



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Curso de farmácia

THIAGO AFONSO RODRIGUES MELO

**Protocolo clínico para prescrição farmacêutica de
contraceptivos hormonais em âmbito institucional**

João Pessoa – PB

Março/2020

THIAGO AFONSO RODRIGUES MELO

Protocolo clínico para prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais em âmbito institucional

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: **Walleri Christini Torelli Reis**

João Pessoa – PB

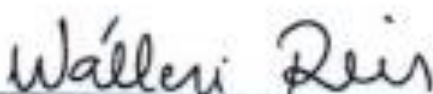
Março/2020

THIAGO AFONSO RODRIGUES MELO

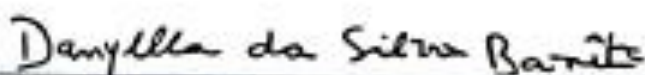
Protocolo clínico para prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais em âmbito institucional

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

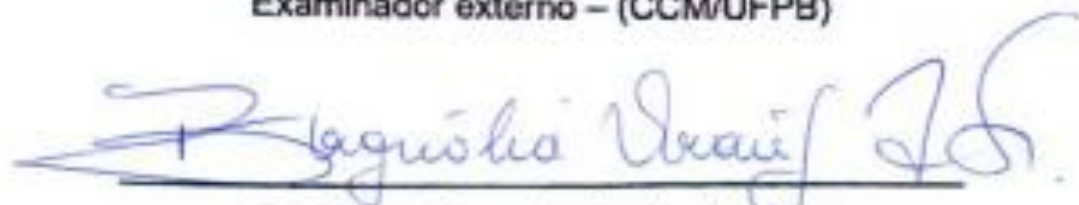
Aprovado em: 16 de março de 2020



Prof.ª Dr.ª Wálteri Christini Torelli Reis
Orientadora



Prof.ª MSc. Danyella da Silva Barrêto
Examinador externo – (CCM/UFPB)



Prof.ª Dra. Bagnolia Araújo da Silva
Examinador interno – (CCS/UFPB)

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

M528p Melo, Thiago Afonso Rodrigues.

Protocolo clínico para prescrição farmacêutica de
contraceptivos hormonais em âmbito institucional /
Thiago Afonso Rodrigues Melo. - João Pessoa, 2020.
72 f. : il.

Orientação: Walleri Christini Torelli Reis Reis.
Monografia (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Contraceptivos hormonais; prescrição farmacêutica.
I. Reis, Walleri Christini Torelli Reis. II. Título.

UFPB/BC

Agradecimentos

Antes de tudo, agradeço a Deus pela oportunidade e privilégio de estar terminando o meu curso, de aprender diariamente com o próximo e por estar ao meu lado em todos os momentos. Sempre que pensei em desistir ele estava lá para me fazer crer que tudo ficaria bem.

À minha família, em especial a minha mãe, que enfrentou com muita intrepidez às dificuldades de uma mãe solteira para me dar o melhor em educação e recursos a fim de que eu estivesse contando vitória hoje. Mainha, obrigado por tudo. O que eu sou e tenho é para senhora.

À minha amiga e orientadora desse trabalho, profa. Dra. Wáleri Christini Torelli Reis, por tudo que passamos juntos e pelas vidas que ela me ensinou a mudar. Aprendi com você sobre amor, cuidado e empatia na prática. Vivi momentos inesquecíveis ao seu lado e tenho certeza que ainda viveremos muitos. Obrigado por ter me selecionado no processo seletivo que prestei para fazer parte da sua equipe, você me ajudou a evoluir como pessoa. Sem falar do tanto que você me ensinou sobre clínica, farmacoterapia e evidência científica. Agradeço por toda confiança e por sempre me apoiar em minhas decisões. Gratidão.

À minha banca, que aceitou prontamente o convite de participar dessa avaliação e pela disposição em contribuir com meu trabalho. Profa. Dra. Bagnolia Araújo da Silva e Profa. Daniela da Silva Barrêto, vocês foram escolhidas com muita responsabilidade e tendo certeza da vossa competência profissional. Muito obrigado!

“Tia Bag”, que nostalgia falar sobre você. É impossível não me emocionar ao escrever isso. Agradecer é tão pouco quando vejo o quanto você me ajudou e contribuiu para minha formação acadêmica. Acredito que a melhor forma de retribuir é me tornando um farmacêutico “padrão Bagnolia”, como sempre fui ensinado. Foram 3 anos juntos de muita farmacologia pré-clínica. Tenho muito orgulho da formação que tive no Laboratório de Farmacologia Funcional (LFF), mudou a minha vida como estudante de farmácia. O aluno do primeiro período que entrou em seu laboratório cresceu e, daqui a pouco, será seu colega de profissão.

Aos professores que foram e sempre serão referência para mim, que, através das aulas, despertaram em mim o amor pela farmácia, em especial, aos queridos (as) Mariana Sobral, Jailton Ferrari, Bárbara Viviana, Silvana Jales, Fábio Santos, Walleri Reis, Bagnolia Araújo, Naila Francis, Márcio Coelho, Robson Cavalcante, Rossana Souto, Inês Freitas, Eloiza Campana e Daniele Janebro.

À equipe de Cuidado Farmacêutico da UFPB, por todo apoio e ensinamentos ao longo desses dois anos. Às farmacêuticas da Farmácia Escola, Auri Lima, Maria José, Camila Gurgel, Tamara Matos e Vanessa Nóbrega por toda contribuição intelectual nesse ambiente, o qual me inseriu diretamente na profissão farmacêutica e me colocou em contato com meu primeiro paciente.

A Socorro de Fátima, farmacêutica aposentada, pela competência e ética profissionais, pelo apoio acadêmico e os conselhos maternos ao nosso grupo, e a mim especialmente. Socorrinho, você faz muita falta em nosso meio. Aonde eu for estarás em meu coração.

A “Aurizinha”, pela alegria contagiante e o cuidado comigo. Não tenho palavras para expressar o tanto que você representa para mim e para meus colegas do grupo de cuidado. Amamos você e tenho certeza que nosso contato permanecerá. Obrigado por tudo.

A Maria José, pela paciência compreensão e companheirismo na labuta diária. Obrigado pelas orações e pela torcida, que eu sei que são frequentes. Sou feliz por sua presença em todos esses anos. Você é muito especial.

A Profa. Thais Teles, que chegou e conquistou a todos com sua simpatia e cuidado. Muito obrigado pelo carinho e amor com todos nós.

A todos os meus colegas e amigos que fazem/fizeram o Cuidado Farmacêutico na UFPB e que estiveram presentes ao meu lado nestes dois anos de participação, em especial, Camila Dias, Rafael Lima, Thaynan Carvalho, Radmila Santos, Isabel Oliveira, Carlos Eduardo, Yukiane Lima, José Silva, Lyvia Layanne, Vinicius Soares, Luan Diniz, Rickia Cavalcanti e tantos outros.

À minha dupla, Renatha Thuany, por todo apancho e estresse. Pelos abraços e beijos, que eram estressantes em alguns momentos (risos), mas que eram verdadeiros e demonstravam o tamanho do seu coração. Agradeço pela amizade e companheirismo. Não tenho dúvida da farmacêutica excelente que você será. Eu acredito em você.

A todos que fazem o Laboratório de Farmacologia Funcional (LFF), pelo tempo que passei com vocês, compartilhando conhecimentos e lutando por uma “balbúrdia” que pode dar esperança, no futuro, a pacientes com disfunção erétil, obesidade, aborto espontâneo, diarreia e constipação. Em especial, deixo registrado a minha gratidão a Paula Benvindo por todo amor e paciência comigo. Paula, você foi fundamental para minha formação, sou grato a você por todas as tardes/noites que passamos no laboratório, pelas conversas, fofocas e discussões científicas. Cresci muito com a sua coorientação.

À minha turma, conhecida nas quebradas como Tretol®, gratidão pelos momentos bons e ruins. Ao companheirismo e às brigas, pois tudo no final é aprendizado. Foram 5 anos ao lado de você, tenho um carinho especial por todos. Deixo registrado neste trabalho um abraço especial a Viviane Lima que, durante muito tempo, esteve ao meu lado na condução do curso.

Aos farmacêuticos que conheci durante a realização dos estágios supervisionados ou de vivência e que estimularam a tomar as escolhas que hoje vivo. Alessandro Luna e Fábio Tenório, do Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena. Kelly Cristine da policlínica do Cristo. Tiago e Renata Paulo Moura do Hospital Universitário Lauro Wanderley.

Aos pacientes que atendi durante minha graduação, em especial, Rariana Waleska, Luiz Frota, Péter Shelton, Maria da Penha, Bartolomeu Gregório, Pedro Goldin.

Aos meus amigos do coração, Ítalo Assis, Caroline Bitan e Arthur Bitan por todos os momentos que vivemos juntos. Foram inesquecíveis tudo que vimos e sentimos. Gratidão pela amizade. Carol e Ítalo, agradeço a Deus pelo companheirismo de vocês, que é mais um presente do curso de Farmácia e que foi além dos muros da Universidade.

A Luiz Henrique, por ser como um irmão mais velho pra mim. Nunca imaginaria que nossa amizade ganharia uma força tão grande. Tenho muito orgulho de quem você se tornou e do professor maravilhoso que você é. Odeio você pelos apelidos que você me deu e até hoje estão presentes na minha vida. Amo você porque você é verdadeiro, sincero e não leva desaforo pra casa. Gratidão.

A todos os amigos que de forma direta ou indireta contribuíram para minha formação acadêmica, como Paulo Alves, Walber Henrique, Leonardo Araújo e Paula Veríssimo.

Ao povo brasileiro, que financiou a minha graduação em Farmácia por 5 anos. Ao CNPQ pelo apoio financeiro.

Gratidão, ainda, à Universidade Federal da Paraíba, ao Centro de Ciências da Saúde (CCS) e ao Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF) pelo apoio institucional.

*Dedico este trabalho à minha mãe Ana Lúcia e à
minha avó Maria José, por terem sido o maior
exemplo de amor e dedicação da minha vida*

Melo, T. A. R. Protocolo clínico para prescrição farmacêutica de contraceptivos em âmbito institucional. João Pessoa, 2020. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

A gravidez indesejada é um problema de saúde pública mundial. No Brasil, a taxa de gestações não intencionais está acima de 50% e o perfil de gravidez desta natureza está associado a uma maior probabilidade de complicações obstétricas, depressão e estresse pós-parto. Nesse sentido, pensando em melhorar o acesso à contracepção hormonal, o Estado do Oregon, nos Estados Unidos, foi a primeira região daquele país a regulamentar a prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais. No Brasil, o Conselho Federal de Farmácia permite a prescrição de medicamentos tarjados por meio de um acordo de colaboração com uma instituição de saúde, ou profissional prescritor, e do desenvolvimento de um protocolo clínico. Sendo assim, pensando em aumentar o acesso e o uso racional dos contraceptivos hormonais, este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um protocolo clínico para prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais, orais e injetáveis, a ser realizado na farmácia escola da Universidade Federal da Paraíba. Para isso, foi realizado um acordo de colaboração com o Centro de Referência em Atenção à saúde (CRAS) da UFPB atendendo os requisitos da resolução 586/2013 do CFF. Para a elaboração do protocolo foi realizada uma pesquisa bibliográfica a fim de levantar as principais contraindicações ao uso de anticoncepcionais hormonais. Posteriormente foram desenvolvidos: questionário para triagem e avaliação de risco no uso de CH e fluxogramas para decisão terapêutica e conduta em casos específicos. O acordo de colaboração foi assinado pela coordenadora do CRAS – UFPB no dia 30 de outubro de 2019. Sendo assim, o presente trabalho, através da definição de protocolo institucional, elabora uma ferramenta para estratificação do risco associado ao uso de contraceptivos hormonais e regularizar a conduta farmacêutica de acordo com a legislação vigente.

Palavras chaves: Gravidez indesejada; contraceptivos hormonais; prescrição farmacêutica.

ABSTRACT

Unwanted pregnancies are a worldwide public health problem. In Brazil, the rate of unintended pregnancies is over 50% and the pregnancy profile of this nature is associated with a greater likelihood of obstetric complications, depression and postpartum stress. In this sense, thinking of improving access to hormonal contraception, the State of Oregon, in the United States, was the first region in that country to regulate the pharmaceutical prescription of hormonal contraceptives. In Brazil, the Federal Pharmacy Council allows prescription of prescription drugs through a collaboration agreement with a health institution or prescribing professional, and the development of a clinical protocol. Therefore, thinking about increasing the access and the rational use of hormonal contraceptives, this study aimed to develop a clinical protocol for pharmaceutical prescription of hormonal contraceptives, oral and injectable, to be carried out at the school pharmacy of the Federal University of Paraíba. For this, a collaboration agreement was made with the Reference Center for Health Care at UFPB, meeting the requirements of resolution 586/2013 of the CFF. For the elaboration of the protocol, bibliographic research was carried out to raise the main contraindications to the use of hormonal contraceptives. Subsequently, a questionnaire for screening and risk assessment in the use of CH and flowcharts for therapeutic decision and conduct in specific cases were developed. The collaboration agreement was signed by the coordinator of CRAS - UFPB on October 30, 2019. Therefore, the present work, through the definition of an institutional protocol, elaborates a tool to stratify the risk associated with the use of hormonal contraceptives and regularize the pharmaceutical conduct in accordance with current legislation.

Key words: Unwanted pregnancy; hormonal contraceptives; pharmaceutical prescription.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Variação hormonal ao longo do ciclo menstrual.....	20
Figura 2. Modelo de prescrição farmacêutica de contraceptivos.....	40
Figura 3. Modelo de solicitação de solicitação de exames.....	41
Figura 4. Acordo de colaboração.....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Resumo da efetividade dos diferentes métodos contraceptivos.....	23
Quadro 2. Visão geral dos diferentes métodos contraceptivos.....	24
Quadro 3. Efeitos clínicos das principais progestinas prescritas.....	29
Tabela 4. Questionário para triagem de pacientes no uso de contraceptivos hormonais.....	44
Quadro 5. Interpretação para o uso dos critérios de elegibilidade de contraceptivos hormonais.....	46
Quadro 6. Critérios de elegibilidade para uso de contraceptivos hormonais.....	47

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1. Esquematização de escolha da forma farmacêutica e do contraceptivo para prescrição farmacêutica.....54

Fluxograma 2. Esquematização de escolha do contraceptivo para prescrição farmacêutica.....56

LISTA DE ABREVIATÖES

AMH – Hormônio antimulleriano

CH – Contraceptivo hormonal

COCs – Contraceptivos orais combinados

DIU – Dispositivo intrauterino

DMO – Densidade mineral óssea

DMPA – Acetato de medroxiprogesterona de depósito

EP – Embolismo pulmonar

ESF – Estratégia de Saúde da Família

FSH – Hormônio folículo estimulante

GnRh – Hormônio liberador de gonadotrofina

HbA1C – Hemoglobina glicosilada

IAM – Infarto agudo do miocárdio

LARCs – Contracepção reversível de longa duração

LH – Hormônio luteinizante

MIPs – Medicamentos isentos de prescrição

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

TEV – Tromboembolismo venoso

TVP – Tromboembolismo venoso profundo

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1. FISILOGIA DO CICLO MENSTRUAL.....	18
2.2. GRAVIDEZ INDESEJADA.....	20
2.3. MÉTODOS CONTRACEPTIVOS.....	22
2.4. CONTRACEPTIVOS HORMONAIS.....	26
2.5. TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	30
2.6. PRESCRIÇÃO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS.....	33
3. OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICO.....	37
4. METODOLOGIA.....	38
5. RESULTADOS.....	43
6. DISCUSSÃO.....	58
7. CONCLUSÃO.....	62
8. REFERÊNCIAS.....	63

1 INTRODUÇÃO

A gravidez indesejada é um problema de saúde pública e representa aproximadamente 45% de todas as gestações em todo o mundo, esse dado revela uma profunda desigualdade de acesso a direitos, tendo como base o entendimento obtido desde 1994 durante a Conferência Internacional de População e Desenvolvimento da Organização das Nações Unidas (ONU), ocorrida em Cairo, que definiu os direitos reprodutivos como direitos humanos, dando à mulher liberdade de decisão e as suas preferências reprodutivas, em relação à maternidade e ao tempo que escolhe exercê-la, bem como à escolha dos métodos contraceptivos ou no acesso a serviços de saúde (MARINHO; HOMEM., 2019; BEARAK et al., 2018).

