



**Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências da Saúde  
Curso de Graduação em Farmácia**

**Jade Silva e Lima**

**Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma  
revisão de literatura**

**João Pessoa-Pb**

**2017**

JADE SILVA E LIMA

**Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão de literatura**

**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.**

**Orientadora: Profa. Dra. Bagnólia Araújo Costa**

**João Pessoa-Pb**

**2017**

L732r Lima, Jade Silva e.

Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma  
revisão de literatura / Jade Silva e Lima. -- João Pessoa, 2017.  
75f.: il. --

Orientadora: Bagnólia Araújo Costa.  
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Contraceptivo hormonal. 2. Trombose. 3. Estrógeno.

BS/CCS/UFPB

CDU: 577.175.6(043.2)

**JADE SILVA E LIMA**

**Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma  
revisão de literatura**


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 30/06/2017.**

**BANCA EXAMINADORA**



**Profa. Dra. Bagnólia Araújo Costa**  
DCF/CCS/UFPB  
(Orientadora)



**Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante**  
DFP/CCS/UFPB  
(Avaliadora externa)



**Profa. Dra. Islania Giselia Albuquerque Gonçalves**  
DCF/CCS/UFPB  
(Avaliadora interna)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado força, fé e coragem para persistir diante de todas as dificuldades que surgiram, por me permitir a realização de um sonho e por ter sempre colocado anjos no meu caminho para me proteger e livrar de todo o mal.

Aos meus pais, por toda a dedicação, confiança e amor que sempre me deram e por permitirem estar onde estou hoje. À minha irmã por todo o carinho, conselho, cuidado e companheirismo durante toda essa jornada. Os meus bens mais preciosos, amor incondicional. Sem vocês nada disso teria acontecido.

À turma Dr. Pablo Queiroz Lopes, por terem me acolhido tão bem e por me proporcionar conhecer pessoas maravilhosas e construir amizades verdadeiras em especial aos meus amigos, Maressa Ferreira, Suelyton Bernardo, Jean Monteiro, Marília Chaves, Daniel Souza, Arthur Pontes, Giuliana Amanda, Larisse Silva, Mathania Almeida, Rafael Carlos, Lisandra Fernandes, Talita Oliveira.

Aos meus amigos, João Xavier, Marcela Ribeiro, Alana Costa, Jociano Lins e Rodolfo França, pelos momentos de companheirismo, carinho, alegria e ombro amigo.

As minhas amigas, Michelle Almeida e Maria Luíza Paulino (Malu), que mesmo com a distância, se fizeram presente em todos os momentos, sempre me apoiando, me encorajado e incentivando.

As minhas amigas de infância, Jéssica Delfino, Maria Izabel Cardoso, Isadora Vieira e Isabela Vieira. Cada uma seguiu rumos diferentes, os contatos passaram a ser cada vez mais raros, mas sempre que nos encontramos a amizade, a alegria e o carinho permanecem os mesmos.

Ao meu namorado, por todo o incentivo, paciência e amor. O seu apoio e presença nesses momentos foram essenciais por me permitir encarar as dificuldades de forma mais leve.

A minha orientadora Dra. Bagnólia Araújo Costa, por ter estendido a mão e ter aceitado o desafio de me orientar em um curto período de tempo, vou ser

eternamente grata por isso e por todo o incentivo, apoio, ensinamentos e aprendizagem adquiridos.

À banca composta pelas professoras Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante e Dra. Islania Giselia Albuquerque Gonçalves por terem aceitaram o convite para serem os membros avaliadores.

A todos os demais meus amigos e familiares que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho, me apoiando e torcendo pelas minhas conquistas.

*“Direi ao Senhor: Ele é o meu Deus, o meu refúgio, a minha fortaleza e nele  
confiarei.”*

**Salmos 91:2**

## RESUMO

Atualmente existem diversos tipos de métodos contraceptivos, desta forma, deve ser considerado o mais adequado, seguro, eficaz e adaptado à idade fértil da mulher, sendo os anticoncepcionais hormonais orais, os mais utilizados pelas mulheres. Estes podem ser classificados de acordo com a composição hormonal, dosagem e tipo do hormônio. Os métodos contraceptivos hormonais podem desenvolver vários riscos para as usuárias, entre eles, irritabilidade, aumento da pressão arterial, ganho de peso, infarto agudo do miocárdio e trombose venosa e arterial. A primeira evidencia de risco de trombose venosa associado ao uso de contraceptivo hormonal oral, foi registrado em 1961, o que resultou na diminuição das doses de estrogênio ao longo dos anos. O trabalho teve como objetivo reunir informações técnico-científicas sobre a terapia com anticoncepcionais hormonais e os mecanismos envolvidos na sua associação com o risco de tromboembolismo venoso, bem como considerações acerca do seu tratamento. A pesquisa foi realizada em livros e nas bases de dados eletrônicos, nacionais e internacionais, *US Library of Medicine* (PUBMED) e Google acadêmico. Foram selecionados estudos realizados dos últimos 10 anos. A trombose é uma patologia multifatorial, gerada quando ocorre um desequilíbrio da hemostasia sanguínea. Vários são os fatores desencadeantes para o risco de trombose. A alta taxa de incidência de eventos trombóticos acomete principalmente as mulheres que fazem uso de anticoncepcionais, devido à presença de estrógeno na composição promoverem o aumento dos níveis sanguíneos dos fatores de coagulação. Desta forma, vários estudos foram realizados e comprovaram que o risco de tromboembolismo venoso estava relacionado inicialmente com a relação dose-dependente do conteúdo de estrógeno. Diante do exposto, é estabelecido, que pacientes com risco ou histórico de trombose prévia ou herdada é proscrito o uso de contracepção hormonal combinada para qualquer via de administração. Nestes casos é preferível o uso de métodos contraceptivos homonais contendo apenas progestagênios ou o não hormonal. O risco de tromboembolismo venoso se deve a mecanismos transcricionais induzidos pelos estrógenos e progestagênios envolvendo as via intrínseca e extrínseca da coagulação.

**Palavras-chave:** contraceptivo hormonal, trombose, estrógeno, progestágeno, efeitos dos contraceptivos.

## ABSTRACT

Currently there are several types of contraceptive methods, so it should be considered the most appropriate, safe, effective and adapted to the woman's fertile age, being oral hormonal contraceptives, the most used by women. These can be classified according to the hormonal composition, dosage and type of the hormone. Hormonal contraceptive methods may develop several risks for users, including irritability, increased blood pressure, weight gain, acute myocardial infarction, and venous and arterial thrombosis. The first evidence of risk of venous thrombosis associated with oral hormonal contraceptive use was recorded in 1961, which resulted in decreased estrogen doses over the years. The aim of the study was to gather technical and scientific information about hormonal contraceptive therapy and the mechanisms involved in its association with the risk of venous thromboembolism, as well as considerations about its treatment. The research was conducted in books, electronic databases, national and international, US Library of Medicine (PUBMED) and Google academic. We selected studies from the last 10 years. Thrombosis is a multifactorial pathology, generated when an imbalance of blood hemostasis occurs. Several are the triggering factors for the risk of thrombosis. The high rate of incidence of thrombotic events mainly affects women who use contraceptives because of the presence of estrogen in the composition promote blood clotting factors increase in blood levels. In this way, several studies were carried out and proved that the risk of venous thromboembolism was initially related to the dose-dependent relationship of estrogen content. In view of the foregoing, it is established that patients at risk or a history of previous or inherited thrombosis are prohibited the use of combined hormonal contraception for any route of administration. In these cases it is preferable to use contraceptive methods containing only progestogens or non-hormones. The risk of venous thromboembolism is due to transcriptional mechanisms induced by estrogens and progestogens involving the intrinsic and extrinsic pathway of coagulation.

**Keywords:** Hormonal contraceptive, thrombosis, estrogen, progestogen, effects of contraceptives.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Controle hormonal do sistema reprodutor feminino.....	23
<b>Figura 2-</b> Ciclo menstrual.....	26
<b>Figura 3-</b> Sequência de eventos na hemostasia.....	38
<b>Figura 4-</b> Aderência e agregação plaquetárias.....	40
<b>Figura 5-</b> Ativação plaquetária.....	41
<b>Figura 6-</b> Cascata de coagulação.....	43
<b>Figura 7-</b> Modelo de coagulação baseado em superfícies celulares.....	45
<b>Figura 8-</b> Representação esquemática da fibrinólise.....	48
<b>Figura 9-</b> Tríade de Virchow.....	50
<b>Figura 10-</b> Estrutura pentassacarídica de ligação da heparina à antitrombina .....	52
<b>Figura 11-</b> Mecanismo de ação da heparina não fracionada.....	53
<b>Figura 12-</b> Mecanismo de ação da heparina de baixo peso molecular.....	54
<b>Figura 13-</b> Ciclo da vitamina K e mecanismo da varfarina.....	56
<b>Figura 14-</b> Fórmula para calcular o INR.....	58
<b>Figura 15-</b> Mecanismo de ação do fondaparinux.....	59

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1-</b> Taxa de fecundidade na população brasileira no período de 1940 à 2010 .....	28
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina difosfato
AT	Antitrombina
AVC	Acidente vascular cerebral
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
DIU	Dispositivo intrauterino
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ER	Receptores de Estrógeno
FSH	Hormônio folículo estimulante
FT	Fator tecidual
GP	Complexo glicoproteico
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HCG	Gonadotrofina coriônica humana
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HNF	Heparina não fracionada
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ISI	Índice de sensibilidade internacional
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
PNAD	Pesquisa por amostragem de domicílios
PAI	Inibidores dos ativadores do plasminogênio
RNA	Ácido ribonucleico
INR	Razão normatizada internacional
SNC	Sistema nervoso central
SPRM	Modulador seletivo dos receptores da progesterona

TFPI	Inibidor da via do fator tecidual
TM	Trombomodulina
t-PA	Plasminogênio tecidual
TTPa	Tromboplastina parcial ativada
TP	Tempo de protrombina
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
VKORC1	Complexo epóxido-redutase da vitamina K
vWF	Fator de van Willebrand

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>18</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>19</b>
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>20</b>
4.1 HISTÓRICO DOS ANTICONCEPCIONAIS.....	20
4.2 FISIOLOGIA DO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO.....	21
<b>4.2.1 Anatomia do sistema reprodutor feminino.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2.2 Ciclo ovariano.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.3 Ciclo menstrual.....</b>	<b>24</b>
4.3 MÉTODOS CONTRACEPTIVOS.....	27
<b>4.3.1 Anticoncepcionais hormonais.....</b>	<b>27</b>
<b>4.3.2 Conceito.....</b>	<b>27</b>
<b>4.3.3 Características dos anticoncepcionais hormonais.....</b>	<b>27</b>
<b>4.3.4 Farmacocinética dos anticoncepcionais.....</b>	<b>28</b>
<b>4.3.5 Mecanismo de ação dos anticoncepcionais.....</b>	<b>29</b>
<b>4.3.6 Efeitos colaterais dos anticoncepcionais.....</b>	<b>30</b>
<b>4.3.7 Classificação dos anticoncepcionais hormonais orais.....</b>	<b>31</b>
<b>4.3.7.1 Anticoncepcionais orais combinados .....</b>	<b>31</b>
<b>4.3.7.2 Anticoncepcionais orais isolados.....</b>	<b>33</b>
<b>4.3.7.4 Forma de apresentação dos anticoncepcionais hormonais.....</b>	<b>34</b>
4.4 SISTEMA HEMOSTÁTICO.....	37
4.5 ETIOPATOGENIA DA TROMBOSE.....	48
4.6 TERAPÊUTICA PARA TROMBOSE VENOSA.....	52
<b>4.6.1 Anticoagulantes.....</b>	<b>52</b>
<b>4.6.1.2 Heparina não fracionada e de baixo peso molecular .....</b>	<b>52</b>

<b>4.6.1.3 Varfarina.....</b>	<b>55</b>
<b>4.6.1.4 Inibidores seletivos do fator Xa.....</b>	<b>58</b>
<b>4.6.1.5 Inibidores diretos da trombina.....</b>	<b>59</b>
4.7 MECANISMOS ENVOLVIDOS NA ASSOCIAÇÃO DO USO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIIS E O RISCO DE TROMBOSE.....	60
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>64</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente existem diversos tipos de métodos contraceptivos, desta forma, deve ser considerado o mais adequado, seguro, eficaz para à idade fértil de cada mulher. Os métodos não hormonais incluem camisinha masculina e feminina, diafragma, espermicida, método da tabela, coito interrompido, vasectomia, laqueadura das trompas e os hormonais, consiste no anticoncepcional oral, minipílula, “pílula” do dia seguinte, dispositivo intra-uterino (DIU), injeção com depósito subcutâneo ou muscular (SILVA, 2012). Sendo os contraceptivos hormonais orais, os mais utilizados pelas mulheres.

No Brasil, 10,4 milhões de mulheres usam o anticoncepcional, segundo dados de 2006, da Pesquisa por Amostragem de Domicílios (PNAD), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Podem ser classificados de acordo com a composição hormonal, dosagem e tipo do hormônio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004; DUNCAN; SCHMIDT; GIUGLIANI, 2013). Quanto à composição hormonal, pode ser dividido em método combinado, contendo neste um estrógeno e um progestagênio, e o isolado, contendo apenas um progestagênio (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004; LOOSE-MITCHELL; STANCEL, 2012). Em relação à dosagem e o tipo do hormônio, são separados em primeira, segunda, terceira e quarta geração (ÁVILA; TEDOLDI, 2009; DUNCAN; SCHMIDT; GIUGLIANI, 2013).

O uso de anticoncepcional oral pode apresentar benefícios, além da contracepção, como o tratamento da dismenorreia, acne, tensão pré-menstrual, cistos ovarianos, endometriose, dentre outros (LOOSE-MITCHELL; STANCEL, 2012). Por outro lado, estes mesmos contraceptivos podem demonstrar efeitos como, discreto aumento na pressão arterial, diabetes mellitus, eventos cardiovasculares, alterações na libido e tromboembolismo (VIEIRA; OLIVEIRA; SILVA DE SÁ, 2007; BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

O tromboembolismo venoso é uma complicação rara, mas grave da contracepção hormonal combinada. Embora o risco absoluto seja baixo em adolescentes, eventos trombóticos em usuários de contracepção mais jovens do que a idade de 20 anos representam 5 a 10% do total de eventos relacionados com a contracepção em estudos populacionais. Esse fato é atribuído à alta frequência de uso de contracepção na adolescência. A maioria das adolescentes que desenvolvem

tromboembolismo venoso associado com a contracepção tem adicionalmente fatores de risco transitórios ou hereditários para fenômenos tromboembólicos (O'BRIEN, 2014).

A primeira evidencia de risco de trombose venosa associado ao contraceptivo hormonal oral, foi registrada em 1961. Ao longo dos anos as doses de estrogênio foram diminuídas, apesar de não existir uma evidencia clara de que a redução resultou na diminuição do risco de trombose venosa (VAN et al., 2009).

Por ano são registrados aproximadamente 1,5 milhões de casos de trombose na Europa, já nos Estados Unidos, segundo a Associação Americana do Coração, o número de pessoas acometidas por essa doença é de 2,6 milhões ao ano. No Brasil, pesquisas apontam que as doenças do sistema circulatório, incluindo a trombose, estão em terceiro lugar em questão de incidência e cerca de 170 mil pessoas sofrem com o tromboembolismo (CRIA SAÚDE, 2015).

Os principais fatores que favorecem a ocorrência da trombose são envelhecimento progressivo da população, imobilização prolongada dos membros, pacientes submetidos a traumas, obesidade, falência cardíaca, varizes, predisposição genética, tabagismo, fase final da gestação e puerpério, doenças malignas, uso contínuo de medicamentos como contraceptivos hormonais e terapia de reposição hormonal, dentre outros (ORRA, 2008).

O tromboembolismo venoso compreende um conjunto de condições patológicas, dentre as quais, a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar são elencados como as mais preocupantes devido à morbidade e mortalidade potenciais, principalmente em pacientes hospitalizados. A etiologia destas patologias envolve a chamada tríade de Virchow, na qual há diminuição do fluxo sanguíneo (ou estase vascular), estado de hipercoagulabilidade e lesão do endotélio vascular que, eventualmente, culminam na formação do trombo (CHOI; HECTOR, 2012). Esse pode ocluir veias profundas, em geral dos membros inferiores ou pelve, caracterizando o tromboembolismo pulmonar, podendo ainda se desprender da parede vascular, transitar na corrente sanguínea até ocluir veias de menor calibre em áreas distantes, como ocorre no tromboembolismo pulmonar (SANTANA, 2016).

Para que o sistema circulatório funcione de maneira correta, mecanismos são necessários para assegurar a fluidez do sangue dentro das vias vasculares, proporcionando a chegada do sangue em todos os tecidos do corpo de forma

adequada. Diversos elementos sanguíneos agem de forma conjunta para manter a fluidez do sangue e reprimir os processos hemorrágicos, e esse processo é denominado de sistema hemostático ou hemostasia (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005). Na ocorrência de uma lesão vascular ocorre o processo de contração de células musculares lisas, agregação e tamponamento plaquetário no local do vaso danificado, evitando um sangramento. Desta forma, a hemostasia também se refere a um equilíbrio entre a coagulação do sangue e lise do coágulo formado para impedir que ocorra a obstrução no interior do vaso. Assim, quando há o desequilíbrio desses fatores, o indivíduo fica propenso a desenvolver tromboembolismo venoso (CASTRO et al., 2006; DIAZ et al., 2012; FERREIRA et al., 2016).

Deste modo, trombose é denominada como a ativação patológica do processo hemostático dentro de um vaso na ausência de sangramento. Tal distúrbio, que apresenta variação na história natural e morfologia, é frequentemente classificado de acordo com sua localização em arterial ou venoso (METZE, 2006).

Existem possibilidades de altíssima morbidade e mortalidade quando ocorre a formação ou liberação de trombos de seus sítios locais, pois estes formam êmbolos que flutuam pela circulação e geram consequências à distância, levando à necessidade de tratamento médico contínuo de uma grande quantidade de pessoas acometidas por tal problema (TEIXEIRA, 2008).

As estratégias farmacêuticas para o tratamento da trombose, devido à predominância de plaquetas e fibrina a depender do tipo de trombo, incluem fármacos antiplaquetários, anticoagulantes e trombolíticos, que apesar de possuírem mecanismos de ação distintos, visam interferir em etapas principais da formação e manutenção do coágulo. No entanto, para o tratamento da trombose venosa vão ser utilizados fármacos pertencentes às classes dos anticoagulantes (WEITZ, 2012; RANG et al., 2016).

## **2 OBJETIVO GERAL**

Esta revisão tem como objetivo reunir informações técnico-científicas, sobre a terapia com anticoncepcionais hormonais e os mecanismos envolvidos na sua associação com o risco de tromboembolismo venoso, bem como considerações acerca do seu tratamento.

### 3 METODOLOGIA

Este estudo de revisão sistemática da literatura foi realizado através da busca em livros e nas bases de dados eletrônicos, nacionais e internacionais, dos seguintes descritores, *US Library of Medicine* (PUBMED) e Google acadêmico, contendo as seguintes palavras chaves: contraceptivo hormonal, hemostasia, trombose, estrógeno, progestagênios e efeitos dos contraceptivos.

Com a utilização dos descritores mencionados anteriormente, a busca levou a 1.160 estudos, destes foram selecionados 33 artigos, no qual foram aplicados critérios de inclusão e exclusão a partir da leitura dos títulos e resumos.

Como critérios de inclusão foram escolhidos, livros, artigos, e dissertações que abordassem sobre os tipos de métodos contracepcionais existentes, classificação dos anticoncepcionais, fisiopatologia do sistema reprodutor feminino, sistema hemostático, trombose, tratamento da trombose venosa, eventos trombóticos associados com o uso de contraceptivos hormonais orais e estudos realizados nos últimos 10 anos.

