

Estudo retrospectivo sobre a prevalência do uso de contraceptivos orais e de medicamentos convencionais no tratamento da acne inflamatória

A Retrospective Study About the Prevalence of the Use of Oral Contraception and Conventional Drugs to the Treatment of Inflammatory Acnes

Iza Andrade de Azevedo*
Giuliana Baldassin*
Joyce Rios Braga Vilela Silva*
Juliana de Castro Xavier*
Juliana Marques de Brito*
Mariana Muniz Spadini**

Resumo: A acne inflamatória é uma dermatopatia relacionada à ação dos hormônios androgênicos. Apesar da ausência de um protocolo, o Sistema Único de Saúde preconiza a utilização de tratamentos tópicos, sistêmicos e cirúrgicos. Recentemente, com o uso do anticoncepcional, surgiu uma forma medicamentosa alternativa devido a ação antiandrogênica promovida pela progestina, que se apresenta em 4 diferentes gerações. Procura-se analisar a escolha entre contraceptivos orais e tratamento convencional para acne inflamatória. Trata-se de um trabalho retrospectivo, por meio de levantamento de prontuários de pacientes do sexo feminino, entre 13 e 45 anos, admitidos na Policlínica de Mogi das Cruzes, no departamento de Dermatologia, relacionando grau da acne, faixa etária, queixa, medicamento indicado e se houve melhora. Entre 966 prontuários, 95 casos utilizaram tratamentos convencionais, destacando-se o adapaleno, peróxido de benzoíla, actine sabonete e protetor solar, e quatro utilizaram anticoncepcionais orais, sendo três Diane e uma Microvilar.

Palavras-chave: Anticoncepcional Oral; Acne; Estrógeno; Progesterona.

Abstract: Inflammatory acne is a dermopathy related to the action of the androgenic hormones. Despite there is no right protocol, the Public Healthcare called "Sistema Único de Saúde" praises the use of topical, systemic and surgical treatments. Recently, the advent of combined oral contraceptive pill offered an alternative medical treatment due to its anti-androgenic action promoted by the progestin, which appears in 4 different generations. It was attempted to analyze the election between the combined oral contraceptive pills and conventional treatment for inflammatory acne. This is a retrospective study, by means of a survey of medical records of female patients that are between 13 and 45 years, admitted in the Policlínica from Mogi das Cruzes in the department of Dermatology, relating the intensities of the acne, the age, the main complaint, the treatment decided and if there was improvement. Among the 966 medical records analyzed, 95 cases used the conventional treatments, including adapalene, benzoyl peroxide, actine soap and sunscreen, and four used oral contraceptives, being three Diane and one Microvilar.

Keywords: Oral Contraceptive; Acne; Estrogen; Progestin

Introdução

* Graduanças do curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes.

**Orientadora. Graduada em Medicina e especializada em Dermatologia pela Universidade de São Paulo (USP).

O surgimento do anticoncepcional permitiu que a mulher controlasse sua fertilidade, conquistasse liberdade sexual com segurança e praticidade e, mais recentemente, aliasse a contracepção a outros benefícios (PEREIRA, 2010, p.372). Grande parte das mulheres que utilizam esse método contraceptivo desconhece muitas informações relacionadas ao uso do medicamento, como por exemplo a possibilidade do controle da acne ao estabilizar a função do hormônio masculino. (GAUDET, 2004, p.31-6).

A acne constitui uma desordem dermatológica altamente prevalente durante a puberdade, cujas características derivam de causas multifatoriais. Segundo estudos, todos os pacientes com acne apresentam maior produção de secreção pelas glândulas sebáceas e excesso de queratinização no folículo epitelial, causados devido ao aumento de concentração de hormônios androgênicos no organismo, que o desequilibra (BERGLER-CZOP, 2014, p.187-94; LUCK, 1995, p.89s-94s). O acúmulo dessas substâncias desencadeia um processo inflamatório, tornando o meio adequado à proliferação bacteriana de *Propionibacterium acnes* (o papel dessa bactéria na etiopatogenia da acne ainda não está totalmente definido) (HOLLAND, 1998, p.67-8)

O Sistema Único de Saúde (SUS) estabelece a assistência terapêutica contra acne, com abordagem integral e farmacêutica, considerando a tolerância do paciente e o poder aquisitivo do mesmo. O tratamento possui diversas formas de abordagens, dependendo de uma avaliação criteriosa do dermatologista, a fim de classificar a gravidade do quadro (BRASIL, 1990, p.18055).

