

## INIBIDOR DA AROMATASE PARA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO EM MULHERES INFÉRTEIS AROMATASE INHIBITOR FOR INDUCTION OF OVULATION IN INFERTILE WOMEN

**Bianca Pessôa da Silva**

Graduando em Farmácia pela Faculdade LS – Taguatinga - DF

**Malú Carvalho dos Santos**

Graduando em Farmácia pela Faculdade LS – Taguatinga - DF

**Paula Hyorrana Feitoza Caminha Cardoso**

Graduando em Farmácia pela Faculdade LS – Taguatinga – DF

**Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

Bacharel em Farmácia – Análises Clínicas e Toxicológicas – Universidade José do Rosário Vellano, Especialização – Farmácia Aplicada – UFLA-MG, Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde – UnB, Doutorado em Ciências e Tecnologias em Saúde, UnB, Professora da Faculdade LS – Taguatinga – Df

**Resumo:** A infertilidade origina-se principalmente dos distúrbios endócrino-ovarianos, ocorrendo a anovulação em doenças como a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Quando o objetivo da paciente é a gravidez, o tratamento farmacológico é voltado para a indução da ovulação por meio do medicamento citrato de clomifeno, porém desde 2001 o medicamento letrozol da classe dos inibidores da aromatase, que tem sua indicação para o tratamento do câncer de mama, tem mostrado resultados satisfatórios quanto ao uso na indução da ovulação. O presente estudo busca avaliar a eficácia do medicamento letrozol na indução da ovulação. Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura com o propósito descritivo. Com base no estudo, o uso do letrozol é eficaz, seguro e equiparado ao citrato de clomifeno, continua sendo um alvo para novas pesquisas e contém boas comprovações de que é uma opção de tratamento para indução da ovulação principalmente em mulheres com SOP, se tornando um tratamento de primeira linha. Dessa forma, o uso deste medicamento pode passar a ter indicação na bula e ser um alvo para novas pesquisas de amplo espectro.

**Palavras-chave:** Letrozol. Inibidores da aromatase. Infertilidade. Anovulação.

**Abstract:** Infertility originates mainly from endocrine-ovarian disorders, with anovulation occurring in diseases such as Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). When the patient's goal is pregnancy, the pharmacological treatment is aimed at inducing ovulation using the medication clomiphene citrate, but since 2001 the medication letrozole from the class of aromatase inhibitors, which has its indication for the treatment of cancer of breast, has shown satisfactory results regarding its use in ovulation induction. The present study seeks to evaluate the effectiveness of the drug letrozole in inducing ovulation. This is a literature review with a descriptive purpose. Based on the study, the use of letrozole is effective, safe and equated with clomiphene citrate, remains a target for further research and contains good evidence that it is a treatment option for ovulation induction mainly in women with PCOS, becoming first-line treatment. Thus, the use of this medication may be indicated in the package insert and be a target for new broad-spectrum research.

**Keywords:** Letrozole. Aromatase inhibitors. Infertility. Anovulation

### Introdução

Atualmente, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infertilidade é um problema de saúde pública, onde o casal somente é considerado infértil quando não há gravidez após 1 ano com relações desprotegidas, estima-se que há 50 a 80 milhões de casais inférteis no mundo, ocorrendo cerca de 2 milhões de novos casos a cada ano. No Brasil, estima-se que a infertilidade atinge 278 mil casais, aumentando por volta de 30% ao ano

(WEISS; CLAPAUCH, 2013; SILVA et al., 2012; COSTA et al., 2016; THURSTON et al., 2019; CARVALHO et al., 2016; ANWAR, S. ANWAR, A. 2016).

A subfertilidade é um grau de infertilidade, onde necessita de ajuda especializada para conceber, porém não é um estado absoluto podendo ser revertido. As causas mais comuns em mulheres são: Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), Amenorreia Hipotalâmica (AH) e Insuficiência Ovariana Prematura (IOP), sendo delas a SOP responsável por 80% dos casos de anovulação. Essas doenças têm como principal origem distúrbios endócrino-ovarianos e quando há ausência de outros fatores de infertilidade, o tratamento é voltado para a indução da ovulação (MARTINEZ-NUNEZ et al., 2012; THURSTON et al., 2019; BALEN et al., 2016; MEJIA et al., 2019).

