



**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas – ICB
Departamento de Farmacologia
Curso de Especialização em Farmacologia**

Natália Muradas Valério Souza

**A INFLUÊNCIA DAS DIFERENTES GERAÇÕES DE
CONTRACEPTIVOS ORAIS SOBRE A HEMOSTASIA E O RISCO
DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA.**

**Belo Horizonte - MG
Dezembro de 2017**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas – ICB
Departamento de Farmacologia
Curso de Especialização em Farmacologia**

Natália Muradas Valério Souza

**A INFLUÊNCIA DAS DIFERENTES GERAÇÕES DE
CONTRACEPTIVOS ORAIS SOBRE A HEMOSTASIA E O RISCO
DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA.**

Monografia submetida ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Farmacologia - como parte dos requisitos necessários para conclusão do curso de especialização em Farmacologia.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cláudia Natália Ferreira.

Co - Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rita Carolina Figueiredo Duarte.

Belo Horizonte - MG

Dezembro de 2017

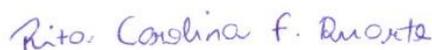
A INFLUÊNCIA DAS DIFERENTES GERAÇÕES DE CONTRACEPTIVOS ORAIS SOBRE A HEMOSTASIA E O RISCO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

NATÁLIA MURADAS VALÉRIO SOUZA

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia **13 de dezembro de 2017**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROF.ª. LUCIENE BRUNO VIEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



MA. RITA CAROLINA FIGUEIREDO DUARTE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



MA. JULIANE CARVALHO ALBUQUERQUE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF.ª. CLÁUDIA N. FERREIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADORA

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2017

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar força e proteção e por ter guiado todos os meus passos ao longo da minha jornada acadêmica no Curso de Especialização.

Aos meus Pais e a minha Irmã pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

À minha família, pelo amparo do dia-a-dia.

Aos meus professores, pois sem os seus ensinamentos eu jamais teria chegado até aqui.

À esta Universidade, por me proporcionar o melhor da vida acadêmica.

Aos meus companheiros de classe por todos os momentos compartilhados ao longo do nosso curso.

À minha orientadora, Prof. Dr^a. Cláudia Natália Ferreira e Co-orientadora, Prof.^a Dr^a. Rita Carolina Figueiredo Duarte, pelo acompanhamento exercido durante a execução do trabalho.

A todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos a mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

“Sempre existiram drogas mais potentes, mais calmantes, mais tranquilizantes, mais alucinógenas do que todas as drogas da farmacopéia antiga e da farmacologia moderna. Essas miracle-drugs, essas drogas-milagre são as palavras”

(Pitigrilli)

RESUMO

O Sistema Hemostático (ou Hemostasia) consiste na atividade conjunta dos diversos componentes do sangue com o intuito de que este se mantenha fluido e livre de coágulos dentro dos vasos normais, e de que a integridade vascular seja preservada. Assim, descontroles nesse sistema acabam por favorecer estados hemorrágicos ou de hipercoagulabilidade, sendo o evento trombótico um clássico exemplo. Eventos trombóticos tendem a ocorrer em todo o organismo, no entanto, membros inferiores são acometidos na maioria dos casos, constituindo o que se conhece por trombose venosa profunda. Dentre os fatores de risco para trombose, encontra-se o uso de contraceptivos orais combinados, preparados hormonais sintéticos a base de estrógeno e progesterona, muito utilizados por mulheres em idade fértil para prevenção de gravidezes indesejadas. Em virtude da quantidade diferente de estrógeno e do tipo de progestágeno presente nestes contraceptivos, os mesmos são classificados em 1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração. Considerando as alterações hemostáticas que estes medicamentos podem causar e o consequente risco de trombose à eles associados, uma revisão da literatura com vistas a explicar mais detalhadamente a relação existente entre o processo hemostático, a ocorrência de fenômenos trombóticos e o uso destas diferentes gerações de contraceptivos orais, encontra-se como foco do presente trabalho.

Palavras-Chave: Trombose Venosa Profunda, Contraceptivos Orais, Contraceptivos Orais Combinados, Hemostasia, Coagulação, Tromboembolismo Venoso, Trombofilia, Contracepção Hormonal.

ABSTRACT

The Haemostatic System (or Haemostasis) consists of the joint activity of the various components of the blood so that it remains fluid and free from clots in normal vessels, and that vascular integrity is preserved. Thus, uncontrolled in this system end up favoring hemorrhagic or hypercoagulable states, the thrombotic event being a classic example of this problem. Thrombotic events tend to occur throughout the body, however, lower limbs are affected in most cases, constituting what is known as deep vein thrombosis. Among the risk factors for thrombosis are combined oral contraceptives, synthetic hormone preparations based on estrogen and progesterone, widely used by women of childbearing age to prevent unwanted pregnancies. Due to the different amount of estrogen and type of progestogen present in these contraceptives, they are classified in 1st, 2nd, 3rd and 4th generation. Considering the haemostatic changes that these drugs can cause and the consequent risk of thrombosis associated therewith, a review of the literature with a view to explain in more detail the relation between the haemostatic process, the occurrence of thrombotic phenomena and the use of these different groups of contraceptives is the focus of the present study.

Key words: Deep Venous Thrombosis, Oral Contraceptives, Combined Oral Contraceptives, Haemostasis, Coagulation, Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Hormonal Contraception.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tríade de Virchow.....	29
Figura 2 - Fases da hemostasia – hemostasia primária e secundária	31
Figura 3 - Esquema da cascata da coagulação.....	33
Figura 4 - Representação esquemática do novo modelo da coagulação baseado em superfícies celulares.....	36
Figura 5 - Esquema da anticoagulação natural proporcionada por proteína C e proteína S.....	38
Figura 6 - Representação esquemática do sistema fibrinolítico, seus ativadores e inibidores	40
Figura 7 - Estrógenos e progestágenos sintéticos - etinilestradiol e gestodeno.....	41
Figura 8 - Fisiologia endócrina reprodutiva	43
Figura 9 - Porcentagem global de mulheres entre 15-49 anos, casadas ou em união, que fazem uso de métodos contraceptivos	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Nome comercial, componentes, doses e apresentação das pílulas combinadas monofásicas.....	45
Tabela 2 - Nome comercial, componentes, doses e apresentação das pílulas combinadas monofásicas.....	46
Tabela 3 - Nome comercial, componentes, doses e apresentação das pílulas combinadas bifásicas.....	46
Tabela 4 - Nome comercial, componentes, doses e apresentação das pílulas combinadas trifásicas.....	47
Tabela 5 - Nome comercial, componentes, doses e apresentação das pílulas combinadas trifásicas.....	47
Tabela 6 - Nome comercial, componentes, doses e apresentação das minipílulas.....	49
Tabela 7 - Fatores genéticos relacionados a trombofilias hereditárias.....	54
Tabela 8 - Fatores relacionados à trombofilias adquiridas.....	54
Tabela 9 - Diferentes fatores de predisposição à trombooses venosas e arteriais.....	55
Tabela 10 - Critérios de elegibilidade para a prescrição de métodos contraceptivos hormonais.....	73

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AT – Antitrombina
AVC – Acidente Vascular Cerebral
COCs - Contraceptivos Orais Combinados
DD - Teste D-Dímero
EDC - Eco Doppler Colorido
EURAS – *European Active Surveillance Study*
FDA – *Food and Drug Administration*
FSH- Hormônio Folículo Estimulante
FT- Fator Tecidual
GnRH – Hormônio Liberador de Gonadotropina
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPZ – Inibidor de Protease Dependente da Proteína Z
LH – Hormônio Luteinizante
MEGA – *Multiple Environmental and Genetic Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis Study*
OMS- Organização Mundial da Saúde
ONU – Organização das Nações Unidas
PAI-1 – Inibidor do Ativador de Plasminogênio Tipo 1
PC – Proteína C
PCA – Proteína C Ativada
PDF – Produtos de Degradação da Fibrina
PNAD – Pesquisa Nacional por Amostragem de Domicílios
PPFA – *Planned Parenthood Federation of America*
PS – Proteína S
PZ – Proteína Z
RM – Ressonância Magnética
SBACV – Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular
SHBG – Globulina Ligadora de Hormônio Sexual
SUS – Sistema Único de Saúde
TA – Trombose Arterial
TAFI – Inibidor da Fibrinólise Ativado Pela Trombina

TC – Tomografia Computadorizada

TFPI – Inibidor da Via do Fator Tecidual

TM – Trombomodulina

t-PA – Ativador do Plasminogênio do Tipo Tecidual

TV – Trombose Venosa

TVP – Trombose Venosa Profunda

u-PA – Ativador do Plasminogênio do Tipo Uroquinase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	24
2. OBJETIVOS	26
2.1. Objetivo Geral	26
2.2. Objetivos Específicos	26
3. METODOLOGIA	27
4. DESENVOLVIMENTO	28
4.1. HEMOSTASIA E TROMBOSE	28
4.2. HEMOSTASIA E FISILOGIA DA COAGULAÇÃO	30
4.2.1. Adesão e Agregação Plaquetárias	32
4.2.2. Cascata da Coagulação	32
4.2.3. O Novo Modelo da Cascata da Coagulação	35
4.2.4. Mecanismos Reguladores da Coagulação Sanguínea	37
4.2.5. O Sistema Fibrinolítico	38
4.3. OS FÁRMACOS CONTRACEPTIVOS	40
4.3.1. Fisiologia Endócrina Reprodutiva e Mecanismos de Ação dos Fármacos Contraceptivos Orais	42
4.3.2. Tipos de Fármacos Contraceptivos Orais	44
4.3.2.1. Contraceptivo Oral Combinado	44
4.3.2.2. Contraceptivo Oral Contendo Apenas Progestagênios (Minipílulas)	49
4.3.2.3. Outros Esquemas de Administração de Fármacos Utilizados para Contracepção	49
4.3.3. História da Contracepção Oral Combinada	49
4.3.4. Perfil de Utilização dos Contraceptivos Orais Combinados	51
4.4. A INFLUÊNCIA DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS NA HEMOSTASIA: OCORRÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA. .	53
5. DISCUSSÃO	62
6. CONCLUSÃO	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

1. INTRODUÇÃO

O funcionamento adequado do sistema circulatório depende de uma série de mecanismos responsáveis por manter o sangue em um estado fluido dentro do compartimento vascular, o que garante dessa forma, uma perfusão adequada para todo o organismo. Assim, a ação conjunta dos diversos componentes sanguíneos para manter a fluidez necessária do sangue sem que haja extravasamento ou obstrução de fluxo pela presença de trombos, compreende o que se conhece por hemostasia ou sistema hemostático (VIEIRA et al., 2007; SPANHOL & PANIS, 2009; CAGNOLATI et al., 2017).