A terapêutica deve agir em várias etapas da patogenia, sendo: (1) desobstrução dos comedões por meios físicos e químicos; (2) diminuição do conteúdo bacteriano; (3) aceleração da esfoliação da epiderme; (4) diminuição do sebo, e (5) diminuição da inflamação (AZULAY, 2013, p.1670-703). O tratamento da acne pode ser realizado por meio tópico, sistêmico e cirúrgico, dependendo do grau de acometimento da pele e buscando-se o controle mais rápido das lesões. O primeiro constitui-se por peróxido de benzoíla, ácido retinóico e de retinóicos (adapaleno, isotretinoína, tretinoína, etc); o segundo, por antibióticos, como a clindamicina, eritromicina, tetraciclina, e o terceiro por peelings químicos, dermoabrasão e excisão cirúrgico (BRENNER, 2006, p.257-66).

A manipulação hormonal age como um mecanismo de controle sistêmico alternativo, por meio de dosagens constantes de estrógeno e progesterona, que agem nos receptores androgênicos (SANCHO, 2009, p.445-55). A composição hormonal dos contraceptivos orais varia, podendo ser utilizada uma combinação de estrógeno e progesterona ou progesterona isolada, sendo ambos sempre de origem sintética. O estrogênio mais utilizado é o etinilestradiol, já os derivados da progesterona são mais diversos, sendo sua escolha determinante para a função antiandrogênica do medicamento. Os progestágenos de primeira e de segunda geração norestindrona e levonorgestrel, respectivamente, apresentam ativação de receptores androgênicos, o que reduz os aspectos benéficos para o tratamento da acne. Por outro lado, os de terceira e de quarta geração, desogestrel e drospirenona, possuem uma atuação mais branda no receptor, chegando a bloqueá-lo e, portanto, sendo mais eficazes (SANCHO, 2009, p.445-55; TYLER, 2013, p.1022-29). Através dessas combinações distinguem-se os quatro principais contraceptivos do mercado e avaliados neste estudo: 3,0 mg de drospirenona e 0,02 mg de etinilestradiol (YAZ[®]); 2,0 mg de acetato de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol (Diane[®]), 0,15 mg levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol (Microvlar[®]), e 0,02 mg etinilestradiol e 0,15 desogestrel (Femina[®]).

O público mais indicado a tratar a acne com anticoncepcionais são as mulheres que apresentam sinais de excesso de androgênios, hiperandrogenismo adrenal, acne tardia, erupções de acne pré-menstruais e aquelas nas quais a acne não foi eliminada por tratamentos convencionais. Além disso, os anticoncepcionais são uma boa escolha de tratamento de acne para mulheres que precisam de um método contraceptivo, como demonstrado pelo fato de que mulheres que ingerem anticoncepcionais com baixas concentrações de hormônio apresentam menos casos de acne (BRENNER, 2006, p.257-66; SANCHO, 2009, p.445-55). Entretanto, o contraceptivo oral pode desencadear efeitos adversos, como a TEV (tromboembolismo venoso), por induzir alterações no sistema de coagulação, culminando com aumento da geração de trombina (CHAMBÔ, 2004, p.495-99).