O tratamento de primeira linha utilizado é o medicamento citrato de clomifeno (CC), além dele outros medicamentos têm sido utilizados para indução da ovulação como os agentes sensibilizadores à insulina como a metformina, gonadotrofinas humanas e inibidores da aromatase (IAs) (MARTINEZ-NUNEZ et al., 2019; YU et al., 2019; FISHER et al., 2002; FRANIK et al., 2018a; ROCHA et al., 2019).

Os inibidores da aromatase de terceira geração incluem as preparações não esteroides, letrozol e anastrozol e uma esteroide, exemestano. Introduzida para o uso da indução da ovulação em 2001, onde tem sido feitos muitos ensaios clínicos que evidenciam que o letrozol pode ser tão eficaz quanto o CC (FRANIK et al., 2018a; DAVAR et al., 2006; SAAD et al., 2002; HACHEM et al., 2017).

Diante dos fatos expostos, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do medicamento letrozol, para o uso *off label* na infertilidade feminina por anovulação, e os objetivos específicos propostos foram: comparar os benefícios em relação ao citrato de clomifeno, avaliar a ação deles na maturação do folículo em inseminações e a eficácia da ovulação por meio da taxa de ovulação, taxa de gravidez e os efeitos teratogênicos.

## **Materiais e Métodos**

A pesquisa executada é uma revisão de literatura narrativa. Onde foram coletadas as informações a partir de artigos encontrados em bases de dados científicos como *scielo*, *pubmed*, *LILACS* e *Google Acadêmico*.

Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus sinônimos em inglês e português e os operadores “AND” e “OR” para criar combinações nas seguintes palavras: letrozol, inibidores da aromatase, infertilidade e anovulação.

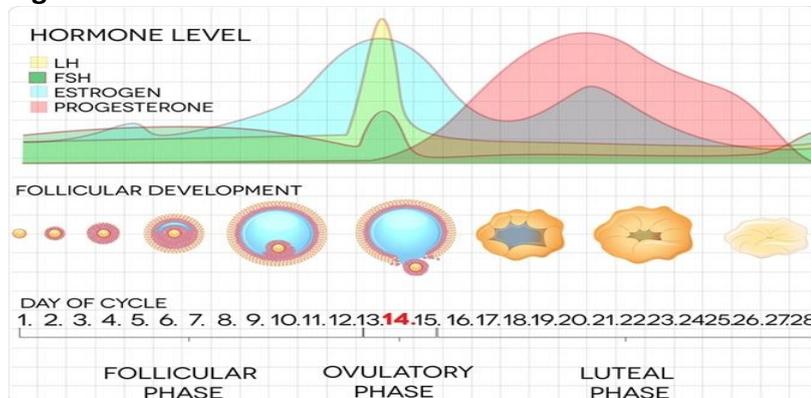
Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, espanhol e português e ano de publicação, sendo o considerado mais antigo de 2001 e mais recente de 2020. Através das combinações de palavras acima, foi possível encontrar muitos artigos a respeito, porém foram selecionados 37 artigos com relevância para o estudo.

## Desenvolvimento

Em um ciclo menstrual comum, os níveis do Hormônio Folículo-Estimulante (FSH) e de Hormônio Luteinizante (LH) começam a aumentar, esses hormônios são produzidos através do estímulo da gonadorelina hipotalâmica (GnRH), enquanto os estrogênios estão baixos. Desta forma, estimula o desenvolvimento de um folículo ovariano que produz andrógenos (hormônios sexuais masculinos, como a testosterona) (BROWN, J.; FARQUHAR, C., 2016; TEIXEIRA et al., 2012; ANWAR, S.; ANWAR, A. 2016).

Alguns andrógenos são convertidos em estrógenos e isso causa um aumento nos níveis de estrogênio, ocorrendo a queda nos níveis de FSH e LH. Com o aumento nos níveis de estrogênio, ocorre um pico de LH que desencadeia a ovulação, após isto, um corpo lúteo é formado e produz progesterona e estrogênio (Figura 1) (BROWN, J.; FARQUHAR, C., 2016; TEIXEIRA et al., 2012; ANWAR, S.; ANWAR, A. 2016).

**Figura 1: Níveis normais dos hormônios**



Fonte: THOMAS, 2018.

