



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA

CAMPUS I

CENTRO CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

CURSO DE LICENCIATURA PLENA EM QUÍMICA

RAYANA DE ARAUJO RODRIGUES

**QUÍMICA DOS MEDICAMENTOS: UMA ABORDAGEM SOBRE OS ASPECTOS
QUÍMICOS DOS ANTICONCEPCIONAIS**

CAMPINA GRANDE

2018

RAYANA DE ARAUJO RODRIGUES

**QUÍMICA DOS MEDICAMENTOS: UMA ABORDAGEM SOBRE OS ASPECTOS
QUÍMICOS DOS ANTICONCEPCIONAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Graduação em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de licenciada em Química.

Área de concentração: Química farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Igor Prado Barros de Lima.

Coorientadora: Prof^ª. Ma. Raissa Maria Pimentel Neves.

CAMPINA GRANDE

2018

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

R696q Rodrigues, Rayana de Araújo.
Química dos medicamentos [manuscrito] : uma abordagem química sobre os aspectos dos anticoncepcionais / Rayana de Araújo Rodrigues. - 2018.
49 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2018.

"Orientação : Prof. Dr. Igor Prado Barros de Lima ,
Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

"Coorientação: Profa. Ma. Raissa Maria Pimentel Neves ,
UFPB - Universidade Federal da Paraíba"

1. Métodos contraceptivos. 2. Anticoncepcional. 3. Cadeias carbônicas. 4. Saúde da mulher.

21. ed. CDD 615.19

RAYANA DE ARAUJO RODRIGUES

QUÍMICA DOS MEDICAMENTOS: UMA ABORDAGEM QUÍMICA SOBRE OS
ASPECTOS QUÍMICOS DOS ANTICONCEPCIONAIS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada
ao Programa de Graduação em Química da
Universidade Estadual da Paraíba, como parte
dos requisitos necessários à obtenção do título
de licenciada em Química.

Área de concentração: Química Farmacêutica

Aprovada em: 25/06/2018.

BANCA EXAMINADORA

Igor Prado de Barros Lima.

Prof. Dr. Igor Prado Barros de Lima (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Raissa Maria Pimentel Neves

Prof. Ma. Raissa Maria Pimentel Neves
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Cinthy Maria Pereira de Souza

Prof. Dr. Cinthya Maria Pereira de Souza
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Adriano Almeida Silva

Prof. Dr. Adriano Almeida Silva
Faculdade Mauricio de Nassau (FMN)

A todos aqueles que de forma direta ou indireta
contribuíram para a realização desse sonho DEDICO

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer ao nosso Senhor Jesus por ter me ajudado até aqui, pelas inúmeras vezes que Ele enviou anjos nessa árdua caminhada, que me incentivaram a nunca desistir, para que assim concretizasse a realização desse sonho, que tantos almejam. De fato, o caminho nunca foi e nunca será fácil, no entanto, a sensação de missão cumprida é avassaladora.

Gostaria de agradecer imensamente a meu Pai, Rosinaldo, pelos inúmeros conselhos sobre a vida acadêmica, pela persistência em sempre incentivar a escrita em dias tão perturbadores, pelas vezes que pensei em desistir ou entrar em choro e ele como sempre ali com sua compreensão, e conselhos que de certa forma tranquilizava os pensamentos e incentivava a continuar. Não poderia deixar de ressaltar também a importância da minha Mãe, Maria José, nessa jornada, pois inúmeras vezes ela me ajudou, mesmo não entendendo. Mãe, quero te agradecer e peço desculpas pelas vezes em que a senhora tinha que realizar os afazeres domésticos ou fechava seu comércio, para que eu estudasse ou escrevesse, mesmo que nem sempre compreendesse que a universidade tinha uma grande importância para a conclusão e realização desse dia.

Mateus, você sabe o quanto foi cansativo chegar até aqui, e sei que para você também, pois aguardar o ônibus chegar à nossa cidade depois das 22h00min, no frio durante esses anos na UEPB de fato é uma batalha, que você cumpriu de forma tão amorosa e atenciosa. Muito obrigada por ser tão paciente nessa questão e desculpa pelos dias que não te dei atenção por causa da universidade.

Aos meus amigos e familiares, que acreditaram. Obrigada pela confiança depositada! Foram anos conquistando amigos nessa casa, que é a UEPB, são inúmeras as pessoas que me ajudaram, mas, em especial, vale a pena mencionar, Ketolly pelo incentivo e ideias para os estudos continuassem. Jamais me esquecerei das noites em claro para entregar artigos no prazo ou estudar para provas. À Cleber, pelas vezes que me ajudou nos exercícios e relatórios, a Mylena que se tornou uma parceira inigualável, sempre com sua alegria que contagiava qualquer um, a Aline de Barros e Aline Andrade pela parceria que construímos logo de imediato ao nos encontrar na universidade.

Não posso deixar de mencionar aos meus colegas de trabalho, pois foi com eles que cresci profissionalmente e academicamente, Ana Paula com sua gentileza e filosofia de vida,

que sempre tem algo a acrescentar na vida das pessoas que convivem com ela, a Clara Sonally que com a sintonia de vida que nos uniu, quero que saiba que você se tornou uma irmã com nossas conversas após o expediente, Alline, com sua loucura que sempre contribuiu para a minha construção acadêmica em nossas no ônibus indo á UEPB, não posso deixar de mencionar Arthur, Kellyana e a Leonardo que alem de patroa tornou-se um pai, assim como a todos os funcionários da escola Novo Horizonte, que desde pequena estudei e o percorrer da vida me deu a oportunidade de voltar para aperfeiçoar a pratica de ser uma professora.

Jamais deixaria de te agradecer Raissa, que mesmo sendo de outro curso não me abandonou e persistiu para a realização desse trabalho, com você aprendi que não devemos desistir de nossos sonhos e metas, e o mais importante que um capítulo de TCC jamais será apenas duas paginas.

A vida também me presenteou com um orientador, que foi um professor magnífico, que tornou a realização desse sonho, prazerosa. Igor, gostaria de te agradecer pela calma e paciência que tiveste com meu trabalho, fazendo que eu percebesse que o TCC não é complicado, como muitos pensam. E nessa jornada saiba que você se tornou não apenas um professor/orientador, mas sim um anjo que nosso Senhor me enviou, para a concretização e realização desse momento.

À todos os mencionados de forma direta e indireta, o meu muito obrigado, sou imensamente grata pela vida de cada um de vocês.

RESUMO

A utilização dos métodos contraceptivos de fato uns proporciona diversos benefícios, em especial a saúde da mulher. Com isso o método mais recorrente são os anticoncepcionais orais combinados – AOCs. Mas a utilização desenfreada desse método faz por onde questionarmos sobre o real efeito existente nesse medicamento. Buscamos observar o que de fato acontece com a mulher ao se submeter aos efeitos desse medicamento. Quais as cadeias carbônicas existentes em cada classe e as consequências que elas causam no corpo da mulher. Com isso, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre as estruturas de cada classe dos principais anticoncepcionais orais existentes no mercado, visando entender qual a importância de cada classificação, e suas possíveis consequências no corpo da mulher. Diante das informações adquiridas com a pesquisa, observou-se que existem três tipos de medicamento relacionado aos AOCs, cada qual com suas dosagens e hormônios específicos e reconhecendo que os principais anticoncepcionais têm a mesma composição, diferenciando apenas as dosagens entre si. Observou-se que os compostos orgânicos mais evidentes foram o Fenol, Álcool e Éteres, ainda percebemos que tem uma influência bem abrangente na vida das mulheres, seja ela como estratégia para não ocorrer uma gravidez não planejada ou como mudanças hormonais e físicas no corpo da mesma.

Palavras-Chave: Métodos Contraceptivos; Saúde da Mulher; Cadeias Carbônicas.

ABSTRACT

The use of contraceptive methods in fact provides several benefits, especially women's health. With this the most recurrent method is combined oral contraceptives - COCs. But the unbridled use of this method makes us wonder about the real effect of this drug. We seek to observe what actually happens to the woman when undergoing the effects of this medication. What carbon chains exist in each class and the consequences they cause in the woman's body. Therefore, the objective of this work is to perform a literature review on the structures of each class of the main oral contraceptives in the market, aiming to understand the importance of each classification, and its possible consequences in the woman's body. Considering the information acquired from the research, it was observed that there are three types of COC-related drugs, each with specific dosages and hormones and recognizing that the main contraceptives have the same composition, differentiating only the dosages between them. It was observed that the most obvious organic compounds were Phenol, Alcohol and Ethers, we still perceive that it has a very broad influence in the lives of women, either as a strategy for not occurring an unplanned pregnancy or as hormonal and physical changes in the body of the it.

Keywords: Contraceptive Methods; Women's Health; Carbonic Chains.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 - Atrizes na passeata dos Cem Mil no Rio de Janeiro em 26 de Junho de 1968.....	16
Figura 2.2 - Carl Dijerassi e Gregory Pincus	18
Figura 3.1 - Ácido Salicílico e Ácido Acetilsalicílico.....	22
Figura 3.2 - Tabela de Ogino - knaus	24
Figura 3.3 - Metodo Contraceptivo de Temperatura Basal	24
Figura 3.4 - Coito Interrompido	25
Figura 3.5 - Camisinha Masculina e sua utilização	26
Figura 3.6 - Camisinha Feminina e sua utilização	26
Figura 3.7 - Diafragma	27
Figura 3.8 – Diu.....	28
Figura 4.1- Ciclopentanoperidrofenantreno, núcleo químico básico do hidrocarboneto estrano.....	31
Figura 4.2 - Estruturas químicas dos três estrógenos naturais humanos: estradiol estrona e estriol.....	32
Figura 4.3 - Estrutura basica dos esteroides	33
Figura 4.4 - Estrutura Molecular do 17 α -etinilestradiol e do 17 β -estradiol.....	33
Figura 4.5 - Formulas estruturais de alguns progestogenios.....	35
Figura 4.6 - Estrutura do Etinilestradiol e do Mestradiol.....	36
Figura 4.7 - Classificações de esteroides de contraceptivos.....	37
Figura 4.8- Estrutura do Desogestrel.....	43
Figura 4.9 - Estrutura do Etinilestradiol.....	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 4.1: Minipílula	38
Quadro 4.2: Combinados Monofasicos	39
Quadro 4.3: Combinados Bifásicos	41
Quadro 4.4: Combinados Trifásicos....	41