Métodos

O trabalho é um estudo retrospectivo aprovado pelo CEP Universidade de Mogi das Cruzes – UMC/SP, CAAE 37780814.0.0000.5467, número do processo 096407/2014. Trata-se de uma pesquisa baseada em prontuários médicos, analisando pacientes do sexo feminino admitidos no serviço público de saúde, através da Policlínica da Universidade de Mogi das Cruzes, que apresentam acne e que foram submetidos a tratamento específico ou iniciaram o uso de anticoncepcionais orais instruídos por ginecologistas, endocrinologistas ou dermatologistas. Para selecionar as pacientes, utilizou-se como critérios a apresentação de acnes de grau um a quatro, idade entre 13 e 45 anos, e exclusão de pacientes em climatério, menopausa ou gestação.

A obtenção de dados clínicos e demográficos por meio de análise de prontuários permite a análise das seguintes informações: qual o grau da acne; faixa etária; queixa principal; qual medicamento foi indicado, e se houve melhora. Com isso, pode-se comparar os tipos distintos de progestina e de concentração de etinilestradiol na resposta a um mesmo grau de acne (um, dois, três ou quatro); contraceptivos orais com um medicamento específico ou convencional para o tratamento de um mesmo grau de acne e para uma mesma faixa etária, e prescrições recorrentes na clínica particular e no ambulatório público, avaliando-se se há ou não influencia do nível socioeconômico na escolha do fármaco.

Analisamos uma amostra de 996 prontuários de pacientes do ambulatório da Policlínica da Universidade de Mogi das Cruzes, dos quais foram separados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, os prontuários das pacientes que apresentavam algum grau de acne. Dessa forma, comparou-se a eficiência dos tratamentos convencionais e dos anticoncepcionais orais, analisando-se qual deles é o mais indicado de acordo com a gravidade da acne.

Resultados

Da amostra analisada inicialmente (contendo 996 prontuários), apenas 69 prontuários enquadraram-se nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos (Figura 1). A prescrição de anticoncepcional oral para o tratamento da acne inflamatória, entretanto, foi vista em apenas um caso – número muito menor do que o esperado. Antes da primeira consulta, 11 pacientes já utilizavam ACO, mas

apenas quatro delas adotavam fármacos abordados neste trabalho (sendo três casos de pacientes que usavam Diane e uma paciente que fazia uso de Microvilar), como pode ser observado no gráfico 2. Das demais pacientes, 26 não têm registro sobre o uso de ACO, e três foram encaminhadas para o departamento de ginecologia e obstetrícia.

O grupo de 69 pacientes que apresentou algum grau de acne encontra-se na faixa etária de dez a 44 anos. A média foi 21, 42 anos e a mediana 18. Isso indica a maior prevalência da acne em pacientes mais jovens do grupo estudado.

Quanto à conduta escolhida no tratamento, foi observada uma predileção para o tratamento convencional (Figura 2), que inclui: Epiduo® (adapaleno 1mg/g e peróxido de benzoíla 25mg/g); Actine® sabonete (composição ceratolítica com Aloe Vera e hidratante); Episol®, protetor solar (benzofenona 3 a 2,5% e octelmetoxinamato a 7,5); Effaclair® (ácido salicílico, zinco e LHA); Clindoxyl® (fosfato de clindamicina 12,5mg + peróxido de benzoíla 50mg; Adacne® (adapaleno + fosfato de clindamicina); Tretinoína (ácido retinóico); Minesol® (protetor solar), Differin® (adapaleno isolado).

Entre os tratamentos convencionais, prevaleceu o uso de medicamentos tópicos (Figura 3), sendo o Epiduo (Adapaleno e Peróxido de Benzoíla), solicitado para 31 pacientes, o mais prescrito. Em seguida, observou-se a prescrição de Actine para 26 pacientes, Episol para 16, Effaclair para 16 pacientes, Minesol para nove, Clindoxil para cinco, Adactine (adapaleno e fosfato de clindamicina) para oito, Adapaleno isolado para quatro, e Tretinoína para três. Os demais métodos de tratamento foram adotados em 18 paciente, sendo o tratamento sistêmico em 14, e o tratamento a laser para reparação das consequências da acne inflamatória, como cicatrizes e manchas hipocrômicas, em quatro. Entre os antibióticos de uso oral, a Tetraciclina foi prescrita para 13 pacientes, e a Azitromicina para uma.