O tromboembolismo venoso compreende a trombose venosa profunda e sua consequência imediata mais grave, a embolia pulmonar. Na sua fase aguda, o tromboembolismo está associado a uma alta probabilidade de complicações graves, as quais são muitas vezes, fatais. Na sua fase crônica, pode ser responsável por inúmeros casos de incapacitação física, enormes custos socioeconômicos e pessoais e pelo desenvolvimento de insuficiência venosa crônica (BORGES et al., 2015).

Alterações em parâmetros hemostáticos provocadas pelo uso de contraceptivos orais têm sido observadas ao longo dos anos, sendo esta classe de medicamentos associada a um risco aumentado de ocorrência de doenças tromboembólicas, o que pode ser explicado pelos seus efeitos sobre o sistema hemostático (FERREIRA et al., 2000).

Inicialmente, a ocorrência de alterações tromboembólicas estava associada apenas aos contraceptivos hormonais de estrogênio. Já em meados dos anos 90, estes eventos foram associados também, aos contraceptivos contendo progestágenos mais recentes. Ressalta-se que o mercado farmacológico atual engloba tanto os chamados contraceptivos orais combinados (COCs) - contendo estrogênio e progestágenos, podendo ser mono-, bi- e trifásicos e classificados como de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração - quanto os progestágenos exclusivos (minipílulas) (SPANHOL & PANIS, 2009; CIRNE, 2014; MOREIRA et al., 2016).

Dessa forma, o presente trabalho visa analisar e discutir a influência dos diferentes grupos de contraceptivos orais combinados (1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração)

sobre a hemostasia, através de uma revisão de literatura que englobe tanto estudos relacionados aos próprios medicamentos em si, quanto ao processo hemostático como um todo, afim de que as alterações induzidas pelos contraceptivos orais na hemostasia sejam melhores compreendidas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a influência das diferentes gerações de contraceptivos orais combinados (1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração) sobre a hemostasia e o conseqüente risco associado de ocorrência de eventos tromboembólicos venosos.

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever o processo hemostático, enfatizando a fisiologia da coagulação, fibrinólise e anticoagulação;
- Descrever a história, farmacologia, classificação e perfil de utilização dos contraceptivos orais;
- Descrever a relação entre o uso de contraceptivos orais e a ocorrência de eventos trombóticos;
- Analisar e discutir as alterações e impactos dos diferentes grupos de contraceptivos orais combinados (1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração) sobre a hemostasia e a conseqüente relação entre estes e a ocorrência de tromboembolismo venoso em mulheres em idade fértil.

3. METODOLOGIA

Para a elaboração do trabalho de revisão de literatura em questão, foi realizada uma pesquisa bibliográfica baseada na leitura de artigos científicos, livros acadêmicos, dissertações, sites, pareceres técnicos, informes, diretrizes e demais documentos relacionados aos assuntos “Hemostasia”, “Contraceção Hormonal Combinada” e “Trombose Venosa/Tromboembolismo Venoso”. Foram selecionados artigos publicados entre 1982 e 2017 (tanto em língua portuguesa quanto em língua inglesa) sendo a busca destes realizada em bases de dados como: PubMed, Scielo, LILACS, Bibliotecas Virtuais e outros, através da utilização das seguintes palavras-chave: Trombose Venosa Profunda (*Deep Venous Thrombosis*) , Contraceptivos Orais (*Oral Contraceptives*) , Contraceptivos Orais Combinados (*Combined Oral Contraceptives*) , Hemostasia (*Haemostasis*) , Coagulação (*Coagulation*) , Tromboembolismo Venoso (*Venous Thromboembolism*) , Trombofilia (*Thrombophilia*) e Contraceção Hormonal (*Hormonal Contraception*).

4. DESENVOLVIMENTO

4.1. HEMOSTASIA E TROMBOSE

O sistema cardiovascular compõe-se do coração e de uma vasta rede de vasos sanguíneos pelos quais circula o sangue. Sua principal função é distribuir os nutrientes absorvidos no intestino delgado e o gás oxigênio absorvido nos pulmões a todas as células do corpo, e retirar delas as excretas nitrogenadas e o gás carbônico produzido no metabolismo celular (AMABIS & MARTHO, 2006).

Para que o sistema circulatório funcione corretamente há uma série de mecanismos que mantêm o sangue no estado fluido dentro do compartimento vascular, permitindo uma perfusão adequada para todos os tecidos do organismo. A ação conjunta dos diversos componentes sanguíneos para manter a fluidez sanguínea e conter os processos hemorrágicos ou trombóticos, é denominada hemostasia ou sistema hemostático (SPANHOL & PANIS, 2009).

A hemostasia engloba a ativação de vários mecanismos, como vasoconstrição, construção de um tampão plaquetário (plaquetas agregadas), ativação dos fatores da coagulação, e crescimento e manutenção do tecido fibroso para o coágulo sanguíneo tornar-se mais estável. A hemostasia normal envolve vários ativadores e inibidores, incluindo plaquetas, fatores endoteliais e fatores de coagulação sanguínea (SOARES, 2011).

O processo hemostático como um todo está totalmente relacionado com a quantidade de plaquetas, a resistência e contratilidade dos vasos, a estabilidade do coágulo e de um processo de coagulação adequado. Assim, quando ocorre um descontrole neste sistema favorecendo o processo de coagulação, inicia-se no organismo um evento trombótico ou trombose (SPANHOL & PANIS, 2009; MESQUITA, 2014).

A trombose consiste na formação ou desenvolvimento de um trombo no interior dos vasos sanguíneos, veias e artérias, ocasionando uma oclusão total ou parcial do vaso. São conhecidos 3 fatores importantes que levam ao desencadeamento de um trombo, sendo estes a lesão endotelial, as alterações no fluxo sanguíneo e a hipercoagulabilidade sanguínea, os quais podem atuar

isoladamente ou associados. Esses três fatores compõem o que se conhece por Tríade de Virchow (**Figura 1**) (GUIMARÃES, 2016).

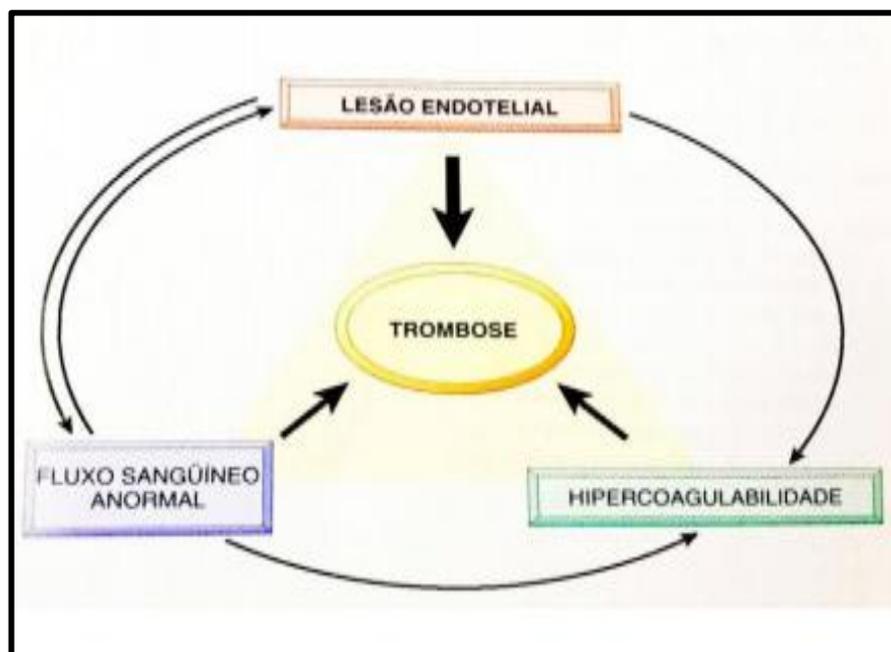


Figura 1: Tríade de Virchow. (Fonte: COTRAN et al., 2000).

Os eventos trombóticos podem ocorrer em praticamente todo o organismo, sendo que os membros inferiores são acometidos em 90% dos casos, caracterizando o quadro clínico de trombose venosa profunda (SPANHOL & PANIS, 2009).

São descritos diversos fatores de risco para o desenvolvimento de trombose, como a idade avançada, a imobilização prolongada dos membros, pacientes submetidos a traumas, obesidade, falência cardíaca, varizes, predisposição genética, tabagismo, fase final de gestação e puerpério, doenças malignas, uso de contraceptivos hormonais dentre outros (SPANHOL & PANIS, 2009; GUIMARÃES, 2016).

Com relação aos métodos diagnósticos de trombose, a literatura existente recomenda a anamnese e o exame físico combinados com a realização de testes laboratoriais e exames de imagem. Alguns exemplos de exames laboratoriais e de imagem incluem o teste D-Dímero (DD), Eco Doppler colorido (EDC), Venografia/Flebografia, Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância

Magnética (RM). O quadro clínico, quando presente, pode consistir de dor, edema, eritema, cianose, dilatação do sistema venoso superficial, aumento de temperatura, empastamento muscular (rigidez da musculatura da panturrilha) e dor à palpação (SBACV, 2017).

4.2. HEMOSTASIA E FISILOGIA DA COAGULAÇÃO

A hemostasia é mediada pela ação de diversos mecanismos fisiológicos que envolvem estímulos entre proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes onde diversos componentes estão envolvidos, tais como os vasos sanguíneos, as plaquetas, as proteínas da coagulação e da fibrinólise (GUIMARÃES, 2016). Neste sentido, a hemostasia resulta em um conjunto de processos bem regulados, os quais executam duas funções importantes, a saber (SPANHOL & PANIS, 2009):

- (1) Manutenção do sangue em um estado fluido e livre de coágulos (SPANHOL & PANIS, 2009);
- (2) Indução de um tampão hemostático rápido e localizado em um local de lesão vascular (SPANHOL & PANIS, 2009).

Levando em consideração os processos acima mencionados, têm-se que o mecanismo hemostático pode ser dividido basicamente em três diferentes estágios (**Figura 2**), estágios estes conhecidos como hemostasia primária, hemostasia secundária e fibrinólise (CAGNOLATI et al., 2017).

