uma promoção da saúde pública, pelo que esta informação deve estar em contante atualização.

Em relação à segurança dos CHO ainda há muita informação para compreender uma vez que ainda existem vários estudos que não são concordantes. Uma estratégia para diminuir a incidência dos riscos dos contraceptivos, incluindo a CE, seria a dispensa apenas com receita médica de forma a evitar a automedicação destes fármacos. Um dos problemas da automedicação dos contraceptivos é o facto de as pacientes administrarem-nos sem terem noção dos problemas que podem ter e dos fatores de risco a que podem estar expostas como por exemplo o tabaco.

Assim, pelo menos no que diz respeito a efeitos cardiovasculares, antes da prescrição dos contraceptivos, todas as pacientes deviam realizar exames de coagulação e posteriormente fazer os mesmo de rotina.

Outra estratégia seria a divulgação de mais informação acerca dos CHO e CE através de campanhas, publicidades incluindo televisivas, cartazes programas de educação sexual e reprodutiva, incluindo no ensino escolar numa linguagem mais próxima à realidade das adolescentes incluídas neste meio, de forma a existir mais informação a esse nível pois não chega apenas saber os benefícios dos contraceptivos, mas também os seus riscos de forma que não haja uma terapia incorreta.

8. Lista de Referências Bibliográficas

1. Dincer M. International society for the history of Islamic medicine. *Lancet Oncol.* 2016;2(11):707.
2. Alano A, Hanson L. Women's perception about contraceptive use benefits towards empowerment: A phenomenological study in Southern Ethiopia. *PLoS One.* 2018;13(9):1–15.
3. Ana D, Medeiros T, Silva C, Santos C. VOLUME 16 - CONHECIMENTO E USO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIIS: O QUE É CERTO OU ERRADO? 2016;16:Páginas 198 a 211.
4. FERREIRA JRD. CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS UTILIZADOS POR MULHERES NA BAHIA: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ALTERAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS E HEMOSTÁTICAS. 2016;(071):3176.
5. Lopes MB. Cinquenta Anos Da Pílula Anticoncepcional. 2014;1–71.
6. Pereira ER, Pires VCMC, Fernandes RJ, Pereira DKS, Melo FR, Schell RKW, et al. Anatomia do sistema reprodutor feminino de *Alouatta belzebul* (Linnaeus, 1766). *Arq Bras Med Veterinária e Zootec.* 2020;72(6):2101–10.
7. Nascimento-Júnior B. Anatomia humana sistemática básica/Braz José do Nascimento Júnior; Ilustrações Orlando Mato sde Almeida Neto (MylHause). – Petrolina, PE: UNIVASF, 2020. [Internet]. 1º Edição. 2020. Available from: [https://biblioteca.uniscd.edu.mz/pdfjs/web/viewer.html?file=https://biblioteca.uniscd.edu.mz/bitstream/123456789/1218/1/Anatomia humana sistemática básica.pdf](https://biblioteca.uniscd.edu.mz/pdfjs/web/viewer.html?file=https://biblioteca.uniscd.edu.mz/bitstream/123456789/1218/1/Anatomia%20humana%20sistem%C3%A1tica%20b%C3%A1sica.pdf)
8. Ferreira MJP de A. Abordagem da Amenorreia Hipotalâmica Funcional. 2021;0–82.
9. Lima MP De, Maynard C. Alterações fisiológicas e comportamentais da mulher no ciclo menstrual e o impacto da suplementação nutricional *Physiological and behavioral changes in women during the menstrual cycle and the impact of nutritional supplementation Cambios fisiológicos y d.* 2021;2021:1–11.
10. Kulia M, Kulia M. Benefícios e malefícios relacionados ao uso empírico de plantas medicinais por gestantes: uma revisão da literatura. 2019;(April):33–5.
11. Kulia M, Kulia M. ENTRENAMIENTO FISICO Y EL CICLO MENSTRUAL. 2019;(April):33–5.
12. Patricia E. Molina. Ciclo menstrual - Fisiologia Endócrina [Internet]. 2014. Available from: <https://www.studocu.com/en-us/document/universidade-do-estado-de-minas-gerais/fisiologia-humana/ciclo-menstrual-fisiologia-endocrina/10244174>
13. Silva NC de S, Thomaz APS, Melo JA, Martins SBM. drug interactions with oral hormonal contraceptives. 2017;1–7.
14. Brandt GP, Rodrigues De Oliveira AP, Burci LM. Anticoncepcionais Hormonais Na Atualidade: Um Novo Paradigma Para O Planejamento Familiar *Contraceptives Today, a New Paradigm for Family Planning. Rev Gestão Saúde [Internet].* 2018;18(1):54–62. Available from: <http://www.herrero.com.br/files/revista/fileffb43b6252282b433e193bacf91d43f7.pdf>
15. Manica J, Bellaver EH, Zancanaro V. Efeitos das terapias na menopausa: uma revisão narrativa da literatura. *J Heal Biol Sci.* 2018;7(1):82.
16. Apolin R. ANTICONCEPCIONAIS E SEUS IMPACTOS NEGATIVOS NA SAÚDE DA MULHER. 2021;1–61.
17. Factors R, The B, Of USE, Contraceptives H, Venous THE. Fatores de risco entre o uso de contraceptivos hormonais e o surgimento do tromboembolismo venoso. 2017;8(41):103–17.