Entre os prontuários, havia apenas 16 que continham a informação sobre o grau da acne, sendo oito de grau I, quatro de grau II, quatro de grau III e nenhuma de grau IV. Há também prontuários que indicam a gravidade da lesão, dividindo-as em leve ou moderada, sendo quatro e sete o número de pacientes com cada descrição, respectivamente.

Entre as pacientes, 19 foram ao retorno, mas apenas três prontuários contêm a informação da evolução do quadro. A primeira paciente apresentou melhora de

grau III para II após o uso de Epiduo, normaderme, adacne sabonete, capital soleil 50. A segunda manteve o grau I após o uso de Epiduo e actene esfoliante. E a terceira passou de grau II para I com o uso de Epiduo, Effaclar e Minesol.

Ademais, é frequente a associação da acne a outras queixas: dermatite seborreica, mioma, onicomicose, estria, melasma, vitiligo e queratose pilar.

Figura 1: Análise da frequência de prescrição dos tratamentos convencionais.

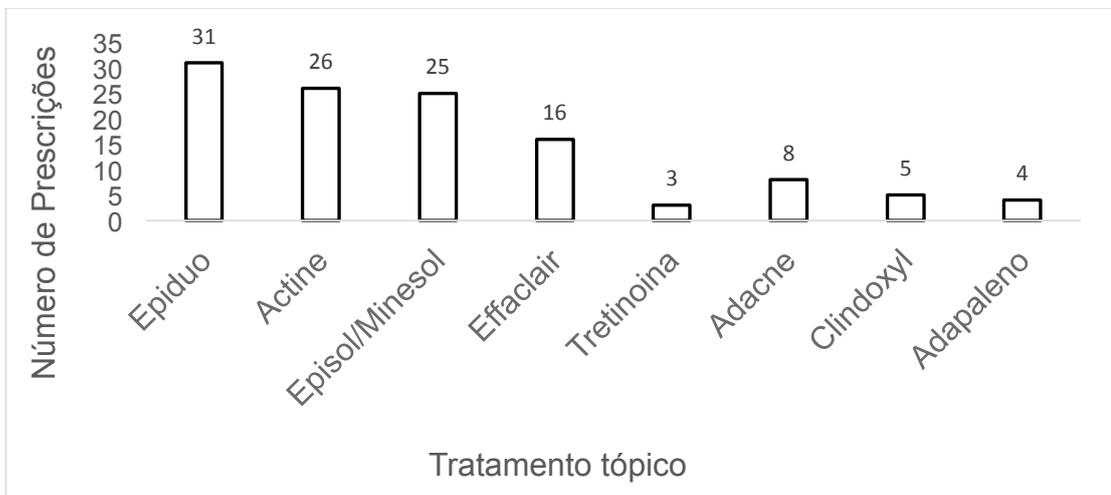


Figura 2: Relação entre a escolha de ACO e do tratamento convencional para o tratamento da acne.