Nesse sentido, algumas pesquisas reafirmam a importância de estender o acesso contraceptivo às mulheres devido à alta taxa de gravidez indesejada, que gera custos e consequências para mãe e o feto (SONFIELD et al., 2011). Além disso, uma em cada quatro mulheres enfrenta dificuldades em conseguir uma receita médica para um contraceptivo, seja pela dificuldade em obter uma consulta ou longas esperas e horários disponíveis inconvenientes para as pacientes (GROSSMAN; FUENTES, 2013).

Tendo isso em vista, países como os Estados Unidos permitem a prescrição de contraceptivos hormonais por farmacêuticos desde 2013 e já conta com 11 estados e distritos deste país em que a escolha do contraceptivo pode ser realizada por um farmacêutico. Para isso, o profissional submete o paciente a uma triagem inicial, que avalia as mulheres em relação aos riscos da utilização desta classe, o que configura uma medida de proteção e contribui para o uso racional de medicamentos (VU et al., 2019; RAFIE et al., 2019).

A Farmácia Comunitária brasileira está avançando caminhos no que tange as necessidades de saúde dos pacientes. O Conselho Federal de Farmácia (CFF), em vista disso, tem adotado estratégias para auxiliar os farmacêuticos nesse contexto, por meio da construção de um aparato normativo moderno, que garanta uma maior autonomia deste profissional no cuidado ao paciente (MOULLIN et al., 2013; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013).

A prescrição farmacêutica é regulamentada pela resolução 586/2013 do CFF e pode estar inserida no serviço de manejo de problemas de saúde autolimitados, através da indicação de medicamentos isentos de prescrição (MIPs), na recomendação de medidas não farmacológicas (MEVs) e no encaminhamento a outro profissional de saúde, bem como pode ser enquadrada em serviços nos quais o farmacêutico tem autonomia para prescrever ou iniciar um tratamento farmacológico com medicamentos tarjados, seguindo protocolos definidos e convênios colaborativos com centros de saúde e/ou outros profissionais prescritores, a fim de solucionar problemas cotidianos relacionados à prática clínica (CFF, 2013).

Sendo assim, este trabalho teve por objetivo elaborar um protocolo de prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais, orais e injetáveis, a fim de regulamentar o exercício do farmacêutico como provedor de métodos contraceptivos, com o objetivo de estender o acesso das mulheres aos métodos contraceptivos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fisiologia do ciclo menstrual

O ciclo menstrual dura em média 28 dias (podendo variar entre 24 e 35 dias). A mulher produz gametas em ciclos mensais e apresenta de 2 a 4 dias de sangramento uterino, conhecido como menstruação. O ciclo menstrual completo gera diversas mudanças no que tange aos ovários, conhecidas como ciclo ovariano, que possui três fases: fase folicular, ovulação e fase lútea. O revestimento endometrial do útero também sofre transformações, num processo conhecido como ciclo uterino e que é dividido em três fases: menstruação, fase proliferativa e fase secretória (SILVERTHON, 2017).

Essas transformações, por sua vez, sofrem influência do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (figura 1), que é formado por neurônios do hipotálamo médio basal, gonadotrofos hipofisários e células teca-granulosas da unidade folicular ovariana. As gonadotrofinas, que são hormônios importantes para a fisiologia hormonal da mulher, sofrem variações qualitativas e quantitativas em resposta às ações exercidas pelo hipotálamo e pela hipófise (FREBASGO, 2015).

O início da secreção hormonal começa no hipotálamo, onde o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é liberado de forma pulsátil e aumentada no início do ciclo. O GnRH gera um sinal para hipófise a fim de que esta libere os hormônios folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). (SILVERTHON, 2017).

A primeira fase do ciclo menstrual é chamada de fase proliferativa ou folicular, ocorre do dia 0 ao dia da ovulação, sendo caracterizada pela baixa temperatura corporal e o desenvolvimento de folículos ovarianos. O declínio nos níveis de estradiol e progesterona e a queda de inibida A, no final do ciclo menstrual anterior, permitem a liberação de FSH, o qual recruta uma gama de folículos ovarianos em cada ovário (THIYAGARAJAN; BASIT; JEANMONOD, 2019).

Durante esta fase, os níveis séricos de estrogênio aumentam paralelamente ao desenvolvimento dos folículos ovarianos, o que gera um processo de retroalimentação negativa de FSH e LH pela adenohipófise. Além disso, o aumento da concentração de estradiol também gera uma

retroalimentação positiva nas células granulosas, levando a produção de mais estrogênio (THIYAGARAJAN; BASIT; JEANMONOD, 2019).

Nesse contexto, as células da granulosa já começam a produzir o hormônio antimulleriano (AMH) responsável pela diminuição da sensibilidade do folículo ao FSH, o que impede que novos folículos sejam recrutados após um grupo já ter iniciado o desenvolvimento. No desenvolvimento folicular, geralmente, apenas um folículo se desenvolve mais do que os outros, conhecido como folículo estimulante, levando os demais folículos ao processo de atresia, acredita-se haver uma influência do AMH na seleção do folículo dominante. (REED; CARR, 2018).

Além disso, após a menstruação, os níveis do FSH começam a declinar, em virtude das concentrações de estrogênio e de inibina B, que são produzidos pelo folículo em crescimento e geram uma retroalimentação negativa para cessar a liberação do FSH. Esta série de eventos culmina com microambiente mais androgênico aos folículos adjacentes.

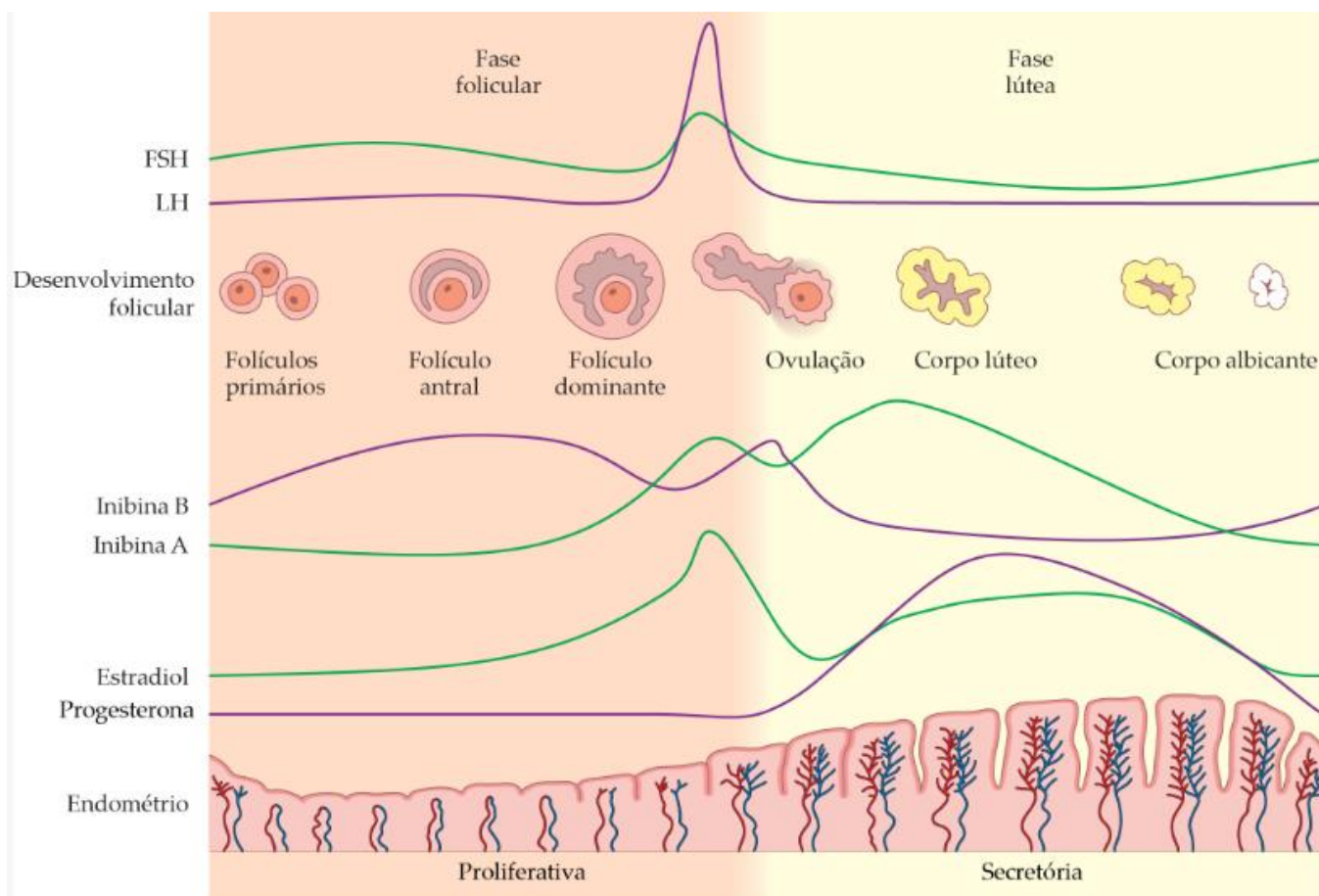
Após isso, a alta concentração de estrogênio que até então gerava mecanismos de retroalimentação negativa, promove uma retroalimentação positiva para liberação de GnRH, o que vai ser fundamental para o pico do LH, que favorecerá o processo de ovulação. Outrossim, neste ponto, apenas o folículo dominante está se desenvolvendo e começa a produzir inibina, responsável por inibir a liberação do FSH, e progesterona.

Nesse sentido, 36 horas após o aumento de LH, o ócito é liberado do folículo dominante e viaja até o útero por meio das tubas uterinas. O corpo lúteo, que corresponde ao restante de tecido folicular, libera estrogênio, progesterona e inibina A, que juntos promovem um processo de retroalimentação negativa para o hipotálamo, diminuindo a liberação de GnRH, LH e FSH. (ROSNER; SAMARDZIC; SARAO, 2019).

Em caso de não ocorrer a fertilização, as concentrações de LH diminuem, o que contribui para a retomada da pulsatilidade da liberação de FSH pela adenohipófise, promovendo a maturação de novos folículos e degeneração do corpo lúteo, iniciando um novo ciclo. No processo de fertilização, todavia, o ócito se implanta e o corpo lúteo não é degenerado. Os níveis de progesterona se mantêm elevados (ROSNER; SAMARDZIC; SARAO, 2019).

Partindo do pressuposto de que a liberdade para ter ou não filhos é direito do indivíduo, compreender o ciclo menstrual é determinante a fim de escolher alternativas terapêuticas efetivas e seguras para sua regulação e prevenção de gestações indesejadas.

Figura 1. Esquemática da variação hormonal ao longo do ciclo menstrual normal.



Fonte: https://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp/medicine/4456/menstruacao_normal_e_anormal.htm

2.2 Gravidez indesejada

Estima-se que aproximadamente 45% das gestações em todo o mundo sejam indesejadas, o que reproduz uma desigualdade de acesso a direitos. Isso porque os direitos reprodutivos da mulher são considerados direitos humanos, tendo esta a decisão à liberdade de escolha e as suas preferências reprodutivas, tanto em relação à maternidade, como ao tempo em que escolhe exercê-la. Além disso, é direito da mulher também decidir sobre a escolha dos métodos

contraceptivos e o acesso a serviços de saúde (BEARAK et al., 2018; MARINHO; HOMEM., 2019).

A gravidez indesejada é um problema de saúde pública e está relacionada com o perfil socioeconômico da mulher, falta de apoio social, idade materna, número de filhos, bem como tabagismo e o etilismo. As evidências sugerem que um em cada quatro casos de gravidez indesejada termine em aborto induzido, que é uma consequência frequente a esse problema, o que traz riscos à vida da mulher em países em que a prática não é legalizada (BISHWAJIT et al., 2017).

Nessa conjuntura, tem-se o Brasil, que mesmo tendo passado por uma redução na sua taxa de fertilidade, que em 2011 encontrava-se em 1,8 nascimentos por mulher, a prevalência de gravidez indesejada ainda é alta. O uso de métodos contraceptivos, por sua vez é amplo, conforme pesquisa demográfica de saúde do Brasil, realizada em 2011, tendo mostrado que 60% das mulheres com vida sexual ativa usaram um método de contracepção. Apesar disso, 53% de todos os nascimentos nos últimos 5 anos foram indesejados (THEME-FILHA et al., 2016).

Além disso, o perfil de gravidez desta natureza está associado a maior probabilidade de complicações obstétricas, depressão e estresse pós-parto, baixo peso ao nascer, nascimento prematuro e mau comportamento para amamentação entre as mães (GIPSON et al., 2008; SHAH et al., 2011; ABBASI et al., 2013).

Além do perfil socioeconômico, a gravidez indesejada está relacionada a outros fatores, como a falta de educação sexual, especialmente quando ocorre durante a adolescência, dificuldade de acesso aos métodos contraceptivos, o uso inadequado e as limitações impostas pelos eventos adversos dos mesmos, são fatores frequentemente relacionados com o aumento na prevalência de gravidez não planejada. Outrossim, as Estratégias de Saúde da Família (ESFs) são insuficientes no que tange à variedade dos métodos usados para anticoncepção (COELHO et al., 2012).

Sendo assim, é fundamental a oferta de métodos contraceptivos oferecidos por profissionais de saúde qualificados, não necessariamente médicos, de forma a expandir o acesso e aconselhamento da educação contraceptiva em todas as fases da idade reprodutiva da mulher, pré-natal, pós-

parto e pós-aborto levando sempre em consideração as necessidades individuais de cada casal (FERREIRA; SOUZA, 2018).

Mulheres que usufruem de educação contraceptiva de qualidade apresentam menores chances de sofrer uma gestação não desejada e colocar em risco a sua própria vida (BRAGA; VIEIRA, 2015). Lamentavelmente, o Brasil não oferece campanhas educativas específicas sobre planejamento familiar e contracepção, possibilitando a implantação de políticas de planejamento familiar ineficazes, com desigual acesso aos métodos contraceptivos. Atender a demanda por planejamento reprodutivo através de métodos modernos pode acarretar um impacto positivo na saúde reprodutiva da mulher, levando a uma redução na incidência de gestações indesejadas, abortamentos induzidos e, consequente, redução da morbimortalidade materna (DINIZ et al., 2017; O'NEIL-CALLAHAN et al., 2013).

