FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS COMO FATOR PREDISPONENTE PARA O DESENVOLVIMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

VIVIANE RODRIGUES DE CARVALHO

Campina Grande

2022

VIVIANE RODRIGUES DE CARVALHO

USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS COMO FATOR PREDISPONENTE PARA O DESENVOLVIMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado com requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientador: Me. Pablo Rayff da Silva

Campina Grande

2022

VIVIANE RODRIGUES DE CARVALHO

USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS COMO FATOR PREDISPONENTE PARA O DESENVOLVIMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 08 de junho de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Pablo Rayff da Silva

Prof. Me. Pablo Rayff da Silva

(Orientador - Faculdade Rebouças)

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Ma. Jessica Cabral de Andrade

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Maria Elaine Cristina Araruna

Profª. Ma. Maria Elaine Cristina Araruna

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha gratidão eterna, por ter sido o meu alicerce e a minha força durante toda a trajetória, me mostrando, de inúmeras formas, que nenhum obstáculo seria tão grande que não fosse capaz de enfrentar.

Devo essa conquista aos meus pais, Joana e Edvaldo, que foram os maiores apoiadores e incentivadores para a concretização desse sonho, obrigada por toda a confiança que depositaram em mim, por todo amor e educação que me passaram, me tornando a pessoa que sou hoje. Palavras não expressam o tamanho da minha gratidão a vocês.

As minhas irmãs e parceiras da vida, Vívia e Vanessa, obrigada por se fazerem presentes, de todas as maneiras possíveis, por todo amor, cuidado e incentivo que me foi dado durante toda a caminhada.

Ao meu namorado, Hugo, que se tornou indispensável nessa reta final de curso, me ajudou a enfrentar os momentos mais difíceis e importantes da graduação. Obrigada por todo incentivo, paciência e por nos momentos de fragilidades, me mostrar que seria capaz de vencer todos os desafios.

A minha melhor amiga, Ângela, minha gratidão por todas as palavras de incentivo, as quais me fizeram ser mais forte e me deram ânimo para lutar pelos meus objetivos.

As minhas amigas de infância, Emanuele e Gabriela, obrigada por todo companheirismos e por se fazerem presentes em todos os momentos.

Ao meu orientador, Pablo, por contribuir abundantemente para o desenvolvimento do trabalho, desempenhando tal função de forma eficiente e com muita dedicação. Obrigada por toda paciência, atenção e pelos ensinamentos passados ao decorrer desse processo, sem o seu direcionamento nada disso se tornaria possível.

Por fim, agradeço a todos os meus familiares e amigos que fizeram parte dessa conquista, me apoiando e dando o suporte necessário para prosseguir e finalmente concluir essa etapa tão importante na minha vida.

RESUMO

O uso generalizado dos anticoncepcionais orais está associado a efeitos colaterais que interferem na saúde psicológica das usuárias, que apresentam como sintomatologias alterações no humor. Desse modo, surge como hipótese que os usos desses medicamentos podem ser predisponentes para o desenvolvimento de quadros depressivos. Sendo assim, alterações hormonais estariam supostamente envolvidas com modificações em áreas do cérebro ligadas à depressão, como as regiões corticais e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Além disso, há teorias que demonstram efeitos da progesterona e seu metabólicos nos receptores $GABA_{A,}$ bem como a influência do estradiol na produção das catecolaminas, cuja função é essencial na neuroquímica de patologias como a depressão. O presente estudo buscou fornecer uma revisão narrativa a respeito da provável associação do uso de anticoncepcionais orais com o surgimento da depressão como efeito colateral, a partir dos diferentes mecanismos fisiológicos dos hormônios sintéticos e seus metabólitos no Sistema nervoso central (SNC) feminino. Os resultados dos estudos encontrados mostraram que adolescentes que fazem uso de contraceptivos orais estão mais vulneráveis ao surgimento de episódios depressivos do que mulheres adultas, além disso, a relação entre o uso da pílula e transtorno depressivo foi demostrado por meio de diferentes mecanismos, como a redução nos níveis de receptores de serotonina (5-HT4R), desregulação do eixo HPA, assim como alterações em diferentes regiões e estruturas do cérebro nas usuárias, tornando a hipótese comprovadamente plausível, mas sendo ainda necessário uma investigação mais sucinta desses achados. Os estudos demostraram que mulheres que fazem uso de CO's podem desenvolver a depressão como efeito colateral, porém, essas consequências irão depender do contexto de uso e individualidade de cada mulher, onde aquelas que se encontram em período de maior vulnerabilidade possuem um risco aumentado para o aparecimento do transtorno depressivo maior.

Palavras chave: Anticoncepcionais orais. Transtornos de Depressão. Efeitos Colaterais. Hormônios Esteroides Sexuais. Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT

The widespread use of oral contraceptives is associated with side effects that interfere with the psychological health of users, who present as symptoms alterations in mood. Thus, it is hypothesized that the use of these drugs may be predisposing to the development of depressive symptoms. Thus, hormonal changes would supposedly be involved with modifications in brain areas linked to depression, such as cortical regions and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA). In addition, there are theories that demonstrate effects of progesterone and its me-tabolic on GABA-A receptors as well as the influence of estradiol on the production of ca-tecolamines, whose function is essential in the neurochemistry of pathologies such as depression. The present study aimed to provide a literature review on the probable association of the use of oral contraceptives with the emergence of depression as a collateral effect, based on the different physiological mechanisms of synthetic hormones and their metabolites in the female central nervous system (CNS). The results of the studies found showed that adolescents who use oral contraceptives are more vulnerable to the emergence of depressive episodes than adult women. Furthermore, the relationship between the use of the pill and depressive disorder was demonstrated through different mechanisms, such as the reduction in the levels of serotonin receptors (5-HT4R), dysregulation of the HPA axis, as well as changes in different regions and structures of the brain in users, making the hypothesis plausible, but a more succinct investigation of these findings is still needed. The studies have shown that women who use OCs can develop depression as a side effect; however, these consequences will depend on the context of use and individuality of each woman, where those who are in a period of greater vulnerability have an increased risk for the onset of major depressive disorder.