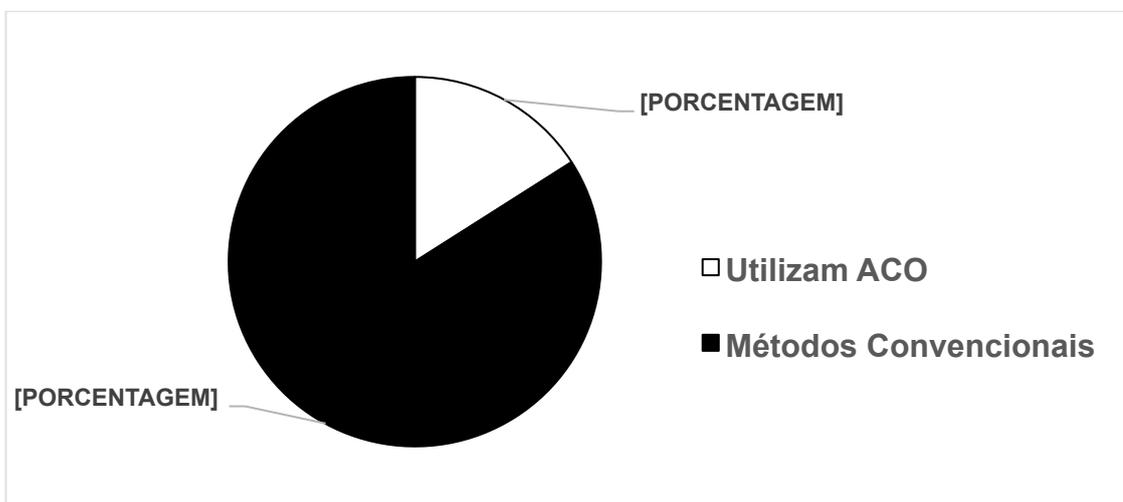
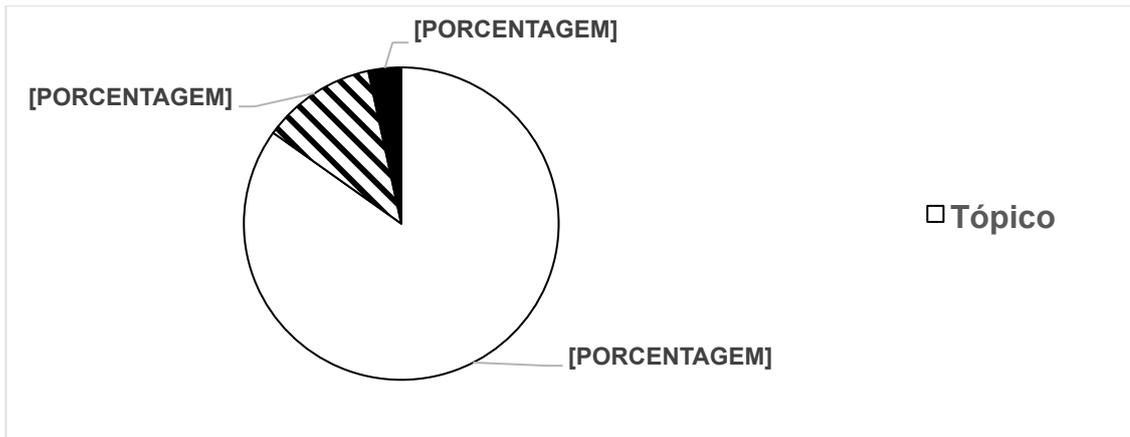


Figura 3: Análise dos tratamentos convencionais prescritos quanto sua forma de uso.



Discussão

Na pesquisa observamos que a terapêutica com anticoncepcionais é incomum no setor de Dermatologia. Predomina-se a abordagem convencional através de tratamentos tópicos, sistêmicos e cirúrgicos (AZULAY, 2013, p. 1670-703; SAMPAIO, 2008, p.361-7; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2006, p.549-58).

No Sistema Único de Saúde não existe uma abordagem pré-estabelecida para o tratamento para a acne, apenas o protocolo a respeito do uso da isotretinoína, indicada em casos de acne severa, resistência a outros tratamentos ou pacientes com importante impacto psicossocial negativo (BRASIL, 1990; BRASIL, 2015) Esse medicamento é administrado por via oral e age nos mecanismos etiopatogênicos da acne, obtendo-se taxa de cura de 85% (COSTA, 2013, p.193-7)

A principal linha terapêutica consiste nos tratamentos tópicos na forma de cremes, géis, e sabonetes. Os retinóides (tretinoína e adapaleno) correspondem ao tratamento tópico de primeira linha no Brasil, e são indicados para acnes leves, mas também mostram-se eficazes em outros graus (COSTA, 2013, p.193-7). Eles inibem a formação e reduzem o número de comedões, além de normalizar a descamação

do epitélio folicular e melhorar a penetração de outras drogas (FIGUEIREDO, 2011, p.66-76).