2.3 Métodos contraceptivos

A prevenção da gravidez sempre foi uma luta das mulheres por seus direitos. Os relatos de métodos contraceptivos datam de 1850, em que itens colocados na vagina, oriundos de esterco de crocodilo, massa fermentada, goma e mel, transformavam em hostil o ambiente para os espermatozoides. No início do segundo século, em Roma, mulheres preparavam uma mistura ácida com frutas, nozes e lã era inseridas no colo do útero, a fim de formar uma barreira espermicida (SAMRA, 2014).

Com o passar dos anos, os métodos evoluíram e hoje variam em relação à eficácia, mecanismo de ação e acessibilidade. Existem, hoje, mais de 15 tipos de opções às mulheres e podem ser classificados em métodos irreversíveis, como a vasectomia e esterilização feminina; métodos reversíveis de ação prolongada (LARC's), como os dispositivos intrauterinos (DIU) e implantes intradérmicos; métodos hormonais, que variam entre os contraceptivos orais combinados, minipílulas, adesivos transdérmicos e injetáveis do tipo DMPA trimestral e combinado mensal; além dos métodos de barreira, como o diafragma, preservativo e os métodos não convencionais, como coito interrompido e abstinência sexual (KAVANAUGH; JERMAN, 2018). Um resumo de eficácia é encontrado no **quadro 1** e de principais características dos contraceptivos no **quadro 2**.

Quadro 1. Resumo da efetividade dos diferentes métodos contraceptivos conforme atitudes e crenças da paciente

*tabelinha, coito interrompido, abstinência sexual. (AUTOR, 2019)

NOME DO MÉTODO	ALTA EFETIVIDADE	MÉDIA EFETIVIDADE	BAIXA EFETIVIDADE	CARACTERÍSTICAS
<i>LARC e métodos definitivos</i>	X			A Eficácia é pouco influenciada pela adesão da paciente
<i>Métodos hormonais</i>		X		Uso incorreto está associado a taxas mais altas de gravidez
<i>Métodos de barreira e outros*</i>			X	Eficácia muito influenciada pelas atitudes e crenças da paciente

Durante a escolha dos métodos é importante analisar fatores como as reações adversas já experimentadas previamente pelas pacientes, facilidade no uso, acesso, eficácia, conveniência de acordo com o estilo de vida da paciente, necessidade de proteção pessoal contra infecções sexualmente transmissíveis, bem como sensibilidade ao látex (CHARLIE et al., 2017).

A prevalência de mulheres que usam algum método para prevenção da gravidez creceu ao longo dos anos. Em 1986, eram 62% das mulheres. Em 1996, passou para 76%, enquanto que em 2006 já eram mais de 80% de mulheres com cobertura contraceptiva. Observa-se, ainda, conforme a última *Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (2006)* (PNDS), uma tendência positiva na participação masculina, seja em relação ao uso de preservativo ou pela maior proporção de homens vasectomizados (OLSEN et al., 2018).

Método/ Características	DIU de cobre	DIU com levonorgestrel	Pílula anticoncepcional/adesivo ou anel	Implante de etonogestrel	DMPA	Preservativo	Diafragma
Duração da eficácia	10 anos	3 a 5 anos	Uso diário/semanal/mensal	3 anos	12 semanas	No momento de cada ato	No momento de cada ato
Exposição hormonal	Nenhuma	Progestina	Estrógeno e progestina/ apenas progestina	Progestina	Progestina	Nenhum	Nenhum
Contraindicado	Anemia por deficiência de ferro e alterações uterinas anatômicas	Alterações uterinas anatômicas e sensibilidade à hormônios	Fumantes com mais de 35 anos; efeitos colaterais relacionados ao estrógeno (náusea, dor de cabeça, sensibilidade mamária).	Sangramento de escape; baixa tolerância à amenorreia.	DMO diminuída; desejo de engravidar rapidamente após a suspensão.	Sensibilidade ou alergia ao látex	Dificuldades para inserção e sensibilidade ao látex
Acesso	Inserido e removido por médico e enfermeiro	Inserido e removido por médico e enfermeiro	Prescrição	Inserido e removido por médico	Prescrição	Acesso livre	Prescrição
Eventos adversos	Perfuração uterina; infecção pélvica.	Perfuração uterina; infecção pélvica.	Aumento do risco de TVP	Infecção no local de aplicação; cicatriz	Aumento de peso, alteração de humor e osteopenia	Preservativo pode estourar	Aumento no risco de ITU
Vantagens	Método de ação prolongada sem hormônio.	Redução de dismenorreia e hiperplasia endometrial	Redução de dismenorreia, sangramento exacerbado e acne vulgar	Opção a mulheres intolerantes ao estrógeno	Opção a mulheres intolerantes ao estrógeno	Prevenção de IST's	Baixo custo e reutilizável

Quadro 2. Características dos diferentes métodos contraceptivos

UP TO DATE, 2018

Na última década, o Brasil padronizou políticas de utilização para contraceptivos modernos. Tem-se como exemplo a incorporação dos contraceptivos injetáveis na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), a ampliação da distribuição de contraceptivos na rede pública de saúde e a inclusão de anticoncepcionais hormonais orais (ACO) e injetáveis no programa Farmácia Popular do Brasil (OLSEN et al., 2018).

A PNDS ainda levantou os dados de utilização de contraceptivos no Brasil, sendo descrita a utilização predominante de anticoncepcionais orais (22,1%), esterilização feminina (21,8%), preservativo masculino (12,8%), contraceptivo injetável (3,5%) e esterilização masculina (3,3%) (PERPÉTUO; WONG, 2006).

Por sua vez, o SUS financia e compra os contraceptivos no âmbito do Programa Saúde da Mulher. Constam na RENAME o acetato de medroxiprogesterona; enantato de noretisterona + valerato de estradiol; etinilestradiol + levonorgestrel, noretisterona e desorgestrel. Além disso, o sistema público de saúde oferece contracepção de emergência, cujas apresentações são o levonorgestrel (0,75 mg) e misoprostol 0,025 mg e 0,2 mcg, todavia, existe uma problemática relacionada ao acesso das mulheres a essas apresentações, visto que 17% das usuárias procuram o sistema público antes de comprar um contraceptivo prescrito (FARIAS et al., 2016).

Nesse contexto, é importante uma compreensão mais ampla sobre o perfil de uso dos contraceptivos no Brasil, visto que embora os LARC's sejam mais eficazes e seguros os modelos de assistência centrados no paciente precisam analisar questões como acesso, efeitos colaterais e a qualidade dos serviços de planejamento familiar (SECURA; DANIELS et al., 2013).

Não obstante, entendem-se as desigualdades em saúde como determinantes sociais e algumas regiões ainda possuem altos níveis de desigualdade. Levando isso em consideração, um estudo realizado em 10 países, no período de 1992 a 2002, mostrou que o aumento expressivo no uso de contraceptivos nos últimos anos foi, em partes, devido à inserção dos contraceptivos reversíveis de ação prolongada (LARC's) (GAZ et al., 2015). Entretanto, apenas 4,8% das mulheres na América Latina utilizam algum tipo de LARC's (LEON et al., 2019).

2.3.1 Contraceptivos hormonais orais e injetáveis

Com mais de 100 milhões de usuárias em todo mundo, os contraceptivos hormonais (CH) são uma das descobertas mais promissoras da indústria farmacêutica nos últimos 50 anos (PLETZER; KERSCHBAUM, 2014). São bons medicamento para prevenção da gravidez, porém não são usados apenas com este fim, podem ser usados para gerenciamento de sintomas fisiológicos relacionados ao ciclo menstrual, como dor e sangramento intermenstrual (LEWIS et al., 2019).

Ao triar um paciente que deseja fazer uso de contracepção hormonal o prescritor deve se atentar as diversas apresentações existentes no mercado, preferindo aquela que dê maior segurança, comodidade e acesso a paciente (CORRÊA et al., 2017).

Fisiologicamente, os principais estrogênios produzidos pela mulher são o estradiol (estradiol-17 β , E₂), a estrona (E₁) e o estriol (E₃), sendo o primeiro o principal produto secretado pelo ovário. Diversas alterações químicas foram realizadas na estrutura química dos estrogênios naturais, a fim de obter melhores perfis farmacocinéticos. Um exemplo do resultado dessas alterações é o etinilestradiol, estrógeno com boa absorção por via oral (KATZUNG, 2014).

O estinilestradiol (EE₂) é o principal componente estrogênico presente nos contraceptivos orais combinados e injetáveis hormonais, bem como em terapias de reposição hormonal e de supressão ao leite materno (BARREIROS et al., 2016). Existem ainda formulações recentes de contraceptivos que utilizam o valerato de estradiol, estrogênio de perfil natural, na composição de alguns contraceptivos injetáveis e orais. Os estudos ainda são escassos, mas essas formulações parecem fornecer uma contracepção com melhor segurança cardiovascular (DINGER; MINH; HEINEMANN, 2016).

Em contrapartida, a progesterona é o único progestágeno natural sintetizado pelo corpo lúteo ovariano após a ovulação, pela placenta durante a gestação e pelas adrenais. Os progestágenos sintéticos simulam os efeitos da progesterona e são chamados de progestinas. As progestinas podem ser derivadas da própria progesterona, como também da testosterona (SITRUK-WARE, 2006).

Os primeiros progestágenos utilizados por via oral foram a noretinodel e norestirenona, porém logo foram introduzidas outras gerações de

progestágenos, visto os efeitos deletérios sobre lipídios, pele e seus altos efeitos androgênicos (KUHL, 2011). Além disso, as progestinas podem ser classificadas de acordo com o tempo de introdução destas no mercado, sendo descritas em gerações, primeira, segunda, terceira e quarta geração de progestinas (SCHINDLER et al., 2008).

A primeira geração de progestina é marcada por efeitos androgênicos e alterações no metabolismo do colesterol, fazem parte o noretinodel e norestirenona. Por sua vez, o levonorgestrel é o componente de segunda geração e as de terceira geração são constituídas pelo gestodeno, desogestrel e norgestimato, enquanto a drospirenona é classificada como uma progestina de quarta geração (LEVIN et al., 2012)

O acetato de ciproterona (CPA) e acetato de clormadinona (CMA) não são incluídos nessa classificação quanto ao tempo de inserção no mercado, visto que a CPA é um fármaco usado para tratar sintomas de hiperandrogenismo em mulheres que desejem a contracepção hormonal. O CMA foi introduzido apenas em alguns países e não é usada de maneira universal, assim como o dienogest, que foi desenvolvido na Alemanha e usado principalmente nesta região (REGIDOR; SCHINDLER, 2017).

Os progestágenos podem interagir com diferentes tipos de receptores, o que explica efeitos nem sempre relacionados com a contracepção. As interações com os receptores desses progestágenos são os receptores mais importantes para promover os efeitos desejados de contracepção. Em contrapartida, a ligação a receptores androgênicos está relacionada com hirsutismo e maior atividade de glândulas sebáceas. Além disso, as progestinas podem exercer ação antagonista ao se ligarem em receptores de andrógenos, ocasionando efeitos antiandrogênicos, como melhora de espinhas e diminuição de pelos pelo corpo (REGIDOR, 2018).

Ademais, os efeitos glicocorticoides são relacionados a ligação e ativação ao sistema de coagulação, enquanto que interações com os receptores de mineralocorticoide inibem os efeitos da aldosterona, prevenindo e combatendo a retenção hídrica. Com base nisso, as progestinas podem ser medicamentos com efeitos antiandrogênicos, antimineralocorticoide ou neutros (REGIDOR, 2018). O **quadro 3** traz as principais progestinas usadas na clínica e seus respectivos efeitos metabólicos.

Em relação ao mecanismo de ação dos contraceptivos combinados, tem-se a inibição das gonadotrofinas e, conseqüentemente, da ovulação. Esses efeitos são mediados pelo aumento nas concentrações de estrógenos e progestágenos exógenos. O último, por sua vez, gera um mecanismo de retroalimentação negativa ao hipotálamo, que culmina com a diminuição da frequência de pulso do hormônio liberador de gonadotrofinas (COOPER; MAHDY, 2020; FUCHS, 2017).

Posteriormente, ocorre diminuição nas concentrações de FSH e LH e conseqüentemente, não ocorre o desenvolvimento dos folículos, o que contribui para que não ocorra aumento nos níveis de estradiol (o folículo que produz estradiol), inviabilizando o processo de retroalimentação positiva gerado pelo estrógeno que, junto com o LH, promovem o processo de ovulação. Ademais, o aumento nas concentrações do estrógeno exógeno também contribui para que não ocorra a maturação dos folículos, porém em menor grau (COOPER; MAHDY, 2020).

Os progestágenos, tanto das apresentações combinadas, como nas minipílulas, ainda alteram a espessura do muco cervical, tornando-o espesso e hostil à ascensão dos espermatozoides; o endométrio se torna atrófico, o que impede o processo de nidação e o transporte tubário é comprometido. Todos esses fatores culminam com maior eficácia contraceptiva desses medicamentos. (FUCHS, 2017).

Outrossim, contraceptivos orais combinados ainda podem ser classificados em monofásicos, bifásicos, trifásicos e, mais recentemente, em quadrifásicos. Essas classificações vão depender da composição hormonal dos comprimidos ao redor do ciclo menstrual (BRYNHILDSEN, 2014). Isto é, contraceptivos que mantêm a mesma dose em todos os comprimidos podem ser classificados como monofásicos. Bifásicos alteram a dose hormonal duas vezes; trifásicos por três vezes e quadrifásicos por quatro vezes. Contudo, em relação ao perfil de segurança, os estudos ainda são inconclusivos frente à superioridade dos multifásicos em relação aos monofásicos (STEWART; BLACK, 2015; BORGELT; MARTELL, 2012; VLIET et al., 2011).

Tabela 3. Efeitos clínicos das principais progestinas prescritas

Progestágenos	Efeitos clínicos das principais progestinas prescritas					(Adaptado de REGIDOR, 2018).
	Progesterona	Antigonadotrófico	Androgênico	Antiandrogênico	Glicocorticóide	
<i>Ciproterona</i>	+	+	-	++	+	
<i>Clormadinona</i>	+	+	-	+	+	-
<i>Desogestrel</i>	+	+	+	-	-	-
<i>Dienogest</i>	+	+	-	-	-	-
<i>Drospirenona</i>	+	+	-	+	-	+
<i>Gestodeno</i>	+	+	+	-	+	+
<i>Levonorgestrel</i>	+	+	+	-	-	-
<i>Medroxiprogesterona</i>	+	+	+	-	-	-
<i>Norgestimato</i>	+	+	+	-	-	-
<i>Noretisterona</i>	+	+	+	-	-	-

+ forte, ± moderado, - fraco ou inexistente

De forma geral, diversas mudanças aconteceram nas formulações dos contraceptivos hormonais, desde o desenvolvimento de progestinas modernas, conforme citado anteriormente, como alterações nos componentes estrogênicos. Sendo assim, os COCs, além de sua alta eficácia para prevenir a concepção também são medicamentos que trazem benefícios para a saúde da mulher: prevenção de câncer endometrial, melhora da acne, da síndrome pré-menstrual, alopecia e hirsutismo (SCHINDLER, 2013; JENSEN, 2010).