Keywords: Oral contraceptives. Depression Disorders. Side Effects. Sex Sroids Hormones. Central Nervous System.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 7

2 METODOLOGIA DA PESQUISA 9

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 10

3.1 Fisiopatologia da Depressão *10*

3.1.1 Estresse e o eixo hipotálamo pituitária adrenal (HPA) *10*

3.1.2 Teoria Monoaminérgica *11*

3.2 Epidemiologia da Depressão *13*

3.3 Fatores Etiológicos *13*

3.4 Contraceptivos orais, características gerais e mecanismo de ação *14*

3.5 Alterações Hormonais e Depressão *14*

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 16

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS 23

REFERÊNCIAS 24

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização mundial da saúde (OMS), a depressão é definida como um transtorno de humor, que apresenta como principais sintomas tristeza, anedonia (perda de prazer) e distúrbios do sono. A doença tem uma alta prevalência em todo o mundo, gerando grandes impactos psicossociais e problemas de saúde pública, tendo em vista o comprometimento da qualidade de vida, das funções cognitivas e sociais, assim como sendo um fator predisposto para o surgimento de doenças crônicas, como diabetes mellitus, doença cardíaca e derrame (JESULOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018).

A depressão maior é a mais prevalente, ocorre quando estão presentes cinco ou mais sintomas associados, como estado deprimido e anedonia, por pelo menos duas semanas. (CORRÊA et al, 2018). O Transtorno depressivo maior (TDM) é duas vezes mais prevalente em mulheres do que em homens, estima-se que 6% da população mundial desenvolve a doença a cada ano. Além disso, a doença está associada com o aumento de casos de morte por suicídio, onde 50% dos casos registrados anualmente ocorrem em períodos de predominância da depressão (OTTE et al, 2016).

Tendo em vista a gravidade da doença e seus impactos negativos na sociedade, alguns fatores podem estar significativamente associados a uma maior predisposição para o desenvolvimento da patologia, como o uso de anticoncepcionais orais (ACO). Esses métodos contraceptivos passaram a ser bastante utilizados pelas mulheres em todo mundo, haja vista a sua eficácia e segurança como forma simples de prevenir a gravidez indesejada (LEO et al., 2016). Cerca de 80% da população feminina dos Estados Unidos relatam fazer uso de ACO's, no entanto, seu uso generalizado está associado a efeitos colaterais negativos na saúde psicológica das usuárias, como o aparecimento de sintomas negativos de humor. (KETTA; KEYE, 2018).

As alterações de humor induzidos pela pílula anticoncepcional estão supostamente relacionados com o surgimento de transtornos de humor, podendo se tornar um fator predisposto para aparecimento da depressão (KETTA; KEYE, 2018). Esse fato pode ser explicado por meio de diferentes mecanismos dos esteroides no sistema nervoso central (SNC) feminino. Alterações hormonais estariam supostamente envolvidas com modificações em áreas do cérebro relacionadas com a depressão, como as regiões corticais e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Outra hipótese envolve os efeitos da progesterona e seu

metabólicos nos receptores GABA-$_A$. Além disso, a influência do estradiol na produção de catecolaminas também pode ser um fator contribuinte para o desenvolvimento da depressão.

Sendo assim, o presente estudo buscou fornecer uma revisão bibliográfica a respeito da provável associação do uso de anticoncepcionais orais com o surgimento da depressão como efeito colateral, a partir dos diferentes mecanismos fisiológicos dos hormônios sintéticos e seus metabólitos no Sistema nervoso central (SNC) feminino.

2 METODOLOGIA DA PESQUISA

O método de pesquisa utilizado trata-se de uma revisão sistemática de literatura, de caráter qualitativo, a qual teve como principal fundamento evidenciar a associação do uso de contraceptivos orais com a depressão, a partir de um levantamento de artigos extraídos nas bases de dados eletrônicas, do dia 10 de agosto de 2021 ao dia 29 março de 2022, sendo elas: google scholar, Science direct e PUBMED. Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre 2013 a 2021, nos idiomas português e inglês, que respondessem ao objetivo da pesquisa. Os artigos publicados anteriormente ao ano de 2010 foram excluídos da revisão, assim como aqueles não publicado em periódicos científicos e os que não atendiam ao objetivo da pesquisa. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: anticoncepcionais orais; depressão; efeitos colaterais; hormônios esteroides sexuais; sistema nervoso central.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

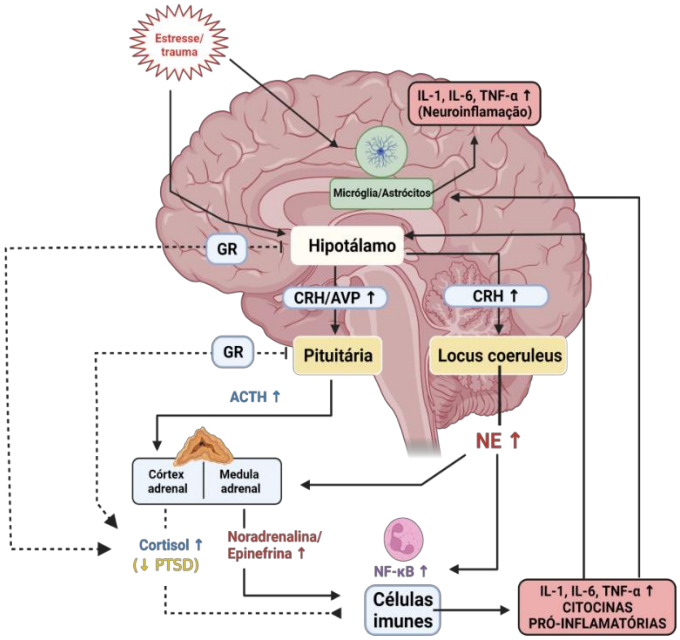
3.1 Fisiopatologia da Depressão

3.1.1 Estresse e o eixo hipotálamo pituitária adrenal (HPA)

O estresse crônico, adquirido ao longo da vida é responsável por causar a hiperatividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), que quando ativado de forma contínua pode gerar um desequilíbrio homeostático nas funções neuroendócrinas, atingindo diversas funções do SNC, como a sinalização serotoninérgica e processos inflamatórios. Os mecanismos envolvidos nessas condições têm início com a ativação do eixo HPA, que irá induzir a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CFR) pela hipófise, estimulando também a liberação de adrenocorcotropina, que por sua vez irá atuar na biossíntese de glicocorticoides, como o cortisol. O hormônio atua na regulação do eixo HPA por meio de "*feedback*" negativo, e em condições de estresse a curto prazo, atua na regulação negativa dos processos inflamatórios (TAFET; NEMEROFF, 2016).