A SOP é a doença mais comum para os casos de anovulação, porém a sua identificação é uma coleção de sinais e sintomas heterogêneos que formam um espectro de distúrbios que vão desde casos leves, até um distúrbio endócrino, metabólico e reprodutivo (BALEN et al., 2016; BROWN, J.; FARQUHAR, C., 2016; COSTELLO et al., 2019a).

De acordo com o Comitê Australiano de Diretrizes, o Instituto Nacional de Saúde dos EUA (Estados Unidos da América), Diretrizes de Práticas da Sociedade Endócrina Americana e a Sociedade Europeia de Endocrinologia, para o diagnóstico da SOP são utilizados os critérios de Rotterdam, onde duas das três principais características tem que ser diagnosticadas e elas são: oligo-ovulação ou anovulação, hiperandrogenismo (sinais clínicos ou bioquímicos) e ovários policísticos observados na ultrassonografia (ESHRE/ASRM, 2004).

Para o tratamento inicial de doenças endócrinas é necessário que haja algumas mudanças de hábitos para uma boa resposta no tratamento medicamentoso, como por exemplo o emagrecimento, pois apesar de o sobrepeso não ser uma influência direta na resistência à insulina que a maioria das mulheres apresentam na SOP, é um fator agravante para o caso. A obesidade aumenta 13,7 vezes o efeito da doença (GOODMAN et al., 2015; BRASIL, 2018).

Usado desde 1967, o citrato de clomifeno é a primeira linha de indicação médica para a indução da ovulação, o tratamento pode ser iniciado em qualquer dia do segundo ao quinto dia do ciclo, administrado inicialmente 50mg/dia e podendo ser aumentado para 150mg/dia. Caso não haja gravidez utilizando essa dosagem por seis ciclos, a paciente é considerada resistente ao medicamento (COSTELLO et al., 2019a).

Este medicamento funciona como um modulador seletivo do receptor de estrogênio, o *feedback* negativo do estrogênio é reduzido, a secreção de gonadotrofinas aumenta, estimulando o crescimento folicular ovariano, onde ocorre a ovulação. Apesar disso, o efeito antiestrógeno do CC aumenta o desenvolvimento do endométrio e do colo do útero e a produção do muco cervical, o que contribui para a baixa taxa de gravidez (MEJIA et al., 2019).

Os estudos avaliando o CC mostram uma taxa de ovulação de 60% a 85%, taxa de gravidez após seis ciclos 30% a 50% e o risco aumentado de gravidez múltipla de 5% a 7%. Em um estudo de revisão sistemática da Cochrane em mulheres anovulatórias do tipo 2 da OMS o CC em comparação ao placebo demonstrou melhoras na taxa clínica da gravidez (COSTELLO

et al., 2019a; BROWN, J.; FARQUHAR, C., 2016).

### **Letrozol e suas ações terapêuticas**

Em 2001 o letrozol, pertencente a classe dos inibidores da aromatase (IAs), começou a ser utilizado para o tratamento da SOP *off-label*, seu uso na bula é indicado para o tratamento do câncer de mama. Esse medicamento age impedindo a conversão de andrógeno em estrogênio, resultando na diminuição de *feedback* negativo no hipotálamo, que ao ser administrado no início da fase folicular para induzir a ovulação, aumenta a liberação de gonadotrofinas que estimula o crescimento folicular ovariano por meio do FSH (MEJIA et al., 2019; FRANIK et al., 2018a; DAVAR et al., 2006; ÖZKAN, 2019).

O letrozol é um inibidor da aromatase altamente seletivo, tem uma meia-vida curta que varia de 45 horas a 48 horas, assim sendo liberado rapidamente do corpo e gerando menos efeitos adversos nos alvos de estrogênio como tecido endometrial e colo do útero em comparação com o CC e por conta da seletividade consegue inibir de 97-99% dos níveis de estrogênio. O tratamento inicia com 2,5mg/dia podendo ser aumentada para 7,5 mg/dia por 5 dias começando entre os dias 3-7 do ciclo. Uma das principais vantagens do letrozol é a resposta indutora em pacientes obesos (FRANIK et al., 2018a; DAVAR et al., 2006; TANNUS; BURKE; KOL, 2015).

### **Letrozol e citrato de clomifeno como adjuvantes na maturação dos folículos**

#### **a) Inseminação Intrauterina**

A inseminação intrauterina (IIU) tem sido utilizada em pacientes com disfunção ovulatória, fator masculino de leve a moderado, fator cervical, infertilidade sem causa aparente e endometriose. Este é um tratamento simples, de baixo custo e poucas complicações, os medicamentos são utilizados para indução da ovulação nos ciclos da IIU (CAETANO et al., 2005).