18. Morgan-martins MI. Mudanças comportamentais e fisiológicas determinadas pelo ciclo biológico feminino – climatério à menopausa. *Aletheia*. 2018;51(1 e 2):177–90.
19. Oliveira J, Peruch MH, Gonçalves S, Haas P. Padrão hormonal feminino : menopausa e terapia de reposição Female hormone pattern : menopause and replacement therapy. *Rev Bras Análises Clínicas [Internet]*. 2016;48(3):198–210. Available from: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/11/RBAC-48-3-2016-completa-corrigida-22.11.16-final.pdf>
20. Tavares Padovan F, Freitas G. Anticoncepcional Oral Associado Ao Risco De Trombose Venosa Profunda Oral Contraceptive That Is Associated With the Risk of Deep Vein Thrombosis. *Brazilian J Surg Clin Res [Internet]*. 2014;9(1):73–7. Available from: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
21. MOURA MQC de, MOURA AMA de, PESSANHA AM, MIQUILITO DE. Relações Clínicas Dos Contraceptivos Orais No Curso Da Doença Periodontal. *Acta Biomédica Bras*. 2018;9(3):107.
22. Moreira K de A. ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIIS: BENEFÍCIOS E RISCOS DE SUA UTILIZAÇÃO PELA POPULAÇÃO FEMININA. 2021.
23. Sbiacheski DT, Silvério F, Da F. Modalidade do trabalho : Relatório técnico-científico Evento : XXIV Seminário de Iniciação Científica. 2016;
24. Valdés Bango M, Castelo-Branco Flores C. Anticoncepción con solo progestina. 2020;88(Supl 1):56–73.
25. Menezes LA. Efeitos da terapia de reposição hormonal com estradiol e progestinas sobre o sistema renina-angiotensina vascular de ratas ovariectomizadas. 2018;61. Available from: <http://repositorio.ufes.br/handle/10/10578%0Ahttp://repositorio.ufes.br>
26. Damião B, Oliveira CM, Rodrigues MR. Ações genômicas e não genômicas dos hormônios esteroides Genomic and non-genomic actions of steroid hormones. 2019;46–66.
27. Silva F, Sá RDE. Universidade federal de ouro preto escola de farmácia departamento de farmácia. 2018;
28. Orienta RIE, Febrasgo ES. Uso de progestagênios em reprodução humana. 2017;
29. Carvalho JT De. A INFLUÊNCIA DO USO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIIS RELACIONADO AO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E TROMBOSE : REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. 2021;
30. Estevão RAF, Nazário ACP, Baracat EC. Effect of oral contraceptive with and without associated estriol on ultrasound measurements of breast fibroadenoma: Randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(5):275–80.
31. Sakita PTC da S, Medina WSG. USE OF ORAL CONTRACEPTIVES RELATED TO THROMBOPHILIA: A REVIEW. *Ciência, Pesqui e Consciência - Rev Med*. 2017;9:25–30.
32. Almalik M, Mosleh S, Almasarweh I. Are users of modern and traditional contraceptive methods in Jordan different? *East Mediterr Heal J*. 2018;24(4):377–84.
33. ABREU SS, SANTOS LCR, SILVA RCVL, HOLANDA ES, AZEVEDO JM, COSTA JS, et al. Conhecimento De Trombose Por Mulheres Que Fazem O Uso De Contraceptivos Orais No Município De Olho D'Água Das Cunhãs-Ma. *Rev Interdiscip Ciências Médicas An*. 2018;
34. Lima LN De, Henrique L, Cota T, Barbosa M, Caroline M, Ferreira DL, et al. Conhecimento dos estudantes da área da saúde acerca dos riscos dos anticoncepcionais hormonais Knowledge of health care students about the risks of hormonal contraceptives Conocimiento de los estudiantes de salud sobre los riesgos de los anticonceltivos. 2016;1–8.
35. Ortega MQ. Efeitos trombóticos em usuárias de contraceptivos orais combinados ao longo de sua vida fértil: Revisão integrativa Thrombotic effects on users of combined oral contraceptives throughout their fertile life: integrative review Efectos. *J Chem Inf Model*. 2020;53(9):1689–99.