Para tanto, a exposição crônica de estressores podem estar associadas a ativação dos processos inflamatórios que levam ao aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL) -6, fator de necrose tumoral (TNF) IL-1β e interferons (IFNs). Esses biomarcadores são produzidos no cérebro por células do SNC, sobretudo estruturas denominadas de microglia, e estão possivelmente envolvidas na fisiopatologia da depressão que, quando sintetizados de forma desordenada, causam desequilíbrio nas funções neuronais, como interrupção da síntese de neurotransmissores, com consequente comprometimento das funções de neurocircuitos, as quais estão inseridas no humor e no processo cognitivo (BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020). Além disso, a hipersecreção de cortisol, ocasionada pelo estresse crônico, está relacionada com a diminuição da síntese de serotonina, tendo em vista o aumento na atividade da enzima responsável pela degradação do seu precurssor, o triptofano, sendo este também um fator contribuinte para o desenvolvimento da depressão. (TAFET; NEMEROFF, 2016).

Figura 1: Ativação do eixo HPA e desencadeamento dos processos neuroinflamatórios.



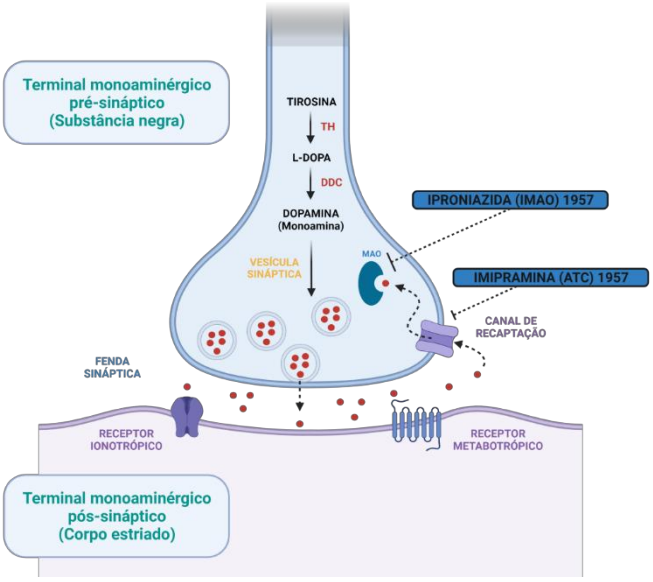
Legenda: CRH (hormônio liberador de corticotrofina); AVP (arginina- vasopressina); ACTH (adrenocorticotrofina); PTSD (transtorno de estresse pós-traumático); GR (receptor de glicocorticoide); NF- kb (Fator Nuclear); NE (norepinefrina); IL-1 (interleucina- 1); IL-6 (interleucina - 6); TNF-a (fator de necrose tumoral-alfa).Fonte: adaptado de Hori e Kim (2019), criado por Biorrender 2022.

3.1.2 Teoria Monoaminérgica

Os neurotransmissores monoaminérgicos exercem funções primordiais no funcionamento do SNC, sobretudo, estão evidentemente relacionados com os processos envolvidos na regulação do humor. Com isso, os transtornos de humor, como a depressão, estão possivelmente envolvidos com essas vias de sinalização, sendo imprescindível o entendimento das suas funções no Sistema Nervoso Central. Para tanto, a dopamina está envolvida nos processos de recompensa a estímulos, onde, segundo Wise (1980), o neurotransmissor presente na via mesolímbicas do cérebro reage aos estímulos proporcionando a sensação de prazer. O papel da serotonina no SNC está relacionado com os sentimentos de punição e com inibição comportamental. Já a norepinefrina atua em resposta a estímulos estressores, fazendo com que o animal esteja apto a agir em condições de luta e fuga (WANG; TANG, 2019).

A hipótese da monoaminas da depressão envolve a desregulação nos níveis dos neurotransmissores, por meio de mecanismos subjacentes que permeiam a sua degradação, assim como transporte para a fenda pré-sináptica, causando a diminuição das suas concentrações. Sendo assim, o aumento da atividade da MAO-A (Monoamina oxidase), que é a enzima responsável por sua degradação é um dos prováveis mecanismos associados a essas condições, uma vez que promove um aumento no metabolismo dos neurotransmissores e consequente redução da sua disponibilidade na fenda sináptica (JESUSOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018). Por outro lado, o aumento na transcrição genica de proteínas responsáveis pelo transporte e receptação vesicular das monoaminas, como o transportador de serotonina (SERT), transportador de norepinefrina (NET) e transportador de dopamina (DAT) resultam na diminuição desses neurotransmissores, tornando este também um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento do transtorno de humor maior (BRISTOW et al., 2021).

Figura 2. Terminal monoaminérgico (dopamina) e deflagração dos mecanismos da depressão.



Legenda: TH (Tirosina Hidroxilase); DOC (dopa descarboxilase); MAO (monoamixa oxidase); IMAO (inibidor da monoamina oxidase). Fonte: adaptado de Pintillou et al (2019), criado por Biorrender 2022.

3.2 Epidemiologia da Depressão

A depressão é considerada umas das principais causas de incapacidade em todo mundo, sendo responsável pelo comprometimento físicos e da qualidade de vida dos afetados. Uma pesquisa nacional de saúde (PNS) realizada em 2013 mostrou que a depressão é mais prevalente em mulheres que vivem em áreas urbanas, que possuem escolaridade baixa e que apresentam alguma condição crônica. No Brasil a depressão atinge cerca de 5,8% da população, onde essas análises são representativamente analisadas nas redes de atenção primária, onde frequentemente os pacientes são assistidos (GONÇALVES et al., 2018).

O início da depressão tem maior prevalência na adolescência, onde mulheres em idades reprodutivas correspondem ao grupo mais afetado. De acordo com manual de diagnóstico e estatísticos de transtornos mentais (DSM-IV) da associação de psiquiatria americana (APA), cerca de 10 a 25% das mulheres possuem probabilidade de desenvolver a depressão (BECK; ALFORD, 2011). Uma pesquisa mundial de saúde, realizada em 17 países demonstrou que 1 a cada 17 pessoas relataram pelo menos um episódio depressivo. Cerca de 322 milhões de pessoas são acometidos pela doença, segundo a organização mundial da saúde (OMS) (JESULOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018).