Em uma pesquisa realizada nos ambulatórios da Unidade de Biologia Reprodutiva da *University Health Network*, do *Toronto General Hospital* e do *Toronto Centre for Advanced*, com um grupo pequeno de mulheres (n= 22) que foram divididos no grupo 1 (n= 12)

diagnosticados com SOP e grupo 2 (n= 10) com infertilidade inexplicada, de fator masculino e endometriose, onde foi administrado ao total de 33 ciclos de CC e todas completaram 1 ciclo com letrozol. No primeiro grupo, de 18 ciclos com CC ocorreu ovulação em 8 pacientes e nenhuma gravidez alcançada, dez das doze mulheres tiveram relações programadas e 2 inseminações intrauterina, no ciclo do letrozol ocorreu ovulação em 9 pacientes, incluindo 3 das 4 que eram anovulatórias com CC e a gravidez foi alcançada em 3 ciclos. No segundo grupo, foram 15 ciclos de CC e em todos ocorreram ovulação, mas nenhuma gravidez, no ciclo de letrozol também houve ovulação em todas as pacientes e 1 gravidez com inseminação intrauterina em uma paciente que desenvolveu dois folículos (MITWALLY; CASPER, 2001).

Em um grupo maior de mulheres dois estudos foram comparados por Gunn e Bates (2016) entre o uso de letrozol e CC combinado com IUI, no primeiro estudo com 214 pacientes com a idade média de 26 anos, demonstrou uma melhora na taxa de gravidez com letrozol (33%) em comparação com CC (19%), uma diferença significativa em relação ao segundo estudo realizado com 900 pacientes, onde não houve diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos, elas foram divididas em três grupos que receberam letrozol, citrato de clomifeno e FSH (tabela 1) que tiveram uma taxa de nascidos vivos na intervenção oral de 23,3% com CC e 18,7% com letrozol. Os estudos demonstram que o letrozol ajuda na maturação dos óvulos e que apesar de não significativo, as taxas de gravidez melhoraram.

**Tabela 1- Esquema de administração no segundo grupo de estudo**

	<b>Medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Dias do Ciclo</b>
<b>Grupo 1</b>	Letrozol	2,5 mg/dia	3 a 7
<b>Grupo 2</b>	Citrato de Clomifeno	100 mg/dia	3 a 7
<b>Grupo 3</b>	FSH	150 UI	Do dia 3 até a administração do hCG.

Fonte: elaborado pelo autor, com base nos dados fornecidos por Gunn e Bates (2016, p. 1571)

#### **b) Fertilização *in vitro***

Em 2018 ainda não haviam pesquisas publicadas de fertilização *in vitro* (FIV) com indutores da ovulação ou placebo na SOP, a recomendação era que no caso de falha da primeira ou segunda linha de tratamento a FIV seria indicada (COSTELLO et al., 2019b; PADIAN; GIBREEL; BHATTACHARYA, 2015, p.14).

Logo no ano seguinte, foi publicado primeiro estudo de FIV por Kim et al. (2019), que avalia os efeitos do protocolo de tratamento com gonadotrofinas e letrozol em mulheres inférteis com endometriose (doença causada pelos altos níveis de estrógenos), constataram que o letrozol aumentou a taxa de oócitos maduros e o nível de estrogênio medido no protocolo 1 (letrozol + gonadotrofinas em FIV) teve um pico significativamente menor que no protocolo 2 (FIV padrão), porém o número de oócitos recuperados e as taxas clínicas de gravidez foram semelhantes em ambos.

Em uma revisão sistemática da Cochrane, foram utilizados 27 estudos incluindo 3.599 pacientes, onde avaliou o uso de CC e letrozol com ou sem gonadotrofinas para estimulação da ovulação na FIV. O uso dos medicamentos levou ao uso de menores quantidades de gonadotrofinas, uma vantagem já que as injeções deste medicamento são de alto custo, e a menor incidência da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) que é quando há resposta exacerbada dos estímulos ovarianos e maior produção de óvulos, mas que podem esta associados com a redução do número médio de oócitos, como no estudo anterior. Os 27 estudos utilizados para essa revisão não disponibilizam de dados sobre anormalidades fetais (KAMATH et al., 2017).