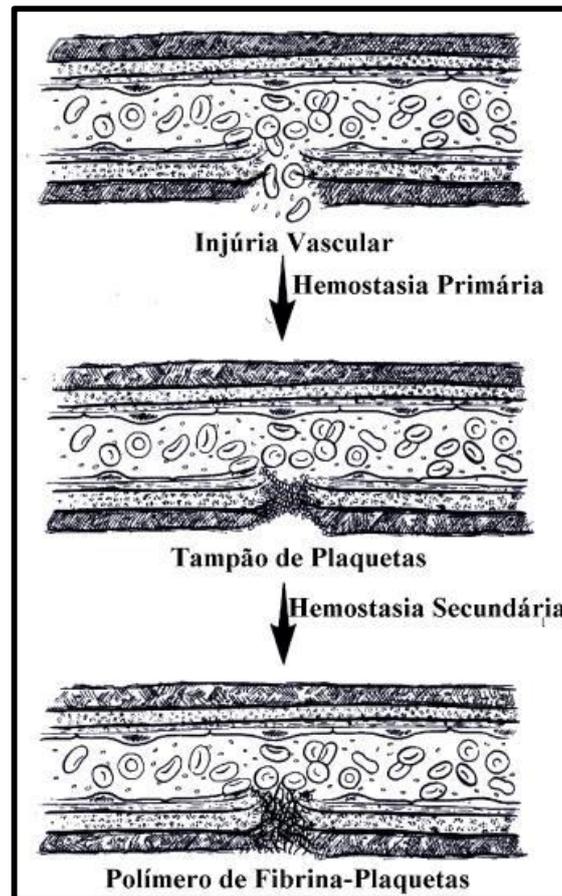


Figura 2: Fases da Hemostasia – Hemostasia Primária e Secundária. (Fonte: Hemostasia. Disponível em: <<http://www.ebah.com.br/content/ABAAABO3gAl/hemostasia>>. Acesso em: 03 Mar. 2017).

A hemostasia primária é o processo inicial da coagulação, o qual é desencadeado pela lesão vascular. Imediatamente após a ocorrência da lesão, mecanismos locais produzem vasoconstrição, alteração da permeabilidade vascular com produção de edema, vasodilatação dos vasos da região em que ocorreu a lesão e adesão das plaquetas. A vasoconstrição é responsável por diminuir o fluxo de sangue no sítio de sangramento, ao passo que a formação de edema intersticial diminui o gradiente de pressão entre o interior do vaso lesado e a região adjacente, produzindo dessa forma um tamponamento natural que auxilia na hemostasia (CAGNOLATI et al., 2017).

A hemostasia secundária por sua vez, envolve a coagulação sanguínea, que é a conversão de sangue fluido em um gel sólido ou coágulo. O evento principal é a conversão de fibrinogênio solúvel em fibras insolúveis de fibrina por ação da trombina, o último passo de uma complexa cascata enzimática. Os

componentes dessa cascata, os chamados fatores de coagulação, estão presentes no sangue como precursores inativos (zimogênios) de enzimas proteolíticas e cofatores (RANG et al., 2007).

Por último, mas não menos importante têm-se como parte do sistema hemostático a fibrinólise, processo responsável pelo restabelecimento do fluxo sanguíneo no interior dos vasos, através da dissolução do coágulo formado após a injúria vascular (BASSO, 2009).

Em condições normais, coagulação e fibrinólise encontram-se em equilíbrio dinâmico de tal forma que, enquanto a primeira interrompe a perda sanguínea, a última remove a fibrina formada em excesso e o sangue volta a fluir normalmente no interior do vaso restaurado (CAGNOLATI et al., 2017).

4.2.1. Adesão e Agregação Plaquetárias

A iniciação do processo de coagulação depende da exposição do sangue a componentes que, normalmente, não estão presentes no interior dos vasos, exposição esta decorrente de lesões estruturais (injúria vascular) ou alterações bioquímicas (por ex., liberação de citocinas). No entanto, qualquer que seja o evento desencadeante, a iniciação da coagulação do sangue se faz mediante a expressão e exposição no espaço intravascular do fator tecidual (FT), uma glicoproteína de membrana que funciona como receptor para o fator VII da coagulação (FRANCO, 2001).

A ativação plaquetária acontece como resposta ao dano vascular. Assim, após a lesão vascular, ocorre a adesão, a agregação e a ativação plaquetárias. É importante ressaltar que na superfície das plaquetas ativadas ocorre a ativação dos fatores de coagulação, proporcionando dessa forma a formação do coágulo de fibrina (REZENDE, 2010; SOARES, 2011).

4.2.2. Cascata da Coagulação

Em 1964, Macfarlane e Davie & Ratnoff propuseram o modelo de “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação do sangue. Esta se constitui em uma série de reações químicas entre proteínas que convertem pró-enzimas (zimogênios) em enzimas (proteases). Essas pró-enzimas e enzimas são

denominadas fatores de coagulação (FRANCO, 2001; RANG et al., 2007; SOARES, 2011; CAGNOLATI et al., 2017).

No modelo da cascata da coagulação, existem duas vias principais de formação de fibrina, conhecidas como via intrínseca e via extrínseca, que convergem para uma via comum. A via intrínseca abrange componentes que já se encontram presentes no sangue, enquanto que a via extrínseca engloba alguns componentes que usualmente não estão presentes no espaço intravascular. Ambas as vias são ativadas quando o sangue sai do vaso sanguíneo e, apesar de serem iniciadas separadamente, convergem em determinado momento para uma mesma etapa, a qual é caracterizada pela formação do fator Xa, pela conversão do fibrinogênio em fibrina e pela formação de trombina (**Figura 3**) (RANG et al., 2007; SOARES, 2011).

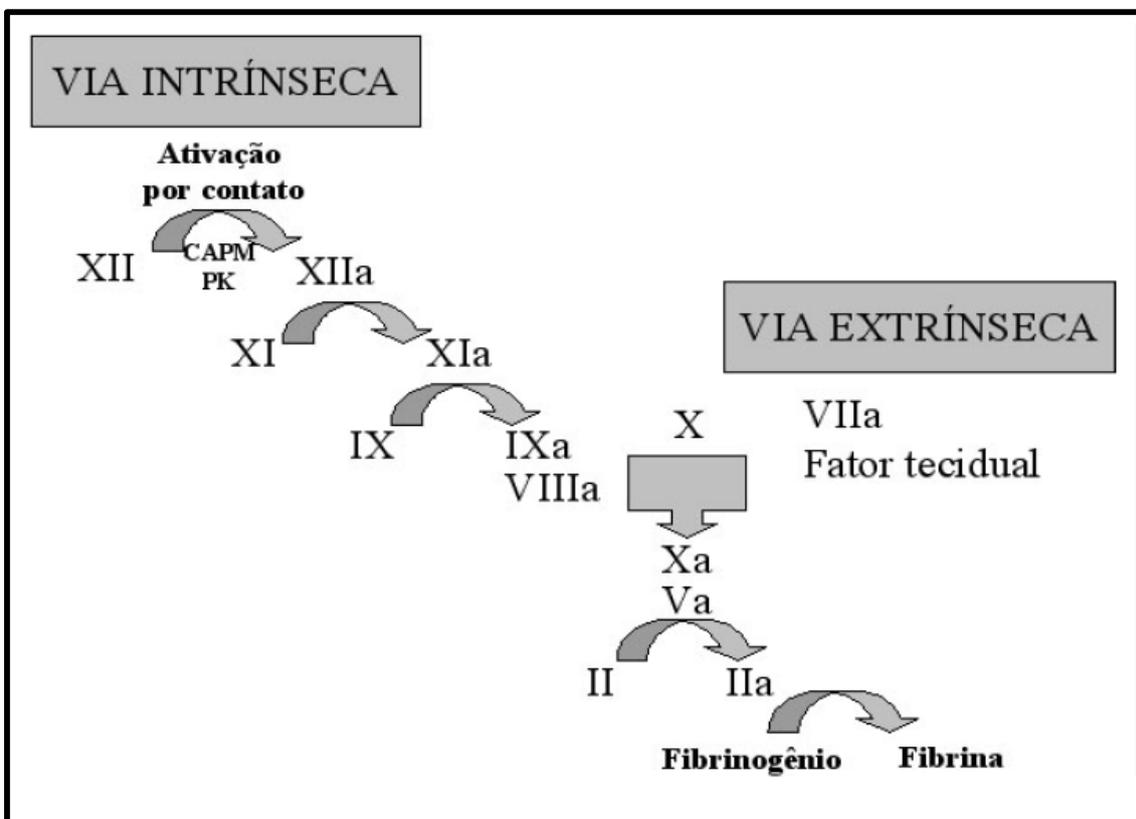


Figura 3: Esquema da Cascata da Coagulação. (Fonte: FRANCO, 2001).

A coagulação pela via intrínseca é ativada quando o sangue entra em contato com o colágeno existente na parede do vaso lesado ou com alguma superfície contendo cargas elétricas negativas, processo denominado de ativação por contato, o qual requer ainda a presença de componentes conhecidos como pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular (**Figura 3**) (FRANCO, 2001; SOARES, 2011).

A ocorrência da ativação por contato acaba por desencadear a ativação do fator XII da coagulação, que irá então, ativar o fator XI. O fator XIa por sua vez, ativa o fator IX, que junto ao fator VIIIa irá se associar à superfície fosfolípídica de membranas celulares (através de “pontes” de íons cálcio), formando o chamado complexo tenase intrínseco, o qual é responsável por estimular a conversão do fator X em fator Xa. A ativação do fator X da coagulação leva então à posterior formação de trombina e à consequente conversão do fibrinogênio em fibrina (**Figura 3**) (FRANCO, 2001; CAGNOLATI et al., 2017).

A via extrínseca por sua vez, é ativada quando o sangue entra em contato com o tecido lesado, o qual libera a tromboplastina tecidual (ou FT). O FT é capaz de se ligar então, ao fator VIIa da coagulação, formando com este um complexo mediado por íons cálcio, conhecido como complexo tenase extrínseco. O complexo tenase extrínseco tem como principal substrato o fator X da coagulação, cuja clivagem resulta em Xa e consequentemente na geração de trombina (a partir da protrombina) e fibrina (formada a partir do fibrinogênio) (**Figura 3**) (FRANCO, 2001; SOARES, 2011; CAGNOLATI et al., 2017).

O coágulo de fibrina, quando formado através dos diferentes mecanismos que envolvem a cascata da coagulação, pode ser considerado frágil e friável, devendo ser estabilizado então, pela ação do fator XIII, ou fator estabilizante da fibrina (REZENDE, 2010).

É interessante ressaltar que do ponto de vista fisiológico, a separação do mecanismo da coagulação em duas vias (intrínseca e extrínseca) pode ser considerada incorreta, uma vez que esta divisão clara não ocorre *in vivo*. Logo, as vias não apresentam um funcionamento independente, atuando na verdade de modo altamente interativo. No entanto, a separação torna-se conveniente didaticamente e também para efeitos de interpretação de exames laboratoriais

para avaliação da hemostasia. Uma visão atualizada da coagulação sanguínea (ou novo modelo da cascata da coagulação) será apresentado mais adiante (FRANCO, 2001; REZENDE, 2010).