O guideline britânico e o alemão preconizam o uso de peróxido de benzofla para o tratamento de acne moderada e severa (COSTA, 2013, p.193-7). Ele tem ação como agente antimicrobiano, diminuindo a população do *P. acnes* nos folículos por ação bacteriostática e possível bactericida. Uma das vantagens na escolha desse tratamento seria a não indução da resistência bacteriana e, quando associado ao adapaleno, torna-se mais eficaz (AZULAY, 2013, p.1670-703; HASSUN, 2008, p.415-23)

Quando o quadro clínico não evolui bem ou o grau de acne inflamatória apresentado é alto, pode-se associar a antibioticoterapia via oral, que apresenta efeito antimicrobiano direto, atuando tanto em duas fases da fisiopatologia da doença quanto reduzindo os mecanismos inflamatórios. Os antibióticos utilizados como primeira linha de escolha (tetraciclina), fundamentados pelos bons níveis de eficiência, segurança e resistência bacteriana, foram encontrados em 13 dos prontuários analisados. A segunda linha de escolha da antibioticoterapia para o tratamento da acne são os macrolídeos (eritromicina, azitromicina, clindamicina), já que apresentam níveis decrescentes de tolerabilidade e eficácia frente ao número de cepas de *P. acnes* resistentes. Sendo assim, os macrolídeos são reservados para casos de intolerância ou contraindicação às tetraciclina, justificando a prescrição em apenas um dos prontuários. Como terceira linha de escolha para o tratamento via oral estão as quinolonas e trimetopim, e também não foram encontrados como conduta em nenhum prontuário analisado (COSTA, 2013, p. 193-7; FIGUEIREDO, 2011, p.66-76)

Ademais, em casos de acne inflamatória leve, os antibióticos com aplicação tópica (clindamicina e eritromicina) são bem indicados e, apesar de um lento início de ação, são geralmente bem tolerados, devendo ser interrompidos após melhora clínica evidente (FIGUEIREDO, 2011, p.66-76). Pode-se utilizar também o ácido salicílico, que tem propriedades comedolíticas, e são indicados como agentes de limpeza e hidratantes em pacientes intolerantes aos retinóides, mesmo sem evidência consistentes na literatura (COSTA, 2013, p.193-7; FIGUEIREDO, 2011, p.66-76)

É importante lembrar que os antibióticos nunca devem ser prescritos como monoterapia para o tratamento eficaz da acne inflamatória e, independentemente do grau, a terapêutica combinada (a peróxido de benzoíla ou retinóides tópicos) deve ser regra, uma vez que minimiza ou previne a ocorrência de emergências (COSTA, 2013, p.193-7). Além disso, a prescrição de tratamento via oral deve ser limitada ao tempo, preferencialmente de até três a seis meses. A terapia tópica esta indicada por um período de seis a oito semanas, devendo ser interrompida caso não haja progresso na melhoria clínica (FIGUEIREDO, 2011, p.66-76).

Todos estes medicamentos podem ser associados a tratamentos complementares, como extração de comedões; punção ou drenagem de pústulas, nódulos e pseudocistos; infiltração de medicações específicas, e outros procedimentos que reduzem manchas e cicatrizes, desde que indicados. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2006, p.549-58; PORTAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2016).