## **Efeitos teratogênicos do letrozol**

### **a) Taxas teratogênicas**

Apesar das vantagens iniciais do letrozol, um relatório nunca publicado foi apresentado na reunião anual da *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* em 2005 onde uso do medicamento foi desencorajado sugerindo malformações ósseas e cardíacas congênitas em recém-nascidos, isto levou ao fabricante emitir uma declaração contra o uso do letrozol em mulheres em idade reprodutiva, porém em publicações posteriores não foi encontrado nenhuma associação entre o uso de letrozol e anomalias fetais (TANNUS; BURKE; KOL, 2015; BHERING et al., 2020).

Em um estudo de coorte retrospectivo realizado entre 2008 a 2016 no centro de infertilidade do hospital Severance na *Yonsei University College of Medicine* em Seul na Coreia do Sul, analisou os efeitos teratogênicos dos medicamentos letrozol e CC em 140 mulheres

que foram selecionadas, onde 81 engravidaram com o uso de letrozol e 59 com o uso de CC e respectivamente 83 e 61 recém-nascidos. No grupo do letrozol 6 neonatos apresentaram anomalias congênitas e 11 do grupo do CC, 2 recém-nascidos apresentaram anomalias congênitas maiores no grupo do letrozol e 2 no grupo do CC. Estes resultados não apresentam grandes diferença estatísticas, mas é esperado que haja maiores taxas de anomalias do que na população normal de grávidas, pois a idade média de cada grupo (letrozol = 32,52 anos; CC = 33,10 anos) é maior. Apesar da maior incidência de casos na utilização do medicamento não é algo alarmante para que desencoraje o uso (YUN et al., 2018).

Em uma recente meta-análise os autores afirmaram que o uso do letrozol não apresenta nenhuma diferença no risco de malformações, não sendo associado a qualquer resultado adverso para a mãe e para o feto (SHAO; TULANDI, 2019).

#### **b) Taxa de ovulação e nascidos vivos**

Legro et al. (2014), publicou um dos maiores ensaios clínicos randomizados com 750 tratamentos que foram igualmente randomizados para receber letrozol ou CC por até cinco ciclos. As mulheres que receberam letrozol tiveram significativas taxas de ovulação e de nascidos vivos em comparação com quem recebeu CC (61,7 vs 48,35% e 27,5 vs 19,1%, respectivamente) não houve diferença de gravidez múltipla entre os grupos (letrozol 3,4% e CC 7,4%). O IMC (índice de massa corporal) médio foi de 35 kg/m<sup>2</sup>, porém subgrupo de mulheres com IMC menor que 30 kg/m<sup>2</sup>, os tratamentos foram igualmente eficazes.

Em uma meta-análise e revisão sistemática com 2.647 pacientes publicada recentemente não identificou diferença entre letrozol e citrato de clomifeno em mulheres com infertilidade inexplicada nas taxas de gravidez clínica, teste de gravidez, aborto espontâneo, gestação de gêmeos e nascidos vivos (ESKEW et al., 2019). Porém Shao e Tulandi (2019) explicam em sua meta-análise que o efeito antiestrogênico no endométrio da mulher com infertilidade inexplicada é maior, onde um ambiente com níveis hormonais alterados, resulta no desenvolvimento endometrial abaixo do ideal em comparação com mulheres com SOP.

Franik et al. (2014b), diz em sua revisão sistemática que o letrozol e o citrato de clomifeno são igualmente seguros em termos de hiperestimulação ovariana e aborto

espontâneo, por outro lado o letrozol teve qualidade moderada de evidências que ocorreu menor incidência gravidez múltipla.

### Considerações Finais

Apesar do uso do letrozol ser *off-label*, este medicamento tornou-se uma alternativa para o tratamento da anovulação por causas endócrinas, pois apresenta efeitos adversos menores que o CC.

A comparação entre os medicamentos mostrou que o letrozol foi superior nos aspectos da diminuição da síndrome da hiperestimulação ovariana e é eficaz mesmo em mulheres com sobrepeso. Quanto a maturação dos óvulos as pesquisas são recentes, mas de início o letrozol tem mostrado melhora nas taxas de gravidez por inseminação intrauterina e fertilização *in vitro*.