Os critérios de exclusão foram estudos não realizados nos últimos 10 anos, e assuntos que abordassem sobre o tratamento, sinais e sintomas mais específicos para a trombose arterial.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 HISTÓRICO DOS ANTICONCEPCIONAIS

A anticoncepção medicamentosa iniciou a mais de dois mil anos, e os primeiros remédios eram compostos por arsênico, estricnina e mercúrio, gerando complicações tóxicas, e acidentalmente fatais (DHONT, 2010).

A possibilidade de existência da contracepção hormonal foi primeiramente postulada pelo fisiologista Ludwig Haberlandt, da cidade de Innsbruck, em 1919, tendo sido o primeiro nome associado a este método de contracepção. Embora este conceito de contracepção com hormônios sexuais ainda não estivesse totalmente esclarecido, o seu mecanismo de ação já estava bem avançado (GOLDZIEHER, 1993).

John Rock, Gregory Pincus e Celso-Ramon Garcia, em 1963, iniciaram um estudo sobre o uso de agentes progestagênio em mulheres que não conseguiam ser fertilizadas. A contribuição fundamental desse estudo foi comprovar que a ovulação podia ser suprimida à vontade, durante o tempo desejado e com grande regularidade. Essas observações clínicas serviram como início para outros estudos que resultaram no emprego de hormônios para o controle da fertilidade humana. Por ter realizado a maioria dos estudos com os primeiros anticoncepcionais orais, Gregory Pincus ficou conhecido como o médico “pai da pílula” (SOUZA et al., 2005

A noretisterona (hormônio sintético semelhante à progesterona) foi sintetizada por Djerassi, em 1950, a partir de uma planta derivada da batata-doce mexicana (*Ipomoea batatas*) (LEITE et al., 2007). Dez anos mais tarde, foi lançada nos Estados Unidos no dia 18 de agosto de 1960, o primeiro contraceptivo oral, o Enovid<sup>®</sup>, uma combinação de 9,85 mg noretinodrel e 150 µcg de mestranol (HARTL, 2016). Este anticoncepcional que teve aprovação para comercialização três anos antes, com indicação de uso no tratamento de distúrbios da menstruação, trazia o alerta de provocar infertilidade. Procurado por cerca de 500 mil mulheres pelo seu efeito colateral, passou a ser indicado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte-americano responsável pela regulamentação de fármacos, para uso como contraceptivo (LAGE, 2015). No Brasil sua comercialização iniciou dois anos mais tarde (HARTL, 2016).

A descoberta e comercialização da “pílula” foram consideradas como a segunda das “revoluções sexuais”, superada apenas pela descoberta, nos séculos XVIII, de que a interrupção do coito por homens evitava gestação (AZEVEDO, 2005). Livres do risco de gravidez indesejada, as mulheres se libertaram da repressão sexual, adiando a maternidade para inserção no mercado de trabalho, exemplo disso é o crescente número de mulheres em universidades. Há cinquenta anos, apenas 10% dos alunos de medicina da Universidade de São Paulo (USP) eram mulheres, hoje, são 60%. Na Escola de Engenharia esse número era de apenas 1% e atualmente as estudantes ocupam 33% do total de vagas (GIKOVATE, 2016).

## 4.2 FISILOGIA DO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

### 4.2.1 Anatomia do sistema reprodutor feminino

O aparelho reprodutor feminino é composto pelo útero, ovários, e tubas uterinas, no qual apresentam uma estreita relação anatômica e fisiológica, funcionando de maneira sincronizada e harmônica, com a finalidade principal de promover a reprodução, mas, além disso, também são responsáveis pela produção dos hormônios que determinam o desenvolvimento e a manutenção dos caracteres sexuais secundários femininos (MEDLEY, 2011).

O útero é a estrutura em que o ovócito fertilizado se implanta e se desenvolve durante a gestação, é composto por três camadas de tecidos: uma cobertura externa fina de tecido conectivo, uma camada intermediária espessa de músculo liso, o miométrio e uma camada interna conhecida como endométrio, a sua espessura e características variam durante o ciclo menstrual. As tubas uterinas possuem cerca de 20 a 25 cm de comprimento e um diâmetro aproximado de um canudo, o seu interior é revestido por um epitélio ciliado, permitindo o transporte do ovócito no interior das tubas até chegar ao útero, condições patológicas em que a função ciliar está ausente, leva a infertilidade e gestação nas tubas. O ovário é uma estrutura elíptica, com cerca de 2 a 4 cm de comprimento, possui uma camada interna de tecido conectivo e uma interna chamada de estroma e é responsável pela produção de gametas e hormônios (SILVERTHORN, 2010).

As mulheres passam por ciclos reprodutivos mensais, correspondente ao ovariano e o menstrual, que se iniciam na puberdade e continuam normalmente nos anos reprodutivos. Estes envolvem atividade do hipotálamo, da adeno-hipófise, dos ovários, do útero, das tubas uterinas, da vagina e das glândulas mamárias (OUZOUNIAN; VERSTRAETE; CHABBERT-BUFFET, 2008).

#### **4.2.2 Ciclo ovariano**

Consiste na mudança cíclica produzida pelos hormônios folículo estimulante (FSH) e pelo hormônio luteinizante (LH) nos ovários (desenvolvimento dos folículos, ovulação e formação do corpo lúteo). Durante cada ciclo, o FSH promove o crescimento de vários folículos primordiais até folículos primários, entretanto, apenas um único folículo maduro se rompe na superfície do ovário, liberando seu ovócito (OUZOUNIAN; VERSTRAETE; CHABBERT-BUFFET, 2008).

O ciclo ovariano consite nas mudanças que ocorrem nos ovários e é formado por três fases: fase folicular, ovulação e fase lútea. A primeira parte do ciclo se inicia com a fase folicular, em que é responsável pela maturação dos folículos e possui duração entre dez dias a três semanas, em seguida ocorre à ovulação onde um ou mais folículos amadurecem e o ovário libera o ovócito, por último ocorre à fase lútea onde o folículo se transforma em corpo lúteo, secretando progesterônio para preparar uma possível gestação (SILVERTHORN, 2010).

A liberação dos ovócitos ocorre pelo aumento da ativação do componente hipotalâmico do eixo reprodutivo, emitido pela secreção do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH). Este estimula a secreção hipofisária do LH, responsável pelo ciclo menstrual mensal, liberação de estrogênio e progesterona pelo ovário e pela secreção do FSH, cuja função essencial é estimular o crescimento dos folículos nos ovários e amadurecimento dos óvulos, podendo também impulsionar a produção de estrógeno (OLIVEIRA, 2012).

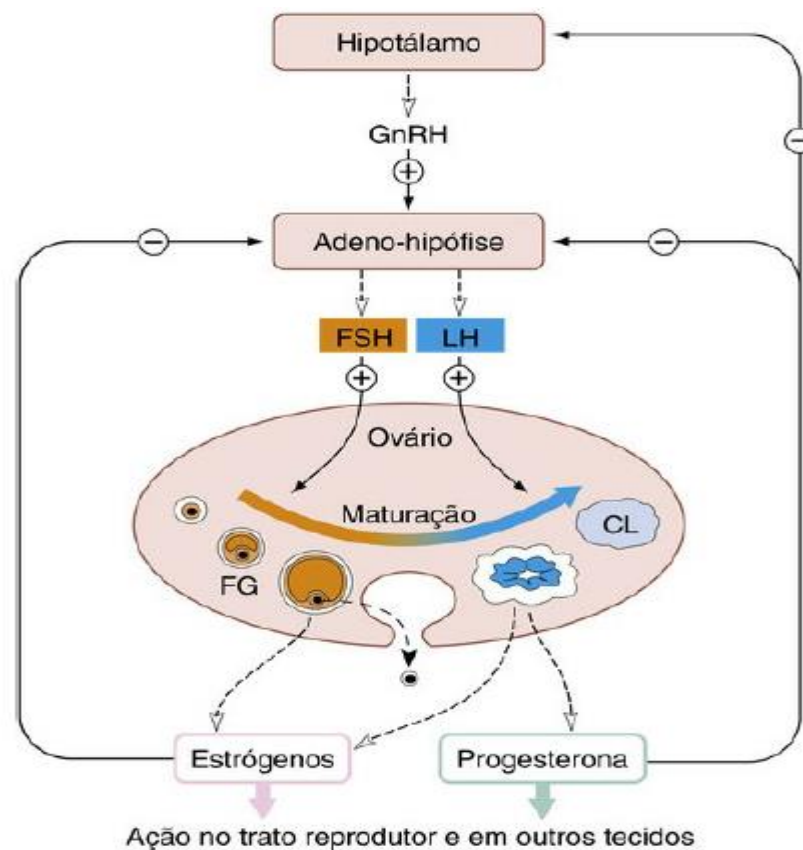
A estimulação desses hormônios pelo GnRH ocorre em frequência e amplitude por períodos de 24 horas, alternando-se durante o ciclo menstrual. As ações e os mecanismos dos hormônios são variados e podem afetar quase toda a função fisiológica do organismo. O curso de ondas hormonais é regulado por uma série de alças de retroalimentação negativas e positivas, que alteram a frequência da secreção pulsátil do GnRH, a resposta deste, a secreção de LH e FSH (FRANZEN, 2012).

Essas gonadotrofinas estimulam a foliculogênese e a secreção de vários hormônios pelos ovários, incluindo estradiol e progesterona. Estes, por sua vez, afetam o útero. Níveis crescentes de estradiol e progesterona, secretados pelos ovários, exercem um *feedback* negativo com o hipotálamo, promovendo a secreção do GnRH e de LH (Figura 1) (OLIVEIRA, 2012).

Logo após a ovulação, as paredes do folículo ovariano se tornam enrugadas. Sob a influência do LH elas se desenvolvem em uma estrutura glandular, ocorre liberação do corpo lúteo e secreção de progesterona e alguma quantidade de estrógeno. Estes hormônios, particularmente, a progesterona, atuam estimulando as glândulas endometriais a secretar e preparar o endométrio para a implantação do blastocisto (OUZOUNIAN; VERSTRAETE; CHABBERT-BUFFET, 2008).

Logo após a ovulação, se inicia a fase lútea em que o folículo se transforma em corpo lúteo promovendo a liberação de progesterona, caso não ocorra a gestação, o corpo lúteo para de funcionar após duas semanas em média dando início ao ciclo menstrual (SILVERTHORN, 2010).

**Figura 1-** Controle hormonal do sistema reprodutor feminino.



Fonte: RANG et al., 2016.

### 4.2.3 Ciclo menstrual

É o período durante o qual o ovócito amadurece, é ovulado e entra na tuba uterina, com duração em média de vinte e oito dias, tendo variação normal de vinte um a trinta e cinco dias. Os hormônios produzidos pelos folículos ovarianos e pelo corpo lúteo (estrogênio e progesterona) causam mudanças cíclicas no endométrio. Estas mudanças mensais na camada interna do útero constituem o ciclo endometrial, comumente denominado período menstrual ou ciclo menstrual (Figura 2). É dividido em duas fases, separadas pela ovulação, a primeira é chamada de fase proliferativa que pode durar de sete a vinte e um dias. Enquanto na segunda metade, a fase secretora dura em média quatorze dias (PARKER et al., 2012). Estes fenômenos cíclicos tem como finalidade preparar cada mês o organismo feminino para uma possível gravidez (SEELEY; STEPHENS; TATE, 2003; ROZENBAUM, 2005).

Este ciclo começa no primeiro dia da menstruação, onde a camada funcional da parede uterina desintegra-se e é expelida com o fluxo menstrual que normalmente dura de quatro a cinco dias, caracterizando a fase menstrual e termina no primeiro dia da menstruação seguinte (SEELEY; STEPHENS; TATE, 2003).

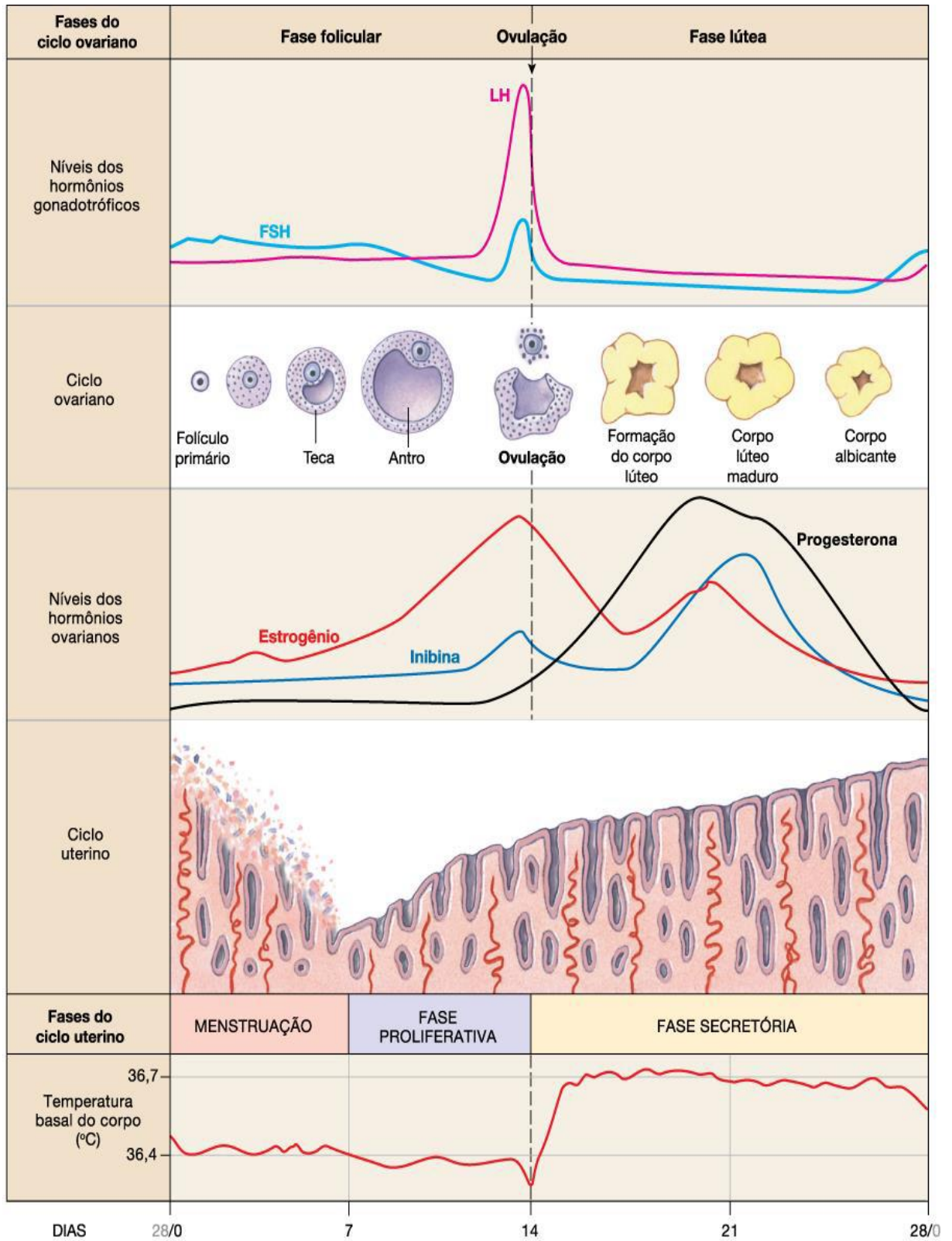
Após a menstruação, o endométrio erodido está delgado, em seguida, por um período aproximado de nove dias que coincide com o crescimento dos folículos ovarianos ocorre um aumento de duas a três vezes na espessura do endométrio e no seu conteúdo de água, resultando na fase proliferativa (OUZOUNIAN; VERSTRAETE; CHABBERT-BUFFET, 2008).

Após esse período, a ovulação acontece por volta do décimo quarto dia de um ciclo de vinte e oito dias de duração, embora exista variação entre indivíduos e para a mesma mulher. Nesse momento ocorre formação, crescimento e funcionamento do corpo lúteo, a progesterona produzida pelo corpo lúteo estimula o epitélio glandular a secretar um material rico em glicogênio. As glândulas tornam-se amplas, tortuosas e saculares, e o endométrio espessa-se por causa da influência da progesterona e do estrogênio do corpo lúteo e também pelo aumento de fluido no tecido conjuntivo, correspondendo à fase lútea (SEELEY; STEPHENS; TATE, 2003).

Se não ocorre a implantação de um óvulo fertilizado, a secreção de progesterona para desencadeando a menstruação e todo o ciclo se reinia. No

entanto, se a implantação ocorre, o corpo lúteo continua a secretar progesterona e, pelo seu efeito no hipotálamo e na adeno-hipófise, previne uma ovulação adicional. O córion (um antecessor da placenta) secreta gonadotrofina coriônica humana (HCG, do inglês, *human chorionic gonadotropin*), que mantém o revestimento do útero durante a gravidez. À medida que a gravidez prossegue, a placenta desenvolve outras funções hormonais e secretam uma variedade de hormônios, incluindo gonadotrofinas, progesterona e estrógenos. A progesterona secretada durante a gravidez controla o desenvolvimento do alvéolo secretor da glândula mamária, enquanto o estrógeno estimula os ductos lactíferos. Após o parto, o estrógeno, juntamente com a prolactina, é responsável pela estimulação e manutenção da lactação, enquanto doses suprafisiológicas de estrógeno suprimem a lactação (RANG et al., 2016).

Figura 2- Ciclo menstrual



Fonte: Silverthorn, 2010.

### 4.3 MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

Os métodos contraceptivos são classificados em reversíveis e definitivos. Os reversíveis englobam os comportamentais, que é o método da tabela, os de barreira, que corresponde aos preservativos femininos e masculinos, os dispositivos intrauterinos hormonais ou com cobre, a “pílula do dia seguinte”, os adesivos transdérmicos, o anel vaginal, os injetáveis mensais e trimestrais e os implantes subcutâneos. Já os definitivos, incluem a laqueadura das trompas de falópio, para as mulheres e a vasectomia, para os homens, que são procedimentos realizados através de intervenções cirúrgicas (PAZ; DITTERICH, 2009).

### 4.4 ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS

#### 4.4.1 Conceito

Os métodos hormonais são assim denominados devido à presença de hormônios em sua composição, o estrógeno e o progestagênio, que podem aparecer de forma isolada ou associada. Esses hormônios agem impedindo o amadurecimento do óvulo e, como consequência, não ocorre a ovulação (PAZ; DITTERICH, 2009).

#### 4.4.2 Características dos anticoncepcionais hormonais

Nas últimas décadas, a anticoncepção hormonal vem sendo um dos métodos mais importante para as mulheres, pois proporciona melhor controle de vida reprodutiva, possibilitando o melhor momento para geração e controle do número de filhos.

Segundo dados do IBGE do ano de 2016, a taxa de fecundidade, que indica quantos filhos, em média, tem a mulher em idade fértil, vem reduzindo desde a introdução dos anticoncepcionais no mercado brasileiro. Tal queda ocorre em todas as regiões, com uma redução de seis para valores menores que dois (Tabela 1).

**Tabela 1-** Taxa de fecundidade na população brasileira no período de 1940 à 2010.

Grandes Regiões	1940	1950	1960	1970	1980	1991	2000	2010
Brasil	6,16	6,21	6,28	5,76	4,35	2,89	2,38	1,90
Norte	7,17	7,97	8,56	8,15	6,45	4,20	3,16	2,47
Nordeste	7,15	7,50	7,39	7,53	6,13	3,75	2,69	2,06
Sudeste	5,69	5,45	6,34	4,56	3,45	2,36	2,10	1,70
Sul	5,65	5,70	5,89	5,42	3,63	2,51	2,24	1,78
Centro-Oeste	6,36	6,86	6,74	6,42	4,51	2,69	2,25	1,92

Fonte: IBGE, 2016.

Segundo dados do Ministério da Saúde (2011), são disponibilizados gratuitamente oito tipos de métodos contraceptivos reversíveis, dentre eles, encontram-se os preservativos feminino e masculino, a pílula oral, a minipílula, injetável mensal e trimestral, o dispositivo intrauterino (DIU), a pílula anticoncepcional de emergência, o diafragma e os anéis medidores.