SUMÁRIO

Capítulo 1- INTRODUÇÃO	13
Capítulo 2 A HISTÓRIA DO ANTICONCEPCIONAL.....	15
2.1 A Influência da Igreja.....	17
2.2 O Surgimento do Anticoncepcional	18
Capítulo 3- A QUÍMICA DOS MEDICAMENTOS (ANTICONCEPCÇÃO).....	20
3.1 Tipos de contraceptivos.....	22
3.1.1 Métodos Comportamentais.....	23
3.1.2 Métodos de Barreiras.....	25
3.1.3 Métodos Intrauterino.....	27
3.1.4 Métodos Cirúrgicos.....	28
3.1.5 Métodos de Emergência.....	28
3.1.6 Método Hormonal.....	29
Capítulo 4 - ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS ORAIS COMBINADOS.....	30
4.1 Estrogênio.....	31
4.1.1 Efeitos Genitais.....	34
4.1.2 Efeitos Extragenitais.....	34
4.2 Progestogênio.....	34
4.3 Tipos de Pílulas Anticoncepcionais	37
4.3.1 Micronor (Noretisterona).....	42
4.3.2 Mercilon (Desogestrol e Etinilestradiol).....	43
4.3.3 Microvilar (Levonorgestrel e Etinilestradiol).....	44
5 - METODOLOGIA.....	47
6 - CONCLUSÕES	48
7 - REFERÊNCIAS	51

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A Educação Sexual (ES) é um tema pouco discutido na vida social e principalmente acadêmica da maioria dos jovens. Todavia, a ES representa um conjunto de valores que deveriam ser abordados não só pela família, pelo ambiente social, amigos e pela escola, visto que a sexualidade precisa ser vista como um processo em contínua construção, minucioso, sutil e sempre inacabado (LOURO, 2008 Quando se avalia com cuidado pode-se observar que os Parâmetros Curriculares Nacionais (PCN) trazem uma proposta de orientação sexual que abrange todas as áreas do saber, os PCN apontam a importância do tema, bem como seu caráter transversal, devendo assim a ES ser abordada de forma contínua nas diversas disciplinas (BRASIL, 1998).

Portanto, a Sexualidade não deve ser considerada como um tema complementar, mas sim como um tema norteador para as diversas disciplinas escolares. Desta forma, este trabalho tem como objetivo informar através de uma linguagem clara e objetiva os efeitos (químicos) causados pelo uso do medicamento anticoncepcional no corpo da mulher. Para isso, faz-se necessário uma discussão prévia sobre tal temática com os jovens, isto porque a maioria começa sua vida sexual muito cedo sem saber quais são os métodos preventivos mais eficazes e menos danosos a sua saúde, e a Química pode ajudar nesse entendimento.

Ao longo do trabalho será discutido um pouco sobre a história do anticoncepcional, que teve como pretensão inicial a contenção da natalidade, porém foi a partir da década de 60 com resultados positivos da utilização do tratamento que passou a ser comercializada em 1962, dois anos após ter sido aprovada nos EUA pela FDA – Food and Drug Administration. Esse medicamento foi fabricado inicialmente com concentrações altíssimas de hormônios, sua composição constava de 150 mg de estrógeno sintético e 9,85 mg de derivados de progesterona, por volta de 10% a mais das dosagens atuais.

Iremos abordar sobre a Química dos Medicamentos, e sabendo da grandiosidade que é essa Ciência, onde segundo SARDELA (1998,) houve subdivisões que diferenciaram os compostos em orgânicos e inorgânicos onde, dentre elas surgiu a Química, onde será detalhado mais adiante, sendo assim um dos pontos chaves para o aprofundamento desses conhecimentos. Ainda será possível entender quais são os tipos de contracepção existentes e

as maneiras de sua utilização. Por tanto, essas questões norteadoras faz-nos compreendermos o que esta por detrás daquele minúsculo medicamento, que de forma satisfatória contribui na vida da mulher.

Iremos compreender os hormônios que compõe os anticoncepcionais combinados, suas classificações e suas composições. Quais as conseqüências com a utilização desse método contraceptivo causam na mulher, as variações a que ocorre seja essas modificações visíveis ou até mesmo as alterações no sistema reprodutor feminino.

Segundo PENILDON (2010) a anticoncepção oral provoca no organismo efeitos sistêmicos e diretamente relacionados com a fisiologia do ciclo menstrual. Muitos aspectos da constituição corporal feminina também são influenciados por esses hormônios.

Ainda iremos conhecer os principais anticoncepcionais existentes que são comercializados no país, e, além disso, iremos analisar alguns desses medicamentos, observando suas composições e como apresentam se as classes carbônicas em cada um deles.

No Brasil os anticoncepcionais orais são usados principalmente para evitar gravidez, e tais medicamentos também exercem efeitos benéficos significativos para a saúde, além da contracepção. Neste sentido o presente estudo se insere neste contexto, visando gerar informações relativas ao consumo dos Anticoncepcionais e seu possível impacto na saúde da mulher. Outro ponto importante para a seleção desta área foi à mesma apresentar inúmeros casos recentes de trombozes, em mulheres usuarias desse método sem que houvesse uma visita a um médico responsável pela indicação dos mesmos.

CAPÍTULO 2

2. A HISTÓRIA DO ANTICONCEPCIONAL NO BRASIL

O Brasil em meados da década de 50 tinha como presidente Juscelino Kubitschek, que apresentou algumas meta para o crescimento do país em poucos anos, intitulado “50 anos em 5: O Plano de Metas” que optava pelo crescimento industrial do Brasil. Todavia, nosso país passava por um problema demográfico de superpopulação, onde políticas internacionais traçaram metas para conter esse avanço, afinal o Brasil era visto internacionalmente como país de primeiro mundo, e a superpopulação seria problemas há enfrentar futuramente. Sendo assim, essas políticas obtiveram resultados a partir de 1960, quando a própria mulher decidiu dá prioridade ao trabalho e cuidar mais dela mesma, e principalmente quando o governo utilizou como meio de contenção da natalidade o então descoberto anticoncepcional.

Desde os anos 20, a mulher era vista somente para realizar os afazeres domésticos, e até para sair de casa, só poderia se estivesse acompanhada do seu pai, do seu irmão ou mesmo do seu marido, se assim não estivesse ela envergonharia o seu marido e a sua família, já ao homem cabia a ele o papel de administrador da família, pertencendo à rua e ao mercado de trabalho, sem nada prejudicava sua imagem diante a população, mas com os avanços proposto e alguns concretizados, possibilitaram a mulher uma independência que almejavam há muito tempo, trabalhar fora de casa que até então só seria possível se o marido deixasse e em certos casos, com a autorização do juiz.

Maluf e Mott (1998) afirmam que tal fato,

Era uma perversão jurídica, no entanto, perpetuava a submissão da esposa ao marido: o direito da mulher casada ao trabalho iria depender da autorização dele, ou, em certos casos, do arbítrio do juiz.

A mulher sonhava cada vez mais com a igualdade, mesmo que ainda discretamente ela buscava seu lugar, como podemos perceber na Figura 2.1. Com passar dos anos, o movimento feminista conseguiu com que as mulheres percebessem que mudando de comportamento elas poderiam ter mais liberdade, possibilitaram a elas o consentimento de que não necessariamente precisavam de um marido para serem felizes, ou até mesmo mostrando a elas que não seria impossível sustentar a sua família sem a presença de uma figura masculina, a sociedade agora não mais ditava o que ela deveria fazer ou ser. E uma das questões com o passar dessa grande e ainda pequena conquista foi decidir quantos filhos queriam ter e ainda para alguns realizar o ato sexual sem preocupar-se do fato de ter uma gravidez indesejada,

sendo fator primordial para a utilização desse método contraceptivo tão pouco conhecido. Essa possibilidade imposta pelo governo, e apoiada pelas feministas da época, de certo modo ajudou as mulheres a encontrar um motivo para sua suposta e tão sonhada libertação.

Figura 2.1: Atrizes na passeata dos Cem Mil no Rio de Janeiro em 26 de Junho de 1968: papel desempenhado por feministas na resistência á ditadura militar e investigado pela professora Margareth Rago.



Fonte: Jornal da UNICAMP, 2013, p.6.

Assim chega ao Brasil a tão sonhada e desconhecida pílula anticoncepcional, e a sua comercialização não foi tão simples como imaginavam as feministas daquela época, como era de se esperar a mulher que estava mudando seu comportamento, que se deslumbrava em ter a sua liberdade, enfrentou alguns obstáculos.

Dentre eles os comentários maldosos da população, que passou a discriminar essas mulheres, chamando-as de prostitutas, pelo simples fato de quererem ser independente sexualmente e poderem ir a farmácia comprar a pílula sem nenhuma restrição ou julgamento. Agora, então, além de serem julgadas pela igreja como pecadoras, teriam que encontrar uma maneira de conscientizar a população machista que o uso da pílula traria benefícios, para ambos.

Receitar o uso da pílula foi tarefa muito fácil para o governo e algumas feministas, mas ao decidir ir há farmácia e comprar era um dos maiores constrangimentos enfrentados pela mulher a principio, além de estarem sujeitas a comentários não muito aprazíveis para uma mulher dos anos 50, elas só poderiam ser comercializadas mediante a apresentação de uma receita medica e certidão de casamento.

2.1. A INFLUÊNCIA DA IGREJA

Nessa mesma época aqui no Brasil a igreja católica possuía um poder crítico sobre a população, o que dificultou para muitas mulheres o uso dos anticoncepcionais. Visto que a igreja repercutia o discurso para o não uso da pílula, e tinha como argumento o pecado para a utilização de métodos anticoncepcionais que impediam o crescimento da família. E muitas mulheres com medo de não alcançarem o céu após a morte deixaram de usar as pílulas. Na verdade, segundo a CARTA ENCÍCLICA HUMANE VITAE (2008) a igreja não condena o cristão que queria determinar a quantidade de filhos que desejam, ela repudia os meios adotados. Para a igreja a utilização das pílulas e de outros meios contraceptivos artificiais trariam uma falsa liberdade e banalizariam o sexo. Com o uso dos anticoncepcionais a igreja afirma que a prática sexual torna-se um lazer, tornando os seres humanos refém de suas próprias paixões, e ainda, os homens perderiam o respeito por suas mulheres, ficando suscetíveis as infidelidades matrimoniais.

Para a CARTA ENCICLICA (2008)

É ainda de recear que o homem, habituando-se ao uso das praticas anticoncepcionais, acabe por perder o respeito pela mulher e, sem se preocupar mais com o equilíbrio físico, psicológico dela, chegue a considerá-la como simples prazer egoísta e não mais como a sua companheira, respeitada e amada.