4.2.3. O Novo Modelo da Cascata da Coagulação

Diversos estudos tem mostrado que a hipótese da cascata da coagulação não reflete *in vivo* as observações clínicas relacionadas aos eventos na hemostasia (FERREIRA et al., 2010; CAGNOLATI et al., 2017). As falhas evidenciadas no esquema clássico da coagulação englobam os seguintes pontos, a saber:

- Deficiências de cininogênio de alto peso molecular, pré-caliceína e fator XII prolongam o tempo de tromboplastina parcial ativado, no entanto, não levam a ocorrência de hemorragias. Já a deficiência de fator XI está associada a problemas hemorrágicos leves, enquanto que a falta de IX resulta no quadro clínico de hemofilia B e portanto, de sangramentos graves (FRANCO, 2001; FERREIRA et al., 2010);
- A via extrínseca não é capaz de compensar adequadamente falhas observadas na via intrínseca (tais como a falta de fator VIII ou fator IX, os quais estão associados respectivamente às hemofilias A e B) (FERREIRA et al., 2010);
- A deficiência de fator VII da coagulação está associada a um quadro similar à hemofilia (FRANCO, 2001).

Através da observação desses fenômenos, concluiu-se que a ativação do fator IX não depende exclusivamente da via intrínseca e que a coagulação sanguínea é iniciada a partir da ligação do FT (expresso em superfícies celulares) ao fator VIIa, sendo este, portanto, o maior evento desencadeador de hemostasia (FRANCO, 2001; CAGNOLATI et al., 2017).

Outras descobertas relacionam-se ainda ao fato de que o complexo FT /fator VII também pode ativar o fator IX da via intrínseca e que a trombina pode ser considerada como uma ativadora fisiológica do fator XI na superfície das

plaquetas ativadas, o que nos leva a compreender em partes o porquê que a falta de uma ativação por contato não leva à ocorrência de distúrbios hemorrágicos (FERREIRA et al., 2010; CAGNOLATI et al., 2017).

Assim, por meio dessas observações e estudos, viu-se a necessidade de revisar o modelo clássico da coagulação. O modelo de hemostasia baseado em superfícies celulares propõe a ativação da coagulação em três fases que se sobrepõe (**Figura 4**), conhecidas respectivamente como fases de iniciação (onde ocorre a interação do FVIIa com o FT e ativação de pequenas quantidades do FIX e FX pelo complexo FT/FVIIa, além da formação do complexo protrombinase e de pequenas quantidades de trombina), amplificação (na qual a trombina ativa plaquetas, que expõe receptores para ativação dos fatores V, VIII e XI) e propagação, fase caracterizada pela produção de grande quantidade de trombina e pela formação de um coágulo de fibrina estável no sítio da lesão (FERREIRA et al., 2010; CAGNOLATI et al., 2017).

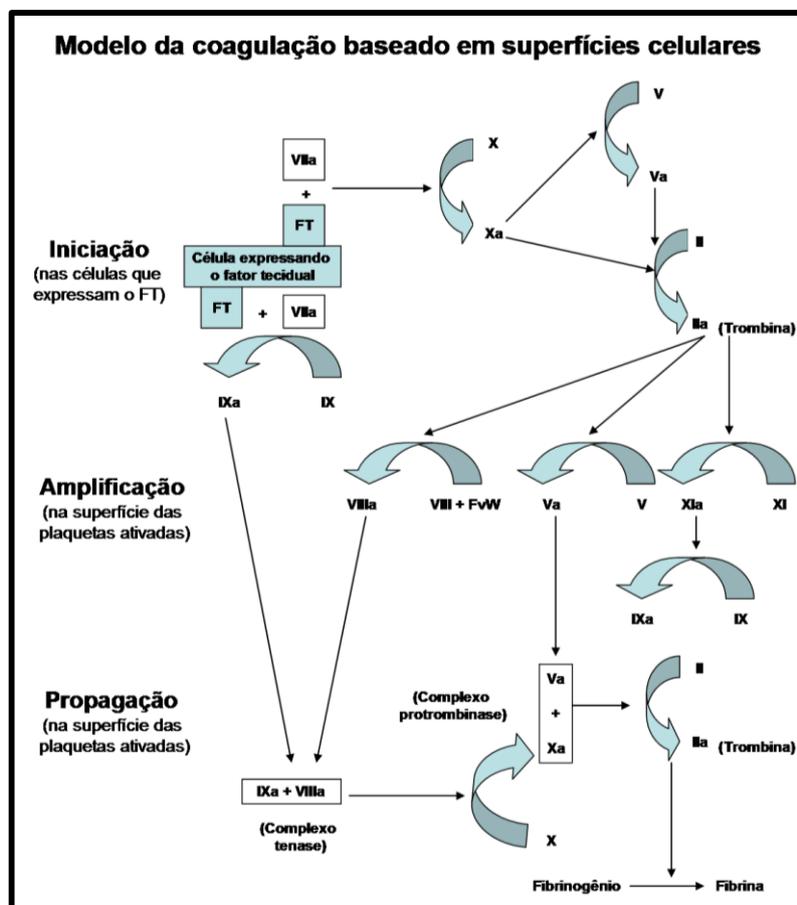


Figura 4: Representação Esquemática do Novo Modelo da Coagulação Baseado em Superfícies Celulares. Fator Tecidual (FT), Ativado (a). (Fonte: FERREIRA et al., 2010).

4.2.4. Mecanismos Reguladores da Coagulação Sanguínea

A formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial representa um processo crítico na manutenção da integridade vascular. Nesse sentido, os mecanismos envolvidos nesse processo devem ser muito bem regulados impedindo a perda excessiva de sangue ou a formação de trombos intravasculares (FRANCO, 2001).

Ao contrário do processo da coagulação, conhecido há bastante tempo, os mecanismos de controle da coagulação são de entendimento mais recente. Assim, o sistema da coagulação é contido e inibido por anticoagulantes específicos que incluem (REZENDE, 2010; CAGNOLATI et al., 2017):

- Inibidor da via do fator tecidual (TFPI);
- Proteína C e Proteína S;
- Antitrombina III;
- Proteína Z.

O Inibidor da via do fator tecidual (ou TFPI), atua por meio da inibição do complexo FT/FVIIa evitando dessa forma a ativação direta do fator X, sendo o maior sítio de produção do TFPI a própria célula endotelial (FRANCO, 2001; CAGNOLATI et al., 2017).

Com relação à proteína C (PC), têm-se que esta constitui-se em um zimogênio dependente da vitamina K, o qual tem como receptor uma proteína transmembrana conhecida como trombomodulina (TM), que também interage com a trombina. O complexo trombina-TM ativa a PC, transformando-a em PC ativada (PCA) que, ao ser liberada do complexo, inativa os cofatores Va e VIIIa, suprimindo a gênese de trombina e regulando a coagulação. Já a proteína S (PS) atua como um cofator dessa reação ao acelerar a inativação dos cofatores anteriormente mencionados (**Figura 5**) (FRANCO, 2001; REZENDE, 2010).

A Antitrombina (AT) constitui-se por sua vez, em um inibidor primário da trombina, exercendo também um efeito inibitório sobre diversos fatores da coagulação (IIa, IXa, Xa, XIa e XIIa), além de acelerar a dissociação do complexo fator VIIa-fator tecidual e impedir sua reassociação, eliminando assim, atividades

enzimáticas procoagulantes em excesso. Substâncias como heparina e heparan sulfato são conhecidas por sua capacidade de potencializar a atividade inibitória da antitrombina sobre o processo de coagulação (FRANCO, 2001; SPANHOL & PANIS, 2009).

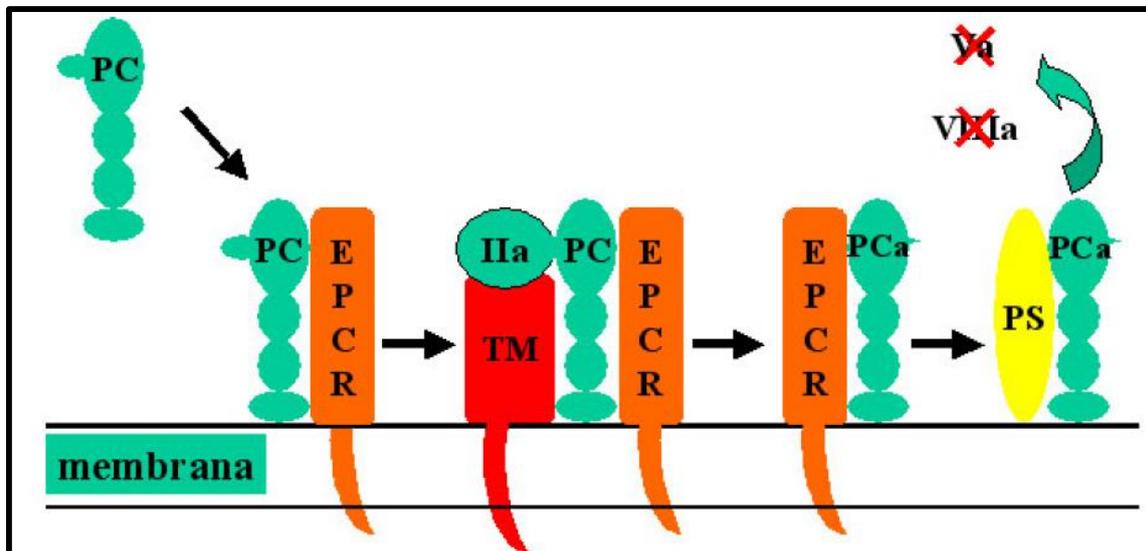


Figura 5: Esquema da Anticoagulação Natural Proporcionada Por Proteína C e Proteína S. Proteína C (PC), Trombomodulina (TM), Proteína C Ativada (PCa), Proteína S (PS), Receptor Endotelial da Proteína C (EPCR). (Fonte: FRANCO, 2001).

Por último mas não menos importante, têm-se a Proteína Z (PZ) como um importante anticoagulante natural, sendo suas funções descobertas recentemente. A proteína Z atua como um cofator para o inibidor de protease dependente da proteína Z (IPZ), sendo especificamente um inibidor do fator Xa da coagulação (REZENDE, 2010).

Ressalta-se aqui que os mecanismos reguladores da coagulação descritos anteriormente não operam de forma isolada e que em condições fisiológicas há um predomínio da anticoagulação perante mecanismos de origem procoagulante, o que garante dessa forma a fluidez do sangue e a integridade vascular (FRANCO, 2001).

4.2.5. O Sistema Fibrinolítico

A Fibrinólise (**Figura 6**) constitui-se no processo de degradação da fibrina, o qual é mediado por uma enzima ativa conhecida como plasmina, enzima esta

derivada de uma proenzima inativa conhecida como plasminogênio (FRANCO, 2001; CAGNOLATI et al., 2017).