Além disso, esses medicamentos fornecem efeitos não-contraceptivos benéficos às mulheres como diminuição da incidência de amenorréia, ciclos irregulares, sangramentos intermenstruais, anemia ferropriva, tensão pré-menstrual, gravidez ectópica, doença inflamatória pélvica, doenças benignas da mama, câncer uterino, de cólo e ovariano, além de melhorar a acne e o hirsutismo, promovendo dessa maneira o aumento da sua utilização (WANNMACHER, 2003).

Desta forma, o método escolhido deve responder às necessidades individuais de cada um, baseando-se na avaliação de todos os potenciais riscos e benefícios inerentes ao método, levando em consideração algumas variáveis como idade, antecedentes pessoais e familiares, nível de escolaridade e nível socioeconômico (HERTER; ACCETA, 2001).

#### 4.4.3 Farmacocinética dos anticoncepcionais hormonais

Após administração oral, o etinilestradiol é absorvido (90%) na mucosa gastrointestinal, onde sofre efeito de primeira passagem. É então exposto a reações de oxidação e desconjugação, sendo posteriormente metabolizado durante a recirculação entero-hepática. Após administração oral, ocorre uma rápida fase de

distribuição. O tempo de meia-vida varia de cinco a trinta horas, dependendo da variabilidade interindividual e da quantidade de etinilestradiol, o que indicia uma cinética dose dependente (STANCZYK et al., 2013).

A principal via de metabolização do etinilestradiol é a hidroxilação, catalisada pelo citocromo P450 (principalmente CYP3A4; CYP2C9 e CYP1A2), seguida de reações de conjugação e desconjugação. O etinilestradiol e seus metabolitos são excretados nas fezes (cerca de 60%) e na urina (aproximadamente 38%). (STANCZYK et al., 2013; GROSSMAN; NAKAJIMA, 2006; OESTERHELD et al., 2008).

Os progestagênios sofrem efeito de primeira passagem no fígado e, tal como o etinilestradiol, são também metabolizados via CYP3A4. A sua biodisponibilidade é variável, sendo que os progestagênios de terceira geração e acetato de ciproterona apresentam uma maior biodisponibilidade. O tempo de meia-vida está relacionado com o seu nível de retenção e armazenamento no tecido adiposo, sendo também bastante variável (ex.: t<sub>1/2</sub> levornogestrel, vinte e seis horas e acetato ciproterona, t<sub>1/2</sub> de quarenta e oito horas) (SITRUK-WARE, 2004; STANCZYK et al., 2013).

#### **4.4.4 Mecanismo de ação dos anticoncepcionais**

Os estrógenos agem junto com a progesterona, induzindo a síntese de receptores de progesterona no útero, vagina, adeno-hipófise e hipotálamo. Por outro lado, a progesterona diminui a expressão de receptores de estrógenos no trato reprodutor. Tanto os estrógenos quanto os progestagênios se ligam a receptores nucleares (RANG et al., 2016).

Existem pelo menos dois tipos adicionais de receptores para estrógenos, chamados de ER $\alpha$  e ER $\beta$ . A ligação é seguida pela interação dos complexos resultantes com pontos nucleares e efeitos genômicos subsequentes. Além desses receptores intracelulares “clássicos”, alguns efeitos estrogênicos, em particular suas ações vasculares rápidas, são iniciados pela interação com receptores de membrana, incluindo o receptor de estrógeno acoplado à proteína G (GPER). A vasodilatação aguda causada por 17- $\beta$ -estradiol é mediada por óxido nítrico, e um estrógeno de origem vegetal (fitoestrógeno) chamado de genisteína (seletivo para ER $\beta$ , além de exercer efeitos bastante distintos de inibição da proteína quinase C) é tão potente quanto o 17- $\beta$ -estradiol nesse aspecto (RANG et al., 2016).

O mecanismo de ação do progestagênio consiste na ligação a uma proteína específica transportada para a célula, onde é transferida ao receptor específico (NR3C3), localizado no citosol, chegando ao retículo endoplasmático rugoso, onde, provavelmente é transformado em delta-5-pregnenolona. Este derivado, bem mais ativo que a progesterona, atua sobre os ribossomos promovendo, através de reações enzimáticas a síntese de uma proteína específica denominada avidina que é responsável pela ação (BORGES et al., 2011).

Desta forma, o estrógeno atua inibindo a secreção de FSH via retroalimentação negativa na adeno-hipófise, e, assim, suprime o desenvolvimento do ciclo ovariano, o progestagênio inibe a secreção de LH e, assim, previne a ovulação, ela também estimula a produção de muco cervical menos suscetível à passagem do espermatozoide, estrógeno e o progestagênio agem combinadamente para alterar o endométrio de tal forma a evitar a implantação (RANG et al., 2016).

#### **4.4.5 Efeitos colaterais dos anticoncepcionais**

Assim como qualquer outro medicamento, os anticoncepcionais hormonais podem causar inúmeros efeitos colaterais, dentre elas, podemos citar: alterações imunológicas, metabólicas, nutricionais, psiquiátricas, vasculares, oculares, gastrintestinais, hepatobiliares, cutâneo-subcutâneas, renais/urinárias, auditivas, distúrbios do sistema nervoso central (SNC) e do sistema reprodutor (MITRE et al., 2006).

O acidente vascular cerebral (AVC) é um fenômeno raro em mulheres saudáveis com menos de 35 anos. É mais frequente em mulheres hipertensas, fumantes ou com idade superior a 35 anos. No entanto, estudos demonstraram uma correlação positiva, mesmo que praticamente insignificante, entre o uso de contraceptivo oral em mulheres saudáveis e episódios de AVC, principalmente relacionados com a dose de estrógeno presente na formulação. Ainda assim, há que considerar a relação risco-benefício, em relação a outros métodos, e o risco de uma gravidez não desejada (KILEY; HAMMOND, 2007).

Além disso, o uso de contraceptivos orais pode causar sintomas resultantes dos efeitos progestagênicos, como aumento de peso decorrente do ganho exagerado de apetite, depressão, exaustão, cansaço, queda da libido, aparecimento de cravos

e espinhas, crescimento das mamas, elevação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) e prurido. A combinação destes com estrogênicos causam maior sensibilidade mamária, dor de cabeça, aumento da pressão arterial e infarto agudo do miocárdio (POLI, 2016).

O maior risco do uso de contraceptivos orais detém-se a nível cardiovascular. Tanto o estrógeno como os progestagênio presentes aumentam o risco de tromboembolismo venoso, pela ativação da coagulação, alterações no nível da hemostasia e processos fibrinolíticos (PACHECO et al., 2011; SITRUK-WARE; NATH, 2013).

De uma maneira geral, os efeitos colaterais causados pelos anticoncepcionais hormonais orais têm provocado aumento na taxa de descontinuação do uso do método. Nos Estados Unidos, por exemplo, a quantidade de usuárias que interromperam o uso da pílula por apresentarem alguma reação foi de 37%. Já no Brasil, aproximadamente 57% das usuárias afirmaram ter trocado de método por conta dos efeitos (BAHAMONDES et al., 2011).

#### **4.4.6 Classificação dos anticoncepcionais hormonais orais**

Os anticoncepcionais são caracterizados como esteroides sintéticos, com função primordial de impedir a concepção. Todas as formas de apresentação classificam-se em combinados ou isolados. Porém, os contraceptivos orais constituem um dos métodos reversíveis mais eficientes, sendo utilizados por cerca de cem milhões de mulheres em todo o mundo (SANTOS et al., 2006).

##### **4.4.6.1 Anticoncepcionais orais combinados**

Resultam da associação de estrogênio e progestagênio, podendo ser monofásico, bifásico ou trifásico, demonstrando eficácia de 99,9% e efetividade de 97 a 98%. Os combinados monofásicos apresentam mesma concentração de estrógeno e progestagênio em todos os comprimidos da cartela. Já os bi e trifásicos possuem, respectivamente, duas ou três concentrações diferentes nos comprimidos, ao longo dos vinte um ou vinte e dois dias de uso. O estrógeno mais utilizado é o

etinilestradiol e o progestagênio pode variar, tendo o levonogestrel, desogestrel, drospirina e norelgestromina como alguns dos tipos existentes (ANVISA, 2015).

O estrógeno presente é responsável pelo desenvolvimento dos órgãos sexuais femininos, das mamas, do padrão de pilosidade nas mulheres e da distribuição da gordura pelo corpo. Interagem com receptores que se encontram situados no citosol das células-alvo, propiciando modificações genitais e extragenitais. Desta forma, o estrógeno tem a capacidade de se ligar ao receptor (ER), sendo transportado até o núcleo celular, onde é reconhecido e fixado ao DNA da cromatina nuclear e gera sua mensagem, que é transmitida por um RNA mensageiro até os ribossomos do citoplasma encarregados da síntese proteica. Após a conclusão da interação com o DNA, bem como a ativação do RNA polimerase, o complexo estrógeno-receptor se dissocia e o receptor retorna ao citoplasma, onde adquire a capacidade de se ligar a novas moléculas de estrógeno (BORGES, et al., 2011).

Além disso, o estrógeno promove retroalimentação positiva em relação à adeno-hipófise antes da ovulação que resulta em um aumento das secreções de LH e FSH. E associado à progesterona provoca um *feedback* negativo no hipotálamo e na adeno-hipófise após a ovulação, resultando na diminuição das secreções de FSH e LH. Estes hormônios estimulam o crescimento do endométrio no início do ciclo e move as fímbrias na direção do folículo ovariano, para ajudar a guiar o óvulo para dentro da trompa e também favorece a contração muscular, contribuindo assim para a descida do óvulo até entrar no útero (COSTA, 2011).

Os anticoncepcionais orais combinados são ainda classificados de acordo com a sua geração, correspondendo à quantidade de estrógeno e o tipo de progestagênio presente em cada comprimido, primeira geração compreende 50 µcg ou mais de etinilestradiol + noretisterona, acetato de megestrol ou acetato de ciproterona, a segunda geração contém 30 ou 35 µcg de etinilestradiol + norgestrel ou levonorgestrel, os de terceira geração possui 30 µcg ou menos de etinilestradiol + gestodeno, desogestrol ou norgestimato e os de quarta geração, representados são representados pela associação com dienogest, nestorone, acetato de nomegestrol, trimegestone ou drospirina, análogo da espironolactona (KEMMEREN et al., 2001; VIGO; SITRUK, 2008; LUBIANCA; CORTELA, 2011).

A partir de estudos realizados, esse método de contracepção mostrou-se muito eficaz e, quando administrado corretamente, o risco de concepção é

extremamente pequeno. O índice de falha é de 0,3 - 0,7%, quase sempre associadas ao uso inadequado do medicamento (JUNIOR et al., 2008). Desta forma é imprescindível à utilização correta, com acompanhamento médico, informando aos pacientes os possíveis riscos e benefícios da sua utilização e de acordo com o histórico, deve ser escolhida a forma mais adequada.

Para algumas mulheres, a sua utilização promove muitos benefícios relacionados com a menstruação, incluindo regularização do fluxo, menor perda de sangue, diminuição da incidência de anemia ferropriva, diminuição da frequência de dismenorreia, redução do risco e gravidade de infecções urinárias e melhora do humor relacionado à tensão pré-menstrual. Além disso, são utilizados no tratamento da acne ou do hiperandrogenismo, que consiste na elevação dos hormônios masculinos (androgênios) como a testosterona, que podem resultar na síndrome do ovário policístico (LEVIN et al., 2012).

#### **4.4.6.2 Anticoncepcionais orais isolados**

As formas isoladas ou também chamadas de “minipílulas” ou progestinas são caracterizadas por conter apenas o progestagênio na sua composição, não possuindo o componente estrógeno. Apresenta dosagem hormonal muito baixa, eficácia de 99% e efetividade de 96 a 97,5% (WANNMACHER, 2003). São compostos principalmente pela progestina de terceira geração desogestrel em doses de 0,75 mg. A usuária deve tomar um comprimido diariamente, de forma ininterrupta, mesmo se houver menstruação. Esses anticoncepcionais são habitualmente prescritos para mulheres que estão amamentando, com pressão arterial sistêmica elevada, histórico de tromboflebite ou que tenham outras contraindicações para o uso dos estrógenos. Tem eficácia inferior a dos anticoncepcionais orais, estando a sua taxa de falha ao redor de 2,5/100 mulheres por ano. E não existem evidências de que levem ao desenvolvimento de tromboembolismo (JUNIOR et al., 2008; POLI, 2016).

Inibem a ovulação em 15 a 40% dos casos, sua ação é mais pronunciada sobre o endométrio e promove o espessamento do muco cervical, dificultando a penetração dos espermatozoides. Portanto, seu efeito contraceptivo é mais baixo em relação às pílulas combinadas (LESSA et al., 2012). Os efeitos colaterais mais frequentes durante os três primeiros meses incluem náuseas, vômitos, cefaleia e

ganho de peso. Outros sintomas e sinais, como diminuição da secreção vaginal, câimbras, alopecia, fadiga, depressão, também podem ocorrer e devem ser analisados cuidadosamente (RANIERI; SILVA, 2011).

#### **4.4.6.3 Formas de apresentação dos anticoncepcionais hormonais**

Diversas formas de apresentação estão disponíveis atualmente, incluindo os anéis vaginais, adesivos transdérmicos, contraceptivo injetável, contraceptivo de emergência, métodos comportamentais, o DIU e os implantes subcutâneos.

Anel vaginal é constituído por anel de polietileno transparente, flexível, no qual é introduzido na vagina durante três semanas consecutivas com intervalo de uma semana. Libera quantidade exata de hormônios por dia e mantém os níveis hormonais séricos constantes, o que lhe confere bom controle do ciclo. Ao inserir o anel, os hormônios contidos no medicamento são absorvidos pelo tecido epitelial vaginal e em seguida passam para a circulação sistêmica, quando atingem um estado de equilíbrio impedem o progresso folicular e ovulação. As maiores vantagens deste método é por apresentar doses mais baixas de hormônios, comodidade de aplicação e aplicação uma única vez ao mês. São indicados para mulheres jovens, por ser a faixa etária em que é mais difícil cumprir os horários para a utilização dos contraceptivos orais diariamente. Este método é contraindicado nos casos de dificuldade na manipulação dos genitais ou prolapso uterino (POLI, 2016).

Os adesivos transdérmicos para contracepção se tornaram uma escolha para as mulheres que optem em não usar o método de forma oral. Apresenta-se sob a forma de um adesivo que libera diariamente uma quantidade determinada dos componentes estrógeno e progestágenos. A mulher que optar por esse método deve trocar o adesivo semanalmente e dar pausa na utilização por uma semana, após três semanas consecutivas utilizando-o (PEREIRA; TAQUETTE, 2005; BAPTISTA et al., 2007). A eficácia é menor em mulheres obesas. A vantagem é a concentração constante dos hormônios, a margem de segurança superior à da contracepção oral e impacto reduzido sobre a coagulação por não haver passagem dos hormônios pelo fígado no metabolismo de primeira passagem. É indicada quando não há aderência a outros tipos de contracepção hormonal, em casos de polimedicação, por opção da

mulher e na ocorrência de cefaleias, tensão mamária ou picos de concentração hormonal em outros métodos (VARELLA, 2011).

Outra opção para as mulheres que possuem algum distúrbio gástrico e/ou se esquecem de administrar o medicamento oral é o contraceptivo injetável. Existem dois tipos, os utilizados de forma mensal ou trimestral. Ambos são administrados por via intramuscular e podem provocar alterações menstruais, o que os difere são os intervalos de aplicação, no qual o mensal é aplicado em intervalos de trinta dias e os trimestrais em noventa dias (PEREIRA; TAQUETTE, 2005).

A contracepção de emergência, também conhecido como “pílula” do dia seguinte, deve ser utilizada apenas para prevenir gravidezes indesejadas em casos de “emergência”, ou seja, casos de relações sexuais desprotegidas ou em que haja falha do método preventivo habitualmente utilizado, sendo o único método que pode ser utilizado após a relação sexual. Existem tanto os combinados quanto os isolados, exemplos do citado anterioremente tem as formulações que contem 1,5mg de levonorgestrel, que pode ser utilizada até setenta e duas horas após relação sexual desprotegida ou falha contraceptiva, e o acetato de ulipristal com 30mg, que permite a sua utilização até cento e vinte horas, que corresponde a 5 dias após relação sexual desprotegida ou falha. Porém, em qualquer dos casos, a eficácia é maior quanto mais rápido se utiliza o medicamento após a relação sexual. O levonorgestrel atua através da supressão do pico pré-ovulatório das gonadotrofinas e interferência com a ovulação. Já o acetato de uripristal é um modulador seletivo dos receptores da progesterona (SPRM) com atividade mais intensa no nível da inibição da ovulação. Desta forma, não deve ser utilizado como substituto de uma contracepção regular (Ordem dos Farmacêuticos, 2011).

Métodos comportamentais são aqueles em que há o ato sexual, mas não há deposição do esperma na vagina ou a abstenção do mesmo pelo período em que a mulher está fértil, que consiste no método da tabelinha. Os métodos de barreira consistem em obstáculos mecânicos, utilizados pelo homem ou pela mulher, que impedem a ascensão do espermatozoide no trato genital feminino. Entre eles, estão as camisinhas feminina e masculina, espermicidas, diafragmas e dispositivo intrauterino (VARELLA, 2011).

O DIU é colocado dentro do útero e pode ser inerte ou conter medicamento como cobre ou hormônios conjugados ou não, sendo constituído somente por progestinas. Não possuem contraindicação para uso em mulheres com hipertensão

arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença tromboembólica, cardiopatia isquêmica, cardiopatia valvular sem complicação, doenças hepáticas, obesidade e hiperlipidemias (VARELLA, 2011). No entanto, não deve ser utilizado nos casos de infecção pélvica aguda ou subaguda, sangramento genital, anemia, cervicite aguda, prolapso uterino, hipermenorréia entre outros (ANVISA, 2009).

O DIU com levonorgestrel tem taxa de falhas igual à zero no primeiro ano de uso, não tendo efeito sistêmico, com liberação constante de quantidade ínfima de hormônio diariamente, esse método atua provocando atrofia do endométrio por ação local do hormônio, impedindo a implantação do óvulo, se fecundado. O aumento da viscosidade do muco vaginal impede a ascensão dos espermatozoides até o local da fecundação. Entretanto, esse sistema leva a hemorragias frequentes nos primeiros meses, tensão mamária, dor nas mamas (mastodinia), corrimento vaginal, acne e aumento de peso na ordem de 0,5 kg por ano. Ainda provoca disfunção ovariana, podendo levar ao aparecimento de cistos funcionais. É indicado em casos de menorragias, anemia por fluxo menstrual abundante. Tem fácil colocação, promove diminuição do fluxo menstrual e até amenorreia, tendo reversibilidade imediata (POLI, 2016).

O implante subcutâneo é um método anticoncepcional formado por pequenas cápsulas ou hastes flexíveis que, ao serem implantadas no tecido subcutâneo da parte interna do antebraço liberam, diariamente, na corrente sanguínea, discreta quantidade de hormônio derivado da progesterona e com características semelhantes às deste hormônio natural feminino. Devem ser inseridos por profissionais devidamente treinados, seguindo técnica de assepsia adequada e bloqueio anestésico local. A inserção é feita no subcutâneo da face interna do braço, no esquerdo das mulheres destros e no direito das canhotas, a cerca de quatro dedos transversos acima da prega do cotovelo, para evitar, ao máximo, traumas no local da inserção. O mecanismo de ação consiste em provocar o espessamento do muco cervical, impedindo que os espermatozoides alcancem o óvulo, bem como promove a interrupção do ciclo menstrual, impossibilitando a ovulação (OMS, 2007; BRASIL, 2010).