A igreja não era absolutamente contra os anticoncepcionais, pois filhos são dádivas de Deus, ela mesma tinha seus métodos naturais para adiar a responsabilidade na educação e criação dos próprios filhos, estabelecendo uma ‘Paternidade Responsável’, no entanto para a igreja segundo MONTINI (1968) o uso de pílulas ainda era considerado como um aborto, mesmo assim o avanço tecnológico auxiliou nessa determinação das mulheres terem poder de seus próprios corpos. A igreja perdia o seu poder de influenciar o pensamento dos cristãos, e o avanço tecnológico afetava cada vez mais a fecundidade das mulheres, a média de filhos drasticamente foi caindo e com a utilização das pílulas foi ainda mais perceptível.

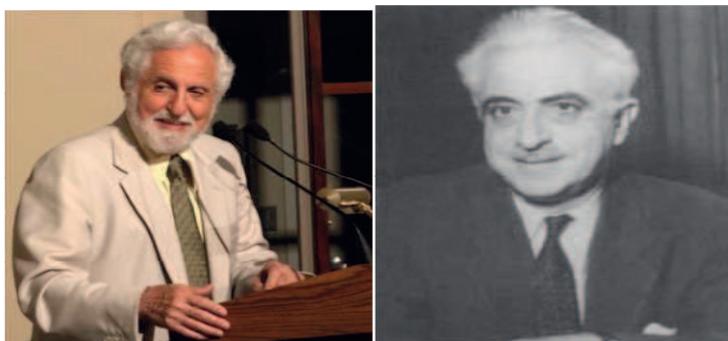
2.2. O SURGIMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento surge como um dos métodos revolucionários, e seu lançamento causaram impacto no comportamento pessoal das usuárias, ocorrendo assim vários debates e polemicas a respeito desse meio contraceptivo, abrangido nos âmbito científico, social, religioso e moral.

No início do século XX, o fisiologista austríaco Luwig Haberlandt, em 1922 demonstrava a possibilidade na produção de uma “esterilização hormonal temporária” testando em animais férteis percebeu a inibição da gravidez e ovulação destes animais, posteriormente sendo identificado o hormônio progesterona como o responsável pelo ocorrido.

Em 1951, Carl Djerassi, formulou um dos primeiros progestativos sintéticos com uma possível indicação para contracepção. Logo após a divulgação desse contraceptivo Gregory Pincus testou as características contraceptivas do composto revelando assim cruciais para o desenvolvimento da pílula, como podemos ver na Figura 2.

Figura 2.2: À esquerda Carl Djerassi e á direita Gregory Pincus.



Fonte: Chemical Heritage Foundation/ : PIQUED – repositório digital de Jonathan Eig

Nos EUA todo e qualquer medicamento para ser comercializado necessita da aprovação Found and Drug Administration (FDA) e segundo ALTMAN (2013) em 23 de junho de 1960 foi a provado a pílula, porem foi alvo de críticas perante a comunidade científica, temerosas com os riscos inimagináveis que as mulheres estariam expostas, julgaram como inadequados às avaliações feitas para a segurança do produto.

A primeira produção da pílula ocorreu nos Estados Unidos da América - EUA em 1960, no ano seguinte a Alemanha também propôs um exemplar, no Brasil ela surge em 1962 e

houve bastantes questionamentos, pois com o surgimento do anticoncepcional foi permitida uma mudança no comportamento sexual das mulheres, agora elas decidiriam a quantidade de filhos e possibilitou a flexibilidade delas no mercado de trabalho.

Para a sua comprovação foi escolhido mulheres da África devido à questão da superpopulação, perceberam que seria uma ótima oportunidade para realizar a experiência visando à comprovação dos benefícios da pílula. As mulheres escolhidas foram as que habitavam o Haiti e o Porto Rico devido às baixas condições de sobrevivência.

O Brasil percebeu a importância desse novo meio de conter a superpopulação, e iniciou assim a partir da década de 60, há ensinar nas faculdades de medicina essa nova perspectiva para a saúde da mulher, percebendo que com o avanço da pílula, daria início a uma nova era para a vida das mulheres, no Brasil a primeira pílula, foi comercializada em 1962, dois anos após ter sido aprovada nos EUA pela FDA, onde era conhecida como ENOVID. Segundo SEGATTO (2015) Essa pílula foi fabricada inicialmente com concentrações altíssimas de hormônios, sua composição constava de 150 mg de estrôncio sintético e 9,85 mg de derivados de progesterona.

Mesmo assim, essa nova descoberta deixou as mulheres passarem por várias situações de risco/desconforto, pois segundo PEDRO (2003) a primeira pílula formulada no mundo causava efeitos colaterais como náuseas, dores de cabeça e tontura. As especulações sobre o uso da pílula fez com que aumentasse a procura por cirurgias de esterilização. Mas em 1970 surge a segunda geração de pílulas, com menos hormônios, mas sem perder a eficácia que a primeira pílula propôs. Com o avanço dos métodos anticoncepcionais surge em 1990 à terceira geração de pílulas, agora com adicionais importantes para a qualidade de vida da mulher, tinha agora como efeito “benigno” de aliviar sintomas da TPM e o surgimento de acnes.

Com isso, foi notório o declínio na taxa de natalidade, o comportamento da mulher brasileira mudou e agora o que mais importava era não ter filhos, e graças à pílula isso estava sendo satisfatória segundo Mary Del Priore (2004) “uma pesquisa patrocinada pela Fundação Ford percebeu que essa mudança estava relacionada com a maior oferta e consumo de anticoncepcionais orais e preservativos”. A pesquisa mostrou, por exemplo, que o consumo de caixas de pílulas saltou de 6 milhões em 1966 para 38 milhões em 1974, ou seja um aumento de 375%.

CAPÍTULO 3

3. A QUÍMICA DOS MEDICAMENTOS (ANTICONCEPÇÃO)

A Ciência é uma área que desperta muitas curiosidades, principalmente quando estamos no meio escolar devido às experiências quando apresentada pelo professor. Antigamente a Ciência envolvia muitas áreas das quais hoje conhecemos como Física Biologia e Química, assim devido a sua grandiosidade ocorreu uma subdivisão na Química, Ciência a qual iremos detalhar, e dentre essas subdivisões surgiu a Química Geral, Físico Química, Química Inorgânica e a Química Orgânica, onde iremos aprofundar um pouco mais nossos conhecimentos.

Estudos relatam que na Era Antes de Cristo já existia a Química Orgânica, mesmo que sem conhecimentos específicos para isso, quando na tentativa de construir algo, faziam combinações de elementos ao qual tinham acesso originando e observando ligas metálicas, assim mesmo sem que entenderem começava a definir o que hoje compreendemos como Química Orgânica, mas dois fatores em particular dificultavam na construção e definição científica dessa Ciência:

- ✓ Havia pouco estudo sobre os principais elementos que compõe a Química Orgânica; Carbono, Hidrogênio, Oxigênio e Nitrogênio;
- ✓ Os estudos dos elementos químicos, naquela época utilizavam altas temperaturas, e os componentes da Química Orgânica não suportam temperaturas elevadas.

Desde então os poucos pesquisadores da época tentavam aprimorar seus conhecimentos, principalmente quando fizeram extrações de substâncias partindo de extrações de produtos naturais, daí partindo das observações feitas, e com o pouco conhecimento adquirido eis que surge a expressão Química Orgânica, de acordo com Antônio SARDELA (1998) “o químico sueco Torben Olof Bergman⁴ foi quem introduziu na literatura química pela primeira vez essa expressão”, onde segundo *Bergman* temos:

- ✓ Compostos orgânicos: substâncias dos organismos vivos;
- ✓ Compostos inorgânicos: substâncias do reino mineral.

Diante as experimentações e várias análises, os pesquisadores da época em especial *Antoine Laurent de Lavoisier* perceberam que o elemento Carbono estava presente em todas

as substâncias proveniente dos seres vivos, onde começou a nascerem ideias entres esses pesquisadores químicos que nenhuma substância extraída dos seres vivos podia ser produzida em laboratório, assim só poderia ser formada com uma influência de uma força vital segundo SARDELA (1998), essa idéia foi defendida pelo químico sueco Jöns Jakob Berzelius⁵ que dizia:

Na natureza viva os elementos estão sujeitos a leis diversas que os da natureza privada de vida. Assim sendo, os compostos orgânicos não podem ser formados somente sob a influência de forças físicas e químicas comuns, mas necessitam da intervenção de uma força vital particular.

Sabe-se que a Ciência esta em constantes mudanças e descobertas, e um dos seus amigos e discípulos, o alemão Friedrich Wöhler¹, não conformado com a ideia da força vital, comprovou que não necessita dessa “força” para a extração de substância, pois ele conseguiu depois de inúmeras tentativas desenvolver em laboratório a uréia. Ficando conhecida hoje como a *síntese de Wöhler*.

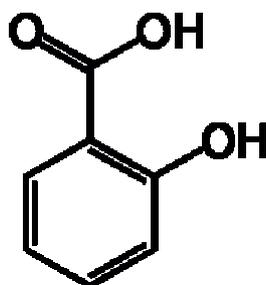
Ainda segundo Antônio SARDELA (1998) “em 1848 Leopold Gmelin² reconheceu claramente que o carbono é o elemento fundamental com compostos orgânicos”, e em 1858 Friedrich August Kekulé³ definiu a *Química Orgânica como sendo a Química dos compostos de carbono*. E hoje depois de todo o aprimoramento sobre os principais elementos, definimos a Química Orgânica como a Química que estuda os compostos do Carbono.

A Química Orgânica esta intimamente ligada a nossa vida cotidiana, visto que até nossos próprios sentimentos podem ser explicados por meio de uma cadeia orgânica. Neste capítulo iremos enfatizar a importância desta Química na área da saúde, que é de extrema relevância na elaboração dos medicamentos.

A relação entre estas duas áreas surgiu no século XIX, no ano de 1895 com a descoberta do Ácido Salicílico (Figura 3a) pelo químico Kolbe⁴, onde se revelou muito eficaz a ação da substância contra o reumatismo. Visando em uma maior contribuição para a Ciência, em 1899 ele também descobriu o Ácido Acetilsalicílico (Figura 3b) onde conhecemos pelo nome de Aspirina, muito eficaz contra dores e febre.