Em condições normais, tanto a coagulação quanto a fibrinólise encontram-se em equilíbrio dinâmico, de tal forma que enquanto a primeira cessa a perda sanguínea, a segunda remove a fibrina em excesso e portanto dissolve o coágulo formado. O equilíbrio entre esses dois processos garante portanto, que o sangue volte a fluir normalmente no interior dos vasos sanguíneos restaurados. A fibrinólise, no entanto, ocorre em condições fisiológicas como um processo de ativação localizada e restrita, e não sistêmica (FRANCO, 2001; CAGNOLATI et al., 2017).

Assim, levando em consideração que o processo de fibrinólise é mediado pela plasmina e que esta é produzida a partir do plasminogênio, é interessante ressaltar a existência de 2 ativadores fisiológicos do plasminogênio, os quais são responsáveis por desencadear todo o processo fibrinolítico descrito: O ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA) e o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA). Destaca-se que ambos apresentam alta especificidade de ligação ao plasminogênio e que a fibrina degradada pela plasmina gera os chamados produtos de degradação da fibrina (PDF) (FRANCO, 2001; CAGNOLATI et al., 2017).

Quanto à inibição do sistema fibrinolítico, esta ocorre mediante a ação de inibidores específicos conhecidos como PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1) a2-antiplasmina (que como o próprio nome sugere, exerce uma função diretamente sobre a plasmina) e TAFI (inibidor da fibrinólise ativado pela trombina), um zimogênio plasmático capaz de inibir a fibrinólise por remover resíduos de lisina da molécula de fibrina durante o processo de lise do coágulo (FRANCO, 2001; CAGNOLATI et al., 2017).

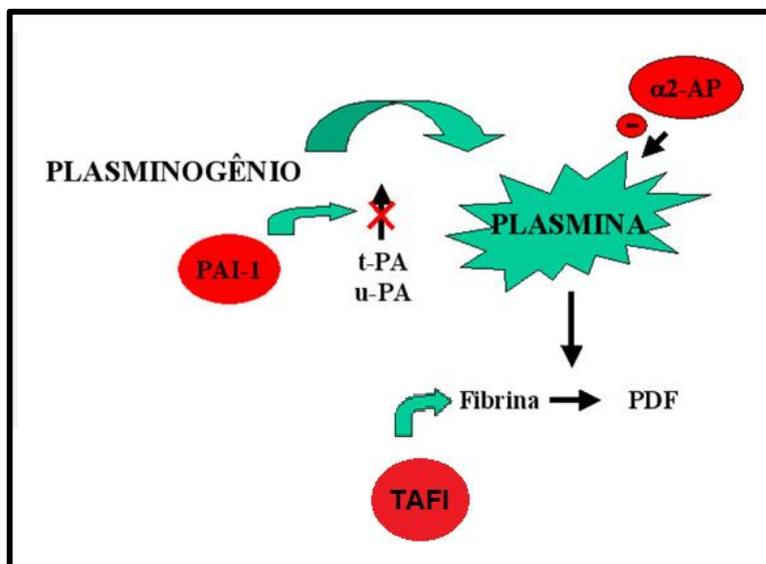


Figura 6: Representação Esquemática Do Sistema Fibrinolítico, Seus Ativadores e Inibidores. Inibidor do Ativador do Plasminogênio (PAI-1), Inibidor da Fibrinólise Ativado Pela Trombina (TAFI), $\alpha 2$ - antiplasmina ($\alpha 2$ - AP), Produtos de Degradação da Fibrina (PDF), Ativador do Plasminogênio do Tipo Tecidual (t-PA), Ativador do Plasminogênio do Tipo Uroquinase (u-PA). (Fonte: Adaptado de FRANCO, 2001).

Assim, diante do exposto anteriormente, vê-se a importância de um bom funcionamento não só dos mecanismos de coagulação em si, como também dos mecanismos associados à fibrinólise, uma vez que defeitos neste sistema podem desencadear problemas relacionados à formação contínua de trombos intravasculares decorrentes da geração excessiva de fibrina (FRANCO, 2001).

A partir desta revisão sobre o sistema hemostático e considerando que medicações contraceptivas podem vir a induzir alterações neste, são apresentados a seguir conteúdos mais detalhados acerca destes tipos de fármacos, de forma que o entendimento sobre estes e a consequente discussão deste trabalho fiquem melhor esclarecidos.

4.3. OS FÁRMACOS CONTRACEPTIVOS

Os fármacos contraceptivos/anticoncepcionais são medicamentos utilizados para prevenir a gravidez, podendo também ser utilizados para regularização do ciclo menstrual, redução da tensão pré-menstrual, redução da incidência de cistos ovarianos, de câncer ovariano e endometrial e de doenças benignas das mamas (UFRGS, 2017).

Atualmente, dispõe-se no mercado de várias formulações de fármacos contraceptivos, como por exemplo, as preparações parenterais, orais e tópicas, as quais variam também em doses e posologia. Destas, a preparação oral constitui-se como a mais utilizada para a terapia (SOARES, 2011).

Os fármacos contraceptivos orais são majoritariamente compostos por estrogênio e progesterona sintéticos (**Figura 7**), os quais são responsáveis por mimetizar as ações hormonais femininas associadas à mecanismos de reprodução. Dessa forma, estrogênios e progestágenos em combinação mostram-se muito eficazes quando administrados corretamente, sendo o risco de concepção pequeno. A taxa de gravidez é estimada em cerca de 0,5 a 1,0 por 100 mulheres/ano de risco (SOARES, 2011; UFRGS, 2017; UFMS, 2017).

Os fármacos contraceptivos orais revolucionaram a indústria farmacêutica, pois até então não havia um método para contracepção tão eficaz e de tão fácil administração. Além disso, a implantação do método contraceptivo oral resultou em uma melhora na qualidade de vida das mulheres sexualmente ativas. Apesar dos inúmeros efeitos benéficos, os contraceptivos, como quaisquer outros fármacos, também apresentam inúmeros efeitos adversos, sendo a maioria reversível e de baixo impacto. No entanto, a literatura tem demonstrado uma associação entre o risco cardiovascular e o uso de contraceptivos orais, sendo os principais efeitos sobre o sistema cardiovascular ligados à doença tromboembólica venosa e ao infarto do miocárdio (BRITO et al., 2011; SOARES, 2011).

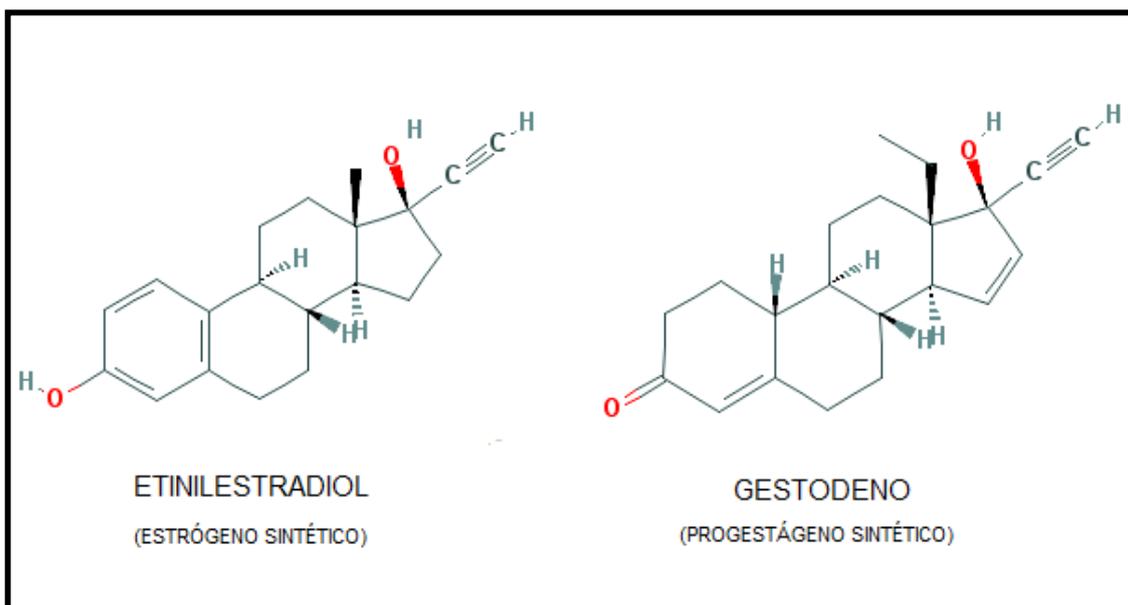


Figura 7: Estrógenos e Progestágenos Sintéticos – Ethinylestradiol e Gestodeno. (Fonte: Adaptado de PUBCHEM, 2017).

A seguir, são apresentados os mecanismos de ação dos fármacos contraceptivos orais disponíveis, bem como a história e o perfil de utilização de contraceptivos orais combinados.

4.3.1. Fisiologia Endócrina Reprodutiva e Mecanismos de Ação dos Fármacos Contraceptivos Orais

A fertilidade feminina está relacionada principalmente com duas classes de hormônios, conhecidos como estrógenos e progestágenos, sendo a liberação destes hormônios sexuais femininos realizada por meio do sistema hipotalâmico-hipofisário-ovariano (**Figura 8**) (SOARES, 2011).

O sistema hipotalâmico-hipofisário-ovariano, como o próprio nome sugere, é formado por 3 estruturas distintas (hipotálamo, hipófise e ovários) as quais estão interligadas por vias neurais e vasculares. O hipotálamo é responsável por promover o estímulo inicial para a liberação dos hormônios sexuais por meio da secreção do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH). O GnRH por sua vez, é o hormônio responsável por controlar a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) pela hipófise anterior, sendo sua síntese e liberação realizada de forma pulsátil e regulada por meio de mecanismos de retroalimentação (*Feedback*) positiva ou negativa (SOARES, 2011).

A hipófise anterior como mencionado anteriormente, é a estrutura responsável pela produção das gonadotrofinas hipofisárias FSH e LH, as quais irão se ligar a seus receptores específicos nos ovários - promovendo assim o crescimento folicular, a ovulação e a formação do corpo lúteo- e a consequente liberação de hormônios sexuais femininos (estrogênios e progestagênios) por estes (SOARES, 2001; BORGES, 2015).

No início do ciclo menstrual o ovário produz o estrogênio, o qual é responsável pela proliferação do endométrio uterino, e após a ovulação, é produzida também a progesterona (a qual irá transformar o endométrio em um ambiente adequado à implantação do embrião). Se o óvulo não for fecundado, o

ovário deixa de produzir estrogênio e progesterona, o endométrio descama, e o ciclo recomeça (BORGES, 2015).