A utilização de qualquer uma das formas de apresentação mencionadas anteriormente pode resultar em alterações nos vários órgãos e sistemas do organismo, deste modo, se o comprometimento for a nível vascular vai desencadear

o surgimento da trombose. Portanto, para entender quais são os processos envolvidos para o desenvolvimento da trombose, é necessário conhecer todas as etapas do sistema hemostático que ocorrem em um indivíduo saudável.

#### 4.5 SISTEMA HEMOSTÁTICO

O coração como a “bomba propulsora” deste sistema participa do funcionamento coordenado junto com os vasos sanguíneos e o sistema linfático (METZE, 2006). Em média, o fluxo sanguíneo total na circulação de um adulto é de aproximadamente 5.000 mL/min. Este flui nos vasos em estado líquido e de forma laminar, ou seja, ao fazer parte de um sistema estável por um vaso longo e uniforme, organiza-se em linhas de corrente, com as camadas celulares equidistantes da parede do vaso resultando em uma porção de sangue mais central, com o intuito de que essas células centralizadas, na maioria das vezes, não entrem em contato com a camada endotelial (FRANCHINI, 2012).

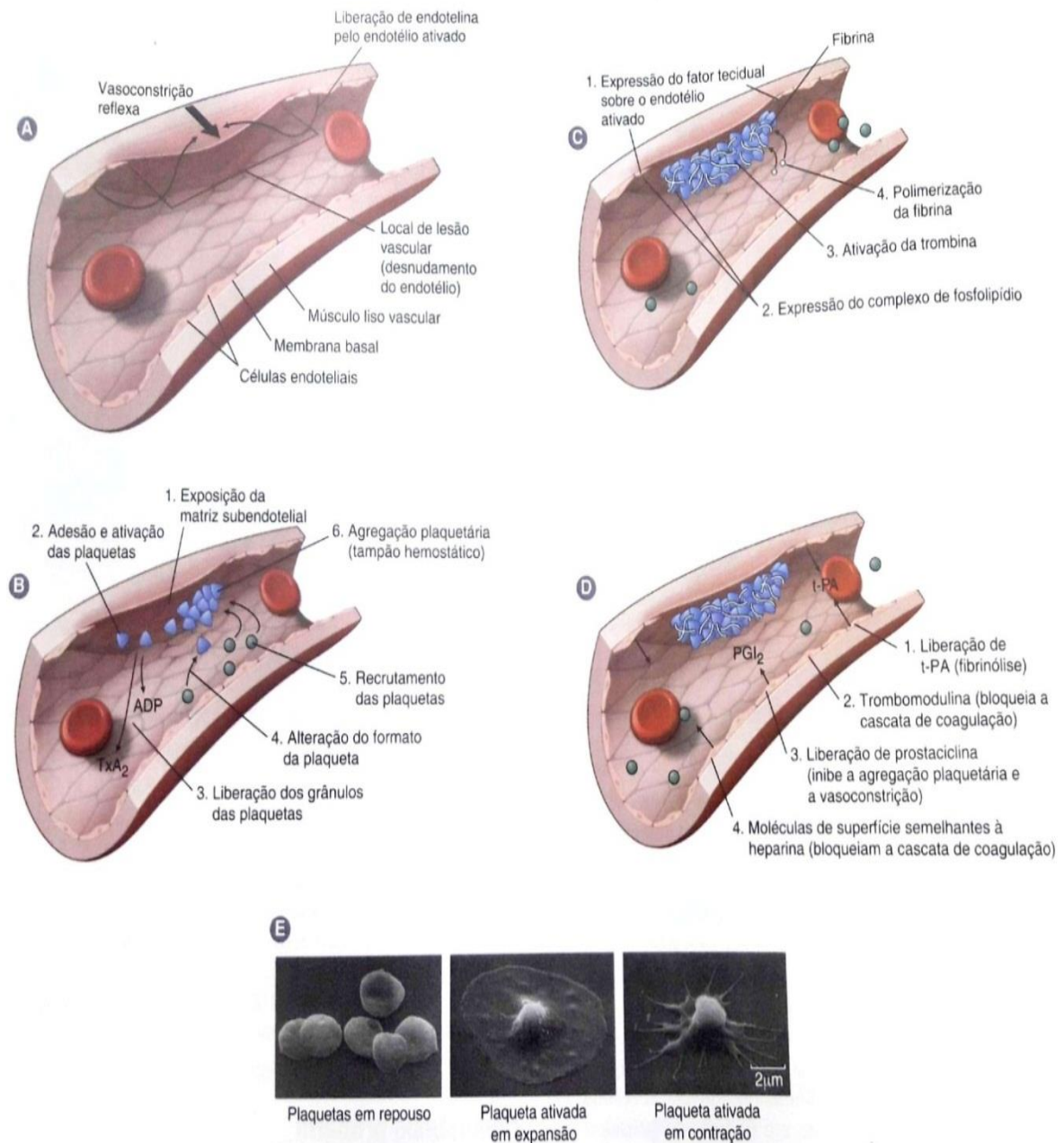
O efeito oposto ocorre com fluxo turbulento onde há sangue correndo em todas as direções e se misturando no interior do vaso, porém nesse caso tende a gerar prejuízos ao sistema. Na presença de fluxo turbulento ou de lesões vasculares é que se inicia o processo hemostático (SILVERTHORN, 2010).

A hemostasia é um processo fisiológico envolvido com a fluidez do sangue e com o controle do sangramento quando ocorre lesão vascular, a fim de se evitar a perda sanguínea, tornando-se, portanto, um fenômeno essencial à sobrevivência, conseguida pela formação rápida e altamente regulada de tampões hemostáticos (GOLAN et al., 2014).

O sistema hemostático é intrinsecamente responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo e integridade vascular, sendo constituído por plaquetas, fatores de coagulação, fatores fibrinolíticos e células endoteliais (CASTRO et al., 2006). Este é um processo complexo que desencadeia uma série de acontecimentos, incluindo a vasoconstrição, que limita o aporte de sangue para o local da lesão, a hemostasia primária, que compreende as etapas de adesão, agregação e ativação plaquetária, gerando a liberação de grânulos para a formação do primeiro tampão no local da lesão, a hemostasia secundária, no qual envolve a ativação dos fatores de coagulação, conduzindo à formação de trombos ricos em fibrina no local da lesão

em poucos minutos e por último a hemostasia terciária ou regulação da hemostasia, que consiste na lise e a remoção do coágulo sanguíneo para recuperar o fluxo sanguíneo normal e impedir a permanência do tampão sólido ou trombo (Figura 3) (SACHS; NIESWANDT, 2007; WESTRICK; WINN; EITZMAN, 2007).

**Figura 3-** Sequência de eventos na hemostasia



A. A lesão vascular provoca desnudamento do endotélio. A endotelina, liberada pelo endotélio ativado, e fatores neuro-humorais induzem uma vasoconstrição transitória. B. A exposição da matriz subendotelial (1) induzida pela lesão proporciona um substrato para a aderência e ativação das plaquetas (2). C. O fator tecidual expresso sobre as células endoteliais ativadas (1) iniciam as etapas

da cascata da coagulação, que culmina na ativação da trombina (3). D. Fatores anticoagulantes e trombolíticos naturais limitam o processo hemostático ao local de lesão vascular. E. Micrografias eletrônicas de varredura de plaquetas.

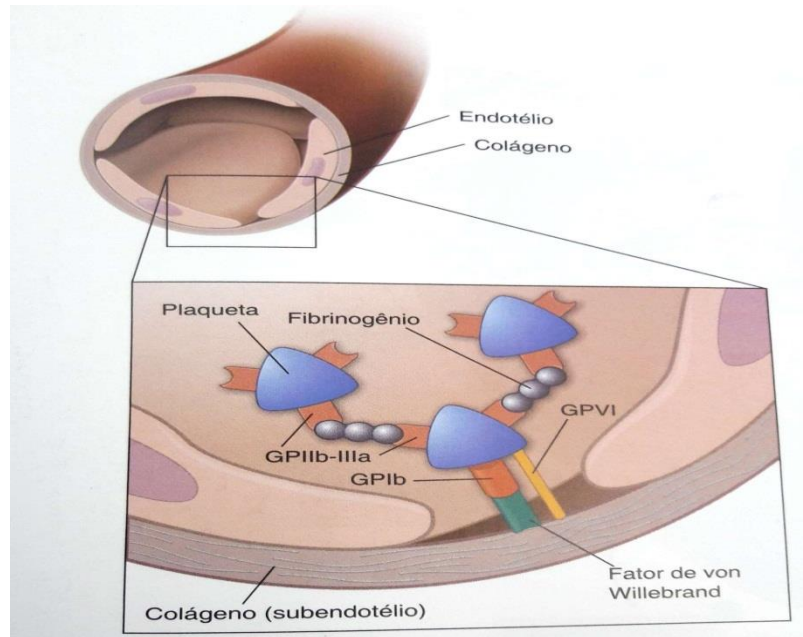
**Fonte:** GOLAN et al., 2014.

A vasoconstrição arteriolar é um processo transitório e ocorre imediatamente após a lesão vascular. Essa vasoconstrição é mediada por um mecanismo neurogênico reflexo pouco elucidado, envolvendo a secreção de vasoconstritores derivados do endotélio como a endotelina, um potente vasoconstritor. Consecutivamente ocorre a hemostasia primária (GOLAN et al., 2014).

A hemostasia primária envolve a transformação das plaquetas em um tampão hemostático por meio de três reações: adesão, liberação dos grânulos, agregação e consolidação. Na primeira reação, quando ocorre a lesão do endotélio vascular os componentes da matriz extracelular subendotelial (altamente trombogênica) são expostos, principalmente ao colágeno e ao fator de van Willebrand (vWF). Esses processos acarretam na adesão, secreção e agregação plaquetária, formando o mecanismo de ativação plaquetária e iniciando a hemostasia, o tampão plaquetário.

A adesão plaquetária à parede do vaso lesionado constitui a primeira etapa da hemostasia primária, no qual abrange a participação das plaquetas, cuja membrana é rica em receptores como os acoplados a proteína G (GPCRs) (receptores de trombina PAR-1 e PAR-4), integrinas ( $\alpha$ IIb $\beta$ 3,  $\alpha$ 2 $\beta$ 1,  $\alpha$ 5 $\beta$ 1,  $\alpha$ 6 $\beta$ 1,  $\alpha$ v $\beta$ 3), repetição rica em leucina (receptores da família GPIb/V/IX), receptores de ADP (P2Y1 e P2Y12), receptores de tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) (TPa e TPb), receptores de superfamília de imunoglobulina (GPVI, Fc $\gamma$ RIIA) e receptores do tipo lectina tipo C (selectina P e CLEC -2) (MOROJ; WATSON, 2015), os quais estão envolvidos no processo de ativação plaquetária (Figura 4).

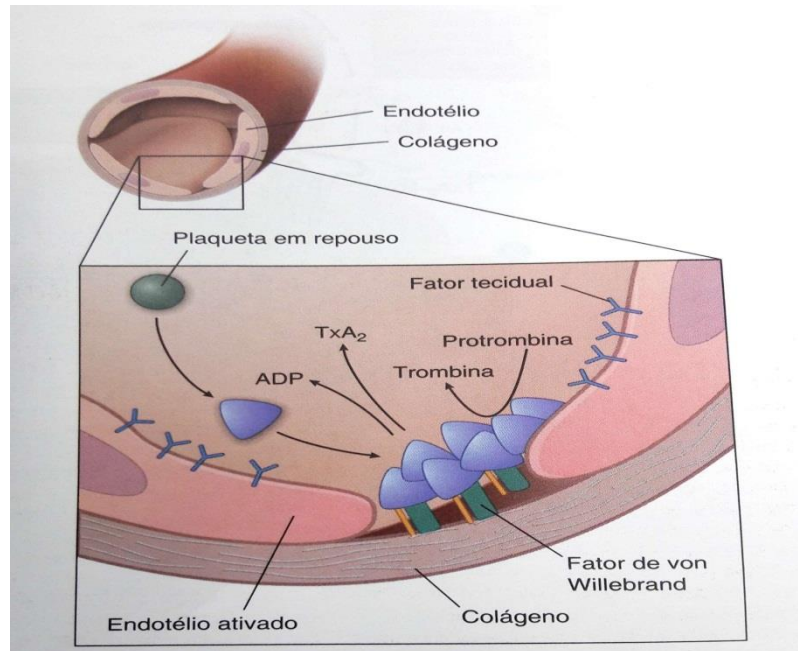
**Figura 4-** Aderência e agregação plaquetárias.



**Fonte:** GOLAN et al., 2014.

A ativação plaquetária ocorre quando o endotélio se encontra num estado alterado, lesionado. Desta forma as plaquetas tornam-se aderidas no local da lesão através da interação do complexo glicoproteico (GP) Ib-V-IX com o vWF, que está ligado ao colágeno exposto. Esta interação permite que o colágeno interaja com GP VI, iniciando assim eventos de sinalização mediada pela tirosina-quinase (JANG et al., 2014), que conduzem à alteração conformacional (ativação) da GP IIb-IIIa (integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) e do GP Ia/IIa (integrina  $\alpha$ 2 $\beta$ 1), permitindo que o GP IIb-IIIa se ligue ao vWF, ao fibrinogênio e a GP Ia/IIa se ligue ao colágeno. Assim, a ligação da GP Ib-V-IX ao vWF leva a secreção de TxA<sub>2</sub> e adenosina difosfato (ADP) armazenados internamente, os quais irão ativar receptores ADP e receptores TxA<sub>2</sub>, amplificando o processo de ativação plaquetária (Figura 5) (MOROI; WATSON, 2015).

**Figura 5-** Ativação plaquetária.



Fonte: GOLAN et al., 2014.

O ADP é mediador secundário, que aumenta a afinidade do complexo GpIIb-IIIa pelo vWF. Assim, as plaquetas ao serem ativadas mudam de forma, degranulam e secretam quimiotaxinas, fatores de coagulação e são vasoconstritores, promovendo assim a geração de trombina, vasoespasmo e acúmulo de plaquetas adicionais. Esses eventos aumentam a adesão plaquetária que contribuem para a formação de um agregado pela ligação ao fibrinogênio, o tampão plaquetário (SACHS; NIESWANDT, 2007; SANTHAKUMA; BULMER; SINGH, 2014; RO et al., 2015).

Após a formação do tampão plaquetário há ativação da coagulação para consolidá-lo dando início a hemostasia secundária. Na chamada “cascata de coagulação” ocorre diversas ativações de proenzimas plasmáticas (fatores da coagulação), resultando na formação de trombina que converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel, que serve como sítio de ligação para a formação do coágulo hemostático definitivo, o qual deve-se manter restrito ao local da lesão preservando a hemostasia, limitando a hemorragia em lesões maiores, evitando a coagulação disseminada e a trombose (MAFFEI et al., 2002; KUMAR et al., 2006).

Macfarlane, Davie e Ratnoff, 1964 propuseram a hipótese da “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação do sangue. Esta passou a ser dividida em duas

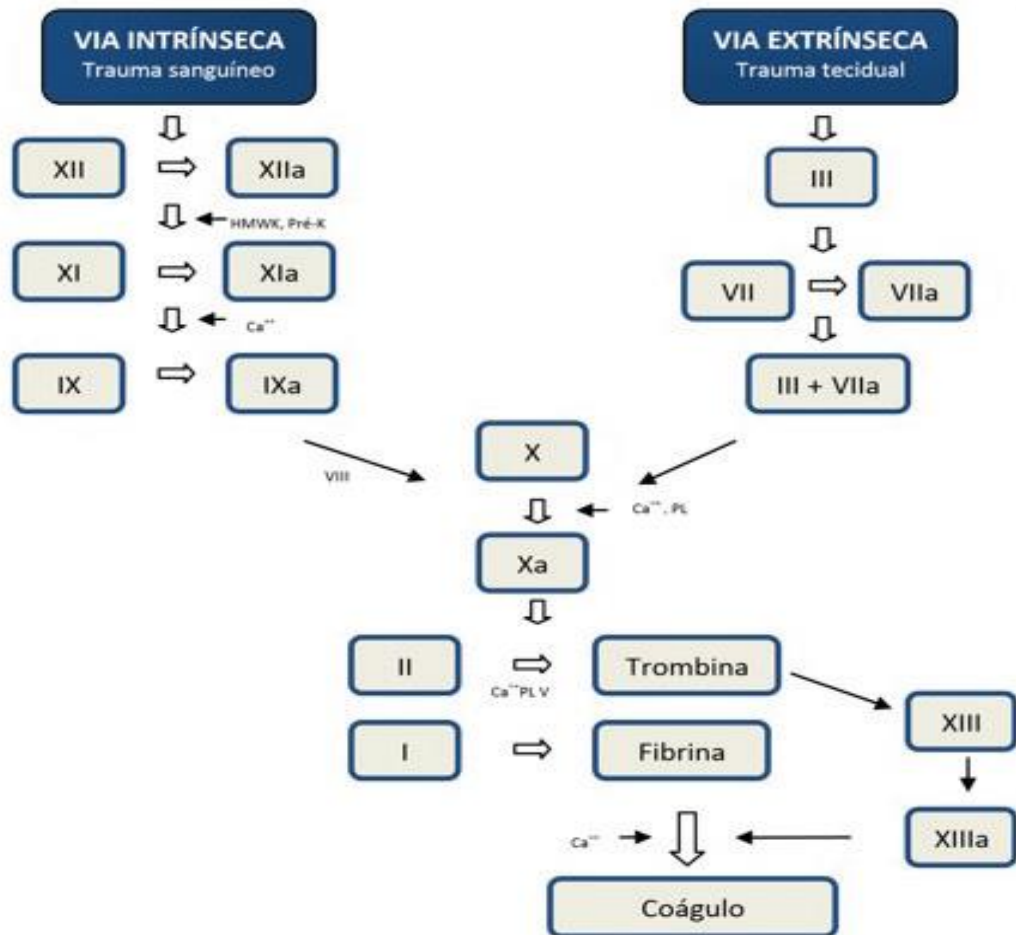
vias, intrínseca e extrínseca (Figura 6) (RANG et al., 2016). A via intrínseca é mais complexa do que a via extrínseca. É assim denominada porque seus ativadores estão em contato direto com o sangue ou contidos nele, não sendo necessária lesão tecidual externa (TORTORA, 2013). O início do processo dessa via tem a participação de fatores do sistema de contato. A ativação deste sistema é iniciada pela interação do fator XII ou fator de Hageman a uma superfície negativamente carregada e são geradas as formas ativadas, fator XIIa ou calicreína, consistindo na via intrínseca da coagulação do sangue do fator XII ou da pré-calicreína (SILVERTHORN, 2010). Essa serinaprotease é capaz de aumentar o potencial coagulante por uma retroalimentação positiva gerando mais forma ativa do fator XII. Ainda, o fator XIIa é capaz de ativar o fator XI, de maneira cálcio dependente, gerando o fator XIa, sendo este último responsável pela ativação do fator IX, também na presença de íons cálcio, gerando IXa. O fator IXa forma o complexo tenase, que é composto pelos cofatores, fator VIIIa e íons cálcio, que é capaz de ativar a molécula do fator X. A partir desse ponto do processo, compartilha a via comum da coagulação (COLMAN, 1994; DAHLBACH, 2000).

A via extrínseca tem menos estágios do que a via intrínseca, ocorre devido à destruição celular, ruptura da parede vascular ou tecidos adjacentes e do contato dos componentes endoteliais expostos com o sangue. Tem início quando o fator III, tecidual ou tromboplastina exposta ativa o fator VII. Então a combinação do fator tecidual (FT) com o fator VII da coagulação, em presença de íons cálcio, atua enzimaticamente sobre o Fator X, viabilizando sua ativação (METZE, 2006).