36. Mendes JE, Serra C, Correia H, Ferreira AV, Gil C. Reasons for interrupting hormonal contraception in a region of Portugal TT - Razões para a interrupção da contraceção hormonal numa região de Portugal. *Acta Obs e Ginecológica Port* [Internet]. 2018;12(2):118–25. Available from: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302018000200005&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.mec.pt/pdf/aogp/v12n2/v12n2a05.pdf
37. Boletim Farmácia Prática, Bimestral, nº29-Especial Contraceção Oral, Junho, 2010. *Bol Farmácia Prática* [Internet]. 2010;29:1–3. Available from: <http://www.anf.pt/media/fprat29.pdf>
38. Bethesda MD. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012- [Internet]. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548237/>
39. Requena C, Llombart B. Oral Contraceptives in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2020;111(5):351–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.06.006>
40. Pacheco A, Costa AR, Martins I, Palma F. Recomendações sobre Contraceção de Emergência. *Soc Port DA CONTRACEPÇÃO*. 2015;
41. Pêgo ACL, Chaves S da S, Morais Y de J. A falta de informação e os possíveis riscos sobre o uso exagerado da pílula do dia seguinte (levonorgestrel). *Res Soc Dev*. 2021;10(12):e511101220611.
42. Kwame KA, Bain LE, Manu E, Tarkang EE. Use and awareness of emergency contraceptives among women of reproductive age in sub-Saharan Africa : a scoping review. 2022;1–14.
43. Batur P, Kransdorf LN, Casey PM. Emergency Contraception. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91(6):802–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.018>
44. Brandão ER, Da Silva Cabral C, Ventura M, Paiva SP, Bastos LL, De Oliveira NVBV, et al. “Bomba hormonal”: Os riscos da contraceção de emergência na perspectiva dos balconistas de farmácias no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2016;32(9):1–11.
45. Niranjana Banik, Adam Koesoemadinata, Charles Wagner, Charles Inyang HB. Efeito adverso Vs Efeito colateral. 2013;
46. INFARMED I. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>
47. Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a pratica clínica da enfermagem. *Rev da Esc Enferm da USP*. 2001;35(1):28–34.
48. Meirelles L, Rocha M. Interações Medicamentosas Dos Anticoncepcionais Com Outros Fármacos. *Cent Pós-Graduação Oswaldo Cruz*. 2016;
49. Saúde organização mundial de. Organização Mundial de Saúde - OMS [Internet]. Available from: https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/mpr-br-101243_farmacovigilancia_infografico_-_direcionado_para_publico_leigo_e_jornalistas_vfaprovada_0.pdf#:~:text=farmacovigilância é a ciência e as atividades relacionadas,a definição da Organização
50. Mota Gomes SM. Notificação de reações adversas medicamentosas : sua relevância para a saúde pública. *Rev Port Saúde Pública*. 2001;19(2):5–14.
51. Corrêa-Nunes AM. O sistema de farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento). *Cad Saude Publica*. 1998;14(4):725–33.
52. Romão NJMHA. Qual a percepção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. *Ordem dos Farm* [Internet]. 2016;1–52. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Nuno_Jorge_Mangorrin