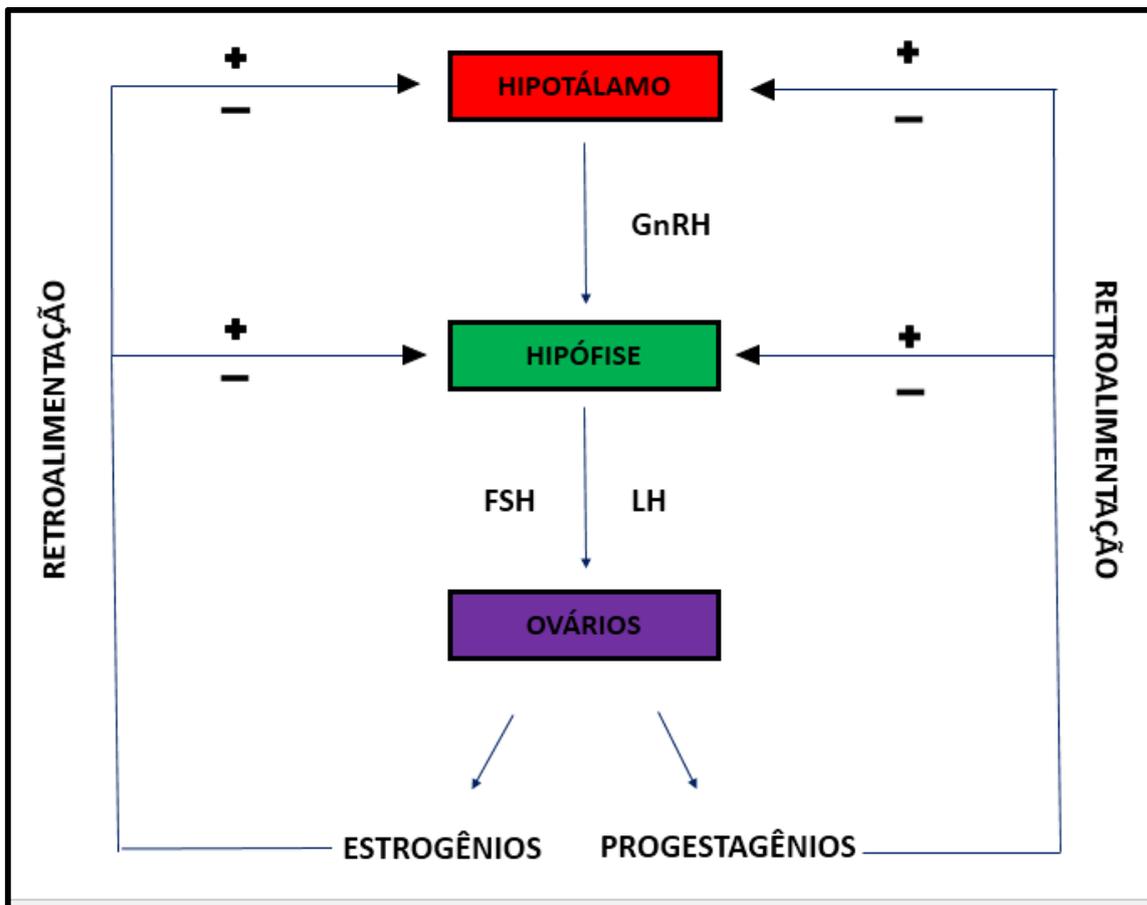


Figura 8: Fisiologia Endócrina Reprodutiva. Hormônio Liberador de Gonadotropina (GnRH), Hormônio Luteinizante (LH), Hormônio Folículo Estimulante (FSH). (Fonte: Adaptado de SOARES, 2011).

Os contraceptivos orais são hormônios sintéticos responsáveis por mimetizar as ações hormonais promovidas pela secreção ovariana de estrogênios e progestagênios. Assim, os estrogênios e progestagênios sintéticos contidos nas pílulas contraceptivas orais, previnem a ovulação através da sua ação inibitória no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano (a qual ocorre por meio de interferência direta nos mecanismos de *feedback*) com consequente inibição da secreção de GnRH, FSH e LH, essenciais para a ocorrência da ovulação e regulação endógena do ciclo uterino (SOARES, 2011; CIRNE, 2014; BORGES, 2015).

Além desses mecanismos, os contraceptivos orais atuam também sobre o muco cervical (tornando-o impenetrável pelo espermatozoide) e sobre o endométrio (tornando-o hipotrófico e sem condição de sofrer a nidação do zigoto) por meio do seu componente progestagênico, sendo estes medicamentos também capazes de alterar a secreção e a peristalse das tubas uterinas. É importante ressaltar que esses efeitos são totalmente reversíveis, de forma que a usuária de contraceptivos retorna à fertilidade após a suspensão do uso da medicação (BRITO, 2011; CIRNE, 2014; BORGES, 2015).

Ressalta-se que uma grande parte dos contraceptivos orais apresenta doses de progestagênio que são significativamente superiores ao limiar para a supressão da ovulação, de forma que o efeito contraceptivo destes fármacos poderia ser conseguido mesmo na ausência do componente estrogênico (CIRNE, 2014).

A seguir, veremos os tipos de contraceptivos orais atualmente presentes no mercado, dando ênfase aos contraceptivos orais combinados (COCs), os quais constituem-se como foco principal deste trabalho.

4.3.2. Tipos de Fármacos Contraceptivos Orais

Como visto anteriormente, os fármacos contraceptivos orais são preparados hormonais sintéticos contendo estrógeno e progesterona, cujo efeito farmacológico está associado ao bloqueio/inibição da ovulação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Há dois principais tipos de contraceptivos orais, sendo estes os contraceptivos orais combinados e os contraceptivos orais contendo apenas progestagênios.

4.3.2.1. Contraceptivo Oral Combinado

Os Contraceptivos Orais Combinados (COCs) constituem-se em formulações que associam etinilestradiol a diversos outros progestágenos, os quais podem ser noretindrona, levonorgestrel, acetato de ciproterona, desogestrel, drospirinona, gestodeno, norgestrel, acetato de clormadinona, etonogestrel, norgestimato, noretisterona, linestrenol, dienogest ou DI-norgestrel (LUBIANCA & WANNMACHER, 2011; VITOR, 2017).

Além da variação do progestágeno, a combinação dos dois componentes esteroides pode ter diferentes formulações sendo monofásica (**Tabelas 1 e 2**), quando todos os comprimidos da cartela apresentarem a mesma concentração de estrógeno e progestágeno, e bifásica (**Tabela 3**) ou trifásica (**Tabelas 4 e 5**) quando a dosagem dos hormônios sofrer variações ao longo do ciclo. As pílulas combinadas são tomadas em sua grande maioria, por 21 dias consecutivos, seguidos por 7 dias de pausa (VITOR, 2017, UFRGS, 2017).

Pílulas Combinadas Monofásicas

Nome Comercial	Componente	Dose	Apresentação
Anacyclin	Linestrenol Etinilestradiol	1,0 mg 0,05 mg	21 comprimidos + 7 placebos Total: 28 comprimidos
Anfertil Primovlar	Norgestrel Etinilestradiol	0,5 mg 0,05 mg	21 comprimidos
Biofim Megestran	Mestranol Noretindrona	0,1 mg 0,5 mg	21 comprimidos + 7 placebos Total: 28 comprimidos
Diane 35 Selene	Etinilestradiol Acetato de ciproterona	0,035 mg 2 mg	21 comprimidos
Evanor Neovlar Normamor	Levonorgestrel Etinilestradiol	0,25 mg 0,05 mg	21 comprimidos
Femiane Harmonet Diminut	Gestodene Etinilestradiol	0,075 mg 0,02 mg	21 comprimidos
Mercilon Femina Primera 20	Desogestrel Etinilestradiol	0,15 mg 0,02 mg	21 comprimidos
Microdiol Primera 30	Desogestrel Etinilestradiol	0,15 mg 0,03 mg	21 comprimidos

Tabela 1: Nome Comercial, Componentes, Doses e Apresentação das Pílulas Combinadas Monofásicas. (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Pílulas Combinadas Monofásicas

Nome comercial	Componente	Dose	Apresentação
Minulet	Gestodene	0,075 mg	21 comprimidos
Gynera	Etinilestradiol	0,03 mg	
Nordette	Levonorgestrel	0,15 mg	21 comprimidos
Microvlar	Etinilestradiol	0,03 mg	
Levordiol			
Ciclo 21			
Ciclon			
Gestrelan			
Ovovesta	Linestrenol	0,75 mg	22 comprimidos
	Etinilestradiol	0,0375 mg	

Tabela 2: Nome Comercial, Componentes, Doses e Apresentação das Pílulas Combinadas Monofásicas. (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Pílulas Combinadas Bifásicas

Nome comercial	Componente	Dose	Apresentação
Gracial	Desogestrel	0,025 mg	EE 0,04 mg + desogestrel
		0,125 mg	0,025 mg
	Etinilestradiol	0,04 mg	7 comprimidos
		0,03 mg	EE 0,03 mg + desogestrel
			0,125 mg
		15 comprimidos	
Total: 22 comprimidos			

Tabela 3: Nome Comercial, Componentes, Doses e Apresentação das Pílulas Combinadas Bifásicas. (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Pílulas Combinadas Trifásicas

Nome comercial	Componente	Dose	Apresentação
Triquilar	Levonorgestrel	0,050 mg	EE 0,03 mg+LNg 0,05 mg
Trinordiol	Etinilestradiol	0,075 mg	6 comprimidos
		0,125 mg	EE 0,04 mg + LNg 0,075 mg
		0,03 mg	5 comprimidos
		0,04 mg	EE 0,03 mg + LNg 0,125 mg
		0,03 mg	10 comprimidos
			Total: 21 comprimidos

Tabela 4: Nome Comercial, Componentes, Doses e Apresentação das Pílulas Combinadas Trifásicas. (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Pílulas Combinadas Trifásicas

Nome Comercial	Componente	Dose	Apresentação	
Trinovum	Noretisterona	0,5 mg	EE 0,035 mg +	
		0,75 mg	Noretisterona 0,5 mg	
		1,0 mg	7 comprimidos	
	Etinilestradiol		0,035 mg	EE 0,035 mg +
				Noretisterona 0,75 mg
				7 comprimidos
			0,035 mg	EE 0,035 mg +
				Noretisterona 1,0 mg
				7 comprimidos
			Total: 21 comprimidos	

Tabela 5: Nome Comercial, Componentes, Doses e Apresentação das Pílulas Combinadas Trifásicas. (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Revisões Sistemáticas realizadas por Van Vliet et al. (2003/2006/2011) têm demonstrado que os regimes multifásicos não oferecem proteção contraceptiva superior nem demonstram vantagens clínicas claras quando comparadas a formulações monofásicas, sendo estas as preferencialmente

utilizadas. Além de classificados com base em seus regimes de dosagem, os contraceptivos orais combinados também são categorizados em 4 diferentes tipos de gerações (embora não consensuais na literatura) a saber (CIRNE, 2014; DRAGOMAN, 2014; VITOR, 2017):

- 1- **Contraceptivos orais de primeira geração:** Produtos contendo norestisterona e dose superior a 50 µg de etinilestradiol;
- 2- **Contraceptivos orais de segunda geração:** Produtos contendo levonorgestrel, norgestrel e outros com 30 ou 35 µg de etinilestradiol;
- 3- **Contraceptivos orais de terceira geração:** Produtos contendo desogestrel e gestodeno com 15, 20 ou 30 µg de etinilestradiol;
- 4- **Contraceptivos orais de quarta geração:** Produtos contendo drospirenona com 30 µg de etinilestradiol.