Quando ocorre a união dessas duas vias, há ativação do fator X, iniciando uma via denominada comum que leva a formação da rede de fibrina. A protrombina é transformada em trombina a partir do complexo protrombinase, composto pelo fator Xa e seu cofator, o fator Va, ligados aos fosfolípídeos da superfície de plaquetas e na presença de cálcio (COLMAN, 1994; DAHLBACH, 2000). A formação da protrombinase sinaliza o início da via comum. A protrombinase e o cálcio catalisam a conversão da protrombina em trombina. A trombina, na presença do cálcio, converte o fibrinogênio, que é solúvel, em filamentos frouxos de fibrina, que são insolúveis. A trombina também ativa o fator XIII, fator estabilizador da fibrina, que fortalece e estabiliza os filamentos de fibrina no coágulo resistente. A trombina exerce dois efeitos de retroalimentação positiva. Na primeira retroalimentação positiva, que depende do fator V, a trombina acelera a formação da protrombinase,

esta por sua vez, acelera a produção de mais trombina, e assim por diante. Na segunda retroalimentação positiva, a trombina ativa as plaquetas, o que reforça sua agregação e a liberação dos fosfolípidios plaquetários (TORTORA, 2013).

**Figura 6-** Cascata de coagulação.



Legenda: XII- Fator de Hageman; a- ativado; HMWK- Fator de Fitzgerald; Pré-K- Fator de Fletcher; XI- Antecedente da tromboplastina plasmática; Ca<sup>++</sup>- íon cálcio; IX- Componente da tromboplastina plasmática; VIII- Fator anti-hemofílico; III- Fator Tecidual; VII Proconvertina; PL- Fosfolípidios plaquetários; X- Fator de Stuart Prower; II- Protrombina; V- Fator lábil; I- Fibrinogênio; XIII- Fator estabilizador da fibrina.

**Fonte:** SOUZA et al., 2016.

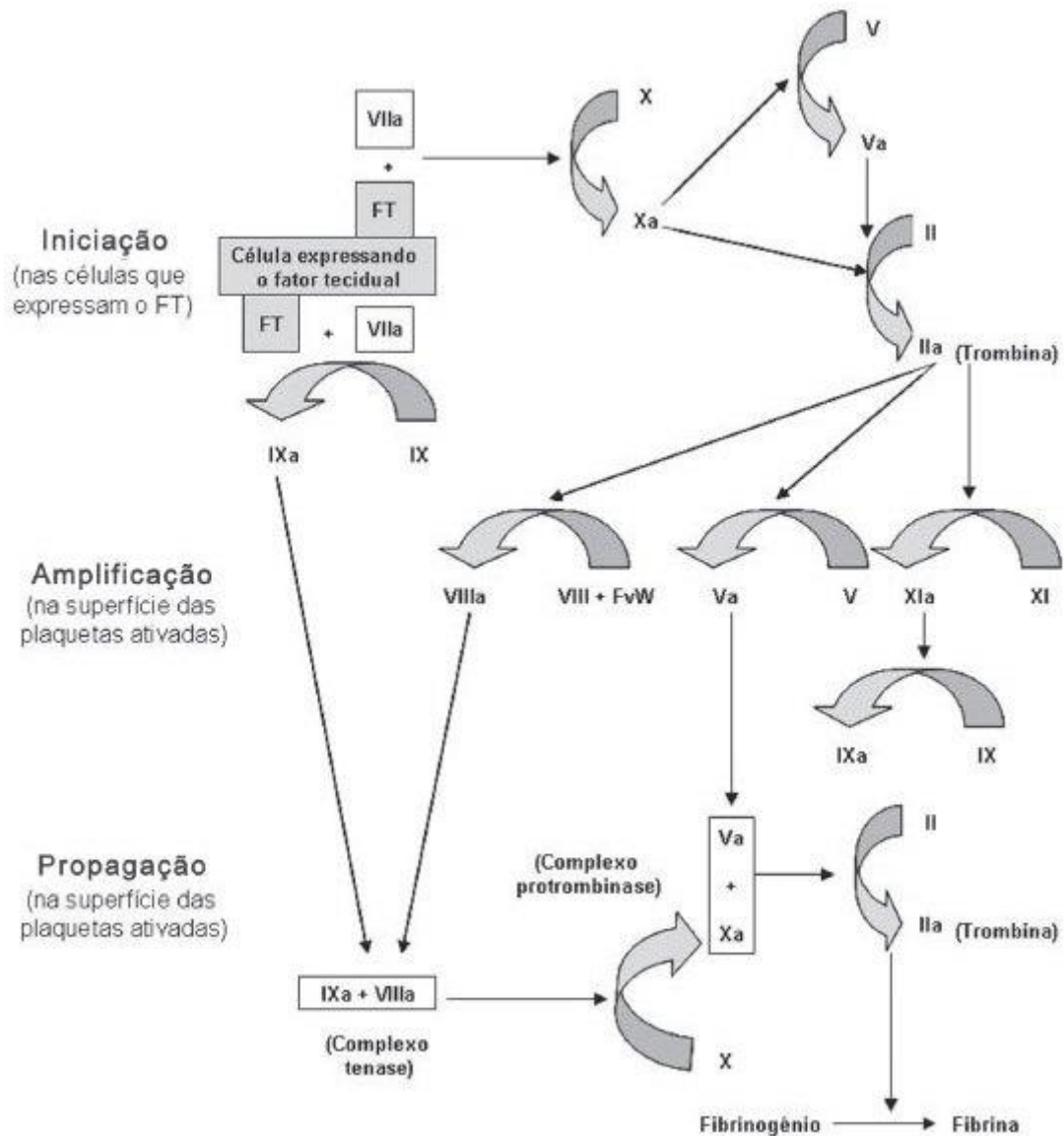
Apesar do sistema de coagulação ser dividido tradicionalmente para fins didáticos e para testes laboratoriais *in vitro* em duas vias de ativação, a extrínseca e intrínseca, essa divisão não ocorre fisiologicamente devido a interdependência entre as duas (SARTIM, 2014).

O complexo fator tissular/fator VIIa atua não apenas ativando o fator X, mas também o fator IX, um componente da via intrínseca, e um outro fato importante foi a descoberta de que a trombina é um ativador fisiológico do fator XI, um componente da via intrínseca (ROBERTS, 2006).

O modelo clássico da “cascata” não explica porque a ativação do fator X pela via extrínseca não é capaz de compensar o comprometimento da via intrínseca pela falta de fator VIII ou fator IX (VINE, 2009).

Uma análise crítica do papel das células no processo hemostático permite a construção de um modelo da coagulação que melhor explica hemorragias e trombooses *in vivo*. O modelo da coagulação baseado em superfícies celulares propõe a ativação do processo de coagulação sobre diferentes superfícies celulares em quatro fases que se sobrepõem: iniciação, amplificação, propagação e finalização (Figura 7) (FERREIRA, 2010).

**Figura 7-** Modelo de coagulação baseado em superfícies celulares.



**Fonte:** FERREIRA et al. 2010.

A etapa de iniciação dá início ao processo de coagulação, ocorre em resposta ao dano vascular, que expõe o subendotélio ao sangue. As plaquetas aderem ao local danificado por meio de várias interações (NANN, 1998). O FT, presente no subendotélio, é exposto e se liga ao fator VII circulante no plasma. O FT atua como receptor e cofator para o fator VII. Uma vez complexados, o fator VII é rapidamente convertido a fator VII ativado (FVIIa) e o complexo FT/ fator VIIa resultante ativa os fatores IX e X (BANNER, 1996). Os fatores IXa e Xa possuem distintas e separadas funções na iniciação da coagulação. O fator Xa se liga ao fator Va e converte pequenas quantidades de protrombina em trombina. A quantidade de trombina

inicialmente gerada é insuficiente para a formação do coágulo, mas é suficiente para retroalimentar a coagulação através da ativação dos fatores V, VIII, XI e de receptores da superfície plaquetária (DAHLBACH, 2000; MONROE, 2006).

A amplificação inicia-se a partir do efeito de pequenas quantidades de trombina gerada na etapa de iniciação sobre os receptores plaquetários e fatores de coagulação (DAHLBACH, 2000; MONROE, 2006). Na etapa de amplificação, a trombina age principalmente através da ativação do fator VIII e do fator V plaquetário ou fator V plasmático ligado a plaquetas. A ação da trombina sobre o fator VIII ativa-o e promove sua dissociação do vWF. Assim a etapa de amplificação resulta na geração de plaquetas ativadas que possuem os cofatores Va e VIIIa ligados em sua superfície (MANN, 2006; MONROE, 2006).

Em seguida, inicia a fase de propagação que é caracterizada pelo recrutamento de um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas (VINE, 2009). O fator IXa ativado durante a fase de iniciação pode agora se ligar ao fator VIIIa na superfície das plaquetas formando o complexo tenase, este complexo é capaz de ativar maior quantidade de fator Xa (HOFFMAN, 2003). O fator Xa rapidamente se associa ao fator Va ligado à plaqueta durante a fase de amplificação, resultando na formação do complexo protrombinase, o qual converte grande quantidade de protrombina em trombina. Este é responsável pela clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que torna estável o tampão plaquetário inicial (RIDDEL, 2007)

A última etapa é denominada finalização, no qual é iniciado após a formação do coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso. Para controlar a disseminação da ativação da coagulação, intervêm quatro anticoagulantes naturais, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (OS), e a antitrombina III (AT) (FERREIRA, 2010).

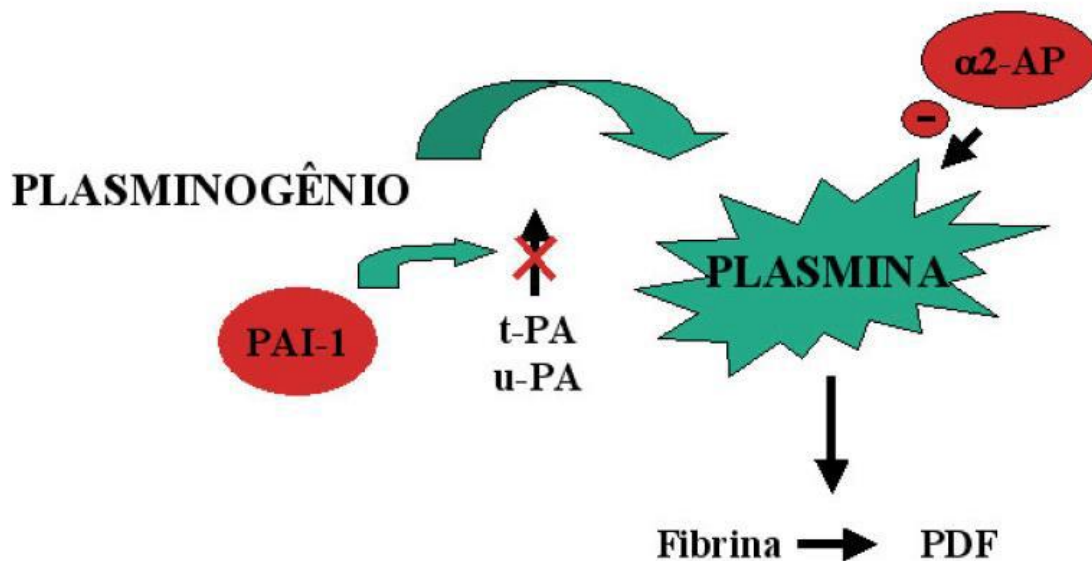
O TFPI é uma proteína secretada pelo endotélio, que forma um complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI inativando os fatores ativados e, portanto, limitando a coagulação (MALY, 2007). As proteínas C e S são dois outros anticoagulantes naturais, com capacidade de inativar os cofatores pró-coagulantes Fator Va e Fator VIIIa (VALEN, 1996). As células endoteliais sintetizam e expressam componentes essenciais para ativação e função da proteína C, um anticoagulante natural

sintetizado no fígado. A trombomodulina (TM) é uma proteína sintetizada pelas células endoteliais, que ao formar um complexo com a trombina, ativa a proteína C. A proteína C ativada promove a inativação dos fatores Va e VIIIa, e consequentemente, inibi a formação de trombina. A proteína S, sintetizada pelo fígado e também pelas células endoteliais, exerce a função de cofator da proteína C na inativação dos cofatores Va e VIIIa (HOFFBRAND, 2013). Um outro anticoagulante natural é a antitrombina III (AT), a qual inibe a atividade da trombina e outras serino proteases, tais como fator IXa, Xa, XIa e XIIa (ELIAS, 1993). Portanto, na ausência dos anticoagulantes, não ocorrerá à inibição da coagulação, dando origem a formação de trombos.

Em seguida, logo após os eventos que desencadeiam a coagulação sanguínea, com a formação do coágulo definitivo, inicia-se a última etapa do sistema hemostático que consiste na hemostasia terciária, promovendo a regulação da hemostasia onde ocorre à reparação da parede vascular e a dissolução do coágulo. (MITCHELL et al., 2006). Portanto, entra em ação o sistema fibrinolítico, cuja função é eliminar a fibrina intravascular restabelecendo a circulação sanguínea. Na fibrinólise as células endoteliais sintetizam ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) e uma série de outras proteínas que irão induzir a atividade fibrinolítica para desfazer os depósitos de fibrina na parede vascular, por meio da conversão de plasminogênio em plasmina, a qual degrada a fibrina em “produtos solúveis da degradação da fibrina” (BARBOSA et al., 2009).

O plasma contém inibidores dos ativadores do plasminogênio (PAI), sendo o principal o PAI-1, e inibidores da plasmina que limitam a fibrinólise (Figura 8). O PAI-1 é liberado pelo endotélio vascular e pelas plaquetas ativadas e inibe diretamente o t-PA. O inibidor da plasmina, o  $\alpha$ 2-antiplasmina, inativa eficazmente a plasmina livre que escapa do coágulo de fibrina. Vários fatores previnem, normalmente, a fibrinólise em excesso. O t-PA tem um tempo de meia-vida intravascular reduzido devido à inativação pelo PAI-1 e pela rápida *clearance* que sofrem para o fígado. A atividade do t-PA é potencializada pelo plasminogênio ligado à fibrina, que limita a fibrinólise do coágulo. Por fim, a plasmina que escapa da superfície da fibrina é quase imediatamente neutralizada pelo seu inibidor. (ADAMS et al., 2009; CAMPOS et al., 2010; COELHO et al., 2001; FRANCO, 2001; HOFFBRAND et al., 2011; RODRIGUES et al., 2012).

**Figura 8-** Representação esquemática da Fibrinólise.



$\alpha$ 2-AP:  $\alpha$ 2-antiplasmina; PAI-1: Inibidor do ativador do Plasminogênio do tipo 1; PDF: Produtos de degradação da fibrina; t-PA: Ativador do Plasminogênio do tipo tecidual; u-PA: Ativador do Plasminogênio do tipo uroquinase.

**Fonte:** FRANCO, 2001.

#### 4.6 ETIOPATOGENIA DA TROMBOSE

O termo trombose originou do grego *trhómbos*, que significa coágulo sanguíneo formado no interior do vaso venoso e arterial. Assim como os demais sistemas constituintes do organismo humano, o sistema circulatório precisa funcionar de forma equilibrada. Desta forma modificações na hemostasia podem resultar em eventos trombóticos (DUQUE; MELLO, 2003; COTRAN, 2005; PICCINATO, 2008).

O desequilíbrio da hemostasia sanguínea está relacionado com o efeito trombótico, que afeta mulheres e homens de diferentes idades. Os quadros trombóticos podem acontecer em qualquer parte do organismo, porém, os membros inferiores em 90% dos casos são mais acometidos (ROLLO et al., 2005; PICCINATO, 2008; MONTEIRO, 2008).

A trombose é uma das principais causas de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, incluindo o processo de angina e acidentes vasculares cerebral (AVC), o que ocasiona oclusão embólica de vasos sanguíneos (JANG et al., 2014).

Existe uma alta incidência de eventos trombóticos, sendo as mulheres as mais acometidas, o que pode estar relacionado com o uso de anticoncepcionais, tendo em vista que os estrógenos aumentam os níveis sanguíneos de fatores de coagulação (SIKORSKI; HAMPSON; STADSDON, 1981). Segundo o Ministério da Saúde (2016) os dados epidemiológicos dos eventos trombóticos no Brasil foram ao total de 61.783 no ano de 2015, 59.094 no ano de 2014 e 59.700 no ano de 2013.

Os trombos podem causar obstrução de artérias e veias, caracterizando-se dessa forma em trombose arterial e venosa, respectivamente, e são fontes de possíveis êmbolos. Entende-se por embolia o transporte de fragmentos de um trombo, gordura, gases ou outros corpos estranhos a pontos distantes de sua sede de origem pela corrente sanguínea. Estatisticamente, 99% das embolias correspondem a deslocamento de trombos, denominando-se assim tromboembolismo (ALMEIDA; BARRETTO; MONTENEGRO, 2010).

No tromboembolismo venoso, o coágulo se desloca pelo vaso e estar relacionado à estase sanguínea e a hipercoagulabilidade, sendo constituída das situações trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. Apesar de serem patologias diferentes, integram manifestações de um mesmo processo dinâmico. A trombose venosa profunda, refere-se à formação de trombos em veias do sistema venoso profundo, decorrente de uma reação inflamatória ou trauma, podendo ser um processo oclusivo, interrompendo todo o fluxo sanguíneo, ou parcial, com isso pode acarretar dor, amputação de membros e em casos mais graves o óbito do paciente (MESQUITA JUNIOR et al., 2013; DIAZ et al., 2012). Nos Estados Unidos, chega a ter um a dois casos de tromboembolismo venoso para 1.000 indivíduos, elevando em proporção esses casos de acordo com o aumento da idade. No Brasil não há muitos estudos epidemiológicos a respeito de dados clínicos dessa patologia (KALIL et al., 2008; PICCINATO, 2008; MAN, 2009; BECKMAN et al., 2010; ROMERO, 2013).

Segundo PENHA et al., (2009) a estase venosa é o principal fator que favorece ao desenvolvimento da trombose venosa profunda. Deste modo, situações que limitam a movimentação dos membros inferiores, promovem perda da bomba muscular da panturrilha e, conseqüentemente, estase venosa nesses membros.

O tromboembolismo pulmonar é considerado um dos problemas mais importantes de saúde pública, destacando então a importância de uma intervenção terapêutica precoce e adequada que reduza a possibilidade de complicações

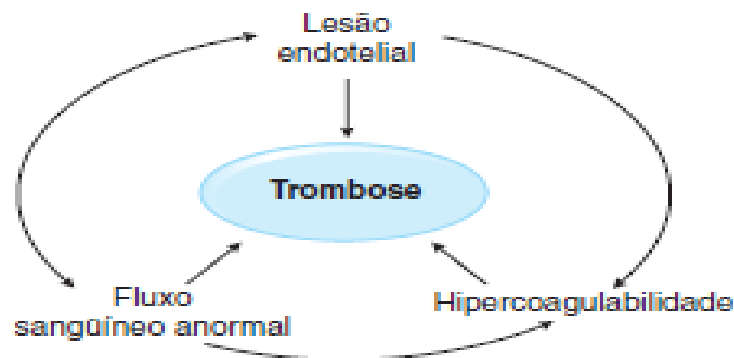
graves. (BARROS-SENA; GENESTRA, 2008). Nos Estados Unidos há uma incidência de 20 a 25 por 100.000 pacientes hospitalizados e cerca de 200.000 mortes a cada ano (MITCHELL et al., 2006).

O tromboembolismo venoso constitui uma patologia de extrema importância pela sua elevada frequência e pela alta morbimortalidade, além do mais, as suas complicações promovem elevados custos socioeconômicos (MESQUITA JUNIOR et al., 2013).

A origem da patogenia dos fenômenos tromboembólicos está baseada em três fatores determinantes, também chamados de Tríade de Virchow (Figura 9). Os fenômenos descritos são: lesão endotelial, alteração do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade, por meio desses mecanismos surgem os sinais e sintomas dos diferentes quadros clínicos do evento trombótico. (COTRAN, 2005; MEIS, 2007).