Desta forma pode-se constatar que o letrozol é um medicamento que tem sua eficácia comprovada para o tratamento da infertilidade podendo ser indicado na bula, porém são necessários mais estudos, para destacar sua relevância nesse tratamento.

### Referências Bibliográficas

AMARAL, Ana Carolina Soares; *et al.* **Apreciação corporal e aspectos associados entre adolescentes e mulheres jovens**. *Jornal brasileiro de psiquiatria*, Rio de Janeiro, v.68, n.1, jan./mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000220>. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S004720852019000100016&tIng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004720852019000100016&tIng=pt)>. Acesso em: 14 agos. 2020.

AMARAL, Ana Carolina Soares; *et al.* **Equivalência semântica e avaliação da consistência interna da versão em português do Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-3 (SATAQ-3)**. *Cadernos de saúde pública*, Rio de Janeiro, 2011, v.72, n.8, p.1487-1497. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000800004>. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102311X2011000800004&lng=pt&tIng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2011000800004&lng=pt&tIng=pt)>. Acesso em: 20 agos. 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM – 5º**. American psychiatric association, 5.ed., Porto Alegre: Artmed, 2014, p.329-330. Disponível em: <<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>>. Acesso em: 28 ago. 2020.

BANDEIRA, Yngrid Emanuely Rodrigues; *et al.* **Avaliação da imagem corporal de estudantes do curso de nutrição de um centro universitário particular de Fortaleza.** *Jornal brasileiro de psiquiatria*, v.65, n.2, p.168-173, 2016. DOI: 10.1590/0047-2085000000119. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S004720852016000200168&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S004720852016000200168&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 04 abr. 2020.

BRANDTA, Lorenna Mendes Temóteo; *et al.* **Comportamento de para bulimia em adolescentes.** *Revista paulista de pediatria*, São Paulo, v.37, n.2, abr./jun. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2019;37;2;00008>. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010305822019000200217&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010305822019000200217&tlng=en)>. Acesso em: 28 mar. 2020.

BRASIL. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012:** Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, 13 jun. 2013. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/documento/resolucao-no-466-de-12-de-dezembro-de-2012>>. Acesso em: 30 mai. 2020.

BRASIL. **Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016:** Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em ciências humanas e sociais. *Diário oficial da república federativa do Brasil*, Brasília, 24 maio 2016. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510\\_07\\_04\\_2016.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html)>. Acesso em: 30 mai. 2020.

CANECA, Daniela Figueiredo. **Mídia de massa X mídia digital:** para qual setor o público contemporâneo está migrando. *Revista brasileira de pesquisas de marketing, opinião e mídia*. São Paulo, v.11, n.3, p. 314-329, set./dez. 2018. Disponível em: <<https://revistapmkt.com.br/pt-br/capa.html>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

COPETTI, Aline Vieira Sá; QUIROGA, Carolina Villanova. **A influência da mídia nos transtornos alimentares e na autoimagem em adolescentes.** *Revista de psicologia da imed*. Rio Grande do Sul, v.10, n.2, jul./dez. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.18256/2175-5027.2018.v10i2.2664>. Disponível em: <<https://seer.imed.edu.br/index.php/revistapsico/article/view/2664>>. Acesso em: 04 abr. 2020.

DINIZ, Neyanne Otaviano; LIMA, Deyseane Maria Araújo. **Atuação do psicólogo no atendimento a pacientes com transtorno alimentar de bulimia nervosa.** *Revista humanidades*, Fortaleza, v.32, n.2, jul./dez. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.5020/23180714.2017.32.2.214-222>. Disponível em: <<https://periodicos.unifor.br/rh/article/view/7478>>. Acesso em: 29 mar. 2020.

FONTENELE, Rafael Mondego; *et al.* **Impacto dos transtornos alimentares na adolescência:** uma revisão integrativa sobre a anorexia nervosa. *Revista enfermagem atual in derme*, [s.l.], v.87, n.25, 08 abr. 2019. Disponível em: <<https://revistaenfermagematual.com.br/index.php/revista/article/view/201>>. Acesso em: 15.

out. 2020.

GARNER, D. M.; OLMSTED, M. P.; BOHR, Y.; GARFINKEL, P. E. **The eating attitudes teste:** psychometric features and clinical correlations. *Psychol med*, London, v.12, n.4, p.871/878, 1982. Disponível em: <<http://www.eat-26.com/Docs/Garner-EAT-26-1982.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2020.