Ressalta-se que a pílula contraceptiva oral combinada é extremamente efetiva, apresentando índice de gestação menor que 1% quando utilizada corretamente. Além disso, apresenta benefícios que vão além da anticoncepção, tais como: melhora da dismenorreia e dos demais sintomas menstruais, diminuição da acne e do hirsutismo, diminuição do risco de ocorrência de câncer ovariano, endometrial e colo retal em mulheres e redução dos sintomas e condições clínicas relacionadas à Síndrome dos Ovários Policísticos. No entanto, apesar desses benefícios, o uso da pílula também está relacionado à ocorrência de diferentes tipos de efeitos adversos, tais como: náuseas, vômitos, cefaleia, sangramento inesperado, ganho ponderal, tontura, irritabilidade, amenorreia entre outros (RANG et al., 2007; SOARES, 2011; DRAGOMAN, 2014; BORGES, 2015).

Os efeitos adversos graves relacionados ao uso de contraceptivos orais combinados estão relacionados principalmente à interferências no sistema cardiovascular, sendo a doença tromboembólica venosa um clássico exemplo (SOARES, 2011).

4.3.2.2. Contraceptivo Oral Contendo Apenas Progestagênios (Minipílulas)

Constituído por progestagênio administrado isoladamente, o qual pode ser: levonorgestrel, noretisterona ou etinodiol. A pílula é tomada sem interrupção e difere da pílula combinada no efeito contraceptivo, sendo menos eficaz (RANG et al., 2007; SOARES, 2011) (**Tabela 6**).

Minipílulas

Nome comercial	Componente	Dose	Apresentação
Exluton	Linestrenol	0,5 mg	28 comprimidos
Micronor	Noretisterona	0,35 mg	35 comprimidos
Nortrel	Levonorgestrel	0,03 mg	35 comprimidos

Tabela 6: Nome Comercial, Componentes, Doses e Apresentação das Minipílulas. (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

4.3.2.3. Outros Esquemas de Administração de Fármacos Utilizados para Contracepção

Além das pílulas combinadas e das formulações contendo apenas progestagênios, outros esquemas de administração de fármacos também são utilizados para contracepção, tendo-se como exemplo os contraceptivos orais de emergência, os quais são conhecidos também por “Pílulas do dia Seguinte”. As pílulas do dia seguinte são constituídas de levonorgestrel isolado ou em associação à um estrógeno, devendo ser administradas em até 72 horas após o coito para evitar uma possível gravidez. As doses de hormônios utilizadas nessas pílulas são altas, sendo por isso consideradas apenas para utilização em casos emergenciais. A eficácia dos contraceptivos de emergência gira em torno de 75% (SOARES, 2011).

4.3.3. História da Contracepção Oral Combinada

A existência da contracepção hormonal foi inicialmente postulada por Ludwig Haberlandt, fisiologista austríaco considerado o “avô” da pílula

contraceptiva. Em 1919, Ludwig efetuou vários estudos em animais que envolviam tanto a colocação de ovários de coelhas grávidas sob a pele de outras coelhas, quanto a injeção de extratos de corpo lúteo de vacas grávidas em coelhas, sendo comprovado por meio destes estudos que o transplante destes tecidos (ou de extratos deles) era capaz de produzir infertilidade nos animais. Esses experimentos prepararam o caminho para futuros estudos farmacológicos sobre o efeito da progesterona na ovulação, o qual foi demonstrado por A. W. Makepeace e colegas de trabalho no ano de 1937 (SANTOS, 2010; DHONT, 2010).

Em cerca de 1951, Carl Djerassi e Luís Miramontes foram os responsáveis pela criação de um os primeiros progestativos sintéticos, a noretisterona, tendo Frank Colton formulado o noretinodrel (outro progestativo sintético) um ano mais tarde. Certo tempo depois, o biólogo e pesquisador Gregory Pincus e sua equipe começaram a testar as características contraceptivas destes compostos, o que foi crucial para o desenvolvimento da pílula contraceptiva, sendo o pesquisador o efetivo criador da primeira pílula anticoncepcional. Ressalta-se que o ponto inicial para a conversão de achados de experimentos com animais em contracepção hormonal humana, foi dado por Margaret Sanger – feminista fundadora da *Planned Parenthood Federation of America* (PPFA) - a qual se uniu a Gregory Pincus e a também feminista Katherine McCormick, que chegou a financiar inclusive os primeiros ensaios clínicos da pílula, conduzidos pelo médico ginecologista Dr. John Rock (SANTOS, 2010; DHONT, 2010).

Durante os ensaios clínicos realizados pelo Dr. John Rock (envolvendo apenas o progestágeno noretinodrel) foi verificada nas mulheres em uso da pílula não apenas uma supressão efetiva da ovulação, mas também uma redução nos efeitos relacionados à ocorrência de sangramentos. No entanto, após a utilização de uma versão mais pura de noretinodrel em outros estudos, o pesquisador verificou que o sangramento ocorria em maior proporção quando comparado ao composto dos estudos iniciais (DHONT, 2010).

Foi descoberto posteriormente então, que a menor taxa de sangramento se devia à ação de um composto denominado mestranol (um estrogênio sintético cujo metabólito ativo é o etinilestradiol) o qual se encontrava como um contaminante na pílula contraceptiva de noretinodrel. A partir desta descoberta,

o mestranol foi adicionado às pílulas contraceptivas, as quais continham 10 mg de noretinodrel e 150 µg de mestranol. A primeira pílula contraceptiva foi denominada ENOVID®, sendo aprovada em 1957 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento específico de distúrbios menstruais (tais como amenorréia, dismenorréia e menorragia) bem como para o tratamento de endometriose e casos de infertilidade. Somente após alguns anos é que o ENOVID® foi vendido para fins contraceptivos pela empresa Searle, sendo sua aprovação para comercialização dada pelo FDA em Junho de 1960, e sua dose equivalente a 5 mg de noretinodrel e 75 µg de mestranol (SANTOS, 2010; DHONT, 2010, CHRISTIN-MAITRE, 2013; VITOR, 2017).

No Brasil, a divulgação dos métodos contraceptivos e da pílula anticoncepcional, fez parte de políticas internacionais associadas ao controle de natalidade e redução do crescimento populacional, sendo as pílulas introduzidas e comercializadas no mercado brasileiro em 1962, dois anos após a liberação da mesma nos Estados Unidos. A adesão ao consumo da pílula pelas mulheres de camadas médias brasileiras representou um mercado em crescimento acelerado, ao passo que em 1970 cerca de 6,8 milhões de cartelas de contraceptivos foram vendidas e em 1980 cerca de 40,9 milhões. Em países europeus (como a França por exemplo) a pílula só foi liberada para consumo por volta de 1967 (PEDRO, 2003; SOARES, 2011).

Com o passar dos anos, o desenvolvimento dos contraceptivos orais esteve atrelado à introdução de novos esquemas de dosagem, administração e composição, bem como de diferentes tipos de formulações (através de novas rotas de administração) (DHONT, 2010).

4.3.4. Perfil de Utilização dos Contraceptivos Orais Combinados

Estima-se atualmente que mais de 100 milhões de mulheres ao redor do mundo sejam usuárias de fármacos contraceptivos orais combinados (COCs), com variações locais associadas ao país, idade e educação das mulheres. Nos Estados Unidos, têm-se que as mulheres usam mais contraceptivos orais combinados do que qualquer outro tipo de método contraceptivo (CHRISTIN-MAITRE, 2013; SAGUIL, 2015).

Uma pesquisa realizada pela Organização das Nações Unidas (ONU) publicada em 2011 procurou demonstrar a porcentagem global de mulheres (casadas ou em união e com idade entre 15-49 anos) que faziam uso de métodos contraceptivos (incluindo-se tanto os métodos tradicionais quanto os modernos, tais como o uso de pílulas contraceptivas, por exemplo) (**Figura 9**). Assim, foi visto que no ano de 2009, os COCs representaram cerca de 8,8% da prevalência de contraceptivos, atingindo por volta dos 15,4% em países desenvolvidos (CHRISTIN-MAITRE, 2013).

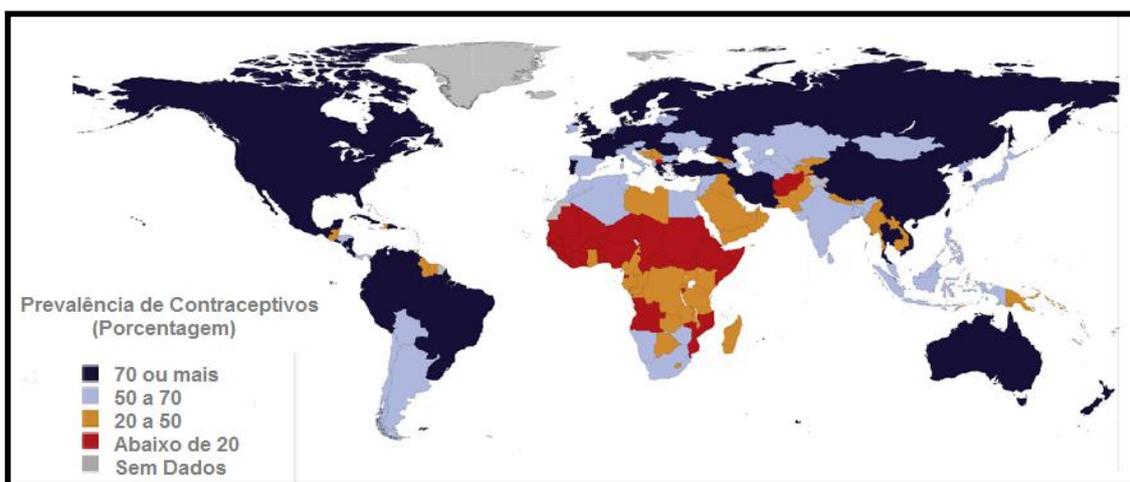


Figura 9: Porcentagem Global de Mulheres entre 15-49 anos, Casadas ou em União, que Fazem Uso de Métodos Contraceptivos. (Fonte: CHRISTIN-MAITRE, 2013).