Esse tipo de tratamento não hormonal prevaleceu nos prontuários analisados, sendo que apenas quatro pacientes iniciaram tratamento com anticoncepcionais orais. Uma das hipóteses para a escolha do tratamento convencional, em detrimento do hormonal, é o risco de TEV (tromboembolismo venoso), que exigiria acompanhamento próximo ao paciente. A TEV é dosagem-dependente de EE, logo, uma dosagem alta de EE (≥ 50 mcg) estaria associada a um aumento de duas vezes no risco de apresentar essa complicação, quando comparada à baixa dosagem desse hormônio (< 50 mcg) (BRITO, 2011, p.e81-9). O etinilestradiol altera metabolicamente o organismo, podendo facilitar os eventos vasculares, como aumentar os fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e reduzir os inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina), resultando em um efeito pró-coagulante leve. Esses dados são importantes, pois nos vasos sanguíneos existem receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas que os constituem, fazendo deles alvo também dos ACO (BRITO, 2011, p.e81-9).

Como forma de reduzir os riscos para eventos cardiovasculares, os ACO identificados nos prontuários foram o Diane® e o Microvlar® - ambos pertencem à segunda geração de ACO, e estão associados à tendência reduzida de produzir fatores de coagulação e níveis mais baixos de anticoagulantes naturais, quando comparados aos que contêm progestagênio de terceira geração, como os ACOs

Femina® e YAZ®, que não foram encontrados nos prontuários verificados (BRITO, 2011, p.e81-9). Logo, percebe-se que as pacientes que fazem uso desses medicamentos estão menos suscetíveis a eventos vasculares, considerando que os riscos desses ocorrerem são maiores no primeiro ano de uso do contraceptivo (LIDEGAARD, 2011; VIEIRA, 2004, p.853-62).

Conclusão

A acne é uma doença crônica com fases de exacerbação e calmaria, e seu tratamento é lento. Como não há uma diretriz ou protocolo a ser seguido diante um quadro de acne inflamatória, e uma vez que o Ministério da Saúde determina tratamento específico apenas para quadros graves, a escolha da forma de tratamento sofre influência de diversos fatores, incluindo: preferência do profissional médico prescritor, adesão do paciente, baixa acessibilidade ao SUS, tempo de ação, custo-benefício, fatores de risco para eventos vasculares, entre outros. Por esses motivos, o uso de anticoncepcionais orais não é considerado como principal escolha de tratamento.

Nos tratamentos convencionais, percebe-se que os retinóides são usados nas acnes leves e, no caso das acnes de grau moderadas a severas, opta-se pelo uso combinado com peróxido de benzoíla, antibiótico sistêmico ou tópico. Quando esses tratamentos não são eficazes, há indicação para o uso da isotretinoína oral. Portanto devido a maior segurança e praticidade de outras formas de tratamento, esses métodos são mais utilizados.

Referências

AZULAY, David Rubem; AZULAY-ABULAFIA, Luna; AZULAY, Rubem David. Acne e Doenças afins. In: AZULAY, Rubem David (Org.); AZULAY, David Rubem; AZULAY-ABULAFIA, Luna. **Dermatologia**, 6.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013, p.1670-703

BERGLER-CZOP, Beata. The Aetiopathogenesis of Acne Vulgaris: What's New? **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v.36, n.3, p.187-94, abr. 2014.

BRASIL. Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento

dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 20 set. 1990.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria nº. 1159, de 18 de novembro de 2015. Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave. Disponível em:

<<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/19/MINUTA-de-Portaria-SAS-PCDT-Acne-Grave-ATUALIZADO-10-11-2015.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2016.

BRENNER, Fabiane Mulinari; ROSAS, Fernanda Manfron Batista; GADENS, Guilherme Augusto; SULZBACH, Martha Lenardt, CARVALHO, Victor Gomide; TAMASHIRO, Vivian. Acne: um tratamento para cada paciente. **Revista de Ciências Médicas**. Campinas, v.15, n.3, p.257-66, maio/jun. 2006.

BRITO, Milena Bastos; NOBRE, Fernando; VIEIRA, Carolina Sales. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v.96, n.4, p.e81-9, abr. 2011.

CHAMBÔ Filho, Antônio; MELHEM, Márcia Elias Viana; RAMOS, Nara Lucia Pereira; LECO, Fabiani Loureiro; PAIXÃO, Alessandra Baptista Loureiro. Risco de trombose com anticoncepcionais hormonais orais / Risk of Thrombosis with Oral Contraceptives. **Femina**, Rio de Janeiro, v.32, n.6, p.495-99, jul. 2004.