3.3 Fatores Etiológicos

A etiologia da depressão está associada a múltiplas causas, incluindo fatores ambientais, biológicos, genéticos e psicossociais. Para tanto, a junção dessas causas torna o indivíduo ainda mais vulnerável ao aparecimento da depressão. As experiências traumáticas na infância, como abuso emocional e sexual, geram grande influência para o aparecimento de transtorno de humor, onde vários estudos demostram que a depressão da fase adulta está relacionada com fatores de estresse causados na infância. A predisposição genética também torna o indivíduo mais suscetível, onde o polimorfismo genético aparece exercer um controle sobre o grau de sensibilidade de eventos adversos, gerando o aumento do risco de depressão em resposta ao estresse um (SAVEANU; NEMEROFF, 2012).

3.4 Contraceptivos orais, características gerais e mecanismo de ação

Os anticoncepcionais orais são hormônios esteroides exógenos, comumente utilizados a partir da combinação dos hormônios sintéticos estradiol e progesterona, tendo como mecanismo básico o suprimento da ovulação, como forma de prevenção da gravidez, atuando também na regularidade do ciclo menstrual (MORSSINKHOF et al., 2021). Os contraceptivos orais combinados (COC) atuam por meio da inibição do hormônio liberador de gonodotrofina (GnRH), que por sua vez inibe a liberação do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH), a inibição desses hormônios faz com que não ocorra o desenvolvimento do folículo ovariano, impedindo que a ovulação aconteça. Além disso, os progestágenos atuam por meio do engrossamento do muco cervical, dificultando a passagem dos espermatozoides. (BRANDT et al., 2018).

As preparações dos COC's podem ser do tipo monofásico, onde as concentrações de estrogênio e da progesterona são liberadas em níveis mais baixos, e bifásico ou trifásico, que consiste em concentrações variadas desses hormônios que serão librados durante o ciclo de uso. Os anticoncepcionais orais combinados são os mais indicados devido a sua maior eficácia, porém, os progestágenos sintéticos isolados são indicados para alguns casos, devido as propriedades pré-trombóticas do estrogênio, responsáveis por seus principais efeitos colaterais. Os progestágenos sintéticos estão disponíveis em diferentes formas, que variam de acordo com a sua propriedade androgênica, farmacocinética e potência do fármaco (ROBAKIS et al., 2019).

3.5 Alterações Hormonais e Depressão

O uso generalizado da pílula anticoncepcional está associado a efeitos colaterais negativos na saúde psicológicas das usuárias. Com isso, as mulheres apresentam maior probabilidade de desenvolver transtornos de humor, cuja utilização de hormônios exógenos implicam diretamente a esses quadros, podendo progredir para quadros depressivos (MCKETTA; KEYES, 2018). Essa associação está relacionada com a presença de receptores de esteroides sexuais no Sistema Nervoso Central (SNC), onde variações nas suas concentrações e disfunções no seu estado de ativação podem estar envolvidas com alterações nas funções cognitivas e emocionais femininos.

Os efeitos dos progestágenos sintéticos e seus metabólicos no cérebro podem ser entendidos por diferentes mecanismos, um deles envolve a ligação desses esteroides ao receptor ácido y- amino-butírico A (GABA-$_A$), que corresponde ao principal sistema inibitório do SNC. A progesterona atua como moduladores alostéricos positivo no receptor, os quais são distribuídos em diferentes regiões cerebrais, podendo ser encontrados na amígdala, no hipocampo e hipotálamo. Assim, alterações hormonais induzidas por anticoncepcionais orais (ACO's) é capaz de gerar modificações nesse sistema de neurotransmissão, provocando efeitos paradoxais de humor (POROMAA et al., 2020).

Além disso, a sinalização GABAérgica é responsável por controlar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que corresponde a uma região do cérebro mediadora do estresse, o que permite identificar que a disfunção desta via pode resultar em maior risco para a disfunção neuroendócrina do estresse, assim como uma maior vulnerabilidade para o desenvolvimento da depressão. O eixo HPA é ativado por hormônios efetores, como o cortisol, que agem nos receptores de glicocorticoides e mineralocorticoides fornecendo um *feedback* negativo para controlar sua ativação. Estudos comprovam que a hiperexcitação do eixo pode ser provocada por fatores como o estresse, que corresponde a uma característica relevante da depressão (SCHUBERT, 2021).

Outra hipótese relacionada com a associação do uso de ACO com a depressão envolve a influência desses hormônios com alterações estruturais do cérebro, assim como na neuroplasticidade. A administração de anticoncepcionais orais, uma vez que causa diminuição na concentração desses esteróides, está associada a diferenças estruturais em áreas do cérebro que podem influenciar negativamente a regulação do humor (PETERSEN et al., 2021). Esse fato pode ser explicado em estudos que mostram relação entre o uso de ACO com uma diminuição da espessura cortical, especificamente nas áreas do córtex orbito frontal lateral e no córtex cingulado posterior, que por sua vez, gera influência nas respostas de recompensa e estímulos recebidos (PETERSEN et al., 2015).

Alterações de volume e espessura de áreas específicas do cérebro ocasionada pelo uso de anticoncepcionais orais ainda não estão totalmente elucidadas, contudo, acredita-se que essas áreas estão envolvidas com os efeitos afetivos e comportamentais das usuárias. Essa teoria é examinada por meio de estudos de ressonância magnética (MRI) estrutural e funcional, que busca analisar as mudanças funcionais e estruturais induzidas pelos hormônios sintéticos. Em estudos essas descobertas foram evidenciadas, juntamente com alterações de reatividade ao estresse induzidos pelo uso de ACO, fornecendo assim uma base

para o provável mecanismo desses agentes nas alterações de humor, que predispõe o surgimento da depressão. (SHARMA et al., 2020).

Por fim, uma das teorias mais investigadas, envolve mudanças na sinalização dos neurotransmissores de serotonina, ocasionada por alterações nos níveis de hormônios sexuais, sobretudo, devido a ação do estradiol sintético nos receptores presentes nos neurônios serotoninérgicos. Pesquisas recentes feitos por meio de tomografia por emissão de prótons (PET) demostram que o receptor de serotonina 4 (5-HT4R) possuem propriedades antidepressivas, portanto, a redução no número desses receptores, provocada pelos anticoncepcionais orais pode ser elucidada como um risco potencial para o desenvolvimento da depressão concomitante ao uso da pílula anticoncepcional (LARSEN et al., 2020).