O primeiro fator está relacionado a alterações na parede vascular ou endotelial, resultando da exposição da matriz extracelular subendotelial, do fator tecidual e da adesão plaquetária (BARROS-SENA; GENESTRA, 2008; ALMEIDA; BARRETTO; MONTENEGRO, 2010). O segundo fator refere-se a alterações no fluxo sanguíneo normal, ou seja, fisiologicamente durante o fluxo sanguíneo laminar, os elementos celulares fluem na parte central do lúmen do vaso, sem contato com o endotélio devido a uma camada de plasma (SILVERTHORN, 2010). No entanto, durante estase ou fluxo turbulento há um rompimento do fluxo laminar levando as plaquetas a ter contato com o endotélio, impedindo a diluição dos fatores coagulantes ativados e promovendo a ativação celular endotelial (MITCHELL, et al., 2006). O último fator é a hipercoagulabilidade que está relacionada às alterações nos constituintes do sangue, por exemplo, em condições que aumentam o número de plaquetas na circulação, contribuem com menos frequência para os estados trombóticos, sem deixar de ser um importante componente (ALMEIDA; BARRETTO; MONTENEGRO, 2010).

**Figura 9-** Tríade de Virchow.



Fonte: GOLAN et al., 2014

Vários fatores podem estar relacionados à tríade de Virchow que levam ao desenvolvimento da trombose venosa, como doenças tromboembólicas prévias, cirurgias de grande porte, politraumatismo, neoplasias, sepse, gravidez, pós-parto três a quatro vezes maiores que a gravidez), presença de varizes nas pernas, obesidade, doenças crônicas (insuficiência cardíaca, bronquite, enfisema pulmonar), AVC, anticoncepcionais orais, fatores hereditários e fatores ambientais (BRASILEIRO et al., 2003; PASCHÔA et al., 2005; KALIL et al., 2008; SIMÃO, 2008; MARTRÍNEZ, 2009; MOREIRA et al., 2009; BRITO et al., 2011).

Com relação aos fatores hereditários que se caracterizam como genéticos, os mais frequentes nos pacientes são a hipercoagulabilidade causada pela mutação G1691A do gene do fator V e a mutação G20210A do gene da protrombina. Já as causas de risco ambiental que colaboram para o surgimento e propagação da trombose, promovem aumento da coagulabilidade, dano no endotélio e/ou estase venosa, estes estão relacionados com o uso de cigarros, associado a elevados níveis de fibrinogênio plasmático, podendo ativar a via intrínseca da coagulação, por meio do dano na parede vascular, outro fator é o aumento da idade, no qual o envelhecimento promove um desequilíbrio no sistema hemostático, podendo deixar o indivíduo susceptível a eventos trombóticos, tanto no sistema venoso como no arterial. O conhecimento dessas condições é importante para o diagnóstico e para o estabelecimento da profilaxia e terapêutica adequada (MESQUITA JUNIOR et al., 2013; WESTRICK; WINN; EITZMAN, 2007).

## 4.7 TERAPÊUTICA PARA TROMBOSE VENOSA

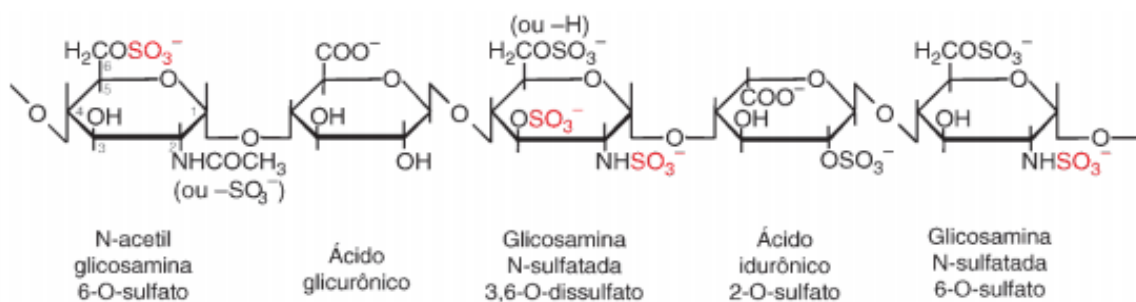
### 4.7.1 Anticoagulantes

Os anticoagulantes são dirigidos para vários fatores na cascata de coagulação, interrompendo, a cascata e impedindo a formação de uma rede de fibrina estável (tampão hemostático secundário). Existem quatro classes de anticoagulantes: heparina não fracionada e de baixo peso molecular, varfarina inibidores seletivos do fator Xa e inibidores direto de trombina (GOLAN et al., 2014).

#### 4.7.1.2 Heparina não fracionada e de baixo peso molecular

Este grupo é constituído de fármacos administrados pela via parenteral, como a heparina e heparinoides (SANTOS et al., 2013). A heparina é um anticoagulante injetável, resulta de um mucopolissacarídeo sulfatado armazenado nos grânulos secretores dos mastócitos, apesar de ser encontrada principalmente no fígado e nos pulmões em pequenas quantidades. Trata-se de um polímero altamente sulfatado de ácido urânico e D-glicosamina que se alternam (Figura 10) (GOLAN et al., 2014).

**Figura 10-** Estrutura pentassacarídica de ligação da heparina à antitrombina.



Os grupos de sulfato necessários para a ligação à antitrombina estão indicados em vermelho.

**Fonte:** GOODMAN; GILMAN, 2012.

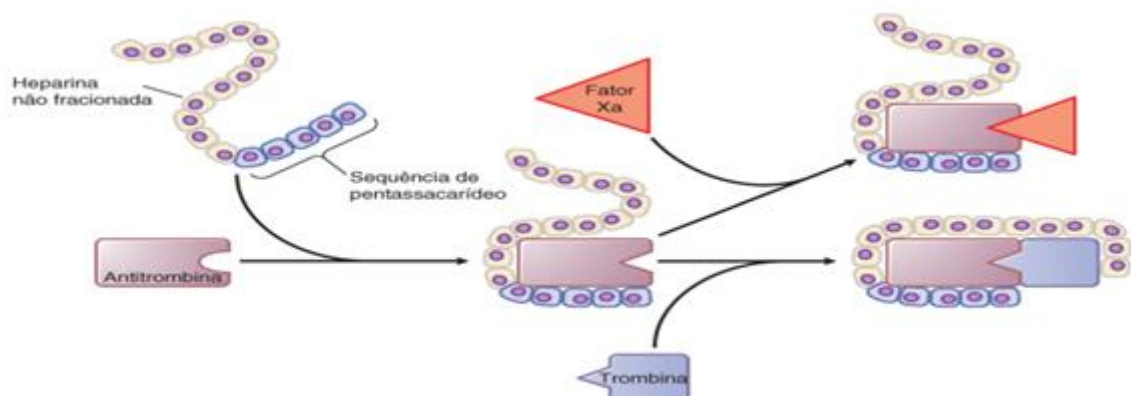
Na necessidade do efeito imediato, a heparina é o anticoagulante de primeira escolha, para profilaxia e tratamento da trombose venosa profunda e embolia pulmonar (GOLAN et al., 2014). O uso dessa substância exige rigoroso controle

laboratorial, pois pode causar trombocitopenia fazendo-se necessário o monitoramento das plaquetas (SANTOS et al., 2013).

A hemorragia constitui a principal complicação pelo uso dessa substância e pode ocorrer mesmo com monitorização adequada dos parâmetros da coagulação. Esse controle pode ser através da realização do exame do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Além disso, consideram-se necessárias a determinação prévia do tempo de protrombina (TP) e a contagem de plaquetas (PEREIRA, 2012).

A administração da heparina exógena existe de duas formas: heparina não fracionada (HNF) ou de heparina de baixo peso molecular (HBPM). Desta forma, a HNF, também chamada de heparina de alto peso molecular, de origem animal, é um anticoagulante que se liga à antitrombina (AT-III), potencializando a sua capacidade para inibir a trombina, o fator Xa e outros fatores de coagulação (MAVRAKANAS et al., 2011). Possui peso molecular médio de 20 kDa, contém mais de 18 unidades de monossacarídeos, apresenta um comprimento suficiente para ligar-se ao mesmo tempo à trombina e a AT III e dessa forma catalisa de forma mais efetiva a inativação tanto da trombina quanto do fator Xa pela AT III (GOLAN et al., 2014). Atua diminuindo a função plaquetária (HOFFBRAND et al., 2011), no entanto, a trombina ligada ao coágulo está relativamente protegida da inibição pela heparina-AT, possivelmente porque o local de ligação à heparina está inacessível quando a trombina se encontra ligada à fibrina (MAVRAKANAS et al., 2011) (Figura 11).

**Figura 11-** Mecanismo de ação da heparina não fracionada



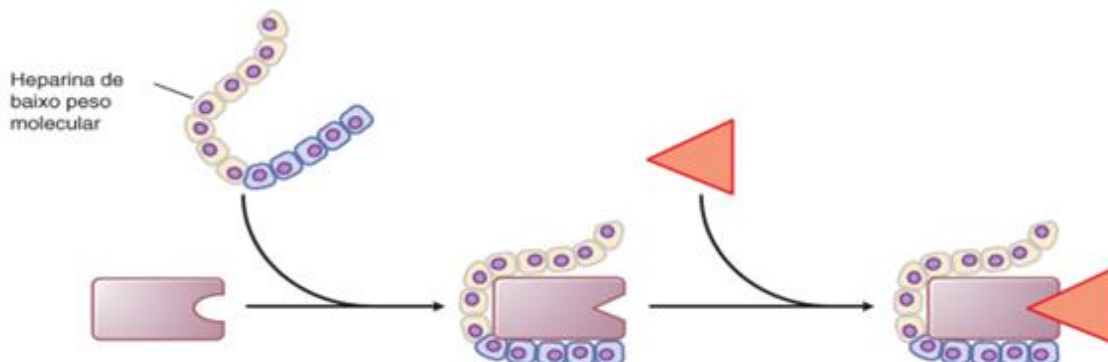
Fonte: GOODMAN; GILMAN, 2012.

A HNF liga-se a diferentes proteínas plasmáticas, que contribuem para a sua resposta anticoagulante variável. Além disso, está associada ao risco de

desenvolvimento de trombocitopenia e osteoporose. Portanto, é necessário um monitoramento rigoroso e frequente da coagulação (MAVRAKANAS et al., 2011). Pode ser administrada por infusão intravenosa ou as injeções subcutâneas, sendo a infusão intravenosa a via preferencial (ALQUWAIZANI et al., 2013).

A HBPM resulta da despolimerização enzimática ou química da heparina não fracionada (HOFFBRAND et al., 2011; MAVRAKANAS et al., 2011). Possui peso molecular médio de 3 a 4 KDa, contém menos de 18 unidades de monossacarídeos e catalisam de modo eficaz a inativação do fator Xa pela AT III, porém catalisam menos eficientemente a inativação da trombina pela AT III (GOLAN et al., 2014) (Figura 12). Os fármacos pertencentes dessa classe são a enoxaparina, dalteparina e tinzaparina. Potencializa apenas a ligação da AT ao fator Xa, inibindo-o e também interage menos com as plaquetas, tendo assim uma menor tendência para causar hemorragias (COELHO et al., 2001; HOFFBRAND et al., 2011). Apresenta uma anticoagulação mais previsível, podendo ser administrada em doses fixas e sem monitorização periódica da coagulação (ARBIT et al., 2006; BERKOVITS, 2011; MAVRAKANAS et al., 2011). No entanto, tanto a HNF, como a HBPM requerem administração parentérica o que restringe a sua utilização em ambulatório. (WEITZ, 2010) Além disso, as HBPM também podem causar trombocitopenia, apesar do risco ser menor, em comparação com a HNF (BERKOVITS, 2011; MAVRAKANAS et al., 2011).

**Figura 12-** Mecanismo de ação da heparina de baixo peso molecular



Fonte: GOODMAN; GILMAN, 2012.

A HBPM é utilizada habitualmente na terapêutica da trombose venosa profunda, embolia pulmonar e na angina de peito instável. É o fármaco de eleição em

mulheres que necessitam de anticoagulação na gravidez, uma vez que não atravessa a barreira placentária (HOFFBRAND et al., 2011).

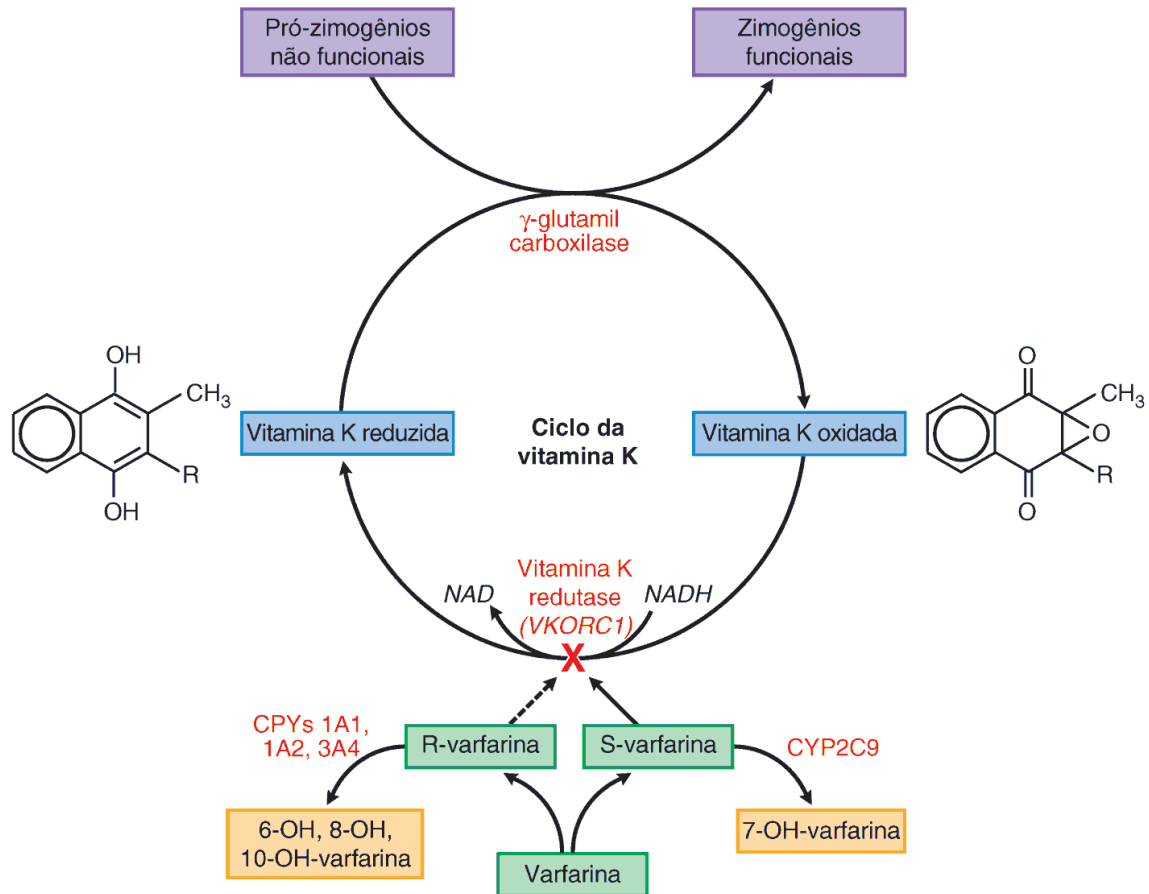
Portanto, as vantagens da utilização da HBPM frente à HNF consistem na diminuição da frequência de administração, menor necessidade de monitorização, diminuição de episódios hemorrágicos (KONECNY, 2010) e apresentam índice terapêutico mais alto, principalmente quando utilizada no tratamento profilático (GOLAN et al., 2014).

#### **4.7.1.3 Varfarina**

A varfarina é um anticoagulante oral, também chamado de agente cumarínico, é um antagonista da vitamina K, importante cofator para a síntese hepática dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X.

A vitamina K na sua forma reduzida, hidroquinona é um cofator da enzima hepática gama-glutamil-carboxilase, que catalisa a carboxilação de vários resíduos de glutamato a ácido gama-carboxiglutâmico, nas regiões terminais NH dos fatores II, VII, IX e X, assim como das proteínas C e S. A carboxilação é necessária para uma alteração conformacional (dependente do cálcio) que ocorre nas proteínas da coagulação e que leva à ligação de cofatores nas superfícies fosfolipídicas, nos locais de lesão vascular. O processo de carboxilação oxida a vitamina K à sua forma de epóxido, que se reduz, voltando à sua forma ativa através do complexo epóxido-redutase da vitamina K (VKORC1). Desta forma, o mecanismo de ação da varfarina consiste na inibição do VKORC1, impedindo que ocorra a regeneração da vitamina K para a sua forma ativa e consequentemente não ocorre ativação dos fatores de coagulação mencionados (Figura 13) (LIMA, 2008; BERKOVITS et al., 2011).

**Figura 13-** Ciclo da vitamina K e mecanismo da varfarina



Fonte: GOODMAN; GILMAN, 2012

A varfarina é administrada, frequentemente, com a heparina por esta atuar imediatamente e a varfarina possuir início de ação tardio. Essa ação retardada da varfarina é explicada devida os fatores de coagulação dependentes de vitamina K possuírem meia-vida longa. O fator II possui meia-vida plasmática de sessenta horas, o fator VII de seis horas, o IX de vinte e quatro horas e o fator X de quarenta horas.

A varfarina é uma mistura racêmica em igual proporção de dois isômeros opticamente ativos, R-varfarina e a S-varfarina, sendo que a atividade da S-varfarina é cinco vezes mais potente que a do isômero R (HOLBROOK et al., 2005; AGENO, 2012; RAMOS et al., 2013). Apresenta alta biodisponibilidade, atravessa a barreira placentária, sendo contraindicado para gestantes, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e alcança concentrações sanguíneas máximas em pessoas saudáveis em até noventa minutos após a administração oral. A varfarina circula ligada a proteínas plasmáticas (principalmente a albumina), é metabolizada no

fígado onde os dois isômeros são transformados metabolicamente em diferentes caminhos, sendo alvo de numerosas interações alimentares (salsa, gengibre e tamarindo) e medicamentosas, que podem ser responsáveis pelo aumento do seu efeito anticoagulante, como clopidogrel e fluoxetina (pode cursar com hemorragias graves e/ou fatais) ou pela inibição da sua ação, como a colestiramina e fenitoína, colocando desta forma o doente em risco de sofrer um evento trombótico (LIMA, 2008; LEE et al., 2013).

Uma dosagem inapropriada da varfarina pode resultar em uma anticoagulação elevada, aumentando o risco de hemorragia ou em baixa anticoagulação, o que levaria a uma maior duração do tratamento anticoagulante e risco de trombose (SANTANA, 2006). É indicada nos casos de trombose venosa profunda, profilaxia e tratamento de tromboembolia pulmonar, infarto do miocárdio, tromboembolia cerebral, tratamento de ataques isquêmicos transitórios. O principal efeito adverso é a hemorragia (especialmente intestinal ou cerebral), dependendo da urgência da situação, o tratamento pode consistir em suspensão da varfarina (para problemas menores), administração de vitamina K, ou plasma fresco ou concentrados de fatores de coagulação (para sangramentos com risco de morte) (RANG et al., 2016).

Desta forma, para minimizar esses riscos é preciso o controle da sua utilização, principalmente a partir de exames laboratoriais, como o TP. Seu resultado poderá ser expresso em tempo, em porcentagem de ativação da protrombina ou ainda em relação à razão normatizada internacional (INR), no qual a dose da varfarina é ajustada até ser obtidos valores entre dois e quatro, sendo que o alvo preciso depende da situação clínica (TELES; FUKUDA; FEDER, 2012; RANG et al., 2016). Os ensaios laboratoriais necessários à monitorização da anticoagulação oral devem utilizar reagentes adequados, com especial ênfase ao tipo de tromboplastina, que deve possuir um ISI (índice de sensibilidade internacional) próximo de 1,0. Os tubos para coleta de sangue devem ser preenchidos com o volume de sangue preconizado pelo fabricante, objetivando adequada proporção com a quantidade de citrato presente no tubo (RIZZATTI; FRANCO, 2001) (Figura 14).