Logo após estas descobertas os pesquisadores começaram a perceber a importância da Química Orgânica, como aliada na fabricação dos medicamentos, promovendo assim estudos de novas substâncias para o combate de doenças que afligem o ser humano.¹

Figura 3.1 a: Acido Salicílico.



Fonte: FOGAÇA, Jennifer; Brasil Escola²

Figura 3.1 b: Acido Acetilsalicílico.



Fonte: LUZ, Ana Maria, infoescola³

3.1. TIPOS DE CONTRACEPTIVOS

Convivemos em uma sociedade que constantemente somos bombardeados de informações, seja pela Televisão, Rádio e principalmente pela internet, e dentre esses boletins estão o uso dos contraceptivos. Pesquisas realizadas no Brasil mostraram que o método de prevenção mais conhecido pelos jovens é a pílula e a camisinha, e que apesar de terem fácil acesso aos mesmos, são utilizados erroneamente.

Com a aceitação cada vez maior dos meios contraceptivos, sem julgamentos prévios possibilitou a “liberdade sexual” para esses jovens, pois os meios de comunicação enfatizam principalmente que o uso de tais métodos lhe dará prevenção das DST, AIDS e principalmente de gravidez precoce, o que leva a procura desses métodos e o que preocupam muitas das jovens usuárias dos mesmos.

¹ Jöns Jakob Berzelius: químico sueco. Foi um dos fundadores da química moderna, formulando alguns dos seus conceitos fundamentais;

² Friedrich Wöhler: foi um pedagogo e químico alemão. Apesar de ter estudado em Heidelberg, interessou-se pela química mudando-se para Estocolmo para estudar com o químico sueco Jöns Jacob Berzelius.

³ Leopold Gmelin: foi o pioneiro nas denominações éster e acetona para estas duas classes de compostos orgânicos. Afirmava que os compostos orgânicos requereriam um animal ou planta para serem sintetizados.

⁴ Friedrich August Kekulé: foi um químico alemão. Inovou o emprego de fórmulas desenvolvidas em química orgânica, criou em 1857, a Teoria da Tetra Valência do carbono.

⁵ Kolbe: foi um químico alemão que desenvolveu uma nomenclatura para compostos orgânicos, denominada nomenclatura de Kolbe.

Acesso em 26/01/2018; WWW.brasilecola.uol.com.br/quimica/Acido-acetilsalicilico; publicado em 10/02/2018

² Acesso em 26/01/2018; www.infoescola.com/farmacologia/acido-acetilsalicilico; publicada em 10/02/2018

³ Acesso em 26/01/2018; WWW.brasilecola.uol.com.br/quimica/Acido-acetilsalicilico; publicado em 10/02/2018

- Métodos Comportamentais;
- Métodos de barreira;
- Métodos hormonais;
- Métodos intrauterinos;
- Métodos cirúrgicos;
- Método de emergência.

3.1.1 MÉTODOS COMPORTAMENTAIS.

Os métodos comportamentais são aqueles que estão baseados na observação do organismo, em especial da mulher, durante o ciclo menstrual, sendo necessário um ciclo regular. São eles:

Tabela de Ogino-knaus: conhecido como tabelinha, (Figura 3.2) esse método tem como objetivo evitar relações sexuais durante os dias supostamente férteis. O método não oferece segurança, pois inúmeros fatores externos podem provocar um desequilíbrio hormonal e alterar o dia da ovulação.

O método consiste antes de tudo identificar quantos dias é o ciclo menstrual, que pode variar de mulher para mulher. Como sabemos o espermatozóide precisa fecundar um ovulo onde haverá a possibilidade de uma gravidez, mas pra que isso não ocorra e supondo que o ciclo menstrual seja de 30 dias, e considerando o primeiro dia como o inicio da menstruação conta-se 15 dias para frente, que corresponde á metade do ciclo, onde este dia correspondera o dia da ovulação. Segundo MEIRA (2002) para ter um pouco mais de segurança, contam-se quatro dias anteriores a ovulação e mais quatro dias posteriores, totalizando nove dias, onde deve-se evitar relações sexuais pois esses dias são propícios para a fecundação, os chamados “dias de risco.”

Figura 3.2: Tabela de Ogino-knaus.

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

Dias não-férteis
 Dias férteis

Fonte: Dr. Sergio dos Passos Ramos CRM17.178 – SP;⁴

Temperatura Basal: pouco conhecido, no entanto consiste na verificação da temperatura do corpo como podemos observar na Figura 3.3 exclusivamente através da boca ou vagina, diariamente ao acordar. Este método também não oferece segurança, pois ha possibilidade de uma variação de temperatura corporal por fatores diversos.

Este método necessita de acompanhamento médico visto que é necessária a verificação de uma pequena variação da temperatura do corpo a partir do dia da ovulação, que deve ser observada na tabela de verificação da alteração de temperatura, partindo dessas alterações se o casal não deseja ter filhos, não deve ter relações sexuais no período entre a ovulação e a menstruação.

Figura 3.3: Método contraceptivo de temperatura basal



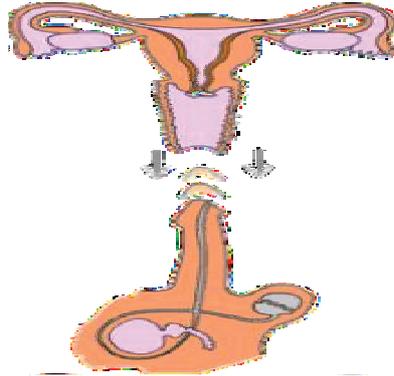
Fonte: DESCHAMPS, Gabriel;www.muralcientifico.com⁵

Coito Interrompido: É o método onde se faz a retirada do pênis do interior da vagina antes da ejaculação, figura 3.4, ou seja, no orgasmo do homem. A utilização deste meio não é confiável, pois o liquido que sai do pênis durante a ereção antes do orgasmo já pode conduzir espermatozóide, possibilitando uma conseqüente fecundação.

Acesso em 28/02/2018; www.gineco.com.br/saude-feminina/metodos-contraceptivos; publicado em 28/02/2018

⁵ Acesso em 05/03/2018; www.muralcientifico.com; publicado em 05/03/2018

Figura 3.4: Coito interrompido



Fonte: Dicionário da Saúde; www.dicionariosaude.com/coito-interrompido⁶

3.1.2. MÉTODOS DE BARREIRAS

Segundo o Ministério da Saúde métodos de barreiras são os métodos que colocam obstáculos sejam eles mecânicos ou químicos, para dificultar a fecundação dos espermatozoides no canal cervical. Os métodos de barreira disponíveis em nosso meio são: preservativos masculinos e femininos; diafragma; e os espermicidas químicos.

Preservativos (masculino e feminino): também conhecida por camisinhas. É um dispositivo constituído geralmente de borracha, possuem formato de um pênis e serve para revestido (camisinha de vênus – masculina, Figura 3.5). Sua utilização é bem simples. Já a feminina é uma bolsa de plástico fino, Figura 3.6, transparente, macio e resistente com dois anéis, sendo um preso na borda e o outro móvel dentro da bolsa. Confiabilidade praticamente em 100% e sua utilização é um pouco mais elaborada que a masculina, mesmo assim quando pensada em meios de prevenção torna-se fácil.

⁶ Acesso em 08/03/2018; WWW.dicionariosaude.com/coito-interrompido; publicado em 08/03/2018

Figura 3.5: Camisinha Masculina e sua utilização



Fonte: SANTOS. Juliana; www.fuvestibular.com.br/noticia/metodos-contraceptivos⁷

Figura 3.6: Camisinha Feminina e sua utilização



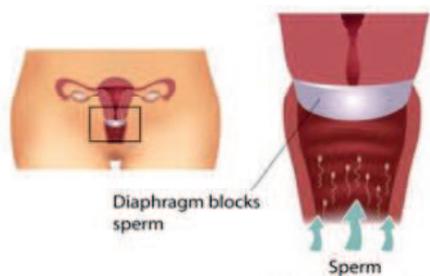
Fonte: SANTOS. Juliana; www.fuvestibular.com.br/noticia/metodos-contraceptivos⁸

⁷ Acesso em 08/03/2018; www.fuvestibular.com.br/noticia/metodos-contraceptivos; publicado em 08/03/2018

⁸ Acesso em 08/03/2018; www.fuvestibular.com.br/noticia/metodos-contraceptivos; publicado em 08/03/2018

Diafragma: Funciona como barreira para a penetração do espermatozóide no útero, tem o formato de disco e é constituído por uma pequena capa de borracha ou silicone, Figura 3.7 deve ser receitado por médicos, pois apresentam variados tamanhos e sua utilização é apenas na hora da pratica sexual. Segundo MEIRA (2002) sua utilização requer que a mulher o envolva com lubrificante indicado e introduza na vagina próximo a entrada do útero, em torno de 2 horas antes da relação sexual, podendo deixar dentro da vagina por um período de 6 horas, e até reutilizá-lo, logo após a sua higienização e a reposição do lubrificante. Método confiável, desde que saiba utilizá-lo, de fácil manuseio pela mulher e sem interferências na relação.

Figura 3.7: Diafragma



Fonte: Dr. Sergio dos Passos Ramos CRM17.178 – SP; <http://www.gineco.com.br/saude-feminina/metodos-contraceptivos/diafragma>⁹

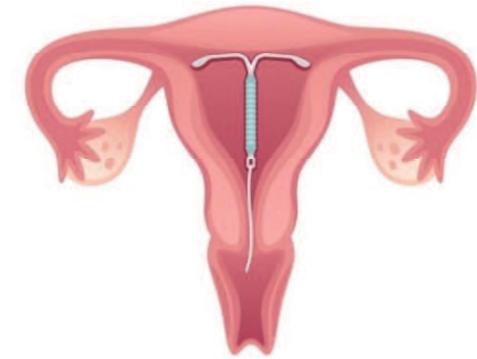
3.1.3. MÉTODOS INTRAUTERINO

Como o nome já diz, é um sistema ou dispositivo que deve ser inserido por médicos, dentro do útero. A grande vantagem deste método é a comodidade e a alta eficácia, podendo proteger a mulher durante 5 a 10 anos, dependendo do produto.