Outras observações indicam que os hormônios sintéticos são responsáveis por aumentar os níveis da amina oxidase, que é a enzima responsáveis por degradação da serotonina, produzindo um risco aumentado para o aparecimento de sintomas depressivos (KLAIBER et al., 1996; SKOVLUND et al., 2016). Logo, baixas concentrações de estrogênio podem estar associadas com redução da atividade serotoninérgica, indicando ser um provável mecanismo que evidencia a associação do estradiol sintético com efeitos negativos de humor. (GORDON; SANDER, 2021).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Evidentemente, o uso de anticoncepcionais orais (OCs) está positivamente relacionado com alterações no humor das usuárias, levando ao surgimento de sintomas adversos como tristeza, irritabilidade e anedonia, que podem contribuir para o desenvolvimento da depressão. Para tanto, esta associação ainda não está bem esclarecida e os mecanismos biomoleculares subjacentes encontram-se limitados, apesar de vários estudos demostrarem uma forte influência desses achados (Tabela 1), como os possíveis efeitos dos componentes presentes nesses hormônios, como a influência dos progestágenos sintéticos e seus metabólitos, na sinalização GABAérgica, (SKOVLUND et al., 2016) e do estradiol na redução dos níveis de monoaminas, que como visto, são fatores de vulnerabilidade para o desenvolvimento da depressão.

Tabela 1. Estudos que evidenciaram o uso de contraceptivos orais como um fator de risco para desenvolvimento da depressão.

Pesquisa realizada	Autor	Ano
Adolescentes apresentaram escores mais altos de sintomas depressivos após uso de CO's.	Wit et al.	2020
Uso de contraceptivo oral foi relacionado com um posterior uso de antidepressivos e primeiro diagnóstico de depressão.	Skaovlund et al.	2016
Adolescentes são mais propensas a iniciar um tratamento com psicofármacos após o início de uso de CO's.	Zeetemarmark, Vicente, Merlo	2018
A associação de contraceptivos orais e a depressão está relacionada com fatores comportamentais das usuárias como início da vida sexual e tabagismo.	Mcketta, Keyes	2019
Mulheres com transtorno depressivo anterior ou atual apresentaram aumento dos sintomas de insônia mais graves.	Morssinkhof et al.	2021
Uso de contraceptivo oral foi associado a um risco aumentado do surgimento da depressão a longo prazo, mesmo após a interrupção do seu uso.	Ander, Li, Chen	2019
Uso de levonogestrel foi associado com um posterior aparecimento de sintomas depressivos em mulheres com histórico de reações adversas emocionais ao	Gingnell et al.	2013

uso de contraceptivos orais combinados (COC).		
Estudo de imagem cerebral molecular mostrou que usuárias saudáveis de contraceptivos orais possuíram uma ligação reduzida de 9-12% ao receptor de serotonina 5-HT4R, em relação a não-usuárias.	Larsen et al.	2020
Usuárias de contraceptivos orais que fizeram uso de antidepressivos tiveram uma ligação ao receptor de serotonina de 3-4% menor em comparação a não usuárias.	Larsen et al	2022
Uso de contraceptivos orais causam desregulação do eixo HPA com aumento dos níveis de cortisol, assim como diminuição do volume hipocampal.	Hertel et al.	2017
Mulheres que fizeram uso de contraceptivos hormonais tiveram reatividade diminuída nos giros nos giros frontais bilaterias, no giro frontal médio esquerdo e ínsula em comparação com grupo placebo.	Gingneli et al., Bronnick et al., 2020	2020
Flutuações hormonais estão associada com níveis reduzidos de ácido-aminobutírico (GABA) assim como da alopregnanolona	Epperson et al., 2006; Barth et al., 2015	2015

em mulheres durante o período pós parto.		
Utilização de progestágenos sintéticos prejudicou a memória assim como reconhecimento facial em mulheres saudáveis	Yen et al., 2012; Barth et al., 2015	2015
Uso de contraceptivo oral foi associado a alterações no sistema de recompensa, com diminuição da espessura cortical do córtex cingulado posterior e no córtex orbifrontal lateral (OFC) nas usuárias.	Pletzer, Kerschbaum	2014
Usuárias de contraceptivos orais apresentaram deficiência no reconhecimento de expressão facial de rostos irritados	Hamstra et al.	2014
Usuárias de contraceptivos orais tiveram maior reatividade emocional durante o uso da pílula em comparação com usuárias que estavam na fase inativa do uso	Hadke, Derntl	2016

Fonte: dados da Pesquisa (2022).

Os estudos e pesquisas que buscaram evidenciar a relação entre o uso de ACO e a depressão demostraram uma associação mais prevalente em mulheres mais jovens, essa análise pôde ser explicada em um recente estudo de coorte feito com 1010 adolescentes holandesas, que mostrou que usuárias de CO em idade média de 16 anos apresentaram escores mais altos de sintomas depressivos, como hipersonia, choro e problemas alimentares, em comparação com as não usuárias. Esses achados sugerem uma maior vulnerabilidade desse público para o surgimento dos sintomas depressivos com consequente predisposição para o surgimento da depressão (WIT et al.,2020).

Uma explicação plausível para o alto índice de desenvolvimento da depressão em adolescentes concomitante ao uso de CO's seria porque nesta fase o cérebro ainda está em processo de desenvolvimento, tendo em vista que os hormônios ovarianos atuam na regulação do sistema neuronal, nesta fase, que é onde ocorre uma maior prevalência do uso inicial dos hormônios sintéticos, essa maturação estaria possivelmente sendo prejudicada, tendo em vista que o uso de esteroides sintéticos causam o suprimento dos hormônios endógenos, a sua produção irá diminuir, causando essas alterações, principalmente em algumas áreas do SNC envolvidas nas funções cerebrais e no comportamento socioemocional das usuárias (MONTOYA; BOS, 2017).