Mesmo com os benefícios supracitados, uso desta classe de medicamentos deve ser feita de forma supervisionada por profissional de saúde devidamente habilitado, visto que, na presença de algumas condições de saúde, pode aumentar o risco de acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) e de trombose venosa profunda (TVP). (CORRÊA et al., 2017).

1.3.2 Tromboembolismo venoso

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma condição de impacto na saúde pública, visto a sua alta taxa de mortalidade e de complicações, como o tromboembolismo pulmonar e o tromboembolismo venoso profundo (TVP) (CHOI; HECTOR, 2012). O TVP, por sua vez, caracteriza-se pela presença de trombos, que obstruem parcial ou totalmente determinada veia, geralmente em um membro inferior, o que ocasiona dor, inchaço e dificuldade de locomoção (BATES et al., 2012).

O tromboembolismo venoso possui uma alta taxa de morbimortalidade em todo o mundo, nos Estados Unidos a taxa de trombose venosa profunda (TVP) que evolui para embolismo pulmonar (EP) mata aproximadamente 60.000 pessoas por ano, sendo que 1/4 dos casos de EP evoluem com morte subita e 1/3 evoluem para morte em menos de um mês. Além disso, das pessoas que sobrevivem, metade apresentam complicações pós o evento, como inchaço, dor, descoloração e descamação do membro afetado (WADDINGTON; FERGUSON; REID, 2017).

Disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e alterações hemodinâmicas, como estase e turbulência, são fatores necessários para que ocorra a formação de um trombo no interior de uma veia, essas condições são conhecidas por

tríade de Virchow, cujo nome se deve a teoria elaborada pelo patologista alemão, Rudolf Virchow (EISENBERGER; WESTHOFF, 2014).

A incidência de TEV entre mulheres saudáveis, que não fazem uso de contracepção hormonal é de aproximadamente 1-5 por 10.000/ano. Nas mulheres grávidas e também saudáveis, essa incidência chega a 5-20 por 10.000/ano, enquanto que em mulheres pós-parto a incidência de TEV está em torno de 40-65 por 10.000 mulheres. Para mais, o uso de contraceptivo hormonal em mulheres aumenta a incidência em 3-15 por 10.000, quando comparado ao não uso (ASRM, 2017).

Ou seja, mulheres que usam anticoncepcionais hormonais, sobretudo os combinados, apresentam um risco relativo maior para desenvolver TEV, quando comparado ao não uso do método. Todavia, este risco ainda é menor que a gravidez e o pós-parto (ASRM, 2017).

Os primeiros relatos de doença tromboembólica relacionada ao uso de contracepção hormonal datam de 1960. As primeiras pílulas continham doses altas de estrógenos ($\geq 0,05$ mg) e devido aos casos de reações adversas, foram diminuídas para doses $\leq 0,035$ mg, o que reduziu significativamente os casos de tromboembolismo venoso (OEDINGEN; SCHOLZ; RAZUM, 2018). Atualmente, a maioria das pílulas anticoncepcionais apresentam doses entre 0,035 mg e 0,015 mg, sendo consideradas pílulas de baixa dose hormonal (SHUKLA; JAMWAL; BALA, 2017).

Existem outros fatores, para além da anticoncepção hormonal, que aumentam a possibilidade de uma mulher apresentar um evento tromboembólico, como gravidez, obesidade, síndrome de ovário policístico (SOP), trauma ou cirurgia recente, câncer, doenças crônicas (diabetes e hipertensão), além de tabagismo, viagem de avião, tipo sanguíneo, histórico familiar e trombofilias herdadas (GARIANI et al., 2020; DI MINNO et al., 2015; REID, 2014; SODE et al., 2013).

O componente estrogênico dos contraceptivos promove aumento da incidência de TEV por meio de múltiplas alterações na hemostasia, como aumento nos fatores de coagulação, fibrinogênio, protrombina e os fatores VII, VIII e X. Além disso, os anticoncepcionais diminuem a expressão de fatores inibidores da coagulação, como antitrombina e a proteína S (SANDSET, 2013). Outrossim, a resistência adquirida à proteína C ativada provou ser um fator

importante na relação entre TEV e contraceptivos hormonais (MIYOSHI et al., 2019). Por sua vez, a magnitude desses efeitos depende de diversos aspectos, desde a formulação do contraceptivo hormonal, passando pelos sistemas orais, transdérmicos, vaginais e intrauterinos, bem como a dose do hormônio, e os tipos de progestinas na combinação (KLOK; BARCO, 2019).

O mecanismo pelo qual as progestinas aumentam ou diminuem os riscos trombóticos dos contraceptivos ainda é estudado, todavia pesquisas demonstram que anticoncepcionais combinados, que apresentam levonorgestrel e noretisterona oferecem menor risco de TEV, quando comparado às progestinas de terceira e quarta geração, como gestodeno e desogestrel e drospirenona (DRAGOMAN et al., 2018).

Nesse sentido, postula-se a teoria da androgenicidade, de maneira que quanto mais androgênica for a progestina, maior a capacidade de neutralizar os efeitos do estrogênio sobre a expressão de proteínas de coagulação (GIALERAKI et al., 2018). Essa capacidade de modular indiretamente o estímulo pro coagulante elenca as progestinas como o segundo fator mais importante, na contracepção hormonal, para o aumento da incidência de TEV (RAPS et al., 2013).

Uma revisão sistemática realizada por Hugon-rodin e colaboradores (2018) mostrou que pode existir uma relação entre TEV e mutações no Fator V Leiden, em usuários expostos a regime com acetato de ciproterona e drospirenona, aumentando o risco para o desenvolvimento do problema.

Outra revisão sistemática, dessa vez realizada em 2013, avaliou as diferentes apresentações de contraceptivos e os seus respectivos riscos de TEV, sendo observado um risco aumentado em 2x para o desenvolvimento de tromboembolismo, quando comparado ao não uso. Além disso, os compostos que possuíam dose $\geq 0,050$ mg e/ou progesteronas de terceira geração foram relacionados ao maior número de eventos tromboembólicos, quando comparados aos compostos com levonorgestrel e/ou na faixa de concentração entre 0,020mg e 0,035mg (STEGEMAN et al., 2013).

Ademais, o risco de formação de trombos em uma usuária de hormônios para contracepção é maior nos primeiros quatro meses do início do tratamento ou no reinício após o intervalo de pelo menos um mês. Após um ano, o risco de TEV diminui e se mantém estável a partir de então (RÖMER, 2019).

Por fim, os contraceptivos apenas com progestinas, como a medroxiprogesterona e o desogestrel isolado não aumentam o risco de TVE e são opções para pacientes de alto risco para desenvolvê-la. Logo, ao considerar a prescrição de contraceptivos hormonais a mulheres, o profissional deve avaliar o risco de TVE, independente da forma farmacêutica (GIALERAKI et al., 2018).

2.4 Prescrição de contraceptivos hormonais

Garantir o acesso o uso de contraceptivos orais, principalmente para população vulnerável e jovem é fundamental para garantir o bem-estar e a autonomia de mulheres. Esse acesso varia ao redor do mundo, podendo ser apenas sobre prescrição médica ou um medicamento isento de prescrição (MIP) (GROSSMAN, 2015). Uma revisão sistemática realizada em 2019 encontrou evidências suficientes que defendiam a classificação de contraceptivos orais como MIPs (medicamento isento de prescrição), visto que mulheres que recebiam o medicamento na farmácia, com orientação do farmacêutico, apresentava maior adesão, confiança no profissional e melhor perfil de segurança, quando comparado aos contraceptivos prescritos por médicos (KENNEDY et al., 2019). Além disso, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas já pediu recentemente que os contraceptivos hormonais se tornassem MIPs nos Estados Unidos sem restrições de idade (SINDHU; ADASHI et al., 2020).

A partir de 2004, com o contexto de aumento na procura e uso de contraceptivos de emergência cedidos em farmácia sob a orientação do farmacêutico, uma pesquisa nos Estados Unidos avaliou o interesse e as atitudes dos farmacêuticos em prescrever outras formas de contracepção. Neste estudo, 85% dos profissionais manifestou interesse em prescrever contraceptivos hormonais e 50% afirmaram estar interessados (RODRIGUEZ et al., 2016).

Concomitante ao interesse dos farmacêuticos surgiu diversas cobranças aos conselhos superiores, como necessidade de treinamento adicional para triar e aconselhar mulheres sobre o uso de anticoncepcionais; falta de pagamento adicional e questões de responsabilidades foram as barreiras de prescrição mais pronunciadas pelo profissional (LANDAU et al., 2009).

O Healthypeople (Healthy People Program) 2020 prioriza a prevenção de gravidez não intencional e identifica o acesso a serviços contraceptivos como uma área de importância estratégica. Nesse sentido, em 2016, o Oregon foi o primeiro estado a regulamentar o farmacêutico como provedor de contracepção hormonal para as mulheres nos Estados Unidos. Através de um protocolo estadual, esses farmacêuticos podem fornecer pílulas e adesivos transdérmicos com o objetivo de prevenir a gravidez indesejada, que é a maior parte das gestações nos Estados Unidos (RODRIGUEZ; ANDERSON; EDELMAN, 2016).

Algumas pesquisas reafirmam a importância de estender o acesso contraceptivo às mulheres devido à alta taxa de gravidez indesejada, que gera custos e consequências para mãe e o feto (SONFIELD et al., 2011). Além disso, 1 (uma) em cada 4 (quatro) mulheres enfrentam dificuldades em conseguir uma receita médica para um contraceptivo, seja pela dificuldade em obter uma consulta ou longas esperas e horários disponíveis inconvenientes para as pacientes (GROSSMAN; FUENTES, 2013).

Atualmente, 11 estados e distritos nos EUA permitem a prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais, são eles: Califórnia, Colorado, Havaí, Maryland, Novo México, New Hampshire, Oregon, Tennessee, Utah, Distrito de Columbia e Virgínia Ocidental (RAFIE et al., 2019). A prática clínica nesses estados é regulamentada por meio diferentes, no Oregon e Washington, por exemplo, os farmacêuticos podem prescrever de forma independente, conforme protocolo estadual, enquanto que nos Estados de New Hampshire e Tennessee apenas com acordo de colaboração (WOLLUM et al., 2020).

Estima-se, porém, que 16 a 39% das mulheres em idade reprodutiva possuam alguma contraindicação para o uso de contracepção hormonal, como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, eventos tromboembólicos, lúpus, enxaqueca com aura e fumantes com idade maior que 35 anos. Sendo assim, é imprescindível que os profissionais prescritores realizem uma triagem de risco que inclua desde o histórico familiar das pacientes a verificação de pressão arterial das usuárias (OBRELI-NETO et al., 2013).

Tendo isso em vista, em todos os estados regulamentados para prescrição de CH são necessários pré-requisitos para que o paciente receba o anticoncepcional, como a triagem de risco, em que o profissional identifica fatores impeditivos para o uso de CH, bem como possibilidade de gravidez e o

estado geral de saúde da paciente (GOMEZ, 2018). Caso o farmacêutico identifique que o uso de hormônios é adequado para prevenir a gravidez, este, junto com a paciente, deve selecionar o método adequado para atender as individualidades de cada paciente (GOMEZ et al., 2020).

Nessa perspectiva, o acesso a contraceptivos hormonais por farmacêuticos nos Estados Unidos não é somente confortável e seguro para os pacientes, mas também gera economia para os sistemas de saúde. Foi o que observou uma pesquisa realizada em 2019 que estimou a quantidade de gravidezes indesejadas evitadas e a relação custo-efetiva destas nos primeiros 24 meses de implantação no Oregon, por meio do qual foi possível observar que, através da prescrição farmacêutica, 51 gestações indesejadas foram evitadas e foi economizado um total de 1,5 milhão de dólares, consolidando a prescrição farmacêutica desses medicamentos como um serviço rentável (RODRIGUEZ et al., 2019).

O Brasil, em contrapartida, vem expandindo a participação do farmacêutico na comunidade através dos seus serviços clínicos, que são serviços prestados por farmacêuticos e que assumem um papel ativo no contexto de saúde das pessoas por meio de uma interação direta com estes, com outros profissionais ou com os demais serviços do sistema de atenção à saúde (MOULLIN et al., 2013; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016;).

A prescrição farmacêutica no Brasil é regulamentada por meio da resolução 586/2013 do Conselho Federal de Farmácia, que permite a eleição de medicamentos e terapias não farmacológicas para tratar transtornos autolimitados. Além disso, a resolução supracitada prevê ainda a prescrição de medicamentos tarjados, que deverão ser feitos por farmacêuticos com título de especialista em farmácia clínica, com protocolo previamente estabelecido e por meio de um acordo de colaboração com um profissional prescritor ou serviço de saúde (CFF, 2013).

A aquisição dos contraceptivos hormonais pode ser feita consultando um profissional de saúde, por meio de serviços de saúde públicos ou privados, e também nas farmácias comunitárias sem receita. Uma grande parte de mulheres recorre à última opção supracitada, o que representa riscos à saúde da mulher, visto que a dispensação desses medicamentos, muitas vezes, é realizada sem as orientações necessárias ao uso seguro (CORRÊA et al., 2017). Um estudo,

inclusive, avaliou o conhecimento de mulheres usuárias de contraceptivos hormonais em cinco cidades brasileiras mostrou que as pacientes sabem pouco sobre o contraceptivo que estão utilizando e as pesquisas brasileiras ainda são escassas nessa área (MACHADO et al., 2012).

Em 2013, um grupo de brasileiros realizou uma pesquisa a fim investigar o papel do farmacêutico dispensador em relação a um caso simulado de uma paciente em uso de contraceptivo e com presença de fatores de risco e de interações medicamentosas, mostrando que uma pequena quantidade de farmacêuticos questionou a paciente sobre o uso do medicamento, não realizando a triagem devida, nem os aconselhamentos em relação à adesão (OBRELI-NETO et al., 2013).

Além da prescrição adequada, o processo de dispensação dessa classe de medicamentos é importante e representa o último ponto de contato do paciente com um profissional de saúde antes de tomar o medicamento, o aconselhamento promovido pelos farmacêuticos melhora a adesão e a segurança dos medicamentos (SAMOSIR; KITING; ANINDITYA, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Elaborar um protocolo clínico de prescrição farmacêutica para contraceptivos hormonais a ser utilizado no âmbito institucional da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

3.2. Objetivos específicos

- Firmar acordo de colaboração entre a Farmácia Escola e o Centro de Referência em Atenção à Saúde (CRAS) da Universidade Federal da Paraíba;
- Elaborar questionário para triagem de pacientes que desejam utilizar contracepção hormonal;
- Elaborar critério de elegibilidade para decisão do farmacêutico entre prescrever e/ou encaminhar.

4. METODOLOGIA

A prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais no Brasil só é possível mediante acordo de colaboração, com instituição de saúde ou prescritor, e elaboração de protocolo clínico, conforme RDC 586 de 29 de agosto de 2013 do Conselho Federal de Farmácia. Além disso, os farmacêuticos que se proponham a prescrever esses medicamentos deverão possuir título de especialista e experiência na área clínica.