DIU: É um dispositivo de plástico ou cobre, Figura 3.8 de fácil introdução e remoção pelo medico, no útero, dispõe de um fio que se desloca do útero para a vagina, portanto impede que os espermatozoides atinjam o óvulo ou a fixação do óvulo fecundado no útero. Em caso de gravidez com o DIU ainda no útero, se não houver aborto nos primeiros meses é possível que a gravidez decorra até o fim sem nenhum problema para o feto. A utilização desse método, faz necessário acompanhamento médico, pois segundo Meira (2002) pode provocar rejeição do organismo e causar consequente expulsão, aumentando o sangramento menstrual ou trazendo infecções uterinas .

⁹ Acesso em 20/03/2018; <http://www.gineco.com.br/saude-feminina/metodos-contraceptivos/diafragma>; publicado em 20/03/2018

Figura 3.8: DIU



Fonte: FEBRASGO, 2017;¹⁰

3.1.4. MÉTODOS CIRÚRGICOS

São métodos definitivos que te impede de gravidez, por isso indicado apenas para mulheres com idades mais avançadas, ou aquelas que já possuem um numero elevados de filhos. Para os homens também existe métodos definitivos.

Laqueadura ou ligadura de trompas: ação cirúrgica que consiste em cortar e fixar as trompas, impedindo o acesso do espermatozóide ao encontro do óvulo. Apresenta bastante eficácia, apesar de irreversível.

Vasectomia: cirurgia que ocorre nos canais que conduzem espermatozóides dos testículos para a uretra interrompendo o fluxo de espermatozóides. Assim como a laqueadura, apresenta bastante eficácia, porem de difícil reversão.

3.1.5. MÉTODO DE EMERGÊNCIA

É um método anticonceptivo que pode evitar a gravidez após a relação sexual. O método, também conhecido por “pílula do dia seguinte”, utiliza compostos hormonais concentrados e por curto período de tempo, nos dias seguintes da relação sexual. E tem como objetivo principal de prevenir gravidez inoportuna ou indesejada. Método não eficaz e bastante perigoso.

¹⁰ Acesso em 25/03/2018 www.febrasgo.org.br/noticias, Publicada em 25/03/2018

3.1.6. MÉTODO HORMONAL

O Método de Contraceção Hormonal (MCH) é o mais utilizado entre as mulheres, é caracterizado pela utilização de hormônios com dosagens adequadas, e sua principal funcionalidade é a prevenção de gestações não planejadas. Porém a sua utilização vai além da prevenção, as revisões literárias demonstraram que o MCH é bastante eficaz quando manipulado para utilizações contra a temida TPM – Tensão Pré- Menstrual, reposição hormonal, redução de cólicas menstruais, sangramentos entre outros.

Com isso existem dois tipos de método hormonal, são eles:

Injetáveis: São de uso mensal e combinam estrogênio e progesterona. Segundo MEIRA (2002) Tem eficácia similar aos anticoncepcionais orais São utilizados naquelas pacientes que não conseguem se lembrar de usar a pílula diariamente. Para algumas pacientes têm a vantagem de ser usado apenas uma vez por mês.

Pílulas orais: de uso diário, composta de hormônios que impedem a ovulação. A pílula é um dos métodos mais seguros para a mulher.

A pílula oral, apesar de muito conhecida é muito recente a sua manipulação farmacêutica, não sabemos quais os efeitos colaterais que de fato ela pode causar quando utilizada em longos períodos, no entanto, com base em depoimentos de mulheres que relataram sofrer sequelas até hoje pelo abuso da utilização desse método e por curiosidade em saber qual o mistério que há por trás desse revolucionário medicamento, que irei detalhar composições e efeitos causadores no corpo da mulher quando utilizam as pílulas anticoncepcionais.

CAPÍTULO 4

4. A QUÍMICA DOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIIS ORAIS COMBINADOS

Os métodos contraceptivos orais são os mais utilizados entre as mulheres, e isso se caracteriza pela confiabilidade que lhe é proporcionada. Segundo a FEBRASGO (2010, p.10) estima-se que 100 milhões de mulheres sejam usuárias desse método, e que em nosso país aproximadamente 27% das mulheres em idade fértil que utilizam os anticoncepcionais orais combinados – AOCs.

O uso das primeiras formulações dos AOCs causou algumas reações nas mulheres, isso se deu por motivos de altas dosagens dos hormônios manipulados.

FEBRASGO (2010) afirma que

O uso das primeiras formulações orais contraceptivas relacionou-se a elevadas taxas de eventos cardiovasculares, destacando-se os fenômenos tromboembólicos, o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral. A relação entre a alta dose estrogênica e a trombose venosa foi logo estabelecida, bem como a participação dos progestagênios nos eventos cardiovasculares arteriais, como o infarto do miocárdio.

Sabe-se que os anticoncepcionais hormonais orais, também chamados de pílulas anticoncepcionais são esteróides utilizados que funcionam basicamente impedindo a liberação de óvulos pelos ovários que tem como a única finalidade básica de impedir a concepção. A escolha desse método muitas das vezes é pela fácil comercialização e os outros tantos benefícios, tendo em vista também a praticidade de apenas tomar um comprimido ao dia, e, sendo assim na anticoncepção hormonal são utilizações de drogas, classificadas como hormônios, em dose e modo adequados para impedir a ocorrência de uma gravidez não desejada ou não programada, sem qualquer restrição às relações sexuais. No entanto o que se busca entender são quais as cadeias e classes químicas ali presentes.

Existem alguns tipos diferenciados de pílula anticoncepcional, os quais se classificam em combinadas ou minipílulas; as primeiras compõem-se de um estrogênio associado a um

progestogênio, enquanto a minipílula é constituída por progestogênio isolado. As pílulas combinadas dividem-se ainda em monofásicas, bifásicas e trifásicas.

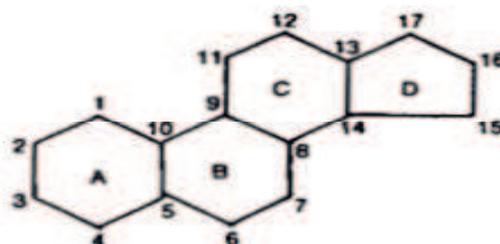
4.1 ESTROGÊNIO

Sabe-se que os AOCs mais utilizadas contem o estrogênio e o progestogênio, e para cada classificação desses anticoncepcionais varia o tipo de Estrogênio assim como a quantidade, por isso é sempre recomendável procurar um médico quando iniciar a utilização, pois a escolha deve ser individualizada.

Os estrogênios podem ser classificados, em relação à sua estrutura, em esteróides e não esteróides, e, na dependência de sua origem, em naturais e artificiais.

Segundo PENILDON (2010, p. 838) os estrogênios naturais são esteróides produzidos pelas células granulosas, tecais, células teca-luteínicas no corpo lúteo, pela suprarrenal, especialmente pela zona reticular. Observando a estrutura dos estrogênios esteróides percebe-se que são derivados do hidrocarboneto estrano, que é um composto de 18 átomos de carbono, e são caracterizados por apresentarem em comum o núcleo de natureza aromática, radicais cetônicos ou hidroxilas nos carbonos 3 e 17, características essas muito importantes, pois qualquer alteração, ainda que mínima, acarreta relevante modificação no comportamento biológico do composto, figura 4.1

Figura 4.1: Ciclopentanoperidrofenantreno, núcleo químico básico do hidrocarboneto estrano.



Fonte: Farmacologia/ Penildon Silva. - 8.ed.- Rio de Janeiro, 2010, p. 838

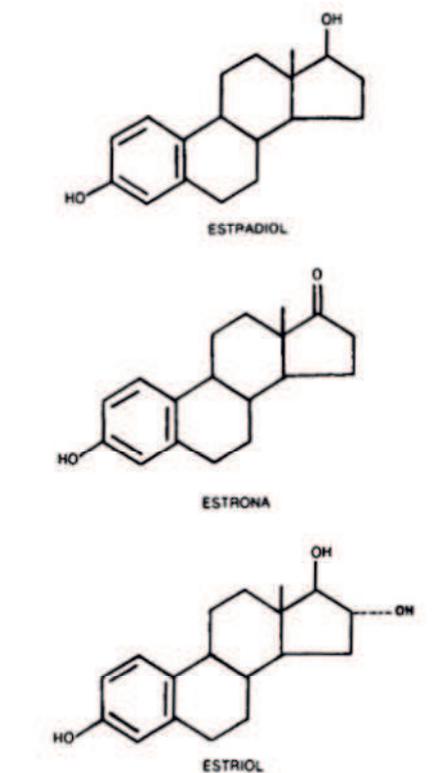
Quando ocorre uma mudança na posição beta para a posição alfa da hidroxila c carbono 17 do estradiol ele torna-se biologicamente inativo.

O estrogênio é um hormônio encontrado no ser humano, onde são compostos pela estrona, o estradiol e estriol, figura 4.2 (este ultimo é produzido na gestação), e que apesar de estar associado ao corpo da mulher, o homem também produz hormônios femininos em pequena escala, e este é um deles.

Os estrogênios apresentam uma diversidade enquanto a sua estrutura química, no entanto mantém em comum o fato de interagirem com os receptores provocando importantes modificações genitais e extragenitais.

Segundo PIMENTEL (2018) este hormônio é o responsável pelo desenvolvimento sexual na puberdade, controla o crescimento do revestimento uterino nos ciclos menstruais e no início da gravidez, provoca mudanças nas mamas, tornando assim essencial na vida de qualquer mulher. A baixa desse hormônio traz várias complicações, dentre elas dores de cabeça ou acentuação de enxaquecas pré-existentes, períodos menstruais irregulares, mudanças de humor e com isso se não for tratada, o baixo estrogênio pode levar à infertilidade nas mulheres.

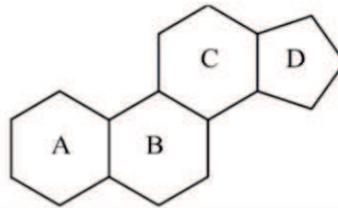
Figura 4.2: Estruturas químicas dos três estrógenos naturais humanos: estradiol estrona e estriol.



Percebe-se que os hormônios que compõe o estrogênio se ligam ao mesmo receptor, e após a interação entre eles mensagens são enviadas ao núcleo celular.

Segundo RAIMUNDO (apud Cunha, Danieli Lima, 2014 p.10) os hormônios esteroidais possuem uma estrutura química básica de 17 átomos de carbono dispostos em quatro anéis ligados entre si (A, B, C e D), estrutura conhecida como ciclopentano-peridro-fenantreno, Figura 4.3. Esta estrutura pode conter ligações duplas, metilas, carbonilas e hidroxilas que darão origem a uma série de hormônios esteroidais derivados.