Pesquisas de neurociência revelam que os principais componentes de CO's, que é a progesterona e o estrogênio, atuam regulando algumas áreas envolvidas com as respostas de aprendizado do medo, como hipocampo, amigdala e córtex cerebral, assim como regiões que regulam os processamento das emoções como a conectividade entre o córtex pré-frontal e amigdala, logo, a diminuição desses hormônios sexuais endógenos, ocasionada por contraceptivos orais irá diminuir suas concentrações, causando uma subsequente alteração nessas regiões, provocando um efeitos negativo a essas funções (MONTOYA; BOS, 2017).

Outras pesquisas, utilizando dados de registro de medicamentos mostraram uma associação positiva a essas condições. Um grande estudo observacional envolvendo 1.061.097 mulheres na Dinamarca, mostrou que o uso da contracepção hormonal, incluindo seu uso oral, está positivamente relacionado a um posterior uso de antidepressivos e a um primeiro diagnóstico da depressão, por parte das usuárias, sobretudo na adolescência (SKOVLUND et al., 2016). Essas evidencias podem também serem observadas em outro grande estudo de base populacional na Suécia, o qual fez o acompanhamento de mulheres com idades entre 12-30 anos a partir do primeiro uso de anticoncepcional hormonal no primeiro ano de tratamento. Foi demostrado que as adolescentes eram mais propensas a iniciar o uso de psicofármacos após o início de uso de ACO´s enquanto em mulheres adultas essa associação era inexistente (ZETTERMARK; VICENTE; MERLO, 2018)

Outro estudo demostrou que não há um mecanismo fisiológico que relacione o uso de contraceptivos orais com o subsequente desenvolvimento da depressão, mas que essa associação é existente devido a fatores de confusão, sobretudo, comportamentais das usuárias, como início da vida sexual e tabagismo (MCKETTA; KEYES, 2019). Além da idade jovem, outras variáveis como presença de transtorno de humor atual ou anterior e composição dos anticoncepcionais podem influenciar positivamente nas alterações de humor induzida

por esses hormônios sintéticos. O primeiro pôde ser investigado por Morssinkhof et al., 2021, que identificaram que sintomas de insônia grave e aumento de sintomas depressivos nas estimativas interpessoais dos participantes do estudo.

Há evidencias de que os anticoncepcionais orais combinados (COC) contendo progestágenos de ação androgênica, como o levonogestrel, apresentam maior risco para o surgimento de efeitos negativo de humor, em comparação com os anti-androgenicos, como a drospirenona e dosegestrel (POROMAA; SEGEBLA, 2012; GINGNELL et al., 2013). Um ensaio duplo-cego controlado por placebo investigou a associação do uso do levonogestrel com o posterior aparecimento de sintomas depressivos em mulheres que possuíam histórico de reações adversas emocionais ao uso de COC, onde os resultados demostraram altas pontuações para humor deprimido em comparação com o grupo placebo (GINGNELL et al, 2013).

Diante dos estudos e pesquisas a nível populacional realizadas, ainda não se é possível fornecer informações claras que comprovem a influência do uso de ACO's com o risco aumentado para o desenvolvimento da depressão. No entanto, ao compreender os mecanismos fisiopatológicos da depressão, comparar estudos a nível molecular essa associação se torna mais relevante e nitidamente mais plausível. O que se sabe até então, é que o uso dos esteróides alteram as funções cerebrais envolvidas no processo emocional, como a sinalização serotoninérgica. Esse fato pode ser comprovado em um estudo de imagem cerebral molecular, que mostrou que mulheres saudáveis usuárias de contraceptivos orais tem uma ligação reduzida de 9-12% ao receptor de serotonina 4 (5-HT4R) em relação a não usuárias, com destaque na região do hipocampo, fornecendo evidências de que o uso de CO pode estar envolvido na diminuição da atividade serotoninérgica, tornado um fator de risco para o surgimento do transtorno depressivo maior (LARSEN et al, 2020).

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) também tem sido implicado nessas alterações neuronais, e como foi visto, a região participa dos prováveis mecanismos etiológicos da depressão. Foi demostrado que o uso de contraceptivos orais causa desregulação do eixo, aumentando os níveis circulantes de cortisol em uma amostra de 233 mulheres e em consequência disso, houve uma redução do volume hipocampal, que é uma área responsável pelo processo emocional e funções de memória. Com isso, níveis elevados do glicocorticoide está evidentemente relacionado com um risco aumentado para o aparecimento de transtornos de humor, como a depressão, visto que sua resposta fisiológica no organismo

das usuárias de ACO's causam consequências análogas ao daquelas induzidas pelo estresse crônico (HERTEL et al, 2017).

Estudos emergentes relatam a associação do uso de contraceptivos orais com alterações em diferentes estruturas e funções do cérebro, induzindo assim mudanças no humor e no comportamento das usuárias. Segundo Debrondt (2013), conforme citado Pletzer e Kerschbaum (2014), mulheres que fazem uso da pílula anticoncepcional apresentam aumento de massa cinzenta no córtex pré-frontal, que é uma área do cérebro responsável pelo processamento da emoção. Um ensaio clínico randomizado procurou evidenciar as modificações funcionais envolvidas no processamento afetivo, os resultados mostraram que o grupo de mulheres que fizeram uso de contraceptivos hormonais tiveram reatividade diminuída nos giros frontais bilaterais, no giro frontal médio esquerdo e ínsula, em comparação com o grupo placebo. Tais alterações foram acompanhadas por mudanças negativas de humor nas usuárias (GINGNELl et al., 2013; BRONNICK et al., 2020).

Foi demostrado também que as flutuações hormonais ocasionadas por uso da pílula anticoncepcional pode afetar outras vias de neurotransmissão, como a sinalização GABAérgica. Os progestágenos sintecos, ao suprimir as concentrações dos esteroides endógenos, podem contribuir para alterações na sinalização desse sistema, onde foi encontrado níveis reduzidos do ácido gama-aminobutírico (GABA) associado a uma diminuição do metabólito da progesterona (alopregnolona), em mulheres durante o período pós-parto (EPPERSON et al, 2006; BARTH et al., 2015). Além disso, a administração dos progestágenos sintéticos podem causar desequilíbrio nos domínios de memória e de aprendizado, onde demostrou-se que sua utilização prejudicou a memória assim como o reconhecimento facial em mulheres saudáveis (YEN et al., 2012; BARTH et al., 2015).