**Figura 14-** Fórmula para calcular o INR

$$\text{INR} = (\text{RAZÃO})^{\text{ISI}}$$

$$\text{RAZÃO} = \frac{\text{TAP do paciente}}{\text{TAP do controle}}$$

$$\text{ISI} = \frac{\text{Log do INR}}{\text{Log da Razão}}$$

**Fonte:** <http://slideplayer.com.br/slide/9544585>

Os anticoagulantes orais são contraindicados em presença de discrasias sanguíneas associadas à hemorragia ou trombocitopenia, aneurismas cerebrais ou dissecantes, na gestação, hemorragia cerebral comprovada ou suspeita, hipertensão arterial não controlada, ulcerações ou lesões ativas do trato gastrintestinal ou urinário, cirurgias neurológicas, oftalmológicas e urológicas recentes, traumas recentes, alcoolismo crônico e insuficiência hepática (SANTOS et al., 2013; GOLAN et al., 2014).

#### 4.7.1.4 Inibidores seletivos do fator Xa

Esses novos fármacos anticoagulantes orais pertencem a duas classes, os inibidores do fator Xa (Figura 15). Os fármacos pertencentes da classe dos inibidores diretos do fator Xa são rivaroxabana, fondaparinux, idraparinux e apixabana.

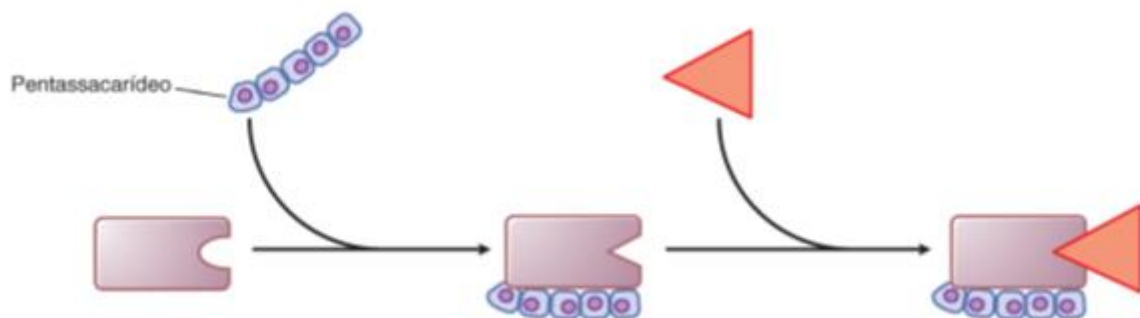
O xarelto foi aprovado para uso no tratamento e prevenção da trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, e ainda na prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes adultos e com biomarcadores cardíacos elevados. O fator Xa, forma um complexo com o fator Va (protrombinase) e cliva a protrombina em trombina, é comum às vias intrínseca e extrínseca, logo, os fármacos inibidores deste fator vão ter um impacto em toda a cascata da coagulação (MUECK et al., 2014).

O fondaparinux é um pentassacarídeo sintético que contém a sequência de cinco aminoácidos essenciais necessários para que ocorra a ligação à AT III e para que ocorra mudança conformacional para promover a conjugação com o fator Xa (Figura 22). Este fármaco é considerado um inibidor indireto específico do fator Xa, tem indicação para prevenção e tratamento da trombose venosa profunda, a

administração é através de injeção subcutânea, uma vez por dia, possui excreção renal, dessa forma é contraindicado para pacientes com insuficiência renal (GOODMAN et al., 2012).

O idraparinux, um inibidor direto do fator Xa, é um derivado hipermetilado do fondaparinux, que se liga à AT III com alta afinidade, é administrado por via subcutânea e produz resposta anticoagulante previsível. A rivaroxabana e a apixabana inibem diretamente o fator Xa por meio da ligação a seu sítio ativo e inibição competitiva da enzima e ambos os fármacos são administrados por via oral (GOLAN et al., 2014).

**Figura 15-** Mecanismo de ação do fondaparinux.



Fonte: GOODMAN; GILMAN, 2012

#### 4.7.1.5 Inibidores diretos da trombina

Os fármacos inibidores diretos da trombina incluem dabigatrana, lepirudina, desirudina, bivalirrudina e argatroban.

A dabigatrana é utilizada na prevenção do AVC e no tratamento do tromboembolismo venoso, a administração é por via oral, é indicado para prevenção de tromboembolia em pacientes com fibrilação atrial não valvar, atuam bloqueando a atividade da trombina impedindo a conversão de fibrinogênio em fibrina (SCHULMAN et al., 2013).

A lepirudina é o protótipo da classe, liga-se com muita afinidade a dois sítios na molécula de trombina, impedindo a ativação do fibrinogênio e fator XIII mediada pela trombina, inibe tanto a trombina livre quanto a ligada à fibrina nos coágulos em formação, o seu uso é indicado para tratamento de trombocitopenia induzida por heparina. A desirudina é utilizada para profilaxia da trombose venosa profunda em

pacientes submetidos à substituição de quadril. A bivalirudina possui o mesmo mecanismo de ação dos fármacos mencionados anteriormente. O argatroban atua apenas no sítio ativo da trombina, diferentemente dos outros fármacos, é indicada nos casos de trombocitopenia induzida por heparina. Todos os fármacos dessa classe tem como reação adversa principal o sangramento, sendo necessário rígido controle no tempo de coagulação (GOODMAN et al., 2012).

#### 4.8 MECANISMOS ENVOLVIDOS NA ASSOCIAÇÃO DO USO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIIS E O RISCO DE TROMBOSE

Os eventos trombóticos podem ser desencadeados por fatores hereditários ou adquiridos, e uma destas causas é o uso de anticoncepcionais orais. Com isso, diversos estudos têm evidenciado o aumento da incidência de quatro a oito vezes dos quadros trombóticos em mulheres usuárias de contraceptivo (SPANHOL, 2008). Frequentemente, o risco de trombose surge no primeiro ano de utilização do método, principalmente, depois do quarto mês. Porém, o tempo de uso não altera o risco para TEV (ROSENDAAL et al., 2003; VAN et al., 2009).

Inicialmente diversos estudos relatavam que a relação dose-dependente entre o risco de tromboembolismo venoso estava relacionada ao conteúdo de estrogênio no anticoncepcional e ao seu tempo de uso, o que culminou na diminuição da dose do etinilestradiol da formulação. No entanto, foi atribuído posteriormente o desenvolvimento de eventos tromboembólicos ao tipo de progestagênio associado ao estrogênio, e por esse motivo, surgiram novos tipos, denominados de terceira geração, com o objetivo de minimizar os efeitos adversos, incluindo os aspectos metabólicos e hemodinâmicos, em relação aos de segunda geração. (JICK et al., 2000; KEMMEREN; ALGRA; GROBEE, 2001; ROSENDAAL; HELMERHORST; VANDENBROUCKE, 2002).

De acordo com os estudos coordenados pela Universidade de Leiden, Holanda, para avaliar os diferentes progestagênios e risco para TV [*Multiple Environmental and Genetics Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis* (MEGA)] confirmou associação entre o tipo de progestagênio e risco para trombose, porém evidenciou uma diferença existente entre os seus diferentes tipos.

Comparado com não usuárias de contraceptivos hormonais, o AOCs contendo levonorgestrel foi associado a um risco para TV quatro vezes maior (OR: 3,6; 95% IC: 2,9 - 4,6). O levonorgestrel foi o progestagênio associado ao menor risco, seguido do gestodeno (OR: 5,6; 95% IC: 3,7 - 8,4), drospirenona (OR: 6,3; 95% IC: 2,9 - 13,7), acetato de ciproterona (OR: 6,8; 95% IC: 4,7 - 10) e desogestrel (OR: 7,3; 95% IC: 5,3 - 10). Desta forma, pode-se concluir que o levonorgestrel oferece risco diminuído em relação aos demais, atribuído ao fato de ser mais androgênico e estar associado a uma menor resistência à proteína C do que os com menor potência androgênica (gestodeno e desogestrel) e os antiandrogênicos (acetato de ciproterona e drospirina) (ODLIND et al., 2002; VAN et al., 2009).

Outro estudo demonstrou aumento de quatro vezes no risco para tromboembolismo venoso com uso de acetato de ciproterona associado ao etinilestradiol comparado ao das usuárias de anticoncepcionais orais combinados com levonorgestrel (VASILAKIS-SCARAMOZZA; JICK, 2001) enquanto que em outra pesquisa não encontrou diferença no risco de trombose com estes fármacos (SEAMAN; DE VRIES; FARMER, 2003).

Avaliando os dados disponíveis na literatura, nota-se que quanto mais efeito androgênico (ou menor poder estrogênico) tem o progestagênio associado ao EE, menor o risco de trombose. Assim, os anticoncepcionais orais combinados com levonorgestrel têm menor risco para tromboembolismo do que aqueles com desogestrel ou gestodeno, uma vez que esses últimos são menos androgênicos que o primeiro. Da mesma forma, a associação com acetato de ciproterona seria a mais trombogênica, uma vez que é a que contém o progestagênio com maior poder antiandrogênico (VAN VLIET et al., 2005; ODLIND et al., 2002).

Os progestagênios formam um grupo de esteroides que, apesar de possuírem a característica comum de se ligarem aos receptores de progesterona, têm efeitos sistêmicos diferentes e que são mediados não só pela afinidade aos próprios receptores de progesterona, mas principalmente pela capacidade de ligação com os receptores de outros esteroides, como os estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides (SCHINDLER et al., 2003). E devido a essa capacidade, dependendo do progestagênio que esteja associado ao estrogênio, podem resultar em riscos diferentes para a trombose.

Anticoncepcionais orais com progestagênios de terceira geração estão associados ao desenvolvimento de resistência adquirida à proteína C ativada mais pronunciada (KEMMEREN et al., 2004) o que gera uma maior tendência de produzir níveis mais altos de fatores de coagulação e níveis mais baixos de anticoagulantes naturais, quando comparados aos combinados contendo progestagênio de segunda geração (TANS, et al., 2000; ROSENDAAL, 2005). Outro fator é a hiperfibrinólise, menos acentuado em usuárias de anticoncepcionais orais combinados com progestagênios de terceira geração do que aqueles com os de segunda geração. Esses achados são considerados marcadores importantes para o surgimento do tromboembolismo venoso.

O etinilestradiol atua como um ativador hemostático, conseqüentemente as atividades dos fatores de coagulação (fibrinogênio, II, VII, VIII, IX, X e XI) sobem cerca de 30-50%. Usualmente a atividade de muitos fatores de coagulação aumenta logo após o início da utilização dos anticoncepcionais orais e podem manter-se elevados de 8 a 12 semanas após suspensão do consumo. Promove também a redução dos inibidores naturais da coagulação, proteína S e AT (VAN et al., 2009).

O desencadeamento de trombose pelo uso de anticoncepcionais orais combinados pode ser sugerido por meio de um mecanismo complexo, pois o hormônio estrogênio presente nesses medicamentos pode se ligar a receptores específicos presentes nas células endoteliais, sendo assim responsável por várias ações reguladoras nos elementos da parede dos vasos sanguíneos, alterações no sistema de coagulação, como aumento dos fatores da coagulação, da geração de trombina, fibrina e diminuição dos anticoagulantes naturais (SANTOS, 2003).

Estudos sugerem que o estrógeno induz a síntese de proteínas hepáticas, como fatores da coagulação e fibrinólise. À vista disso, o estrogênio, sendo o etinilestradiol o mais utilizado nesses medicamentos, gera efeito pró-coagulante leve e esses efeitos são vistos em testes que avaliam de forma geral a hemostasia, mostrando uma resistência adquirida à proteína C e aumento de trombina, por meio disso foi iniciada a redução das doses de etinilestradiol (150 µcg para 15-20 µcg) dos anticoncepcionais para tentar eliminar esses efeitos. Portanto, o risco de trombose em medicamento com alta dosagem de etinilestradiol ( $\geq 50$  µcg) tem um

risco duas vezes maior quando comparado à baixa dose desse hormônio ( $\leq 50 \mu\text{cg}$ ) (ROSENDAAL et al., 2003; VAN et al., 2009).

Os progestagênios afetam de forma mínima o sistema de coagulação quando são administrados isoladamente. Um pequeno aumento e não significativo no risco para TEV tem sido relatado em usuárias de pílulas contraceptivas somente de PP (LOWE, 2004; CONARD et al., 2004). Não estão associados a alterações marcantes nos parâmetros de coagulação ou fibrinólise, podendo, por isso, ser indicados para pacientes com risco para TEV (WHO, 2009).

Por os anticoncepcionais se apresentarem em diferentes formas de apresentação e administração, foram realizados estudos para analisar os riscos para desenvolvimento de trombose, em comparação com a via oral. Na via transdérmica, não se pode afirmar que existe risco menor do que a via oral, pelo fato de depender da quantidade de etinilestradiol liberada diariamente pelo adesivo. Liberação diária de  $20 \mu\text{cg}$  de etinilestradiol tem risco semelhante para trombose quando comparado a um contraceptivo oral combinado contendo  $35 \mu\text{cg}$ . Sendo, portanto contraindicado a utilização desse método em pacientes com alto risco para tromboembolismo venoso (VIEIRA; OLIVEIRA; SILVA DE SÁ, 2007).

Na via de administração vaginal, que compreende o anel vaginal combinado, foi observado que em um curto período de tempo, a homeostasia era alterada pela presença de etinilestradiol, concluindo-se que estes aumentam as chances de ocorrência de fenômenos tromboembólicos da mesma forma que pela via oral (BRAGA; VIEIRA, 2013). Já pela via intramuscular, os injetáveis combinados, provocam um menor efeito na homeostasia do que as preparações orais, possivelmente pela presença de estrogênios naturais (valerato de estradiol ou cipionato de estradiol) em sua composição, em vez do etinilestradiol, apresentando nenhum risco para a ocorrência de trombose venosa profunda, porém os estudos ainda são pouco decisivos. E existem ainda formulações específicas de progestagênios, que podem ser administrados por via oral, intramusculares, DIU liberador de levonorgestrel, entre outros. Estas vias dispõem de efeito mínimo ou nenhum sob a homeostasia (VIEIRA; OLIVEIRA; SILVA DE SÁ, 2007).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é estabelecido, que pacientes com risco ou histórico de trombose prévia ou herdada é proscrito o uso de contracepção hormonal combinada para qualquer via de administração. Porém, a organização mundial da saúde (OMS) permite a utilização dos progestagênios isolados e os métodos não hormonais (condom e dispositivo intrauterino com cobre) como forma de contracepção. O risco de tromboembolismo venoso se deve a mecanismos transcricionais induzidos pelos estrógenos e progestagênios envolvendo as via intrínseca e extrínseca da coagulação. Por os anticoncepcionais hormonais serem de fácil acesso e apresentarem risco de trombose, a sua utilização deve ser feita sempre com acompanhamento médico Quanto mais cedo se iniciar a tratamento farmacológico para a trombose melhor será a evolução do tratamento. Os diversos fármacos existentes atualmente atuam impedindo tanto o crescimento do trombo formado, quanto a sua destruição.

## REFERÊNCIAS

ADAMS R.L.C.; BIRD R.J. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. **Nephrology (Carlton)**, v. 14, n. 5, p. 462-70, ago 2009.

AGENO W. et al. Oral Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v.141, p. 44-88, fev 2012. Supl II.

ALQUWAIZANI M, BUCKLEY L, ADAMS C, FANIKOS J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. **Curr Emerg Hosp Med Rep**, v. 1 n.2, p. 83-97. 2013

ALETEIA. **Diane 35: o polemico anticoncepcional causou 27 mortes só na Holanda**. Brasil, 2013. Disponível em: <<http://pt.aleteia.org/2013/10/31/diane-35-o-polemico-anticoncepcional-causou-27-mortes-so-na-holanda/>> Acesso em jun de 2017.

ARBIT E.; GOLDBERG M.; GOMEZ-ORELLANA I.; MAJURU S. Oral heparin: status review. **Thromb J**, v.4, n.6, p. 1-7, 2006.

ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. **Diane 35 et ses génériques: point de situation – Point d’information**. França, 2013. Disponível em: <[http://ansm.sante.fr/Sinformer/Actualite/Diane-35-et-ses-generiques-point-de-situation-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/Sinformer/Actualite/Diane-35-et-ses-generiques-point-de-situation-Point-d-information/(language)/fre-FR)> Acesso em jun de 2017.

ANVISA. **A Anvisa informa sobre os riscos e benefícios do uso de Anticoncepcionais Orais Combinados**. Brasil, 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6c4ef280497a3c3eb6c8beda875a0177/Informativo+sobre+os+riscos+e+benef%C3%adcios+de+Anticoncepcionais+Orais+Combinados+para+pacientes.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em jun de 2017.

ANVISA. Portaria DIMED nº 6, de 06 de julho de 1984 Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/anvisalegis/portarias/06\\_84.htm](http://www.anvisa.gov.br/anvisalegis/portarias/06_84.htm)>. Acesso em: 03 abril de 2017.

ÁVILA W.S, TEDOLDI C.L. Planejamento familiar e anticoncepção. **Arq Bras Cardiol** 93 :S172-178, 2009. 6 Supl 1.

AZEVEDO, L. L. H. PARA SER MULHER: FEMINISMO, REVOLUÇÃO SEXUAL E A CONSTRUÇÃO DE UMA NOVA MULHER EM REVISTAS NO BRASIL – Programa de Pós-Graduação – UNESP/Assis. Londrina, 2005.

BAHAMONDES, L et al. Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 303-309, 2011.

BANNER, D.W. et al. The Crystal structure of the complex of blood coagulation factor viia with soluble tissue fator. **Nature**, v. 380, p. 41-46, 1996.

BARBOSA, R. et al. Fisiopatologia da trombose e tromboflebite da veia jugular de equinos: revisão. **Veterinária e Zootecnia**. São Paulo, v. 16, n. 1, p. 26-37, mar 2009.

BARROS-SENA M.A.; GENESTRA M. Profilaxia da trombose venosa profunda em pós-operatório de cirurgias ortopédicas em um hospital de traumatootopedia. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 30, n.1, p. 29-35, 2008.

BORGES, B. L. et al. **Interação Medicamentosa: Antibióticos X Contraceptivos Oraís**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) da Fundação Educacional de Fernandópolis, São Paulo, 72f, 2011.

BAPTISTA, P. V. Et al. O que há de novo em contracepção hormonal não oral?. **Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa, Porto**. v.1, n.1, p. 84-90, Fev. 2007.

BRAGA G. C, VIEIRA, C. S. Contracepção hormonal e tromboembolismo. **Associação Médica de Brasília**, Brasília. v. 50, n. 1, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde sexual e reprodutiva**. Brasília, 2010. (Caderno de Atenção Básica, n. 26).

BRASIL - Ministério da Saúde. Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher - dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. 2011. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds\\_crianca\\_mulher.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf) Acesso em jun de 2017.

BRASILEIRO, A. L.; MOURA, L.K.; SANTOS, P.C.M. Prevenção da Trombose Venosa Profunda no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. In: PITTA, G.; CASTRO, A.; BURIHAN, E. **Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado**. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA, p. 1-12. 2003.

BRITO M.B, NOBRE F, VIEIRA C.S. Contracepção Hormonal e Sistema Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**. v. 96, n 4, p. 81-89. 2010.

CERVERO A.J.et al. Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 12, p. 380-387, 2007.

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, p. 335–344, 2012.

CLELAND, J. G. Preventing atherosclerotic events with aspirin. **Br Med J**, v. 324, n. 7329, p. 103-5, 2002.

COLMAN, R.W. et al. Overview of hemóstases. In. **Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical pratices**. COLMAN, R.W., MARDER, V.J., SALZMAN, E.W., HIRSH, J.J.B. Lippincott company. 3 ed, Filadélfia, p. 3-18, 1994.

CONARD J. et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. **Contraception**. V. 70, n. 6, p. 437-441, 2004.