- ha_Henriques_Amorim_Romao.pdf
53. Ginocchio IF. A FARMACOVIGILÂNCIA E A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: DIÁLOGO POSSÍVEL E NECESSÁRIO. 2006;13(ii):166–73.
 54. Martín LH, Sainz-Gil M, Navarro-García E, Salado-Valdivieso I, Sanz-Fadrique R. Thromboembolism and Oral Contraceptives During the COVID-19 Pandemic: A Disproportionality Analysis Within the Spanish Pharmacovigilance Database. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. 2022;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00282-3>
 55. Oliveira JC de. TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO AO USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS : UMA REVISÃO DA LITERATURA Juliana Cristina de Oliveira. 2018;
 56. NOGUEIRA CDLN. REAÇÕES ADVERSAS NA UTILIZAÇÃO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA. 2018;
 57. Agency EM. Base de dados europeia de notificações adversas medicamentosas suspeitas [Internet]. Available from: https://www.adrreports.eu/pt/search_subst.html
 58. Eliza Rocha dos Santos B, Gonçalves de Faria S, de Faria Lorenseti Gonçalves N, Cristina Dias Ribeiro S, Araujo T, Cavalcante Santiago N, et al. Side Effects and Adverse Effects of Contraceptive Use on Students At the University of Mogi Das Cruzes. 2021;1(1):2525–5150.
 59. Ibrahim H, Tengku Ismail TA, Hashim N. Comparison of body weight among hormonal and non-hormonal users in a Malaysian cohort. *J Taibah Univ Med Sci* [Internet]. 2019;14(1):25–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2018.11.012>
 60. Pérez-López FR, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Santabárbara J, Chedraui P. Hormonal contraceptives and the risk of suicide: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;251:28–35.
 61. Céspedes Rubio ÁE, Pérez-Alvarez MJ, Chala CL, Wandosell F. Sex steroid hormones as neuroprotective elements in ischemia models. *J Endocrinol*. 2018;237(2):R65–81.
 62. Wend K, Wend P, Krum SA. Tissue-specific effects of loss of estrogen during menopause and aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(FEB):1–14.
 63. Yosin EP, Mudigdo A, Budihastuti UR. Effect of Hormonal Contraceptive on Sexual Life, Body Mass Index, Skin Health, and Uterine Bleeding, in Women of Reproduction Age in Jombang, East Java. *J Matern Child Heal*. 2016;01(03):146–60.
 64. de Castro Coelho F, Barros C. The Potential of Hormonal Contraception to Influence Female Sexuality. *Int J Reprod Med*. 2019;2019:1–9.
 65. Hasegawa LEM, Cavalcante I dos S, Ferraz IC, Gomes FES, Carvalho KO, Cacao BL, et al. A relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e a sexualidade feminina: uma revisão integrativa. *Res Soc Dev*. 2022;11(4):e12711423238.
 66. Zmieski G. REVISÃO INTEGRATIVA ANUÁRIO PESQUISA E EXTENSÃO UNOESC XANXERÊ - 2021 ANUÁRIO PESQUISA E EXTENSÃO UNOESC XANXERÊ - 2021. 2021;1960.
 67. Melado AS de SG, Oliveira IB de, Vitorino FAC, Rocha JF, Ruschi GEC, Reisman WS, et al. Rastreo e associações ao câncer cervical. *Rev Bras Med Família e Comunidade*. 2021;16(43):2992.
 68. Rozario S do, Silva IF da, Koifman RJ, Silva IF da. Characterization of women with cervical cancer assisted at Inca by histological type. *Rev Saude Publica*. 2019;53:88.
 69. Grandi G, Toss A, Cagnacci A, Marcheselli L, Pavesi S, Facchinetti F, et al. Combined Hormonal Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer in a Population of Women With a Family History. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):e15–24.
 70. Ferreira LF, D'Avila AMFC, Safatle GCB. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. *Femina*. 2019;47(7):426–32.
 71. Santos TM dos, Menezes M de MC de, Fernandes MP, Nadais GL, Gomes MF de A, Silva