COSTA, Caroline Sousa; BAGATIN, Ediléia. Evidence on Acne Therapy. **São Paulo Medical Journal**. São Paulo, v.131, n.3, p. 193-7, 2013.

FIGUEIREDO, Américo; MASSA, Antônio; PICOTO, Antônio; SOARES, Antônio Pinto; BASTO, Arthur Sousa; LOPES, Campos; RESENDE, Carlos; REBELO, Clarisse; BRANDÃO, Francisco Menezes; PINTO, Gabriela Marques; OLIVEIRA, Hugo Schönenberger de; SELORES, Manuela; GONÇALO, Margarida; BELLO, Rui Tavares. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II: Tratamento tópico, sistêmico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, Lisboa, v.27, p.66-76, 2011.

GAUDET, Laura M.; KIVES, Sari; HAHN, Philip M.; REID, Robert L. What Women Believe About Oral Contraceptives and the Effect of Counseling. **Contraception**, Los Altos, v.69, n.1, p.31–6, jan. 2004.

HASSUN, Karime Maques. ACNE. In: ROTTA, Osmar. (Org.). **Guia de Dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmiátrica**. Barueri, Manole, 2008. p.415-23.

HOLLAND K.T.; ALDANA, O.; BOJAR, R.A.; CUNLIFFE, W.J.; EADY, E.A.; HOLLAND, D.B.; INGHAM, E.; McGEOWN, C.; TILL, A.; WALTERS, C. Propionibacterium Acnes and Acne. **Dermatology**. Basel, v.196, p.67-8, 1998.

LIDEGAARD, Øjvind; NIELSEN, Lars Hougaard; SKOVLUND, Charlotte Wessel; SKJELDESTAD, Finn Egil; LØKKEGAARD, Ellen. Risk of Venous Thromboembolism from Use of Oral Contraceptives Containing Different Progestogens and Estrogen Doses: Danish Cohort Study, 2001-9. **British Medical Association**, v.343, out.

2011. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6423.long>> Acesso em: 30 out. 2016.

LUCKY, Anne W. Hormonal Correlates of Acne and Hirsutism. **American Journal of Medicine**. New York, v.98, n.1a, p.89s-94s, jan.1995.

PEREIRA, Adriana da Rosa.; SEIXAS, Leticia.; SOUZA, Diego. 50 Anos de pílula anticoncepcional: a enfermagem resgatando uma história de sucesso. In: JORNADA INTERDISCIPLINAR EM SAÚDE, 3, 2010, Santa Maria. **Anais da JIS**. Santa Maria: Ed. Universitária Uniafra, 2010. p.372.

PORTAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Tratamento da acne. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/tratamentos/tratamento-da-acne/>> Acesso em: 1 out. 2016.

SAMPAIO, Sebastião de Almeida Prado; BAGATIN, Ediléia. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v.83, n.4, p.361-7, ago. 2008.

SANCHO, Blanca; GUERRA-TAPIA, Aurora. Oral Contraceptives in Dermatology. **Academia Española de Dermatología y Sifiliografía**. Madri, v.6, n. 100, p.445-55, jul./ago. 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v.81, n.6, p.549-58, dez. 2006.

TYLER, Kelly H.; ZIRWAS, Matthew J. Contraception and the Dermatologist. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v.6, n.68, p.1022-29, jun. 2013.

VIEIRA, Carolina Sales; SÁ, Marcos Felipe Silva de; CARVALHO, Márcia Neves de; PATTA, Maristela Carbol; GARCIA, Andréa Aparecida; FERRIANI, Rui Alberto. Contraceptivo oral combinado e risco para trombose: papel do progestagênio. **Femina**. Rio de Janeiro, v.32, n.10, p.853-62, nov. 2004.