4.1 Acordo de colaboração

Foi realizado um acordo de colaboração, mediante reuniões prévias, com o Centro de Referência de Atenção à saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

4.2 Perfil das pacientes

A população alvo do protocolo são mulheres a partir dos 16 anos que demonstrem interesse para usar contracepção hormonal.

4.3 Perfil dos prescritores

Os profissionais responsáveis pela prescrição da contracepção hormonal serão farmacêuticos clínicos com especialização e experiência na área clínica, vinculados ao Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF) da UFPB. Os atendimentos serão realizados nas dependências da Farmácia Escola dessa universidade, esta farmácia funciona por meio de doações e também doa medicamentos conforme receita do SUS ou do próprio serviço.

4.4 Treinamento dos farmacêuticos

Os farmacêuticos responsáveis pela prescrição e acompanhamento de pacientes que usam contraceptivos hormonais foram submetidos a um treinamento por meio de palestras e casos simulados na área de farmacoterapia direcionada à prescrição de contraceptivos por profissionais experientes na área clínica.

4.5 Acolhimento inicial das pacientes

Todas as pacientes que procurarem a Farmácia Escola para utilizar um contraceptivo hormonal serão acolhidas e orientadas sobre os riscos e benefícios da utilização. Além disso, essas pacientes passarão por uma consulta farmacêutica, em que será realizada uma triagem a fim de identificar fatores de riscos existentes ou contraindicações ao uso dessa classe de medicamentos.

4.6 Elaboração de questionário para avaliação de risco no uso de contraceptivos hormonais

Inicialmente, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na literatura sobre os principais fatores de risco e contraindicações para o uso de contraceptivos hormonais. Foram pesquisados, ainda, os critérios de elegibilidade para uso de contraceptivos do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e os questionários utilizados nos Estados Unidos, no Oregon, que pode ser consultado no site <https://www.oregon.gov/pharmacy>. A ferramenta foi desenvolvida por farmacêuticos clínicos do serviço e é composta de 19 perguntas, que se dividem em questões para avaliar o período atual do ciclo feminino, o histórico prévio e familiar da paciente, bem como as suas expectativas.

4.7 Consulta farmacêutica

Na primeira consulta, o farmacêutico deverá estratificar o perfil da paciente e avaliar a segurança da utilização de contraceptivos hormonais, sendo necessária a aplicação do questionário para avaliação de risco para o uso de contraceptivos hormonais, desenvolvido neste trabalho. Após a aplicação do questionário, se a paciente apresentar algum fator de risco, o **quadro 4** deverá ser consultada a fim de saber se o farmacêutico poderá prescrever o contraceptivo ou encaminhará ao médico para análise de risco/benefício.

Posteriormente, em sendo possível a prescrição do contraceptivo pelo farmacêutico, a escolha deverá se basear nas necessidades clínicas e nos desejos pessoais da paciente, considerando os benefícios não contraceptivos frequentemente associados aos anticoncepcionais. A prescrição desses medicamentos será pela DCB (denominação comum brasileira) e a escolha das apresentações deverá ser, preferencialmente, aquelas existentes em nosso serviço, a fim de possibilitar uma maior adesão por facilidade de acesso. O

medicamento deverá ser prescrito, preferencialmente, de maneira digitalizada seguindo o modelo da **figura 2**.

Figura 2. Modelo de prescrição farmacêutica de contraceptivos

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
FARMÁCIA ESCOLA
AMBULATÓRIO DE CUIDADO FARMACÊUTICO



CUIDADOS
FARMACÊUTICOS
AMBULATÓRIO
PROREX - UFPB

Paciente: _____
Data: _____

PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS
Conforme resolução 586/2013 do CFF

Uso oral

1. Etinilestradiol 0,03mg + gestodeno 75mcg _____ 1 caixa

Tomar 1 (um) comprimido por dia durante 21 dias, realizar uma pausa de 7 dias e recomeçar um novo blister após isso.

Estamos à disposição para quaisquer esclarecimentos,

Assinatura e carimbo
farmacêutico (a)

Fonte: Ambulatório de Cuidado Farmacêutico, UFPB.

4.7.1 Consultas posteriores

A prescrição será redigida para 1 (um) ciclo de tratamento, isto é, uma caixa do contraceptivo. Isso porque nos primeiros três meses todas as pacientes, ao retornarem para buscar uma nova caixa, precisam passar por uma nova consulta, onde será realizada uma avaliação quanto à segurança (identificando potenciais reações adversas ou sinais de alerta), aferição da pressão arterial e solicitação de exames de glicemia, colesterol total e frações e triglicerídeos no caso de pacientes que apresentem diabetes ou hipercolesterolemia no momento anterior ao uso do contraceptivo hormonal, conforme RDC 585 do CFF de 2013. A solicitação do exame deverá ser redigida em formulário específico do serviço de solicitação de exames laboratoriais para acompanhamento farmacoterapêutico, **figura 3**.

Figura 3. Modelo de solicitação de exames do ambulatório de cuidado farmacêutico

Universidade Federal da Paraíba Farmácia Escola Ambulatório de Cuidados Farmacêuticos 	Ambulatório de Cuidados Farmacêuticos Farmácia Escola Universidade Federal da Paraíba 
SOLICITAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS PARA ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO (RESOLUÇÃO CFF Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013) Paciente: _____ ☐ Hemograma completo ☐ Glicemia de jejum ☐ Hemoglobina glicada ☐ Ureia ☐ Creatinina ☐ Ácido úrico ☐ Triglicerídeos ☐ LDL-C ☐ HDL-C ☐ Colesterol total ☐ AST ☐ Cálcio ☐ ALT ☐ Bilirrubina total e frações ☐ Microalbuminúria ☐ GGT ☐ Ferro ☐ Ferritina ☐ Vitamina B12 ☐ Vitamina D ☐ Magnésio ☐ Potássio ☐ Fósforo ☐ TSH ☐ T4 livre ☐ Sódio ☐ CPK ☐ INR ☐ Litemia ☐ Ác. Valproico _____ Farmacêutico (a) responsável	SOLICITAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS PARA ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO (RESOLUÇÃO CFF Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013) Paciente: _____ ☐ Hemograma completo ☐ Glicemia de jejum ☐ Hemoglobina glicada ☐ Ureia ☐ Creatinina ☐ Ácido úrico ☐ Triglicerídeos ☐ LDL-C ☐ HDL-C ☐ Colesterol total ☐ AST ☐ Cálcio ☐ ALT ☐ Bilirrubina total e frações ☐ Microalbuminúria ☐ GGT ☐ Ferro ☐ Ferritina ☐ Vitamina B12 ☐ Vitamina D ☐ Magnésio ☐ Potássio ☐ Fósforo ☐ TSH ☐ T3 e T4 livre ☐ Sódio ☐ CPK ☐ INR ☐ Litemia ☐ Ác. Valproico _____ Farmacêutico (a) responsável

Fonte: Ambulatório de Cuidado Farmacêutico, UFPB

Após as consultas dos primeiros três meses, as pacientes ficarão recebendo os contraceptivos na farmácia e, ao completar 6 meses de utilização, passarão por uma nova triagem, a fim de garantir a segurança da continuidade do tratamento.

Nos primeiros meses de utilização, ao identificar uma RAM (reação adversa) o farmacêutico deverá anotá-la em prontuário e observar se a reação persiste após três meses, isso porque a maioria dos efeitos colaterais tende a desaparecer com o tempo de utilização (POLI et al., 2009). É fundamental orientar a paciente a fim de prevenir a descontinuidade do tratamento. Além disso, em todas as consultas o farmacêutico responsável deverá estimular a adesão e o uso correto da paciente.

5. RESULTADOS

5.1 Acordo de colaboração

O acordo de colaboração foi firmado no dia 19 de outubro de 2019 no CRAS da UFPB. Este acordo foi assinado pela coordenadora do serviço, a Profa. Virgínia Lúcia S. Melo, coordenadora da instituição. Este documento (**figura 4**) autoriza a prescrição de contraceptivos hormonais dentro da UFPB e firma acordo para encaminhamento de pacientes conforme necessidade.

Figura 4. Acordo de colaboração entre o CRAS e a Farmácia Escola da UFPB



AUTOR, 2020

5.2 Questionário para avaliação de risco no uso de contraceptivos hormonais

Este questionário (**quadro 1**) visa estimar o risco de uma paciente vir a desenvolver alguma intercorrência médica, como TEV, com o uso de contraceptivo hormonal. A triagem é realizada por um farmacêutico clínico e a ferramenta é constituída de 3 (três) subdivisões com um total de 19 perguntas. Na primeira parte, a paciente será triada com base em seu histórico pessoal, sendo constituída de 4 (quatro) perguntas. Na segunda parte do questionário é avaliado a presença de fatores de risco que possam impedir o uso do medicamento, constituindo-se de 10 perguntas. A última parte do questionário se propõe a conhecer o histórico de doenças e procedimentos médicos da paciente e é composto por 5 perguntas.

Quadro 4. Questionário para triagem de pacientes no uso de CH.

HISTÓRICO PESSOAL DA PACIENTE
Quando foi seu último ciclo menstrual? _____
É possível estar grávida no momento? _____
Já fez uso de contraceptivo hormonal alguma vez? Se sim, qual? _____
Sentiu alguma reação adversa com uso do contraceptivo anterior? Se sim, qual? _____
AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO
Deu à luz nas últimas 4 semanas? _____
Possui diabetes? Quais os valores recentes de HbA1C e de glicemia capilar ou jejum? _____

Tem enxaqueca? _____
Sua enxaqueca é acompanhada de alterações visuais? (investigar presença de aura) _____
Tem hipertensão arterial? Qual valor de PA na consulta? _____
Possui dislipidemia? _____
Algum distúrbio sanguíneo, como hemofilia? _____
É tabagista? Se sim, qual a quantidade de cigarros por dia? _____
HISTÓRICO DE DOENÇAS E PROCEDIMENTOS
Já sofreu IAM ou alguma intercorrência cardiovascular? _____
Tem histórico de TEV ou TP? _____
Já realizou cirurgia de redução de estômago? _____
Pretende realizar uma cirurgia de grande porte nas últimas 4 (quatro) semanas? _____

5.3 Questionário para avaliação de risco no uso de contraceptivos hormonais

No caso de o farmacêutico identificar algum fator que comprometa a segurança do uso de contraceptivos, como alguma doença crônica, este deverá consultar os critérios de elegibilidade para o uso de contraceptivos hormonais. Neste trabalho foi desenvolvido um critério de elegibilidade para as principais doenças crônicas e condições de saúde presentes na prática clínica. A interpretação dos critérios pode ser consultada no **quadro 2**.

Quadro 5. Interpretação para o uso dos critérios de elegibilidade de contraceptivos hormonais

1	O anticoncepcional pode ser utilizado pela paciente e prescrito por um farmacêutico habilitado, com especialização em farmácia clínica e acordo de cooperação com outro serviço de saúde. Os benefícios superam os riscos.
2	O anticoncepcional pode ser utilizado pela paciente e prescrito por um farmacêutico habilitado. Considerar a existência de riscos.
3	Os riscos podem ser maiores que os benefícios. Aconselhar o paciente para o uso de outros métodos contraceptivos ou encaminhar ao médico para análise de risco/benefício.
4	O contraceptivo deve ser evitado. Os riscos superam os benefícios.

AUTOR, 2019

Quadro 6a. Critério de elegibilidade no uso de contraceptivos hormonais

Condição	Categoria (Contraceptivos hormonais combinados)	Categoria (Contraceptivos apenas com progestina)	Comentários/evidência
Idade			
a) < 40 anos	a) 1 (um)	a) 1 (um)	O aumento da idade está relacionado ao maior risco de desenvolvimento de TEV.
b) > 40 anos	a) 3 (dois)	b) 1 (um)	
Tabagismo			
a) Idade < 35 anos e menos que 15 cigarros/dia	a) 2	a) 1	O tabagismo está relacionado ao maior risco de desenvolvimento de TEV.
b) Idade > 35 anos ou uso de mais de 15 cigarros/dia	b) 3	b) 1	

Obesidade				
a) Índice de massa corpórea > 30kg/m ²	a) 2	a) 1	Pacientes com IMC > 30kg/m² apresentam maior risco de TEV.	
Hipertensão arterial				
a) PA em meta terapêutica	a) 2	a) 1	Pacientes com hipertensão arterial fora da meta terapêutica estão mais susceptíveis a doenças vasculares, que aumentam o risco de TEV.	
b) Pressão fora da meta terapêutica	b) 3	b) 3		
Hiperlipidemias				
a) < 40 anos	a) 2	a) 2	Se houver a prescrição de contraceptivo, avaliar a possibilidade de prescrever progestina com melhor perfil cardiovascular.	
b) > 40 anos e/ou fatores de risco adicionais	b) 3	b) 3		

Quadro 6c. Critério de elegibilidade no uso de contraceptivos hormonais (continuação).

Doença mamária				Os estudos ainda são inconclusivos sobre a relação de contraceptivos e câncer de mama.
a) Doença mamária benigna	a) 3	a) 3		
b) Histórico de câncer familiar	b) 2	b) 1		
c) Câncer de mama atual	c) 4	c) 4		
d) História de câncer no passado	d) 4	d) 4		
Amamentação				O uso de estrógeno é contraindicado durante o início da amamentação e logo após o parto.
a) Pós-parto < 1 mês	a) 4	a) 1		
b) Pós-parto ≥ 45 dias	b) 1	b) 1		

Quadro 6d. Critério de elegibilidade no uso de contraceptivos hormonais (continuação).

Tromboembolismo venoso			Tromboembolismo é o principal risco no uso de contraceptivos combinados. O uso durante ou com histórico pessoal ou familiar é contraindicado neste protocolo.
a) Histórico pessoal de TVP e EP	a) 4	a) 2	
b) TVP ou EP atual	b) 4	b) 3	
c) Histórico familiar	c) 3	c) 1	
Diabetes Mellitus (DM)			O uso de contraceptivos combinados no diabético está relacionado a um risco maior de TEV
a) Não insulín dependente e dentro das metas	a) 2	a) 1	
b) Não insulín dependente e fora das metas	b) 3	b) 2	
c) Insulín dependente, danos microvasculares ou diabetes > 20 anos	c) 4	c) 3	

Quadro 6e. Critério de elegibilidade no uso de contraceptivos hormonais (continuação).

Depressão			
a) Transtorno depressivo maior	a) 1	a) 1	Não existem evidências que comprovem a relação no uso de contraceptivos e depressão.
Enxaqueca			
a) Sem aura e idade < 35 anos	a) 2	a) 1	O uso de contraceptivos combinados em pacientes com enxaqueca e aura aumenta o risco de AVE.
b) Sem aura e idade > 35 anos	b) 3	b) 2	
c) Com aura independente da idade	c) 4	c) 3	

Quadro 6f. Critério de elegibilidade no uso de contraceptivos hormonais (continuação).

Múltiplos fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC)			
a) Hipertensão, diabetes, dislipidemias, tabagismo...	a) 4	a) 3	Pacientes de alto risco cardiovascular. Encaminhar para avaliar o risco benefício da contracepção hormonal.