COSTA, C. S. P. **Contraceptivos Orais**. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, Portugal, 2011, 82f.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Patologia, Bases Patológicas das Doenças**. 7ª ed. São Paulo: Elsevier, 2005.

CRIA SAÚDE. **Trombose**. São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://www.criasaude.com.br/doencas/trombose.html>>. Acesso em: 10 Mar. 2017.

DAHLBACK, B. **Blood coagulation**. *Lancet*, v. 355, n. 9215, p.1627-1632, 2000.

DERBALI, A. et al. Cardioprotective effect of linseed oil against isoproterenol-induced myocardial infarction in wistar rats: a biochemical and electrocardiographic study. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 71, p. 281-288, 2015.

DIAZ, J. A. et al. Critical Review of Mouse Models of Venous Thrombosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 32, p. 556-562. 2012.

DHONT, M. History of oral contraception. **The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care**. Carnforth, v.15, n. 2, p. 12-18, Dez. 2010.

DUNCAN B, SCHMIDT M.I, GIUGLIANI E.R.J. Medicina Ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 4ª ed. **Porto Alegre: Artmed**, 2013.

DUQUE F., MELLO N. Trombogêne – Trombofilia. **Jornal Vascular Brasileiro**. São Paulo, v. 2, n.2, p.105-118. 2003.

ELIAS, A. et al. Influence of long term oral anticoagulants upon prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complex and D-Dimer levels in patients affected by proximal deep vein thrombosis. **Thromb Haemost**, v. 69, p. 302-305, 1993.

FRANCO R.F. Fisiologia da Coagulação, Anticoagulação e Fibrinólise. **Medicina, Ribeirão Preto**, v.34, p. 229-237, 2001.

FRANZEN, R. **Efeito do Ciclo Menstrual na Produção de Força: Revisão de Literatura**. Monografia (Graduação) da Universidade Federal do RS, Porto Alegre, 2012.

FERREIRA, E. V. et al. Diagnósticos alternativos corroborados por angiotomografia computadorizada de tórax em pacientes com suspeita de tromboembolia pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n.2, p. 35-41, 2016.

FERREIRA, C.N et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 416-421, 2010.

FRANCHINI K.G. **Circulação arterial e hemodinâmica: física dos vasos sanguíneos e da circulação.** In: Aires MM. Fisiologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p..487- 488, 2012.

FRANZEN, R. **Efeito do Ciclo Menstrual na Produção de Força: Revisão de Literatura.** Monografia (Graduação) da Universidade Federal do RS, Porto Alegre, 2012.

FUCHS F.D, WANNMACHER L, FERREIRA M.B.C. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2004.

GIKOVATE, F. Dicas do dia: Flávio Gikovate explica como a pílula anticoncepcional transformou a vida da mulher. Publicado em 2016. Disponível em: <<[www2.uol.com.br/vyaestelar/pilula\\_anticoncepcional.htm](http://www2.uol.com.br/vyaestelar/pilula_anticoncepcional.htm)>>. Acesso em jun de 2017.

GOLDZIEHER J.W. The history of steroidal contraceptive development: the estrogens. **Perspect Biol Med.** v.36, n.3, p.363-368, 1993.

GOODMAN; GILMAN. B. L. L. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Editora mcgraw-Hill, Artmed, 12ª edição, 2012.

GOLAN D.E. et al **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.

HARTL, JUDITH. DW – Made for Minds: 1960: Primeira pílula anticoncepcional chega ao mercado, 2016. Disponível em: <<[dw.com/pt/1960-primeira-p%C3%ADlula-anticoncepcional-chega-ao-mercado/a-611248](http://dw.com/pt/1960-primeira-p%C3%ADlula-anticoncepcional-chega-ao-mercado/a-611248)>>. Acesso em jun de 2017.

HOFFBRAND, A.V. MOSS, P.A.H. **Fundamentos em hematologia.** In: **Tradução e revisão técnica.** Renato Failace. 6. Ed. Dados eletrônicos. Porto Alegre: Artmed, 2013.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados de 2016. Disponíveis em << [brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao.html](http://brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao.html)>> Acesso em jun de 2017.

JANG, J. Y. et al. Perilla oil improves blood flow through inhibition of platelet aggregation and thrombus formation. **Laboratory Animal Research**, v. 30, n.1, p. 21-27, 2014.

JICK, H. et al. Of venous thromboembolism among users of thirdgeneration oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after cohort and case-control analysis. **British Medical Journal**, London, v. 11, n. 321, p. 1190-1195, Nov. 2000.

JUNIOR, S. C. et al. Planejamento Familiar em Três Poços, Volta Redonda, Estado do Rio de Janeiro, Brasil, **Cadernos unifoa**, Volta Redonda, ano 3, Edição Especial, março, 2008.

KALIL, J. et al. Investigação da trombose venosa na gravidez. **Jornal Vascular Brasileiro**. Porto Alegre, v. 7, n. 1, p. 28-37, Dez. 2008.

KEMMERE, J., ALGRA, A., GROBBEE, D. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. **British Medical Journal**. London, v. 323, n.7305, p.131-134, Jul. 2001.

KEMMEREN J. M, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. **Blood**. v. 103, n.3, p. 927-933, 2004.

KILEY, J., & HAMMOND, C. Combined Oral Contraceptives: A Comprehensive Review. **Clinical Obstetrics and Gynecology**. V. 50, p. 868-877, 2007.

KUMAR, V.; FAUSTO, N.; ABBAS, A. **Robbins and Cotran bases patológicas das doenças**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

LAGE, A. Galileu – 55 anos da pílula anticoncepcional: como ela modulou o mundo em que vivemos hoje. Maio, 2015. Disponível em: <<revistagalileu.globo.com/Revista/noticia/2015/05/55-anos-da-pilula-anticoncepcional-como-ela-moldou-o-mundo-em-que-vivemos-hoje.html>>. Acesso em jun de 2017.

LEE M.T.M.; KLEIN T.E. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. **J Hum Genet**, v.58, n.6, p. 334-8, 2013.

LEITE, M. T. F. et al. Saber e prática contraceptiva e prevenção de DST/HIV/AIDS em universitários da área da saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 60, n. 4, p. 434-438, junho, 2007.

LESSA, J. F. et al. **Pílulas Anticoncepcionais e os Riscos de Trombose: Pesquisa Bibliográfica**. Universidade Regional do Cariri, Ceará, 2012. Disponível em: <http://www.webartigos.com/artigos/pilulas-anticoncepcionais-e-os-riscos-detrombose-pesquisa-bibliografica/87810/> Acesso em jun de 2017.

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

LOOSE-MITCHELL D.S; STANCEL G.M. Estrogênios e Progestogênios. In: Goodman LS, Gilman A. **Goodman e Gilman as bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: mcgraw-Hill Interamericana do Brasil LTDA; p.1201-1229, 2012.

LOWE G.D.O. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various age. *Maturitas*. v. 47, n. 4, p. 259-263, 2004.

MALY, M.A, et al. The role oftissue factor in thrombosis and hemostasis. **Physiol Res**. v.56, n.6, p. 685-695, 2007.

MANN, K.G. et al. The role of the tissue factor pathway in initiation of coagulation. **Blood Coagul Fibrinolysis**, v. 9, p. 3-7, 1998.

MANN, K.G. et al. Models of blood coagulation. **Bloodcells Mol Dis**. v. 36, p. 108-17, 2006.

MARTRINEZ, B. et al. Protocolo diagnóstico y terapéutico de La hipercalcemia e nel paciente oncológico. **Medicine**, Madrid, v.10, n. 26, p.1774-1776, fev 2009.

MASUCHI, M. H.; CELEGHINI, R. M. S.; Gonçalves, L. A. G.; Grimaldi R.; **Quim. Nova**. v. 31, n. 1057, 2008.

MEDLEY. Anatomia e Fisiologia do Sistema Reprodutor Feminino. **Curso Inicial & Integração – Novos Representantes**, 2011. Disponível em:<[http://www.medley.com.br/portaldetreinamento/\\_file/material/95/AULA%20MEDICA%20ANATOMIA%20E%20FISIOLOGIA%20DO%20SIST%20REPROD%20FEMININO.pdf](http://www.medley.com.br/portaldetreinamento/_file/material/95/AULA%20MEDICA%20ANATOMIA%20E%20FISIOLOGIA%20DO%20SIST%20REPROD%20FEMININO.pdf)> Acesso em jun de 2017.

MEIS, E.; LEVY, A. Câncer e trombose: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Rio de janeiro, v. 53, n. 2, p. 183-193, Mar 2007.

MESQUITA JUNIOR, N. et al. Prevalência de trombose venosa profunda em paraplégicos de causa traumática. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.12, n. 4, p.271-277, 2013.

Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico. 4ª ed. Brasília; 2002.

MITCHELL R.N. et al. Robbins & Cotran - **Fundamentos de Patologia: bases patológicas das doenças**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.77-90, 2006.

MITRE, E.I. et al. Avaliações audiométrica e vestibular em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 72, n. 3, p. 350-354, 2006.

MONROE, DM, HOFFMAN, M. The coagulation cascade in cirrosis. **Clin Liver Dis**, v. 13, n. 1, p. 1-9, 2009.

MORISHIMA, Y.; KAMISATO, C.; HONDA, Y. Treatment of venous thrombosis with an oral direct factor Xa inhibitor edoxaban by single and multiple administrations in rats. **European Journal of Pharmacology**. v. 742, p. 15-21, 2014.

MUECK W, STAMPFUSS J, KUBITZA D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.*; 53:1---16, <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7>. 2014

O'BRIEN S.H. Contraception-related venous thromboembolism in adolescents. **Semin Thromb Hemost**. v.40, n 01, p. 66-71. 2014.

ODLIND V. et al. Can changes in sex hormone 31. Binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand.* v. 81, n. 6, p. 482-490, 2002.

OKUHARA, A. et al. Incidence of deep venous thrombosis and stratification of risk groups in a university hospital vascular surgery unit. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 14, n.2, p. 139-144, 2015.

OLIVEIRA, S. I. Menstruação Normal e Anormal. **Revista ACP Medicine**, 2012. Disponível em: <[http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acpmedicine/4456/mens\\_Truacao\\_normal\\_e\\_anormal.htm](http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acpmedicine/4456/mens_Truacao_normal_e_anormal.htm)> Acesso em jun de 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE; JOHNS HOPKINS; AGÊNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO INTERNACIONAL DOS ESTADOS UNIDOS. **Planejamento Familiar: um manual global para profissionais e serviços de saúde.** 2007.

ORRA, H. **Trombose Venosa Profunda.** Abril, 2008. Disponível em:<<http://www.clinicadrhusein.com.br/pdf/trombose.pdf>>. Acesso em: 2 de março de 2017.

Ordem dos Farmacêuticos. **Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência - Manual de Apoio.** 2011.

OUZOUNIAN S.; VERSTRAETE L.; CHABBERT-BUFFET N. Third-Generation Oral Contraceptives: Future Implications of Current Use Expert. **Rev of Obstet Gynecol.** v.3, n. 2, p. 189-201, 2008.

PACHECO, A. et al. **Consenso sobre Contraceção 2001.** 2011.

PASCHÔA, A., et al. Trombose venosa profunda como complicação da escleroterapia química no tratamento de telangiectasias dos membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro.** Porto Alegre, v. 4, n. 4, p. 383-386, Ago. 2005.

PAZ, E. C. M.; DITTERICH, R.G. O conhecimento das mulheres sobre os métodos contraceptivos no planejamento familiar. **Revista Gestão & Saúde.** Curitiba, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2009.

PENHA, G. S. et al. Mobilização precoce na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 8, n.1, p. 77-85, 2009.

PEREIRA, S. M.; TAQUETTE, S. R. Anticoncepção hormonal na adolescência: novas opções. **Adolescência & Saúde**, Rio de Janeiro. V. 2, n. 3, p. 6-10, Set. 2005.

PICCINATO, C.E; Trombose venosa pós-operatória. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v. 41, n.4, p. 477- 486, Ago 2008.

POLI, M. E. H. Manual de Ginecologia: ANTICONCEPÇÃO. **Sociedade Brasileira de Reprodução Humana.** 2016. Disponível em:

<<[www.sbrh.org.br/sbrh\\_novo/guidelines/guideline\\_pdf/guideline\\_contracepcao.pdf](http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/guidelines/guideline_pdf/guideline_contracepcao.pdf)>>. Acessado em jun de 2017.

RANG H.P. et al. **Rang & Dale: farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016, p. 294-307.

RANIERI, C. M.; SILVA, R. F. **Atenção Farmacêutica no Uso de Métodos Contraceptivos**. Monografia (Especialização) do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, 2011.

ROLLO, H. et al. Abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de trombose venosa profunda dos membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 4, n. 1, p. 79-92, Jan. 2005.

RODRIGUES E.S. et al. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Rev Univ Vale Rio Verde, Três Corações**, v.10, n.1, p. 218-33,2012.

ROBERTS, H.R.; MONROE, D.M.; HOFFMAN, M. **Molecular Biology and Biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis**. In; Willians Hematology. LINCHTAMN, M.A., BEUTLER, E., KIPPS, T.J., SELIGSOHN, U., KAUSHANSKY, K., PRCHAL, J.T. MACGRAW-HILL Medical. p. 1665-1693, 2006.

ROZENBAUM H. **Guia Prático de Ginecologia**, Mem Martins, edições cetop. p.15-58, 2005.

ROSENDAAL, F., HELMERHORST, F., VANDENBROUCKE, J. Female hormones and thrombosis. **Arterioscler, Thromboses and Vascular Biology**, Dallas, v. 22, n. 2, p. 201-210, Fev. 2002.

ROSENDAAL, F.R et al. Estrogens, progestogens and thrombosis. **J Thromb Haemost**. v. 1, n. 7, p. 1371-1380, 2003.

ROSENDAAL F.R. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. p. 1-12, 2005.

SACHS, U. J. H.; NIESWANDT, B. In Vivo Thrombus Formation in Murine Models. **Circulation Research**, v.100, p. 979-991, 2007.

SANTANA, M. R. Risco de Tromboembolismo Venoso em Pacientes Cronicamente Enfermos: Revisão Sistemática da Literatura. **Monografia** de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia Abril, 2016.

SANTOS, M. Terapia de reposição hormonal e trombose. **Jornal Vascular Brasileiro**. Porto Alegre, v. 2, n.1, p.17-22, Fev. 2003.

SANTOS, M. V. et al. A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v.15, n. 2, p. 144-149, mar, abr, 2006.

SANTOS, J. C.; OLIVEIRA, S. S. A importância da administração pública indireta para a prestação do serviço público. **Revista da Faculdade de Administração e Economia**, Goiás, v. 1, n. 2, p. 64-89, 2010.

SARTIM, M.A. Isolamento, caracterização bioquímica e funcional *in vitro* e *in vivo* de uma metaloprotease isolada da peçonha de *Bothrops moojeni* envolvida no processo de ativação de fatores da cascata de coagulação. 2014. 54f. **Tese (Doutorado em Toxicologia)**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão. Preto Ribeirão Preto.

SCHINDLER A.E, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. V. 61, n. 1-2, p. 171-180, 2003.

SILVA, J. P. Dr, José Pereira da Silva – Saúde Sexual: Importância da contracepção. 2012. Disponível em << josepereiradasilva.com/pt/especialidades/importancia-da-contracepcao>> Acesso em jun de 2017.

SITRUK-WARE, R.; NATH, A. Characteristics and metabolic effects os estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 27, p. 13-24, 2013.

SEAMAN H.E.; DE VRIES C.S.; FARMER R.D. The risk of venous 27. Thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study. **Hum Reprod**. v.18, n.3, p. 522-526, 2003.

SEELEY, R.R.; STEPHENS, T.D.; TATE P. **Anatomia & Fisiologia**, 6ªed. Loures, Lusociência. P. 1053-1057, 2003.

SILVERTHORN D.U. **Fisiologia humana: um abordagem integrada**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, p.558-64, 2010.

SIMÃO, L., et al. Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v. 30, n.1, p. 75-77, Jan. 2008.

SMANIO, P. E. P. et al. Myocardial Scintigraphy in the Evaluation of Cardiac Events in Patients without Typical Symptoms. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 2015, n. 2, p. 112-22, 2015.

SIKORSKI J.M.; HAMPSON W.G.; STADSDON G.E. The natural history and a etiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. **J Bone Joint Surg Br**, v. 63, p. 171-177, 1981.

SPANHOL, K. **Contraceptivos orais e eventos trombóticos**. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). Instituto de Ensino Superior de Londrina – Faculdade integrado INESUL, Londrina, 2008.

SITRUK-WARE, R. Pharmacological profile of progestins. **Maturitas**, Limerick, 2008; v.61, n. 1-2, p.151-157, Set. 2008.

SOUZA, F. R. et al. Associação de antibióticos e contraceptivos orais. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 4, n. 3, p. 221-225, set-dez, 2005.

SOUZA et al. Manejo odontológico de paciente em terapia antitrombótica, **Ver baiana odonto**. v. 7, n. 4, p. 974, 2016.

TANS G. et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. **Thromb Haemost**. v. 84, n. 1, p. 15-21, 2000.

TEIXEIRA C.S., et al. Tratamento odontológico em pacientes com comprometimento cardiovascular. **Revista Sul-Brasileira de Odontologia**. v.5, n.1, p.68-76, 2008.

TELES, J.S.; FUKUDA, E.Y.; FEDER, D. Revendo Ciências Básica; Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos; **Einstein**; São Paulo, v.10, n.1, p.110-115, 2012..

THOMAS, M. R., STOREY, R. F.. The future of P2Y 12 receptor antagonists. **Platelets**, v.26, n.5, p.392–398, 2015.

TORTORA GJ; DERRICKSON B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.695-700, 2013.

UENO, M., et al. Role of platelets and antiplatelet therapy in cardiovascular disease. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v.18, p.431–442, 2011.

WANNMACHER, L. Anticoncepcionais orais: o que há de novo. **Revista Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, v. 1, n. 1, p. 1-6, dez 2003.

WEITZ J.I. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12<sup>a</sup> Ed. Porto Alegre: Artmed;. P. 849-74, 2012.

WESTRICK, R. J.; WINN, M. E.; EITZMAN, D. T. Murine Models of Vascular Thrombosis. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v.27, p. 2079-2093, 2007.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4rd ed. Geneva; 2009.

VAN H. V. A. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives effects of estrogen dose and progestogen type. **British Medical Journal**, Leiden, v.339, n. B2921, p. 1-8, ago, 2009.

VAN VLIET H.A. et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. **Hum Reprod**. v. 20, n. 2, p. 563-568, 2005.

VARELA, M. G. CONTRACEPÇÃO HORMONAL – Manual de ginecologista. Lisboa, **Permanyer**. Portugal, 2011.

VASILAKIS-SCARAMOZZA C.; JICK H. Risk of venous thromboembolism 26. With cyproterone or levonorgestrel contraceptives. **Lancet**. v.358, n. 9291, p. 1427-1429, 2001.

VALEN, G.; SIGURDARDOTTIR O.; VAAGE J. Systemic release of thrombomodulin, but not from the cardioplegic, reperfused heart during open heart surgery. **Thromb Res**, v.83, n.4, p. 321-328,1996.

VIEIRA C.S, OLIVEIRA L.C.O, SILVA DE SÁ M.F. Hormônios femininos e hemostasia. **Rev Bras Ginecol Obstet**. V. 29, n 10, p. 538-547, 2007.

VIGO, F.; LUBIANCA, J.; CORTELA, H. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 39, p.127-137, Mar. 2011.

VINE, A. K. Recent advances in hemostasis and thrombosis. **Retina**, v. 29, n.1, p. 1-7, 2009.

WIINBERG, B.; JESSEN, L.;TARNOW, I.; KRISTENSEN, A. Diagnosis and treatment of platelet hyperactivity in relation to thrombosis in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.22, n.1, p.42-58, 2012.