A influência dos contraceptivos hormonais na regulação do humor, sobretudo sua administração oral, foi demostrada por meio de diferentes mecanismos neurobiológicos subjacentes, nitidamente envolvidos nos processamentos das emoções e no estímulo de recompensa, os quais podem contribuir para o desenvolvimento do humor deprimido (LEWIS et al, 2019). Alterações no sistema de recompensa foram evidenciados em mulheres que fazem uso da pílula anticoncepcional, onde foi demostrado uma diminuição na espessura cortical do córtex cingulado posterior e no córtex orbifrontal lateral (OFC) nas usuárias, que são áreas do cérebro responsáveis por regular, e desempenhar funções importantes neste sistema (PLETZER; KERSCHBAUM, 2014).

Além disso, mulheres usuárias de contraceptivos orais tiveram deficiência no reconhecimento de emoções negativas, especificamente no reconhecimento de expressão facial de rostos irritados, em comparação com não-usuárias (HAMSTRA et al, 2014). Um estudo observou que usuárias de OC tiveram uma melhor resposta afetiva, isto é, melhor reatividade emocional, durante o uso da pílula, em comparação com as usuárias que estavam na fase inativa do uso. Tendo em vista que a aumento da reatividade emocional a estímulos negativos tem sido associado a sintomas depressivos, esses achados sugerem uma associação condizente entre o uso de CO's e o aparecimento de sintomas depressivos (HADKE; DERNTL, 2016).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão exposta, torna-se notório que mulheres que fazem uso de contraceptivos orais podem apresentar sintomas negativos de humor, se tornando este um fator de risco para o surgimento de episódios depressivos. Por outro lado, as pesquisas que buscaram evidenciar essa associação são limitadas devido a heterogeneidade e complexidade dos fatores envolvidos, o que se faz necessário, a partir disso, o planejamento de estudos futuros que abordem adequadamente os mecanismos fisiológicos dos contraceptivos orais no sistema nervoso central das usuárias e sua influência no humor, com a quantidade de amostra adequada e o método contraceptivo estratificado, ou seja, utilizando apenas a pílula anticoncepcional. A compreensão dos mecanismos fisiológicos dos CO's no humor das usuárias fornece informações importantes, no entanto, os seus efeitos terapêuticos podem variar de acordo com o contexto do seu uso, essas variações incluem dose do contraceptivo, tempo de utilização, forma de administração e individualidade de cada mulher.

Evidentemente, mulheres com histórico de episódio depressivo anterior são mais propensas ao aparecimento de efeito colateral no humor após o uso de CO, e, como foi visto em alguns estudos, a adolescência é um período crítico em que essas associações podem estar mais prevalente, assim como em algumas fases em que ocorrem aumento das flutuações hormonais, por isso, o efeito dos hormônios sintéticos no organismo pode diferir de acordo com cada usuária, sendo importante a compreensão do seu histórico a fim de garantir um método contraceptivo adequado e eficiente que atenda às necessidades individuais de cada paciente, priorizando assim a sua saúde e bem estar.

REFERÊNCIAS

ANDERL, C., LI, A.G., CHEN, F.S. Oral contraceptive use in adolescence predicts lasting vulnerability to depression in adulthood. **The journal of child psychology and psychiatry**, v. 61, n. 2, p. 148-156, 2019.

BARTH, C., VILLRINGER, A., SACHER, J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during periods of hormonal transition. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, v. 37, p. 1-20, 2015.

BECK, A.T., ALFORD, B.A. Depressão: causas e tratamento. 2.ed. São Paulo: Artmed, 2011, 344 p.

BEUREL, E., TOUPS, M., NEMEROFF, C.B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 234-256, 2020.

BRANDT, G.P., OLIVEIRA, A.P., BURCI, L.M. anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. **Revista gestão e saúde**, v. 18, n. 1, p. 54-62, 2018.

BRISTOW, G.C., MOUL, T.R., LOTESTO.K., SODHI, M.S. Sex diferences in the transcription of monoamine transportes in major depression. **Journal of affective disorders**, v. 295, p. 1215-1219, 2021.

BRONNICK, M.K., OKLAND, I., GRAUGAARD, C., BRONNICK, K.K. The effects of hormonal contraceptives on the brain: a systematic review of neuroimaging studies, **Frontiers in psycology**, v. 11, p. 1-18, 2020.

CARRIÓN, O.A., STAMELOU, M., RODRÍGUEZ, E.M., GONZÁLEZ, M.M., POPPEL, E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. **International archives of medicine**, v. 3, v. 24, p. 1-6, 2010.

CORRÊA, A.G., TEIXEIRA, M.T., GAMA, J.R., LOPES, C.S., SILVA, G.A., GAMARRA, C.P., DUQUE, K.C., MACHADO, M.L. Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela estratégia de saúde da família. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 67, n. 2, p. 101-109, 2018.

DEAN, J., KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Jounal of Psychiatry**, v. 27, p. 101-111, 2017.

GINGNELL, M., Engma, j., FRICK, A., MOBY, L., WIKSTROM, J., FREDRIKSON, M., POROMAA, I.S. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill--a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 7, p. 1133-1144, 2013.

GOLÇALVES, A.M., TEIXEIRA, T.B., GAMA, R.A., LOPES, C.S., SILVA, G.A., GAMARRA, C.J., DUQUE, K.C., MACHADO, M.L. Prevalência de depressão e fatores associados em

mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v.67, n. 2, p. 101-109, 2018.

GORDON, J.L., SANDER, B. The role of estradiol fluctuation in the pathophysiology of perimenopausal depression: A hypothesis paper. **Psychoneuroendocrinology**, v. 133, 2021.

HAMSTRA, D.A; ROVER, M., RIJK, RH., DOES, W.V. Oral contraceptives may alter the detection of emotions in facial expressions. **European neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 11, p. 1855-1859, 2014.

HERTEL, J., KÕNING, J., HOMUTH, G., VAN DER AUWERA, S., WITTFELD, K., PIETZNER, M., KACPROWSKI, T., PFEIFFER, L., KRETSCHMER, A., WALDENBERGER, M., KASTENMULLER, G., ARTATI, A., SUHRE, K., ADAMSKI, J., LANGNER, S., VOLKER, U., VOLZKE, H., NEUCK, M., FRIEDRICH N., GRABE, H.J., Evidence for stress- like alterations in the HPA- axis in women taking oral contraceptives. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-14, 2017.