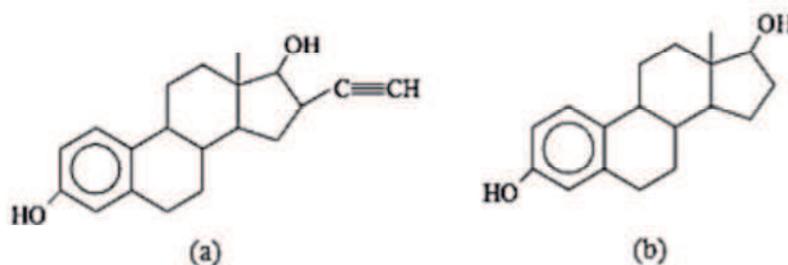
Figura 4.3: Estrutura básica dos esteroides.



Fonte: Cunha, Danieli Lima da Avaliação do padrão de consumo do 17α -etinilestradiol no município de Santa Maria Madalena – RJ. / Danieli Lima da Cunha. – 2014

O 17α -etinilestradiol foi desenvolvido a partir da adição de um radical etinil à molécula de 17β -estradiol, no carbono 17, Figura 4.4. Esta diferença faz com que o 17α -etinilestradiol possua maior potencial estrogênico e também se torne mais resistente à degradação com relação ao composto original segundo COMBALBERT & HERNANDEZRAQUET, 2010; IARC, 2007 (apud Cunha, Danieli Lima da, 2014, p.11).

Figura 4.4: Estrutura molecular do 17α -etinilestradiol (a) e do 17β -estradiol (b).



Fonte: Cunha, Danieli Lima da Avaliação do padrão de consumo do 17α -etinilestradiol no município de Santa Maria Madalena – RJ. / Danieli Lima da Cunha. – 2014

Os estrogênios mais utilizados são o etinilestradiol e o valerato de estradiol, sendo este primeiro um estrogênio sintético.

Devido às altas dosagens de etinilestradiol, vale ressaltar que são devido a ele os efeitos colaterais observados, e por isso atualmente a sua dosagem nos anticoncepcionais foi reduzido, sem que houvesse perda da sua eficácia.

4.1.1 Efeitos genitais

São bem significativas as modificações no aparelho genital. Uma dessas modificações é a inibição da liberação de FSH- hormônio folículo - estimulante, onde tem como função a maturação dos óvulos, e ainda essas alterações promovem uma proteção do canal genital e proporciona a lubrificação para o favorecimento do ato sexual.

Segundo PENILDON (2010) quanto ao útero, são significativas as alterações determinadas pelos estrogênios, cabendo salientar: o crescimento do órgão graças ao incremento da vascularização e à proliferação das miocélulas em ação sinérgica com a progesterona.

Ainda Segundo GOODMAN & GILMAN (2005) nas trompas, os estrogênios promovem o desenvolvimento da camada muscular e interferem, decisivamente, no incremento dos movimentos peristálticos e ciliares. E as mamas proliferam a expensas dos estrogênios, sobretudo com relação aos canais galactóforos e aumento da vascularização, bem como da pigmentação da aréola, além de aumentarem de tamanho e rigidez.

4.1.2 Efeitos extragenitais

As modificações que o estrogênio promove vão além do âmbito genital, essas mudanças são perceptíveis no corpo das mulheres, e a utilização contribui para o acúmulo e distribuição de gordura no tecido celular subcutâneo, ajuda também a aumentar a espessura da pele, com conteúdo aquoso, a tão temida retenção de líquidos, ainda contribui na diminuição da oleosidade da pele, inibindo a produção em excesso de acnes, principalmente no rosto e dorso.

4.2 PROGESTOGÊNIO

O progestogênio é um hormônio produzido pelos ovários, especificamente pelo corpo lúteo, 15 dias após o início da menstruação. Assim como o estrogênio, o progestogênio também é classificado em naturais e artificiais (sintéticos).

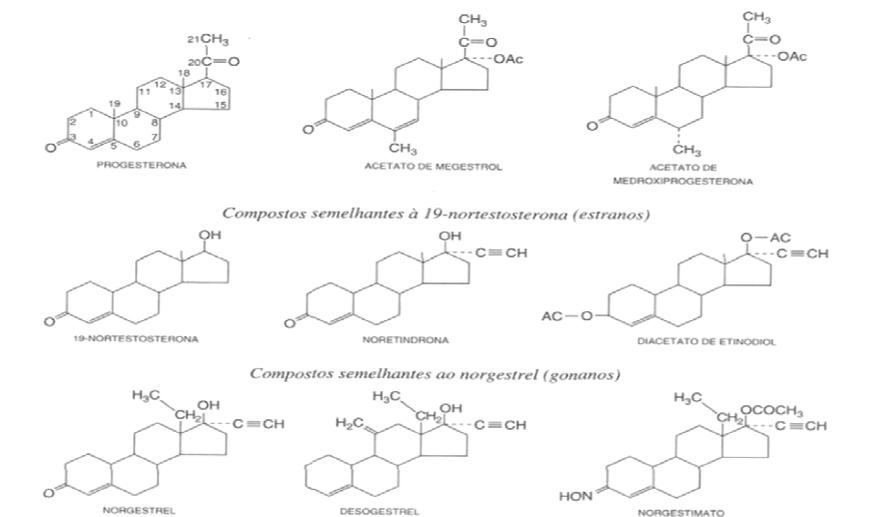
Os progestogênios incluem o hormônio natural progesterona. Segundo GOODMAN & GILMAN (2005) os derivados 17 α -acetoxiprogesterona do grupo dos pregnanos, derivados 19-nortestosterona (estranos) e o norgestrel e compostos relacionados do grupo dos gonanos, figura 4.5.

O acetato de medroxiprogesterona (AMP) e o acetato de megestrol são esteróides C 21 com atividade seletiva muito semelhante à da própria progesterona.

Tem-se como nota que os compostos com atividades biológicas semelhantes as da progesterona têm sido descritos na literatura por vários nomes, incluindo progestinas, agentes gestacionais, progestágenos, progestogênios, gestágenos ou gestogênios.

O acetato de medroxiprogesterona (AMP) e o acetato de megestrol são esteróides C 21 com atividade seletiva muito semelhante à da própria progesterona. Os derivados da 19-nortestosterona foram desenvolvidos para serem usados como progestogênios nos anticoncepcionais orais e embora sua atividade predominante seja gestacional, tem atividades androgênicas e de outros tipos. Ainda segundo GOODMAN & GILMAN (2005) Os gonanos formam um grupo de compostos "19-nor" desenvolvidos mais recentemente, que contêm um substituinte etil em vez de metil na posição 13, tendo atividade androgênica reduzida. Esses 2 grupos de derivados da 19-nortestosterona são os componentes progestágenos de todos os anticoncepcionais orais e de alguns contraceptivos injetáveis de ação longa.

Figura 4.5: Formulas estruturais de alguns progestogênios.



Os progestogênios naturais são eliminados pela urina, segundo PENILDON (2010) essa eliminação se dá em forma de glicuronato sódico de pregnanediol, tornando assim equimolecular com a progesterona, o que permite através da dosagem um perfeito conhecimento desse hormônio.

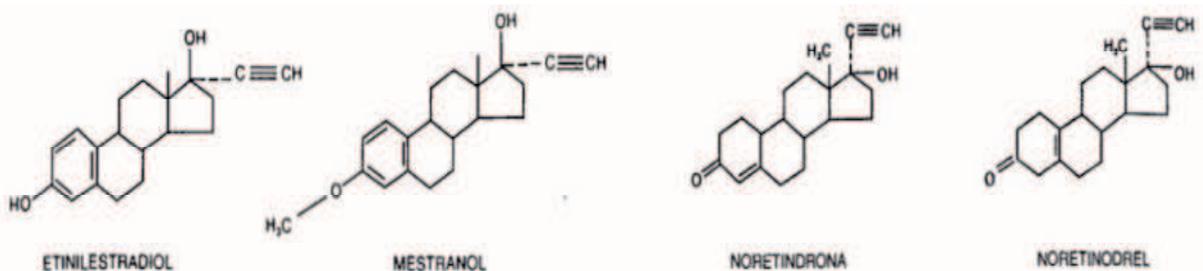
Os progestogênios artificiais são derivados da estrana, da pregnana e da androstana. Os derivados da androstana apresentam atividade baixa, e com isso não proporciona importância terapêutica.

Já os derivados da estrana possui ausência do grupo metílico no Carbono 10, (Carbono C19) se assemelhando com a estrutura química da nortesterona (Composto C18), sendo conhecido como derivados 19-noresteroides.

Os derivados da pregnona têm como estrutura básica a progesterona com um grupo etílico no carbono 17 e dois grupos metílicos nos Carbonos 10 e 13.

Algumas modificações na estrutura química do carbono 17 permitiram a obtenção de dois novos compostos também potentes, ativos por via oral: o etinilestradiol e o metiléter do etinilestradiol (o mestranol), cujas estruturas encontra-se na figura 4.6.

Figura 4.6: Estruturas do etinilestradiol e do mestranol.



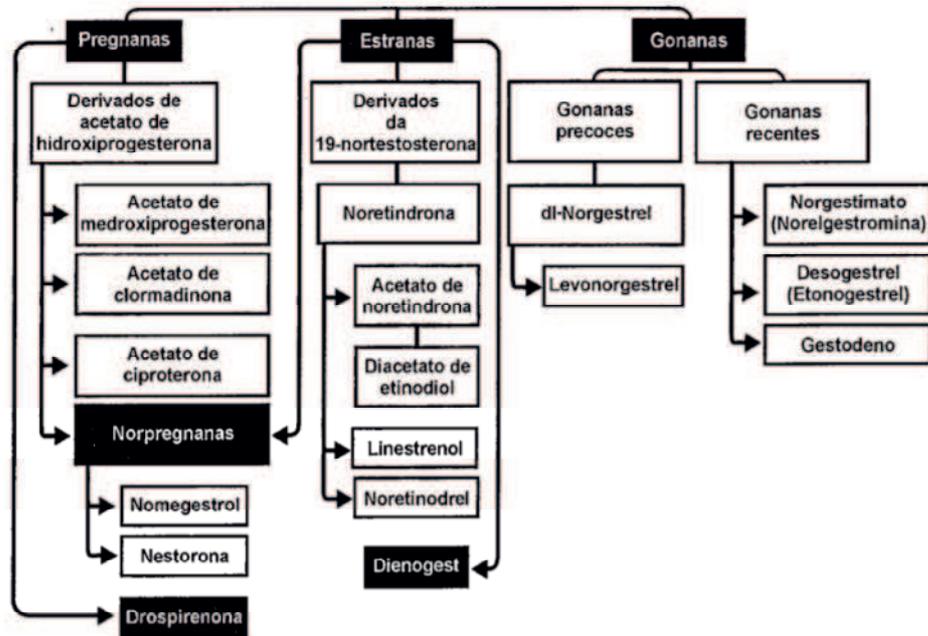
Fonte: Farmacologia/ Penildon Silva. - 8.ed.- Rio de Janeiro; p. 847

A progesterona é secretada no ovário, principalmente pelo corpo lúteo durante a segunda metade do ciclo menstrual, e ainda são esteróides que provoca alterações no útero, quando previamente tratado por estrógenos, e isso os deixam estruturalmente relacionado com os hormônios do córtex da suprarrenal.