GUIMARÃES, Carolina, *et al.* **Como se vêem os nossos adolescentes? Avaliação dá percepção da imagem corporal numa população escolar.** *Revista portuguesa de medicina geral e familiar*, [s.l.], v.35, n.2, p.106-114, abr. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v35i2.12126>. Disponível em: <<https://rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12126>>. Acesso em: 21 mar. 2020.

KAKESHITA, Idalina Shiraishi. **Adaptação e validação de escalas de silhuetas para crianças e adultos brasileiros.** 2008. Tese de Doutorado apresentado à Faculdade de Filosofia e Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008. Disponível em: <<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59134/tde25052008170240/publico/TESE.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

[LEONIDAS, Carolina](#); [SANTOS, Manoel Antônio](#) dos. **Emotional meanings assigned to eating disorders:** Narratives of women with anorexia and bulimia nervosa. *Universitas psychologica*, [s.l.], v.16, n.4, p.189-201, 2017. DOI: 10.11144/javeriana.upsy16-4.ema. Disponível em: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S165792672017000400189&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S165792672017000400189&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 04 abr. 2020.

LIRA, Ariana Galhardi; GARNEN, Aline de Piano; LODI, Aline Siorini; ALVERANGA, Marle dos Santos. **Uso de redes sociais, influência da mídia e insatisfação com a imagem corporal de adolescentes brasileiras.** *Jornal brasileiro de psiquiatria*. Rio de Janeiro, v.66, n.3, jul./set. 2017. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S004720852017000300164&script=sci\\_abstract&lng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S004720852017000300164&script=sci_abstract&lng=pt)>. Acesso em: 20 jun. 2020.

[MEDEIROS, Tanísia Hipólito](#); CAPUTO, Eduardo Lucia; DOMINGUES, Marlos Rodrigues. **Insatisfação corporal em frequentadoras de academia.** *Jornal brasileiro de psiquiatria*. [S.l.], v.66, n.1, p.3844, 2017. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S004720852017000100038&script=sci\\_abstract&lng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S004720852017000100038&script=sci_abstract&lng=pt)>. Acesso em: 21 mar. 2020.

[OLIVEIRA-CARDOSO, Érika Arantes](#); COIMBRA, Anne Caroline; SANTOS, Manoel Antônio. **Qualidade de vida em pacientes com anorexia e bulimia nervosa.** *Psicologia: Teoria e pesquisa*, [s.l.], v.34, nov. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102.3772e34411>. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010237722018000100510&lng=pt&lng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010237722018000100510&lng=pt&lng=pt)>. Acesso em: 22 mar. 2020.

REIS, Aline Silva dos; SOARES, Luana Padua. **Estudantes de Nutrição Apresentam Risco para Transtornos Alimentares**. Revista brasileira ciência saúde, v.21, n.4, p.281-290, 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-987830>>. Acesso em: 22. out. 2020.

RIGONI, Ana Carolina Capelloni; NUNES, Felipe Gustavo Barros; MERCES, Karina das Mercês. **O culto ao corpo e suas formas de propagação na rede social facebook**: implicações para educação física escolar. Motrivivência revista de educação física, esporte e lazer. Florianópolis, v.29, p.126-143, dez. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.5007/2175-8042.2017v29nespp126>. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-880931>>. Acesso em: 19 out. 2020.

SANTOS, Manoela Atalah Pinto dos. **O desenvolvimento de uma sequência didática, baseada no ensino por investigação, para a promoção da alimentação**. 2016. Dissertação de mestrado (Mestrado em ensino em Biociências e Saúde) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/15143>>. Acesso em: 12 mar. 2020.

SILVA, [Laleska Pâmela Rodrigues da](#) et al. **Insatisfação da imagem corporal e fatores associados**: um estudo em jovens estudantes universitários. Jornal Einstein, São Paulo, v.17, n.4, 2019. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167945082019000400203&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167945082019000400203&script=sci_arttext&tlng=pt)>. Acesso em: 01 abr. 2020.

THOMPSON, Kevin; BERG, Patrícia Van Den; ROEHRING, Megan; GUARDA, Angela S., HEINBERG, Leslie J. **The sociocultural attitudes towards appearance scale-3 (SATAQ-3)**: development and validation. International Journal of eating disorders, [s.l.], v.35, p.293-304, mar.2004. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/15048945>>. Acesso em: 20 jun. 2020.