- SCFP da, et al. Os anticoncepcionais orais como fator de risco cardiovascular: uma revisão narrativa. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2021;13(9):e8592.
72. Mulheres EM. Evidências Dos Efeitos Adversos No Uso. 2020;11(4):79–86.
73. Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MHB de M, Lamas JLT. Effects of different hormonal contraceptives in women’s blood pressure values. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(suppl 3):1453–9.
74. Lima ACS, Martins LCG, Lopes MV de O, Araújo TL de, Lima FET, Aquino P de S, et al. Influência de anticoncepcionais hormonais e ocorrência de acidente vascular cerebral: revisão integrativa. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2017;70(3):647–55. Available from: <http://www.scielo.br/j/reben/a/stgG6mmLJcWf4NMmrmvk7q/?lang=pt>
75. Contraceção SP da. CONSENSO SOBRE CONTRACEÇÃO 2020. *Soc Port da Contraceção*. 2020;
76. Correia JP. Investigação Etiológica do Acidente Vascular Cerebral no Adulto Jovem. *Med Interna (Bucur)*. 2018;25(3):213–23.
77. Bertolami MC. Warning against low-density lipoprotein oxidation in users of oral combined contraceptives. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(6):771.
78. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P, et al. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females With Oral Contraceptives Use. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(5):797–802.
79. Klok FA, Barco S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism. *Thromb Res [Internet]*. 2019;181(December 2018):S1–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30357-3](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30357-3)
80. Farmácia portuguesa, publicação bimestral n°189, Setembro/Outubro. 2010; Available from: <https://www.revistasauda.pt/SiteCollectionDocuments/RFP/0.Farmácia Portuguesa n.º 189.pdf>
81. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(2):217–25.
82. Sitruk-Ware R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertil Steril [Internet]*. 2016;106(6):1289–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.039>
83. James AH. Pregnancy, contraception and venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism). *Vasc Med (United Kingdom)*. 2017;22(2):166–9.
84. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43–51.
85. Matsuoka JS, Giotto AC. Contraceptivo de emergência , sua funcionalidade e a atenção farmacêutica na garantia de sua eficácia Emergency contraceptive , its functionality and pharmaceutical care in the warranty. 2019;2(3):154–62.
86. Olsen JM, Lago TDG, Kalckmann S, Alves MCGP, Escuder MML. Práticas contraceptivas de mulheres jovens: Inquérito domiciliar no município de São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2018;34(2).
87. Ribeiro Abreu TM, Teixeira Nunes A. Conhecimento Sobre Metodo Contraceptivo De Emergencia E Seus Efeitos Indesejaveis Pelas Universitárias Da Área Da Saúde De Uma Instituição De Ensino Superior De Campos Dos Goytacazes-Rj. *Rev Científica da Fac Med Campos*. 2021;16(1):7–11.
88. Monteiro DLM, Monteiro DLM, Pereira MFVR, Pereira MFVR, Herter LD, Avila R, et al. Emergency hormonal contraception in adolescence. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(4):472–8.
89. Ferreira TB, Pena Breder R, De R, Mendes F. Interações Medicamentosas: O Uso Do Anticoncepcional Oral Concomitante a Rifampicina, Um Antibiótico. 2019;1–5.
90. Cruz EP, Carpiné JA de A, Araujo ILP de, Ribeiro PGBM. Interações Medicamentosas e a