Segundo PENILDON (2010) os produtos de síntese, chamado de progestínicos são didaticamente divididos em três subgrupos: pregnanas, estranas e gonanas. A figura 4.7

facilita a compreensão dessa subdivisão e suas classificações diante os esteróides dos contraceptivos.

Figura 4.7: Classificações de esteróides de contraceptivos.



Fonte: Farmacologia/ Penildon Silva. - 8.ed.- Rio de Janeiro; p. 848

4.3. TIPOS DE PILULAS ANTICONCEPCIONAIS

Ressaltando a eficácia e a confiabilidade desse medicamento, existe uma grande variedade disponível no mercado, onde podemos ter acesso a qualquer momento, no entanto para cada fármaco há uma composição específica que depende de uma classificação.

A classificação resume-se em combinadas, um estrogênio associado a um progestogênio, e apenas progestogênio/ou minipílula constituída apenas por ele, progestogênio. Segundo Ministério da Saúde (2002) essa classificação, na literatura ainda revela uma subdivisão diante as combinadas em monofásicas, bifásicas e trifásicas.

Nas monofásicas, a dose dos esteróides é constante nos 21 comprimidos da cartela. As bifásicas contêm dois e três tipos de comprimidos com os mesmos hormônios em proporções diferentes.

No Brasil podemos encontrar uma variedade desses medicamentos. E diante a sua classificação abaixo encontramos uma lista com o nome comercial, componente, dosagem e apresentação das Minipílulas e combinadas, que estão disponíveis no país.

Por tanto no quadro 1 podemos encontrar os medicamentos encontrados no país onde utiliza-se apenas progesterônio, já no quadro 2 encontramos os fármacos combinados monofásicos com estrogênio e progesterônio em dosagens constantes, enquanto no quadro 3 e 4 AOC bifásicas e trifásicas, respectivamente, com dosagens de proporções diferentes.

Quadro 4.1:Minipílula.

Nome comercial	Componente	Dosagem	Apresentação
Exluton	Linestrenol	0,5 mg	28 comprimidos
Micronor	Noretisterona	0,35 mg	35 comprimidos
Nortrel	Levonorgestrel	0,03 mg	35 comprimidos

Fonte: Ministerio da Saúde, 2002;p. 62

Quadro 4.2: Combinadas Monofásicas.

Nome comercial	Componente	Dosagem	Apresentação
Anacyclin	Linestrenol	1,0 mg	21 comprimidos + 7 placebos Total: 28 comprimidos
	Etinilestradiol	0,05 mg	
Anfertil	Norgestrel	0,5 mg	21 comprimidos
Primovlar	Etinilestradiol	0,05 mg	
Biofim	Mestranol	0,1 mg	21 comprimidos + 7 placebos Total: 28 comprimidos
Megestran	Noretindrona	0,5 mg	
Diane 35	Etinilestradiol	0,035 mg	21 comprimidos
selene	Acetato de ciproterona	2 mg	
Evanor	Levonorgestrel	0,25 mg	21 comprimidos
Neovlar	Etinilestradiol	0,05 mg	
Normamor			
Femiane	Gestodene	0,075 mg	21 comprimidos
Harmonet	Etinilestradiol	0,02 mg	
Diminut			
Mercilon	Desogestrel	0,15 mg	21 comprimidos
Femina	Etinilestradiol	0,02 mg	
Primera 20			

Microdiol	Desogestrel	0,15 mg	21 comprimidos
Primera 30	Etinilestradiol	0,03 mg	
Minulet	Gestodene	0,075 mg	21 comprimidos
Gynera	Etinilestradiol	0,03 mg	
Nordette	Levonorgestrel	0,15 mg	21 comprimidos
Microvlar	Etinilestradiol	0,03 mg	
Levordiol			
Ciclo 21			
Ciclón			
Gestrelan			
Ovovesta	Linestrenol	0,75 mg	22 comprimidos
	Etinilestradiol	0,0375 mg	

Fonte: Ministério da Saúde, 2002;p. 62

Quadro 4.3: Combinadas Bifásicas

Nome comercial	Componente	Dosagem	Apresentação
Gracial	Desogestrel	0,025 mg 0,125 mg	EE 0,04 mg + desogestrel 0,025 mg 7 comprimidos
	Etinilestradiol	0,04 mg 0,03	EE 0,03 mg + desogestrel 0,125 mg 15 comprimidos Total: 22 comprimidos

Fonte: Ministério da Saúde, 2002;p. 63

Quadro 4.4: Combinadas Trifásicas

Nome comercial	Componente	Dosagem	Apresentação
Triquilar	Levonorgestrel	0,050 mg	EE0,03 mg+LN _g 0,05 mg 6 comprimidos
Trinordiol		0,075 mg	
Trinordiol	Etinilestradiol	0,125 mg	EE0,04mg+LN _g 0,075 mg 5 comprimidos
		0,03 mg	
		0,04 mg	
Trinordiol	Etinilestradiol	0,03 mg	EE0,03mg+LN _g 0,125 mg 10 comprimidos Total: 21 comprimidos
		0,03 mg	

Fonte: Ministério da Saúde, 2002;p. 63

Os AOC são componentes que contêm dois hormônios, o estrogênio e o progestogênio, semelhantes aos produzidos pelo ovário da mulher. As pílulas combinadas atuam basicamente por meio da inibição da ovulação, além de provocar alterações nas características físico-químicas do endométrio e do muco cervical.

Diante as varias opções de AOCs, detalharemos alguns deles apresentando suas estruturas.

4.3.1 Micronor (Noretisterona)

Pílulas à base de progestagênio puro evitam a gravidez através de diferentes mecanismos independentes, com extensa variação interindividual e intraindividual. Cinco formas de ação foram descritas. Segundo **PEREIRA** São elas: 1. Inibição da ovulação em aproximadamente metade dos ciclos. 2. Diminuição dos picos de LH e de FSH no meio do ciclo. 3. Redução do deslocamento do óvulo nos tubos uterinos. 4. Espessamento do muco cervical para impedir a penetração do espermatozoide. 5. Alteração do endométrio, tornando-o desfavorável à implantação do óvulo.

Medicamento com exclusividade do progestogênio em dose adequada para uso contínuo que satisfaz plenamente, do ponto de vista terapêutico, como substância controladora dos distúrbios do ciclo menstrual e da fertilidade. Segundo a ANVISA o uso ininterrupto da noretisterona produz alterações bioquímicas do muco cervical e adaptações endometriais típicas da fase luteínica do ciclo menstrual, ligadas à fisiologia feminina da menstruação e da fertilidade.

Ele possui uma nítida atividade progestacional, destacamos a ínfima toxicidade e a sua eficácia e segurança, proporcionando o controle de várias condições ginecológicas, relacionadas com a ação hormonal progestínica.

A noretisterona é absorvida rapidamente após a administração oral. O pico do nível de progestina sérica é atingido aproximadamente duas horas após a administração oral, seguido de rápida distribuição e eliminação.

A biodisponibilidade da noretisterona é cerca de 60%. Em vinte e quatro horas após a administração oral, os níveis séricos estão próximos aos níveis de base, tornando a eficácia dependente de uma rigorosa aderência ao esquema posológico. Há uma grande variação nos níveis séricos entre cada paciente. É parcialmente inativada durante o metabolismo de primeira passagem no intestino e no fígado.

E sua administração resulta em um nível de progesterina sérica no estado de equilíbrio e meia-vida de eliminação menor do que há administração concomitante com estrogênios. Deve-se seguir sua posologia a risca, que seria tomar 1 comprimido ao dia, por via oral, sempre na mesma hora, ininterruptamente, iniciando o tratamento a partir do primeiro dia da menstruação. A medicação não deve ser interrompida durante o fluxo menstrual.

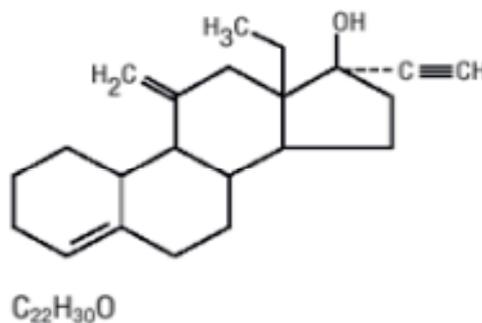
No entanto observa-se que esse medicamento á base exclusiva de progesterônio não é recomendado em casos em que as mulheres estejam suspeitando ou tenham a confirmação de uma gravidez, ou que esteja suspeitando de um câncer de mama, e ainda surja um sangramento vaginal não diagnosticado.

4.3.2 Mercilon (Desogestrel e etinilestradiol)

Anticoncepcional oral combinado monofásico em que cada comprimido contém uma pequena quantidade de dois diferentes hormônios femininos: o desogestrel (um progestagênio) e o etinilestradiol (um estrogênio). Por causa das pequenas quantidades de hormônios, é considerado um anticoncepcional oral de dose baixa. Como todos os comprimidos da cartela combinam os mesmos hormônios na mesma dose. O benefício desse medicamento vai além de evitar uma simples gravidez, a utilização desse anticoncepcional nos evidencia de um risco reduzido de câncer de endométrio e de ovário.

A farmacocinética desse medicamento, a absorção do desogestrel, figura 4.8, é rápida e é completamente absorvida e convertida em etonogestrel.

Figura 4.8: Estrutura do Desogestrel.