5.4. Apresentações de primeira escolha para protocolo de prescrição farmacêutica

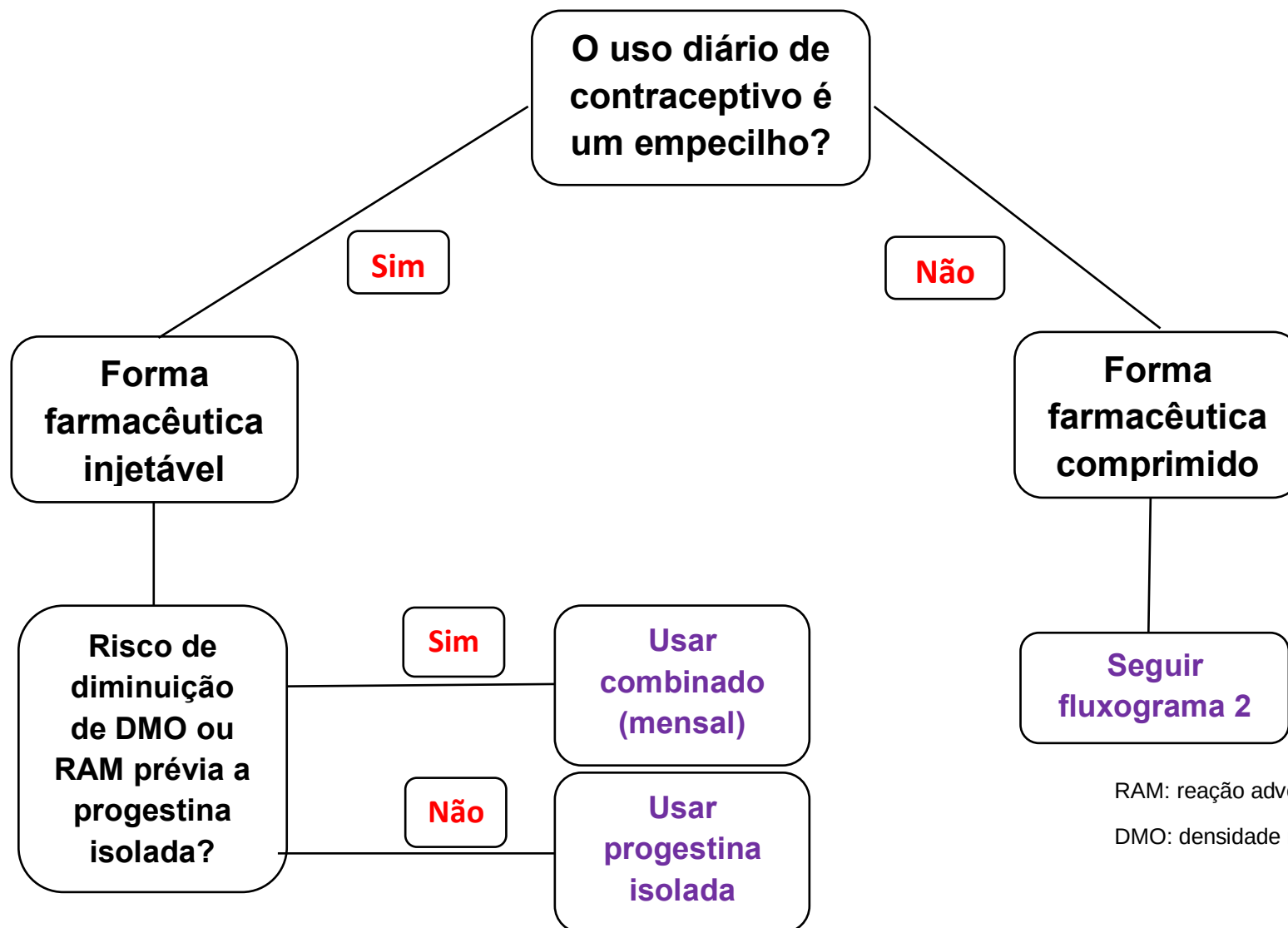
No protocolo de prescrição farmacêutica foram considerados como primeira escolha todos os contraceptivos monofásicos, com apresentações de etinilestradiol com doses entre 0,02 mg e 0,03 mg, no caso dos orais. As progestinas de primeira linha são: levonorgestrel 0,15 mg, gestodeno 0,075 mg, desogestrel 150 mcg, clormadinona 2 mg e drospirenona 3 mg. As apresentações orais com doses de etinilestradiol > 0,03 mg não entram neste protocolo, pois o seu uso não está indicado como primeira escolha para contracepção. Além disso, contraceptivos que contenham ciproterona como progestágeno também não serão prescritos por farmacêuticos. Mulheres jovens sem fatores de risco adicionais devem preferencialmente receber prescrição de etinilestradiol com dose de 0,03 mg.

No caso dos contraceptivos injetáveis, são de primeira linha os que apresentarem valerato de estradiol ou cipionato de estradiol 5 mg como componente estrogênico e enantato de norestisterona 50 mg ou acetato de medroxiprogesterona 25mg como progestágenos, assim como o acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA). As pílulas multifásicas, minipílulas, bem como formulações injetáveis com dose de estradiol > 5mg serão utilizadas em casos específicos, não sendo indicadas como medicamentos de primeira escolha para contracepção.

5.5. Fluxograma de escolha terapêutica para contraceptivos hormonais

Após a análise do risco, o farmacêutico então pode escolher um contraceptivo hormonal para a paciente. Para isso, foi desenvolvido o fluxograma 1 e 2, que trazem recomendações sobre a escolha terapêutica dentre as mais diversas apresentações. O **fluxograma 1a** traz informações ao farmacêutico sobre a forma farmacêutica que deve ser utilizada pela paciente, considerando os desejos pessoais da paciente, bem como a possibilidade de diminuição da Densidade Mineral Óssea (DMO), enquanto que o **fluxograma 1b** traz sobre o uso prévio e caracteriza o tipo de reação adversa apresentada pela paciente. Posteriormente, o farmacêutico deve escolher uma apresentação adequada, conforme direciona os fluxogramas **2a** e **2b**.

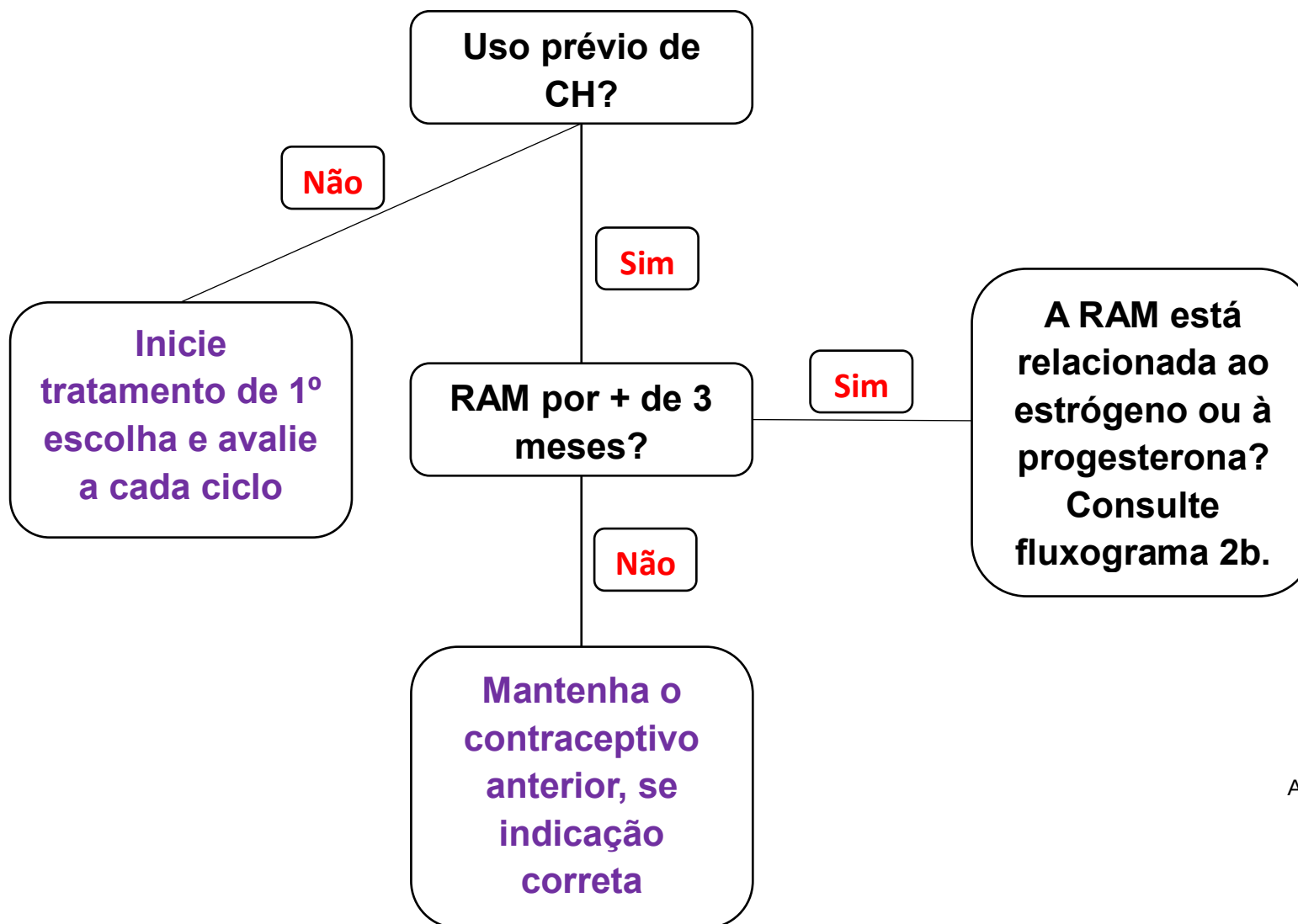
Fluxograma 1a. Esquematização de escolha da forma farmacêutica e do contraceptivo para prescrição farmacêutica