- Odontologia. Rev Uningá. 2017;51(2):39–44.
91. BRANDT GP, RODRIGUES AP, BURCI LM. Conhecimento De Usuárias De Anticoncepcionais Orais Acerca De Hábitos E Interações Medicamentosas Em Uma Unidade Básica De Saúde. *Visão Acadêmica*. 2017;17(4):13–21.
 92. Leal AV, Rodrigues CRE, Dalcin MF. Atenção Farmacêutica No Uso De Contraceptivos De Emergência : Uma Breve Revisão. *Brazilian J Surg Clin Res - BJSCR [Internet]*. 2019;27:159–63. Available from: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190704_103151.pdf
 93. Berry-Bibee EN, Kim MJ, Simmons KB, Tepper NK, Riley HEM, Pagano HP, et al. Drug interactions between hormonal contraceptives and psychotropic drugs: a systematic review. *Contraception [Internet]*. 2016;94(6):650–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.011>
 94. Andrezza Daiprai, Daniela Blank Barz, Roberta A. Fonseca, Suelen Barbosa, Laura Mariana Fraga Mercali, Allan Bruno Sousa CPJ. material didatico saúde da mulher. Plantas medicinais que interferem no efeito farmacológico de anticoncepcionais orais . 2021;(June).
 95. Luan A, Bezerra D. CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE USO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*Hypericum perforatum*) NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO USO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*Hypericum perforatum*) NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO. 2019;1–37.
 96. OIPM - Observatório de Interações Planta-Medicamento. Interação Erva S. João (*Hypericum perforatum*) e contraceptivos orais [Internet]. Available from: <http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=casos>
 97. De Lima FMT, Lima HA da S, Da Silva OA. Anticoncepcionais hormonais: interações que podem comprometer sua eficácia / Hormonal contraceptives: interactions that can Commit your effectiveness. *Brazilian J Heal Rev*. 2021;4(6):27708–20.
 98. Da Silva AL, Silva RG, Rodrigues BDS. Doença de Crohn. *Rev Bras Med*. 2017;53(7):575–94.
 99. Prof. Dr. Élcio R. Rodrigues^{1*}, Prof. Dr. Daniel dos Santos^{1*}, FC Esp. Gabriel C. da Silveira^{1*}, Prof. MSc. Heverton A. Peres^{2*}. Interaction *Hypericum Perforatum* and Ethinyl estradiol. A review of literature. *Investigação*. 2016;1(1):124–8.
 100. INFARMED I. Farmacovigilância [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/>
 101. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-vaz I, Polónia JJ. O Sistema Português de Farmacovigilância. 2012;25(4):241–9.
 102. Frieden TR, Jaffe HW, Cono J. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Vol. 65. 2016.
 103. Powell A. Choosing the Right Oral Contraceptive Pill for Teens. 2017;64(2):343–58. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395516411442?via%3Dihub>
 104. Oliveira S, Souza ES De, Silva P. Modo e intensidade de utilização de anticoncepcional hormonal por discentes e docentes de uma instituição de ensino superior. 2018;1–20.
 105. Brandão ER. Oatendimento farmacêutico às consumidoras da contracepção de emergência¹. *Saude e Soc*. 2017;26(4):1122–35.
 106. Hugon-Rodin J, Horellou MH, Conard J, Flaujac C, Gompel A, Plu-Bureau G. First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women. *Med (United States)*. 2017;96(34).
 107. Núñez DNM y DDC. Risk of venous thromboembolism in women consumers of combined hormonal contraceptives. 2016;20(12):7002–11.
 108. Mouro LB, Gonçalves KAM. O uso imoderado do contraceptivo de emergência por mulheres jovens. *Res Soc Dev*. 2021;10(15):e366101522857.
 109. Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas de farmácia comunitária -. 2015;

110. Gérard C, Arnal J-F, Jost M, Douxfils J, Lenfant F, Fontaine C, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2022;15(2):121–37. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2054413>
111. Pannain GD, Brum VDOR, Abreu MMA, Lima GB. Epidemiological Survey on the Perception of Adverse Effects in Women Using Contraceptive Methods in Brazil. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2022;44(1):25–31.

9. Orientador e coorientador

Professora Vera Galinha