Fonte: Bais S, Chandewar A, Desenvolvimento de método de Popte I, Singhvi I, Gupta K (2013)

Suas concentrações plasmáticas máximas são atingidas aproximadamente cerca de 1,5 horas após a ingestão, e sua biodisponibilidade é de 62% a 81%. Sendo assim o etonogestrel se liga á albumina plasmática e ao hormônio sexual transportador de globulinas (SHBG), com isso há um aumento de SHBG induzido pelo etinilestradiol o que influencia na distribuição das proteínas séricas, causando aumento da fração ligada ao SHBG e diminuição da fração ligada á albumina. Por tanto, segundo **MATUSHIMA** o etonogestrel é completamente metabolizado pelas vias conhecidas de metabolismo de esteróis, e sua eliminação terminal é caracterizada por uma vida media de aproximadamente 30 horas e seus metabólitos são excretados na proporção urinaria/biliar com cerca de 6:4.

Já o etinilestradiol é completamente absorvido e suas concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas, com biodisponibilidade absoluta resultante da conjugação pré-sistêmica e de metabolismo de primeira passagem.

Sua distribuição é alta, não especificamente, ligada à albumina e induz um aumento das concentrações de SHBG. É submetido á conjugação pré-sistêmica tanto na mucosa do intestino delgado quanto no fígado. Sendo assim o etinilestradiol é principalmente metabolizado pela hidroxilação aromática sendo formada uma ampla variedade de metabólitos hidroxilados e metilados.

Sua eliminação diminui em duas fases, sendo que a fase terminal é caracterizada pelo tempo de meia vida de aproximadamente 24 horas. A droga inalterada não é excretada, enquanto que os metabólitos são excretados na proporção urinaria/biliar com cerca de 4:6, com tempo de meia vida de 1 dia.

4.3.3 Microvilar (Levonorgestrel e Etinilestradiol)

O efeito dos anticoncepcionais orais combinados (AOCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.

Além da proteção contra gravidez, os AOCs apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro. Com doses mais elevadas também diminuem a incidência

de tumores fibrocísticos de mama, cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica e gravidez ectópica.

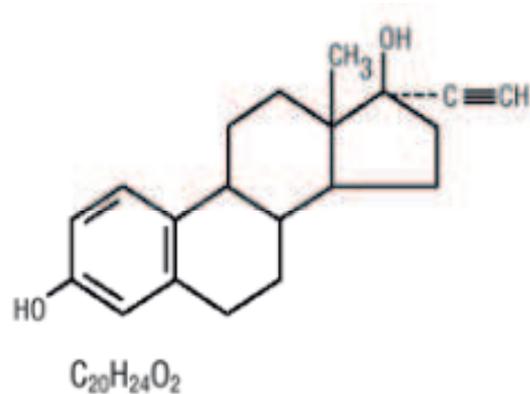
Quando se trata da farmacologia desse Medicamento, segundo MIMURA a absorção do levonorgestrel é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Suas concentrações séricas máximas são atingidas aproximadamente 1 hora após ingestão de dose única. O levonorgestrel é quase que completamente biodisponível após administração oral.

Sua distribuição é fornecida quando liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), com o aumento de SHBG induzido pelo etinilestradiol que influencia a proporção de levonorgestrel ligado às proteínas séricas, promovendo um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O levonorgestrel é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo de esteroides.

Os níveis séricos de levonorgestrel diminuem em duas fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por meia-vida de aproximadamente 20 a 23 horas. O levonorgestrel não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar em uma proporção de aproximadamente 1:1. A meia-vida de excreção dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.

Nesse caso o etinilestradiol, figura 4.9, é tem uma rápida absorção sendo completamente absorvido. Seus níveis séricos máximos são alcançados em 1 a 2 horas e durante a absorção tem o metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com ampla variação interindividual de cerca de 20 a 65%.

Figura 4.9: Estrutura do Etinilestradiol.



Fonte: Bais S, Chandewar A, Desenvolvimento de método de Popte I, Singhvi I, Gupta K (2013)

Sendo assim O etinilestradiol enquanto a sua distribuição liga-se alta e inespecificamente à albumina sérica e induz aumento das concentrações séricas de SHBG. Assim como o Mercilon, o etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica, tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. É metabolizado primariamente por hidroxilação aromática, mas com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados.

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de cerca de 1 hora e de 10 a 20 horas, respectivamente. O etinilestradiol não é eliminado na forma inalterada; seus metabólitos são eliminados com meia-vida de aproximadamente um dia. A proporção de excreção é de 4 (urina): 6 (bile).

Ficou evidente que a composição dos AOCs apresenta semelhanças hormonais, dentre elas as cadeias carbônicas aromáticas, compostos orgânicos como fenóis, cetonas, alcoóis, éteres que foi apresentada no corpo desta pesquisa.

Esses foram os três anticoncepcionais escolhidos dos exemplos apresentado nesse trabalho, onde julguei ser os mais utilizados entre as mulheres. E já podemos observar a semelhança entre a sua composição, no caso a utilização do etinilestradiol.

5. METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido para a caracterização dos anticoncepcionais, quais os hormônios presentes e suas possíveis causas no sistema reprodutor feminino, e modificações externas da mulher.

O trabalho foi desenvolvido seguindo os preceitos de estudo explanatórios, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que segundo Gil (2008) “é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos”

Nesta perspectiva foram utilizados livros, artigos, revistas, sites e monografias e para a seleção das fontes foram consideradas como critério de inclusão das bibliografias que abordassem a história dos anticoncepcionais, suas composições e classificações.

Para a coleta de dados, foi realizada uma leitura explanatória de todo o material, ressaltando aqueles que de interesse para a pesquisa, houve também leituras seletivas, com as buscas apenas em pontos exclusivos e registros das informações extraídas das fontes específicas, como autores, ano, método.

Após uma leitura detalhada, com a finalidade de ordenar as informações contidas nas fontes, de forma que estas possibilitassem a obtenção de respostas ao questionamento da pesquisa.

Ainda assim houve o comprometimento em citar os autores utilizados na pesquisa, respeitando as normas da ABNT, e os dados coletados foi utilizado para exclusiva finalidade científica.

6. CONCLUSÃO

Após a elaboração do presente trabalho, que se valeu de uma pesquisa bibliográfica sobre publicações acadêmicas, normas nacionais e livros, foi possível consolidar uma base de informações relevantes e direcionadas aos anticoncepcionais. Com base neste conhecimento, faz-se pertinente ressaltar a relevância deste medicamento composto por estrogênio sintético e progestogênio.

A área selecionada para elaboração deste estudo atendeu às expectativas, confirmando seu potencial para o desenvolvimento do mesmo. Na condução do trabalho foi possível compreender a composição e o funcionamento de um Anticoncepcional Oral Combinado, independente de sua classificação (monofásico bifásico e trifásico, ou até a minipílula).

Constatou-se ainda que a sua utilização vá além de evitar uma possível gravidez, podendo ser utilizado também para o tratamento das hemorragias uterinas disfuncionais, distúrbios do ciclo menstrual, assim como para a tensão pré-menstrual, e ainda distúrbios da fertilidade por insuficiência progestínica.

Com as informações obtidas a partir da elaboração do presente estudo sobre a Química dos medicamentos, em específico os Anticoncepcionais, o que foi possível estimar a importância e a eficiência do mesmo. Ressaltando que em todos os hormônios e medicamentos apresentados, observou-se que os compostos orgânicos mais evidentes em foi o Fenol, Álcool e Éteres.

Portanto este estudo reforça ainda a necessidade do aprimoramento do conhecimento sobre a área de estudo, que, como apresentado se mostrou ótima ao desenvolvimento de trabalhos acadêmicos com este perfil.

7. REFERENCIAS

ALTMAN, Max. Opera Mundi, São Paulo: Memoria, Maio 2013

ANVISA, Agencia Nacional de Vigilancia Santitária

BRASIL, Secretaria de Educação Fundamental. **Parâmetros Curriculares Nacionais: introdução aos parâmetros curriculares nacionais. Secretaria de Educação Fundamental de Brasília: MEC/SEF, 1998.**

Assistência em planejamento familiar, Ministério da Saúde, **Serie A. Normas e Manuais Técnicos. n 40, Brasília, 2002, p. 38**

Carta encíclica Humane Vitae **de sua santidade o papa Paulo VI: a regulação da natalidade; Paulinas, Raposo. Espiritualidade, 2008, p. 34**

Chemical Heritage Foundation/ : PIQUED – repositório digital de Jonathan Eig

Cunha, Danieli Lima da Avaliação do padrão de consumo do 17 α -etinilestradiol no município de Santa Maria Madalena – RJ. / **Danieli Lima da Cunha. -- 2014. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro.**

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Vila Clementino - São Paulo / SP, 2010, p. 10

GIL,A.C. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social. **6ª Ed. São Paulo: Atlas, 2008 .**

GOODMAN & GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10ª Edição. 2005; p.1012

Jornal da UNICAMP, 2013, p.6.

LOURO, G. L. Gênero e Sexualidade: pedagogias contemporâneas. *Pro-Posições*. 19, v.2, n.56,p.17-23,2008

MALUF, Marina; MOTT, M. L. Historia da vida privada no Brasil; **São Paulo: Companhia das Letras, V. 3; 1998; p. 367**

MARY DEL PRIORE; A História das Mulheres no Brasil; São Paulo, 2004, p.68

MATUSHIMA, Cristina. Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. – São Paulo/SP

MEIRA, Luis B. Sexos Aquilo que os pais não falaram para os filhos 7ª Edição, 2002; p.114-119

MIMURA, Dra. Dirce Eiko. Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda. São Paulo - SP

Ministério da Saúde – Serie A. Normas e Manuais Técnicos; n. 40 – Brasília – 2002, p. 61

MONTINI, Giovanni Battista (org). Encíclicas de Paulo VI. Estado da cidade do Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, 1968, p. 7

PEDRO, Joana Maria. A experiência com contraceptivos no Brasil: Uma questão de geração. Revista Brasileira de Historia, São Paulo, V. 23, n. 45, Julho 2003

PENILDON Silva Farmacologia I. - 8.ed.- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010

PEREIRA, Marcos R. JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. São Paulo – SP

PIMENTEL, Juliano – Progesterona e Estrogênio: Como atuam na saúde da mulher, 2018. Disponível em:< drjulianopimentel.com.br/artigos/progesterona-estrogenio-saude-da-mulher/>. Acesso em : 27 Abril 2018

SARDELLA, Antonio. Curso de Química Orgânica. Editora Ática; V. 3, P. 5

SEGATTO, Cristiane. Quando a pílula anticoncepcional é a pior escolha. Revista época, Rio de Janeiro, Edição 877, 2015