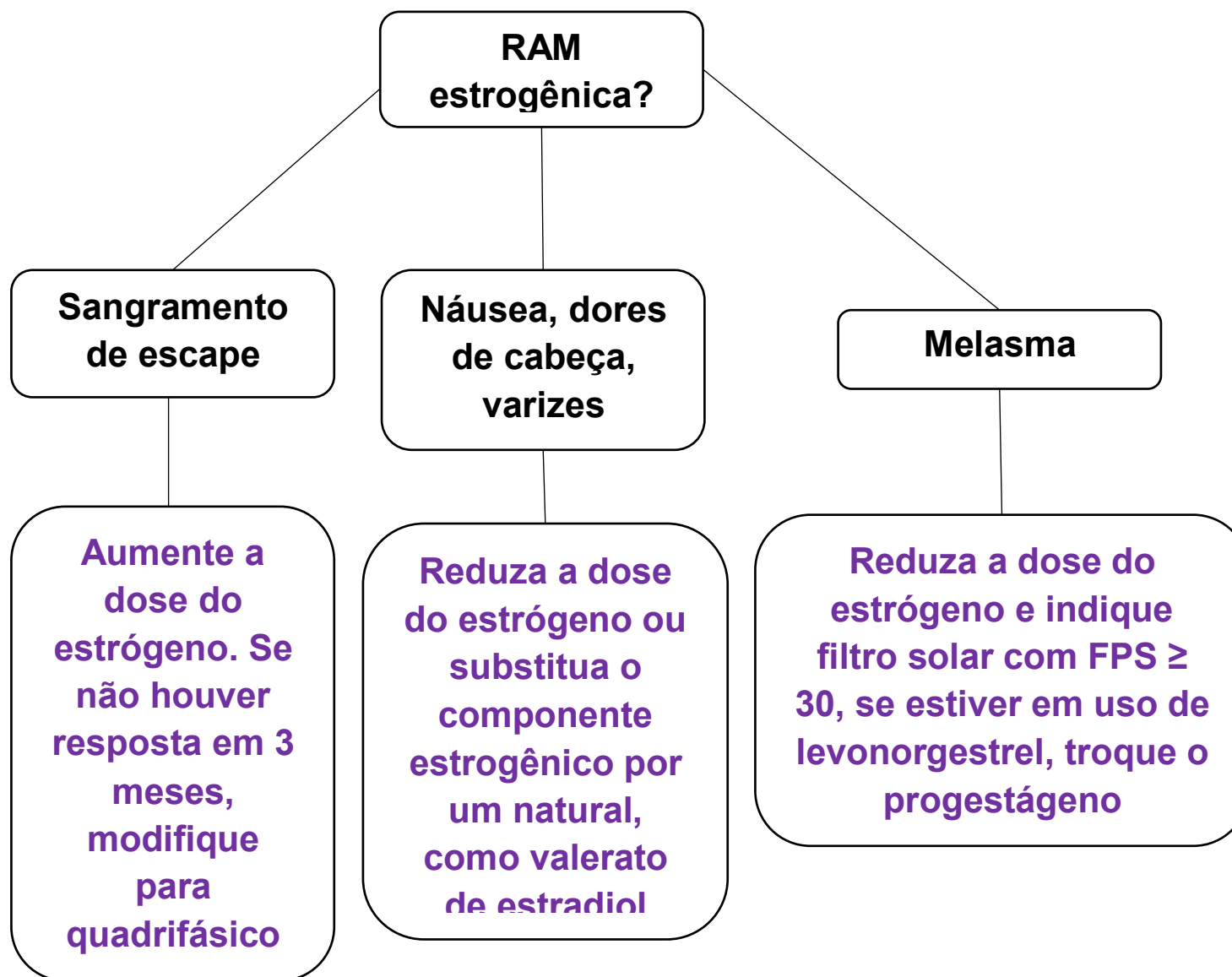
RAM: reação adversa a medicamento

DMO: densidade mineral óssea

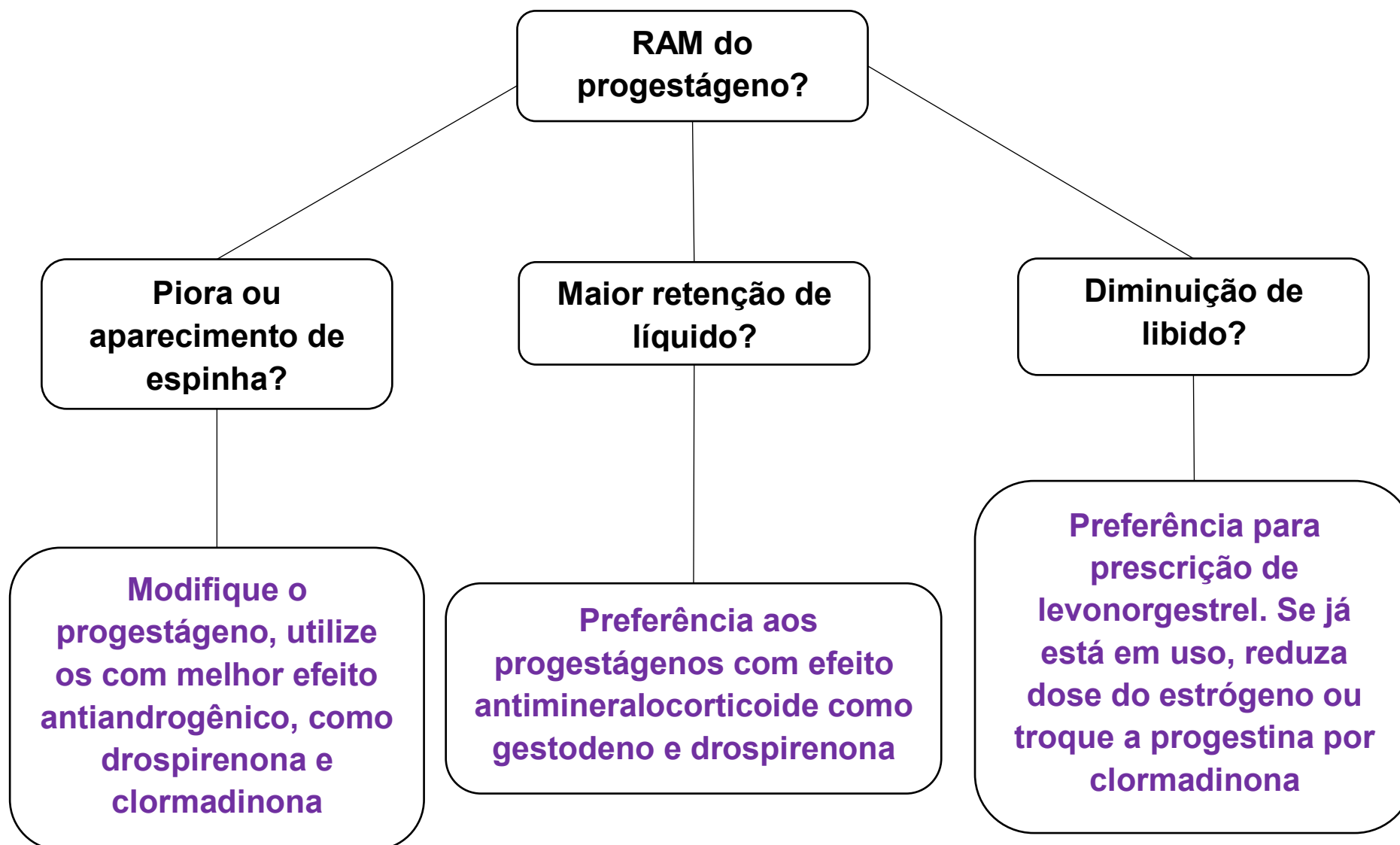
Fluxograma 1b. Esquematização de escolha da forma farmacêutica e do contraceptivo para prescrição farmacêutica



Fluxograma 2a. Esquematização de escolha do contraceptivo para prescrição farmacêutica



Fluxograma 2b. Esquematização de escolha do contraceptivo para prescrição farmacêutica



6. DISCUSSÃO

Neste trabalho, de forma pioneira no Brasil foi realizada a elaboração de um protocolo clínico para prescrição de contraceptivos hormonais direcionado a farmacêuticos, a ser realizada no ambulatório de cuidado farmacêutico da UFPB, localizado na farmácia escola. A farmácia escola é uma unidade de ensino, pesquisa e extensão, que recebe doações de medicamentos e faz doações à comunidade atendida pelo SUS. Por ser inserida dentro de uma universidade, recebe diariamente a visita de mulheres em idade fértil e que muitas vezes não estão em cobertura contraceptiva, o que pode em algum momento gerar uma gravidez indesejada.

COELHO et al. (2012) elencou os principais fatores que podem estar relacionados à alta taxa de gestações não intencionais no mundo, foram encontrados a falta de educação sexual e a dificuldade no acesso aos métodos. Pensando nisso, o colégio americano de obstetras e ginecologistas defendeu a venda de anticoncepcionais hormonais sem a necessidade de receitas médicas, a fim de estender o uso dos contraceptivos à população.

Embora KENNEDY et al. (2019) em sua revisão sistemática tenha encontrado evidências para a classificação de contraceptivos hormonais como Medicamento Isento de Prescrição (MIP), a dispensação desses medicamentos muitas vezes é realizada sem nenhuma triagem que identifique fatores de risco para utilização dos mesmos, o que é visto como um problema, pois aproximadamente 16 a 39% das mulheres em idade fértil possuem alguma contraindicação para o uso de anticoncepcionais hormonais (OBRELI-NETO et al., 2013). No Brasil, apesar de serem tarjados, os contraceptivos hormonais são indicados de maneira livre na maioria das farmácias comunitárias comerciais, o que não garante seu uso racional.

Os farmacêuticos do acordo de colaboração discutido neste trabalho deverão basear as suas escolhas no protocolo aqui desenvolvido, o que não é um padrão em outras realidades, por exemplo, o trabalho de KOONER et al. (2020) indica que a maioria dos estados americanos possuem protocolos estaduais para prescrição dos anticoncepcionais, porém, em vários deles, o mesmo não é seguido. No Estado de Idaho, os profissionais podem basear as

suas decisões clínicas em outras diretrizes e evidências, desde que julguem adequados para as pacientes.

Ademais, antes da escolha da forma farmacêutica ideal para a paciente, bem como das apresentações disponíveis no mercado, é fundamental estratificar o risco da paciente vir a desenvolver alguma intercorrência médica com o uso dos contraceptivos hormonais. Esse passo, apesar de não ocorrer no Brasil, é comum para a maioria das regiões nos Estados Unidos que permitem a prescrição dessa classe de medicamento, sendo observada mudanças relacionadas a composição do questionário. No site do Conselho de Farmácia do Oregon (oregon.gov/pharmacy) é possível ter acesso a ferramenta utilizada pelos farmacêuticos daquele Estado.

Observa-se que o questionário usado em Oregon apresenta maior número de questões (24) quando comparada ao desenvolvido neste trabalho (19), **quadro 1**. Todavia, a ferramenta não considera avaliar os pacientes com diabetes, hipertensão e dislipidemia com base em seus valores, a fim de tomar decisões conforme as metas terapêuticas. Além disso, em alguns quesitos, são feitas múltiplas perguntas em um só, o que pode dificultar a comunicação entre o farmacêutico e o paciente.

O **quesito 4.4** deste trabalho apresenta as formulações de primeira escolha que poderão ser prescritas pelo farmacêutico, sendo as apresentações com dose de 0,03mg de etinilestradiol preferenciais para pacientes jovens com idade ≤ 20 anos, e sem fatores de riscos adicionais. Isso porque ainda não existe um consenso sobre se os contraceptivos de baixa dose e as pílulas apenas de progesterona afetariam a densidade mineral óssea, cujo pico de desenvolvimento ocorre na adolescência e juventude (ZIGLAR; HUNTER, 2012).

CASTRO et al. (2019) evidenciaram que mulheres jovens que não utilizam contracepção hormonal apresentam uma maior densidade mineral óssea (DMO). Outrossim, em sua revisão, observou-se que mulheres jovens que usavam anticoncepcionais com doses entre 0,03mg e 0,035 de etinilestradiol pareciam ser menos afetadas em comparação as que utilizavam dose menor que 0,03mg. Foi atribuída a revisão de Castro um nível de evidência B para o uso de apresentações com etinilestradiol na dose igual ou superior a 0,03mg em mulheres jovens e adolescentes, visando um menor impacto na DMO.

Além disso, o acetado de medroxiprogesterona (DMPA) é um contraceptivo que promove um impacto negativo sobre a DMO em mulheres jovens (ZHANG et al.; ZEMAN et al., 2013). Sendo assim, ao escolher a forma farmacêutica da paciente, o farmacêutico deve avaliar a possibilidade de risco de diminuição da DMO ao escolher entre os combinados mensais e os trimestrais com apenas progestina, de acordo com **fluxograma 1a**.

Logo, a primeira escolha para contracepção hormonal deverá estar em uma dose entre 0,02mg a 0,03mg de etinilestradiol, sendo doses menores que 0,02mg utilizadas apenas em casos de intolerâncias às doses supracitadas. Isso porque apresentações com menos de 0,02mg frequentemente estão associados a um pior perfil de segurança no que tange aos sangramentos intermenstruais, conforme STEWART & BLACK (2015) discutiram em seu trabalho, em que encontrou maior sangramento intermenstrual quando eram utilizadas doses baixas de estrógeno.

As regras para prescrição de contraceptivos nos Estados Unidos variam a depender dos 11 Estados e distritos que regulamentaram a prática. Não são todos que permitem a prescrição de anticoncepcionais não orais, como os adesivos transdérmicos e injetáveis (KOONER et al., 2020).

Todavia, neste trabalho, os injetáveis combinados e que contém apenas progestina podem ser prescritos pelo farmacêutico. Um estudo realizado pela OMS (WHO, 2003), que avaliou a coagulabilidade frente às apresentações combinadas, injetáveis e orais, demonstrou que as primeiras apresentam menor impacto na hemostasia que as preparações orais. O que pode ser devido o tipo de estrógeno presente nas formulações injetáveis, que é o valerato de estradiol, cujo perfil de segurança cardiovascular e hemostática é melhor que do que etinilestradiol (FRUZZETTI; CAGNACCI, 2018).

Em relação ao regime de uso, este trabalho aconselha os contraceptivos monofásicos como primeira escolha de tratamento, isso porque os estudos disponíveis atualmente não demonstram superioridade em relação à eficácia, reações adversas, bem como no perfil de sangramento entre os monofásicos, bifásicos e trifásicos (VILET et al., 2006). Além disso, o UpToDate, maior base de dados do mundo, também não recomenda o uso de contraceptivos multifásicos como primeira escolha para contracepção.

Todavia, VIET et al. (2011) em uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados mostrou que no grupo que recebeu o contraceptivo do tipo quadrifásico apresentaram menor quantidade e frequência de sangramentos intermenstruais, mas os estudos analisados apresentam alta heterogeneidade. Sendo assim, a prescrição de quadrifásicos está prevista neste protocolo apenas quando a paciente não responder ao aumento de dose do estrógeno.

Os contraceptivos combinados podem induzir reações relacionadas ao estrógeno e à progesterona, as primeiras geralmente se manifestam principalmente com náuseas, dores de cabeça, varizes e sangramento intermenstrual e geralmente respondem bem ao aumento ou redução da dose do componente estrogênico; já as reações relacionadas ou que podem melhorar com a mudança do progestágeno são predominantemente o aparecimento ou piora de espinhas, retenção de líquido e diminuição da libido (STEWART; BLACK, 2015).

Outras reações como o melasma têm influencia tanto do estrogênio, como da progesterona (FILONI; MARIANO; CAMELI, 2019). Dados epidemiológicos sugerem que o melasma acontece em até 46% dos indivíduos que tomam contraceptivos pelo mundo (KRUPASHANKAR et al., 2014). Além disso, o aparecimento deste problema e o uso de contraceptivos combinados foi relacionado com a progesterona sintética levonorgestrel (FILONI; MARIANO; CAMELI, 2019). Sendo assim, o protocolo desenvolvido neste trabalho considera a redução da dose do estrógeno e/ou troca do levonorgestrel em mulheres, se aparecimento de melasma após 3 meses de uso de contraceptivo oral hormonal.

7. CONCLUSÃO

Apesar dos contraceptivos hormonais serem indicados de forma livre em muitas farmácias comerciais, o seu uso indiscriminado pode estar associado a danos importantes e potencialmente graves. Nessa perspectiva, o presente trabalho, através da definição de protocolo institucional, incluindo ferramenta para estratificação do risco associado ao uso de contraceptivos hormonais, além de regularizar a conduta farmacêutica a legislação vigente, tem potencial de prover o uso racional e seguro desses medicamentos.

8. REFERÊNCIAS

ABBASI S, CHUANG CH, DAGHER R, ZHU J, KJERULFF K. Unintended pregnancy and postpartum depression among first-time mothers. **Journal of Women's Health**, v. 22, n. 5, p. 412-418, 2013.

BARREIROS, L.; QUEIROZ, J. F.; MAGALHÃES, L. M.; SILVA, A. M.; SEGUNDO, M. A. Analysis of 17- β -estradiol and 17- α -ethinylestradiol in biological and environmental matrices: a review. **Microchemical Journal**, v. 126, n. 1, p. 243-262, 2016.

BATES, S. M.; JAESCHKE, R.; STEVENS, S. M.; GOODACRE, S.; WELLS, P. S.; STEVENSON, M. D.; MAKDISSI, R. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2, p. 351-418, 2012.

BEARAK, J.; POPINCHALK, A.; ALKEMA, L.; SEDGH, G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 4, p. 380-389, 2018.

BISHWAJIT, G.; TANG, S.; YAYA, S.; FENG, Z. Unmet need for contraception and its association with unintended pregnancy in Bangladesh. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2017.

BORGELT, L. M.; MARTELL, C. W. Estradiol valerate/dienogest: a novel combined oral contraceptive. **Clinical therapeutics**, v. 34, n. 1, p. 37-55, 2012.

BRAGA, G. C.; VIEIRA, C. S. Anticoncepcionais reversíveis de longa duração: Implante Liberador de Etonogestrel (Implanon). **Femina**, v. 43, p.7-14, 2015.

BRYNHILDSEN, J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. **Therapeutic advances in drug safety**, v. 5, n. 5, p.201-213, 2014.

CASTRO, J. S.; TAVARES, B.; GUEDES, M. Efeito da contraceção com etinilestradiol em alta dose na densidade mineral óssea em adolescentes: qual a evidência? **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 35, n. 4, p. 299-304, 2019.

CHOI, M.; HECTOR, M. Management of venous thromboembolism for older adults in long-term care facilities. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, v. 24, n. 6, p. 335-344, 2012.

COELHO, E. D. A. C.; ANDRADE, M. L. D. S.; VITORIANO, L. V. T.; SOUZA, J. D. J.; SILVA, D. O. D.; GUSMÃO, M. E. N.; ALMEIDA, M. S. Associação entre gravidez não planejada e o contexto socioeconômico de mulheres em área da Estratégia Saúde da Família. **Acta paulista de enfermagem**, v. 25, n. 3, p. 415-422, 2012.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Resolução nº 585** de 29 de agosto de 2013 - Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: www.cff.org.br. Acesso em: 10/02/2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Resolução nº 586** de 29 de agosto de 2013 - Regulamenta a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Disponível em: www.cff.org.br. Acesso em: 10/02/2020.

COOPER, D. B.; MAHDY, H. Oral contraceptive pills. StatPearls [Internet]. **StatPearls Publishing**, 2019.

CORRÊA, D. A. S.; FELISBINO-MENDES, M. S.; MENDES, M. S., MALTA, D. C.; VELASQUEZ-MELENDZ, G. Factors associated with the contraindicated use of oral contraceptives in Brazil. **Revista de saude publica**, v. 51, n. 1, p. 1-10, 2017.

DANIELS, K.; JONES, J. Contraceptive methods women have ever used: United States, 1982-2010. **Department of Health and Human Services**, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2013.

DE ARAUJO MARINHO, M. S.; HOMEM, H. Padrões e diferenciais da fecundidade não-desejada no Brasil: uma análise pelo método prospectivo-agregado. **Anais**, p. 1-6, 2019.

DI MINNO, M.N.; AMBROSINO, P.; AGENO, W.; ROSENDAAL, F.; DI MINNO, G.; DENTALI, F. Natural Anticoagulants Deficiency and the Risk of Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis of Observational Studies. **Thrombosis Research**, v. 135, p. 923-932, 2015.

DINGER, J.; DO MINH, T.; HEINEMANN, K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. **Contraception**, v. 94, n. 4, p. 328-339, 2016.