HOBAKIS, T., WILLIAMS, K.E., NUTKIEWICZ, L., RASGON, N.L. Hormonal Contraceptives and Mood: Review of the Literature and Implications for Future Research. **Current Psychiatry Reports***,* v. 21, n. 57, p. 1-9 2019.

JESULOLA, E., MICALOS, P., BAGULEY, I.J. Understanding the pathophysiology of de pression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet?. **Behavioural Brain Research**, v. 341, p. 79-90, 2018.

KAUFMAN, J., LORENZO, C., CHOUDHURY, S., PARSEY, R. The 5-HT_{1A} receptor in Major Depressive Disorder. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 3, p. 397-410, 2016.

LARSEN, S.V., FORSBERG, K.K., DAM, V.H., POULSEN, A.S., SVARER, C., JESEN, P.S., KNUDSEN, G.M., FICHER, P.M., OZENNE, B., FROKJAER, V.G. Oral contraceptives and the serotonin 4 receptor: a molecular brain imaging study in healthy women. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 142, n. 4, p. 294-306, 2020.

LASER,S.V., OZENNE, B., FORSBERG, F., POULSEN, A.S., DAM, V.H., SVARER, C., KNUDSEN, G.M., JORGENSEN, M.B., FROKJAE, V.G. The impacto f hormonal contraceptive use on serotoninergc eurotransmission and antidepressant treatment response: results from the neuropharm 1 study. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, p. 1-12, 2022.

LEO, V., MUSACCHIO, M.C., CAPPELLI, V., PIOMBONI, P., MORGANTE, G. Hormonal contaceptives: pharmacology adapted to women's health. **Human reproduction update**, v. 22, n. 5, p. 634-646, 2016.

LEWIS, C.A., KIMMIG, A.C., ZSIDO, R.G., JANK, A., DERNTL, B., SACHER, J. Effects of hormonal contraceptives on mood: a focus on emotion recognition and reactivity, reward processing, and stress response. **Current psychiatry reports**, v.21, n.115, p.1-15, 2019.
MCKETTA, S., KEYES, K.M. Oral contraceptive use and depression among adolescentes. **Anal epidemiology**, v. 29, p. 46-51, 2019.

MONTOYA, E.R., BOS, P.A. How oral contraceptives affect sócio-emotional behavior and brain function. **Trends cognitive sciences**, v. 21, n. 2, p. 125-136, 2017.

MORSSINKHOF, M.W., LAMERS, F., HOOGENDOORN, A.W., WIT, A.E., RIESE, H., GILTAY, E.J., HEUVEL, O.A., PENNINX, B.W., BROEKMAN, B.F. Oral contraceptives, depressive and insomnia symptoms in adult women with and without depression. **Psyneuroendocrinology**, v. 133, p. 1-9, 2021.

OTTE, C., GOLD, S.M., PENNINX, B.W., PARIANTE, C.M., ETKIN, A., FAVA, M., MOHR, D.C., SCHATZBERG, A.F. Major depressive disorder. **Nature reviews disease primers**, v. 2, p. 1-20, 2016.

PETERSEN, N., KEARLEY, N.W., GHAHREMANI, D.G., POCHON, J.B., FRY, M.E., RAPKIN, A.J., LONDON, E.T. Effects of oral contraceptive pills on mood and magnetic resonance imaging measures of prefrontal cortical thickness. **Molelular Psychiatry**, n. 26, p. 917–926, 2021.

PETERSEN, N., TOUROUTOGLOU, A., ADREANO, J.M., CAHILL, L. Oral contraceptive pill use is associated with localized decreases in cortical thickness. **Human Brain Mapping**, v. 36, n. 2, p. 2644-2654, 2015.

PLETZER, B.A., KERSCHBAUM, H.H. 50 years of hormonal contraception- time te find out, what it does to our brain. Frontiers neuroscience, v. 8, n. 259, p. 1-6, 2014.

PLETZER, B.A., KERSCHBAUM, H.H. 50 years of hormonal contraception- time to find out what it does to our brain. **Frontiers in psycology**, v. 8, p. 1-6, 2014.

POROMAA. I.S, COMASCO, E., SUNMER,R., LUDERS, E. Progesterone – Friend or foe?. **Frontiers in Neuroendocrinology,** v. 56, 2020.

RADKE, S., DERNTL, B. Affective responsiveness in influenced by intake of oral contraceptives. European neuropsychopharmacology, v. 2 3, n. 6, p. 1014-1019, 2016.

SAVEANU, R.V., NEMEROFF, B. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors**. Psychiatric Clinics of North America**, v. 35, n. 1, p. 51-71, 2012.

SCHUBERT, S.S., GORDON, J.L., MOUL, T.A., BRODY, S.M., SCHMALENBERGER, K.M., SLOPIEN, R., ZIETLOW, A.L., EHLERT, U., DITZEN, B. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the GABA $_A$ Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions. **Frontiers in medicine**, v. 7, 2021.

SHARMA, R., SMITH, S.A., BOUKINA, N.B., DORDANI, A., MISTRY,A.,TAYLOR, B.C., FELIX, N., CAMERON, A., FANG, Z., SMITH,A., ISMAIL, N. Use of the birth control pill affects stress reactivity and brain structure and function. **Hormones and Behavior**, v. 124, 2020.

SKOVLUN, C.M., MORCH, L.S., KESSING, L.V., LIDEGARD, O. Association of Hormonal Contraception With Depression. **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 11, p. 1154-1162, 2016.

TAFET, G.E., NEMEROFF, C.B. The links between stress and depression: psychoneuroendocrinological, genetic, and environmental interactions. **The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 28, n. 2, p. 77-88, 2016.

WANG, F., TANG, Y. The role of monoamine system in core affects and basic emotions. **Archives neurology and neuroscience**, v. 3, n. 1, p. 1-5, 2019.

WIT, A.E., BOOIJ, S.H., GILTAY, E.J., JOFFE, H., SCHOEVERS, R.S., OLDEHINKEL. Depressive symptoms among adolescentes and Young women. **Jama psychiatry**, v. 77, n. 1, p. 52-59, 2020.

ZETTERMARK, S., PEREZ, V.R., MERLO, J. Hormonal contraception increases the risk of psychotropic drug use in adolescente girls but not in adults: a pharmacoepidemiological study on 800 000 swedish womwn**. Plos one**, v. 13, n. 3, 2018.