DINIZ, D. M.; MEDEIROS, M.; MADEIRO, A. Pesquisa Nacional de Aborto 2016. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 2, p. 653-660, 2017.

DRAGOMAN, M. V.; TEPPER, N. K.; FU, R.; CURTIS, K. M.; CHOU, R.; GAFFIELD, M. E. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 141, n. 3, p. 287–294, 2018.

EISENBERGER, A.; WESTHOFF, C. Hormone Replacement Therapy and Venous Thromboembolism. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 142, p. 76-82, 2014.

FARIAS, M. R.; LEITE, S. N.; TAVARES, N. U. L.; OLIVEIRA, M. A.; ARRAIS, P. S. D.; BERTOLDI, A. D.; MENGUE, S. S. Use of and access to oral and injectable contraceptives in Brazil. **Revista de saude publica**, v. 50, p. 1-14, 2016.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). 5º edição. **Manual de ginecologia endócrina**, 2015.

FERREIRA, A. L. C. G.; SOUZA, A. I. Demanda contraceptiva não atendida. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 18, n. 4, p. 691-692, 2018.

FILONI, A.; MARIANO, M.; CAMELI, N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 18, n. 2, p. 458-463, 2019.

FRUZZETTI, F.; CAGNACCI, A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptives? **Open access journal of contraception**, v. 9, p. 75-79, 2018.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; **Farmacologia Clínica E Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GARIANI, K.; HUGON-RODIN, J.; PHILIPPE, J.; RIGHINI, M.; BLONDON, M. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism:

A systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 185, n. 1, p. 102-108, 2020.

GIALERAKI, A.; VALSAMI, S.; PITTARAS, T.; PANAYIOTAKOPOULOS, G.; POLITOU, M. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 2, p. 217-225, 2018.

GIPSON, J. D.; KOENIG, M. A.; HINDIN, M. J. The effects of unintended pregnancy on infant, child, and parental health: a review of the literature. **Studies in Family Planning**, v. 39, p. 18-38, 2008.

GOMEZ, A. M.; MCCULLOUGH, C.; FADDA, R.; GANGULY, B.; GUSTAFSON, E.; SEVERSON, N.; TOMLITZ, J. Facilitators and barriers to implementing pharmacist-prescribed hormonal contraception in California independent pharmacies. **Women & health**, v. 60, n. 3, p. 249-259, 2020.

GOMEZ, A. M.; MCCULLOUGH, C.; HOFF. Expectations of future provision of pharmacist-prescribed hormonal contraception in California. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 218, n. 6, p. 627-628, 2018.

GROSSMAN, D. Over-the-counter access to oral contraceptives. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 42, n. 4, p. 619-629, 2015.

GROSSMAN, D.; FUENTES, L. Over-the-counter access to oral contraceptives as a reproductive healthcare strategy. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 25, n. 6, p. 500-505, 2013.

HUGON-RODIN, J.; HORELLOU, M. H.; CONARD, J., GOMPEL, A.; PLU-BUREAU, G. Type of combined contraceptives, factor V Leiden mutation and risk of venous thromboembolism. **Thrombosis and haemostasis**, v. 118, n. 5, p. 922-928, 2018.

JENSEN, J. T. The benefits of reduced menstrual bleeding associated with the use of contraceptive methods. **Gynecology Forum**, v. 15, n. 10, p. 10-14, 2010.

KATZUNG, B.; TREVOR, A. **Basic & Clinical Pharmacology**. 13^a ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KAVANAUGH, M. L.; JERMAN, J. Contraceptive method use in the United States: trends and characteristics between 2008, 2012 and 2014. **Contraception**, v. 97, n. 1, p. 14-21, 2018.

KENNEDY, C. E.; YEH, P. T.; GONSALVES, L.; JAFRI, H.; GAFFIELD, M. E.; KIARIE, J.; NARASIMHAN, M. L. Should oral contraceptive pills be available without a prescription? A systematic review of over-the-counter and pharmacy access availability. **BMJ Global Health**, v. 4, n. 3, p. 1-17, 2019.

KLOK, F. A.; BARCO, S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism. **Thrombosis research**, v. 181, n. 1, p. 1-5, 2019.

KOONER, M.; JOSEPH, H.; GRIFFIN, B.; LYNCH, S.; VEST, K.; STEWART-LYNCH, A.; WEAVER, K. Hormonal Contraception Prescribing by Pharmacists: 2019 Update. **Journal of the American Pharmacists Association**, 2020.

KRUPASHANKAR, D. S. R.; SOMANI, V. K.; KOHLI, M., SHARAD, J.; GANJOO, A.; KANDHARI, S.; KADHE, G. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. **Dermatology and therapy**, v. 4, n. 1, p. 71-81, 2014.

KUHL H. Pharmacology of progestogens. **Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie**, v. 8, n. 15, p. 157-176, 2011.

LANDAU, S.; BESINQUE, K.; CHUNG, F.; DRIES-DAFFNER, I.; MADERES, N. M.; MCGHEE, B. T.; FOSTER, D. G. Pharmacist interest in and attitudes toward direct pharmacy access to hormonal contraception in the United States. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 49, n. 1, p. 43-50, 2009.

LEON, R. G. P.; EWERLING, F.; SERRUYA, S. J.; SILVEIRA, M. F.; SANHUEZA, A.; MOAZZAM, A.; BARROS, A. J. Contraceptive use in Latin America and the Caribbean with a focus on long-acting reversible contraceptives: prevalence and inequalities in 23 countries. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 2, p. 227-235, 2019.

LEVIN, E. R.; HAMMES, S. R. Estrogênios e progestogênios. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH. 2012.

LEWIS, C.A.; KIMMIG, A.C.S.; 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. 11, p.1-15, 2019.

MACHADO, B. R.; MELO, N. R.; PROTA, F. E.; LOPES, G. P.; MEGALE, A. Women's knowledge of health effects of oral contraceptives in five Brazilian cities. **Contraception**, v. 86, n. 6, p. 698-703, 2012.

MIYOSHI, T.; OKU, H.; ASAHARA, S.; OKAMOTO, A.; KOKAME, K.; NAKAI, M.; NISHIMURA, K.; OTSUKA, F.; HIGASHIYAMA, A.; YOSHIMATSU, J.; MIYATA, T. Effects of low-dose combined oral contraceptives and protein S K196E mutation on anticoagulation factors: a prospective observational study. **International Journal Hematology**, v. 109, n. 6, p. 641–649, 2019.

MOULLIN, J. C.; SABATER-HERNÁNDEZ, D.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; BENRIMOJ, S. I. Defining professional pharmacy services in community pharmacy. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 9, n. 6, p. 989-995, 2013.

OBRELI-NETO, P. R.; PEREIRA, L. R. L.; GUIDONI, C. M.; DE OLIVEIRA BALDONI, A.; MARUSIC, S.; DE LYRA-JÚNIOR, D. P.; GIROTTTO, E. Use of simulated patients to evaluate combined oral contraceptive dispensing practices of community pharmacists. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. 1-9, 2013.

OEDINGEN, C.; SCHOLZ, S.; RAZUM, O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. **Thrombosis research**, v. 165, n. 1, p. 68-78, 2018.

OLSEN, J. M.; LAGO, T. D. G.; KALCKMANN, S.; ALVES, M. C. G. P.; ESCUDER, M. M. L. Young women's contraceptive practices: a household survey in the city of Sao Paulo, Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 34, n. 2, p. 1-16, 2018.

O'NEIL-CALLAHAN, M.; PEIPERT, J. F.; ZHAO, Q.; MADDEN, T.; SECURA, G. Twenty-four-month continuation of reversible contraception. **Obstetrics & Gynecology**, v. 122, n. 5, p. 1083-1091, 2013.

PERPÉTUO, I. H. O.; WONG, L. L. R. Desigualdade socioeconômica na utilização de métodos anticoncepcionais no Brasil: uma análise comparativa com base nas PNDS 1996 e 2006. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da Criança. **Ministério da Saúde**, p.87-104, 2006.

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

POLI, M. E. H.; MELLO, C. R.; MACHADO, R. B.; PINHO-NETO, J. S.; SPINOLA, P. G.; TOMAS, G.; MAURÍCIO, M. M. S. Manual de anticoncepção da FEBRASGO." **Femina**, v. 37, n. 9, p. 459-492, 2009.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. **Fertility and sterility**, v.107, n. 1, p. 43-51, 2017.

RAFIE, S.; CIERI-HUTCHERSON, N. E.; FRAME, T. R.; GRIFFIN, B.; HARRIS, J. B.; HORLEN, C.; WESTBERG, S. Pharmacists' Perspectives on Prescribing and Expanding Access to Hormonal Contraception in Pharmacies in the United States. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 1, p. 1-9, 2019.

RAPS, M.; HELMERHORST, F. M.; FLEISCHER, K.; DAHM, A. E.; ROSENDAAL, F. R.; ROSING, J.; VAN VLIET, H. A. The effect of different hormonal contraceptives on plasma levels of free protein S and free TFPI. **Thrombosis and haemostasis**, v. 109, n. 4, p. 606-613, 2013.

REED, G.; CARR, B. R. The normal menstrual cycle and the control of ovulation. In: **Endotext [Internet]**. MDText. com, Inc., 2018.

REGIDOR, P. A. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. **Oncotarget**, v. 9, n. 7, p. 34628–34638, 2018.

REGIDOR, P. A.; SCHINDLER, A. E. Antiandrogenic and antimineralocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. **Oncotarget**, v. 8, n. 1, p. 83334-83342.

REID, R. L. Oral hormonal contraception and venous thromboembolism. **Contraception**, v. 89, n.4, p. 235-236, 2014.

RODRIGUEZ, J.; ABUTOUK, M.; ROQUE, K.; SRIDHAR, A. Personalized contraceptive counseling: helping women make the right choice. **Open access journal of contraception**, v. 7, p. 89, 2016.

RODRIGUEZ, M. I.; ANDERSON, L.; EDELMAN, A. B. Pharmacists begin prescribing hormonal contraception in Oregon: implementation of House Bill 2879. **Obstetrics and gynecology**, v. 128, n. 1, p. 168, 2016.

RODRIGUEZ, M. I.; HERSH, A.; ANDERSON, L. B.; HARTUNG, D. M.; EDELMAN, A. B. Association of pharmacist prescription of hormonal contraception with unintended pregnancies and medicaid costs. **Obstetrics & Gynecology**, v. 133, n. 6, p.1238-1246, 2019.

RÖMER, T. Medical Eligibility for Contraception in Women at Increased Risk. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 116, n. 45, p. 764, 2019.

ROSNER, J.; SAMARDZIC, T.; SARAO, M. S. Physiology, Female Reproduction. StatPearls [Internet]. **StatPearls Publishing**, 2019.

SAMOSIR, O.B.; KITING, A.S; ANINDITYA, F. The Role of Information and Communication Technology and Women Empowerment on Contraceptive Discontinuation in Indonesia. **Journal of Preventive Medicine and Public Health**, 2020.

SAMRA, O. M. Birth control barrier methods. Disponível em: <http://www.emedicinehealth.com/birthcontrolbarriermethods/page4>. Acesso 19 de Janeiro de 2020.

SANDSET, P. M. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. **Thrombosis research**, v. 131, p. 4-7, 2013.

SCHINDLER, A. E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 11, n. 1, p. 41-47, 2013.

SCHINDLER, A. E. Non-contraceptive use of hormonal contraceptives, **Gynecological Endocrinology**, v. 24, n. 5, p. 235-236, 2008.

SECURA G. Long-acting reversible contraception: a practical solution to reduce unintended pregnancy. **Minerva Ginecológica**, v. 65, p. 271-277, 2013.

SHAH, P. S.; BALKHAIR, T.; OHLSSON, A.; BEYENE, J.; SCOTT, F.; FRICK, C. Intention to become pregnant and low birth weight and preterm birth: a systematic review. **Maternal and Child Health Journal**, v. 15, p. 205-216, 2011.

SHUKLA, A.; JAMWAL, R.; BALA, K. Adverse effect of combined oral contraceptive pills. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 10, p. 17-21, 2017.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada**. 7.ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SINDHU, K. K.; ADASHI, E. Y. Over-the-Counter Oral Contraceptives to Reduce Unintended Pregnancies. **Journal of the American Medical Association**, 2020.

SITRUK-WARE R. New progestagens for contraceptive use. **Human Reproduction Update**, v. 12, n. 2, p. 169-178, 2006.

SODE, B.F.; ALLIN, K.H.; DAHL, M.; GYNTELBERG, F.; NORDESTGAARD, B.G. Risk of Venous Thromboembolism and Myocardial Infarction Associated with Factor V Leiden and Prothrombin Mutations and Blood Type. **Canadian Medical Association Journal**, v. 185, n. 1, p. 229-237, 2013.

SONFIELD, A.; KOST, K.; GOLD, R. B.; FINER, L. B. The public costs of births resulting from unintended pregnancies: National and state-level estimates. **Perspectives on Sexual and Reproductive Health**, v. 43, n. 2, p. 94-102, 2011.

STEGEMAN, B. H.; DE BASTOS, M.; ROSENDAAL, F. R.; VAN HYLCKAMA Vlieg, A.; HELMERHORST, F. M.; STIJNEN, T.; DEKKERS, O. M. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, v. 347, p. 1-12, 2013.

STEWART, M.; BLACK, K. Choosing a combined oral contraceptive pill. **Australian prescriber**, v. 38, n. 1, p. 6-11, 2015.

THEME-FILHA, M. M.; BALDISSEROTTO, M. L.; FRAGA, A. C. S. A.; AYERS, S.; GAMA, S. G. N.; CARMO L. M. Factors associated with unintended pregnancy in Brazil: cross-sectional results from the Birth in Brazil National Survey, 2011/2012. **Reproductive health**, v. 13, n. 3, p. 235-243, 2016.

THIYAGARAJAN, D. K.; BASIT, H.; JEANMONOD, R. Physiology, Menstrual Cycle. StatPearls [Internet]. **StatPearls Publishing**, 2019.

VAN VLIET, H. A.; GRIMES, D. A.; LOPEZ, L. M.; CHULZ, K. F.; HELMERHORST, F. M.; Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. **Cochrane Database**, v. 11, n. 1, p. 1-111, 2006.

WADDINGTON, A.; FERGUSON, C.; REID, R. L. Contraception and venous thromboembolism: risk factors and clinical considerations. **Open Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 7, n. 1, p. 16-31 2017.

WOLLUM, A.; ZUNIGA, C.; KATCHER, T.; DAFTARY, M.; GRINDLAY, K. Pharmacists' perspectives on prescribing hormonal contraception in Washington, DC, with a focus on young people. **Journal of the American Pharmacists Association**, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem® and Mesigyna®) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35®) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception*, v. 68, n. 3, p. 159-76, 2003.

ZHANG, M. H.; ZHANG, W.; ZHANG, A. D.; YAN, Y. A. N. G.; LING, G. A. I. Effect of depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in adolescent women. **Chinese medical journal**, v. 126, n. 21, p. 4043-4047, 2013.

ZIGLAR, S.; HUNTER, T. S. The effect of hormonal oral contraception on acquisition of peak bone mineral density of adolescents and young women. **Journal of pharmacy practice**, v. 25, n. 3, p. 331-340, 2012.