Um estudo recente da Universidade de Princeton realizado por Hall & Trussell (2012) , avaliou a prevalência dos tipos de COCs utilizados por mulheres nos Estados Unidos, sendo os dados obtidos por meio da realização de entrevistas com mulheres com idade entre 15 e 44 anos. Assim, foi observado que a maioria das mulheres utilizava COCs com formulações contendo doses ≥ 30 μg de estrogênio (67%), ao passo que 33% das mulheres utilizavam COCs contendo doses inferiores a 30 μg de estrogênio, 67% utilizavam pílulas monofásicas e 88% utilizavam pílulas com regimes 21/7 tradicionais. Norgestimato (32%) e Noretindrona (20%) foram os progestágenos mais utilizados. Além disso, foi visto que 41% das mulheres utilizavam COCs de 3ª geração, 22% COCs de 1ª geração, 19% de segunda geração e 17% de 4ª geração (HALL & TRUSSELL, 2012; CHRISTIN-MAITRE, 2013).

Com relação ao Brasil, no ano de 2006, estimava-se que cerca de 10,4 milhões de mulheres eram usuárias de pílulas contraceptivas orais, segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostragem de Domicílios (PNAD) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sendo assim, os contraceptivos hormonais são considerados o método reversível mais utilizado pela população feminina brasileira no que se refere à questões de planejamento familiar (BORGES, 2015).

Diante do exposto anteriormente e considerando que uma porcentagem considerável de mulheres em idade fértil fazem uso de pílulas contraceptivas hormonais, torna-se interessante compreender um pouco mais a respeito da relação entre o uso destes fármacos e a ocorrência associada de trombose venosa profunda. Dessa forma, os tópicos a seguir visam abordar e discutir essa relação.

4.4. A INFLUÊNCIA DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS NA HEMOSTASIA: OCORRÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA.

O termo trombose origina-se da palavra grega *trhómbos*, que significa coágulo sanguíneo formado dentro do vaso venoso ou arterial. A trombose pode ser originada a partir de lesões na parede vascular, alterações do fluxo sanguíneo (estase e perda do fluxo laminar normal) e hipercoagulabilidade do sangue, sendo essas 3 bases fisiopatológicas da doença, componentes da Tríade de Virchow (RANG et al, 2007; SPANHOL & PANIS, 2009; BORGES et al, 2015). O termo trombofilia por sua vez, refere-se a uma predisposição aumentada do indivíduo à ocorrência de trombose, podendo esta ter tanto uma origem genética/hereditária (**Tabela 7**) quanto adquirida (**Tabela 8**) (GARCIA & FRANCO, 2001; D'AMICO, 2003).

FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS A TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS

- Deficiência de Antitrombina
- Deficiência de Proteína C
- Deficiência de Proteína S
- Mutação no Fator V Leiden
- Hiper- Homocisteinemia
- Níveis Elevados De Fator VIII
- Mutação Do Fator II
- Mutação No Fator XIII

Tabela 7: Fatores Genéticos Relacionados a Trombofilias Hereditárias. (Fonte: Adaptado de FRANCO, 2001).

FATORES RELACIONADOS   TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS

- Síndrome do Anticorpo Antifosfol pideo
- Hemoglobinúria Paroxística Noturna
- Doenç s Mieloproliferativas
- Neoplasias
- Gravidez e puerpério
- Síndrome Nefr tica
- Hiperviscosidade
- Uso de Anticoncepcional Oral e Outros Medicamentos
- Trauma e Operações
- Imobilização Prolongada

Tabela 8: Fatores Relacionados a Trombofilias Adquiridas. (Fonte: Adaptado de GARCIA & FRANCO, 2001).

Os eventos trombóticos originados da Tríade de Virchow podem acometer tanto veias (trombose venosa) quanto artérias (trombose arterial) e ocorrer em praticamente todo o organismo. No entanto, sua manifestação mais frequente se dá nos membros inferiores (cerca de 90% dos casos) (SPANHOL & PANIS, 2009).

A trombose arterial (TA) apresenta como principais causas a homocisteinemia e a aterosclerose, no entanto, hipertensão, hiperviscosidade e fluxo turbilhonar têm também podem contribuir para o desenvolvimento de TA, a qual tem como principais consequências o enfarte e a isquemia. Assim, tem-se que a lesão no endotélio representa o principal determinante para a ocorrência da trombose arterial (**Tabela 9**) (VIEIRA et al., 2007; SPANHOL & PANIS, 2009).

A trombose venosa (TV) por sua vez, está associada a condições de fluxo lento, onde a estase sanguínea está favorecida (**Tabela 9**) (SPANHOL & PANIS, 2009). Assim, a formação de trombos pode se dar neste caso, tanto no sistema venoso profundo - caracterizando-se o quadro clínico de trombose venosa profunda (TVP) - quanto no sistema venoso superficial, o que leva ao estabelecimento de um quadro clínico conhecido como tromboflebite superficial (PADOVAN & FREITAS, 2015).

É importante ressaltar que apesar dos eventos trombóticos terem uma ocorrência tanto arterial quanto venosa, tem-se que a trombose arterial é menos frequente do que a trombose venosa profunda, sendo 1 caso de TA para cada 5-10 casos de TVP (VIEIRA et al., 2007).

TIPO DE TROMBOSE	LESÃO NO ENDOTÉLIO	HIPERCOAGULABILIDADE	ESTASE
Venosa	Idade e Histórico de Tromboembolismo Venoso.	Redução de Antitrombina, Proteína C e Proteína S, Fator V Leiden, Protrombina G20210A, Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípidos, Disfibrinogenemia, Aumento de Protrombina e Aumento nos Níveis dos Fatores IX e XI da Coagulação, Gravidez, Neoplasia Maligna, Uso de COCs, Terapia Hormonal.	Idade, Passado de Tromboembolismo Venoso, Cirurgia, Gravidez, Puerpério, Imobilização, Viagem Prolongada.
Arterial	Idade, Tabagismo, Hipertensão Arterial Sistêmica, Hipercolesterolemia, Diabetes Mellitus, Sedentarismo.	Uso de Contraceptivos Orais Combinados, Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípidos, Hiperhomosisteinemia, Fator V Leiden (?), Protrombina G20210A (?), Aumento nos Níveis dos Fatores VIII e IX da Coagulação (?).	_____

Tabela 9: Diferentes Fatores de Predisposição a Tromboses Venosas e Arteriais. (Fonte: Adaptado de VIEIRA et al., 2007).

A TVP é um diagnóstico clínico grave e sua ocorrência pode levar à diferentes complicações, tais como a insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica e a embolia pulmonar, sendo esta última a principal causa de óbitos

evitáveis em leitos hospitalares, o que evidencia um grande problema de saúde pública. A incidência média de morte é de mais de 1 caso para cada 1000 pessoas/ano, sendo que 25% dos casos apresentam-se como morte súbita. A incidência de trombose aumenta lentamente com a idade (relação morbidade/mortalidade = 1:100 em pessoas com idade mais avançada) (MEIS & LEVY, 2007; SPANHOL & PANIS, 2009; MESQUITA, 2014; PADOVAN & FREITAS, 2015, SBACV, 2015).

Dados da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare (SBACV), mostraram que em 2003 a incidência de TVP girou em torno de 45 a 145 casos a cada 100.000 habitantes em todo o mundo. A Secretaria de Atenção à Saúde por sua vez, identificou no ano 2000, a ocorrência de cerca de 11.000 casos de trombose. Nos Estados Unidos, a TVP é responsável por 300.000 a 600.000 hospitalizações/ano (SPANHOL & PANIS, 2009).

Sabe-se que a TVP ocorre com frequência em pacientes sem qualquer tipo de predisposição ou antecedente. No entanto, vê-se que a sua incidência é maior em determinadas situações, tais como em pacientes em falência cardíaca, ou submetidos a traumas e imobilização prolongada, bem como em pacientes em idade avançada e que apresentem obesidade, varizes, doenças malignas entre outros (PADOVAN & FREITAS, 2014).

A TVP apresenta um quadro clínico variável, o qual depende da veia atingida e da extensão da trombose. Os sintomas podem se manifestar como dores intensas na região comprometida, edema difuso, cianose e aumento da temperatura local, sendo esta sintomatologia apresentada por cerca de apenas 20% dos pacientes (SPANHOL & PANIS, 2009).

Diversos autores em todas as partes do mundo fizeram observações clínicas e identificaram diferentes situações que precedem ou acompanham o quadro clínico de trombose. Uma dessas situações está ligada ao uso de contraceptivos orais combinados (SPANHOL & PANIS, 2009; MESQUITA, 2014).

O primeiro caso de trombose relacionado à utilização de COCs foi registrado no ano de 1961 em uma paciente que utilizava 100 µg de Mestranol para tratamento de endometriose. Em menos de um ano após esse primeiro relato, o FDA registrou cerca de 6 mortes e 20 casos não fatais de

tromboembolismo (LOBO & ROMÃO, 2011; CHRISTIN-MAITRE, 2013; MESQUITA, 2014).

Vários estudos epidemiológicos tem demonstrado uma associação clara entre o uso de fármacos contraceptivos orais combinados e o aumento do risco para trombose, sendo este cerca de duas a seis vezes maior em usuárias de contraceptivos quando comparado a não usuárias. Ressalta-se que a incidência de trombose em mulheres em uso de COCs gira em torno de 15 a 25 por 100.000/ano, ao passo que em mulheres em idade reprodutiva não usuárias de COCs, esta incidência chega a 5 por 100.000/ano (VIEIRA et al., 2007; LOBO & ROMÃO, 2011; BRITO et al., 2011).

Os eventos trombóticos ocorrem em geral no primeiro ano de uso do fármaco contraceptivo oral, principalmente após os quatro primeiros meses do início do uso. Além disso, após um ano, o tempo de uso dos fármacos contraceptivos orais não altera o risco para ocorrência de tromboembolismo venoso, não havendo dessa forma um risco acumulado com o passar dos anos (VIEIRA et al., 2007).

Lidergaard et al. (2009), delinearam um estudo cujo objetivo baseava-se em analisar o uso de contraceptivos hormonais e o risco de trombose venosa. Os resultados apontaram que das 3,3 milhões de mulheres/ano que receberam contraceptivos orais, 4.213 apresentaram trombose venosa, sendo 2.045 casos registrados em usuárias recentes de contraceptivos orais. O risco absoluto total para ocorrência de trombose venosa por 10.000 mulheres/ano entre não-usuárias de contraceptivos orais foi de 3,01 e entre mulheres em uso de COCs foi de 6,29. Comparado a não-usuárias de COCs, a taxa de trombose venosa em usuárias recentes da medicação decresce de acordo com o tempo de utilização do medicamento, o que corrobora com a informação passada anteriormente (LIDEGAARD et al., 2009; SOUZA & ANDRADE, 2017).

Um outro estudo do tipo caso-controle realizado por Martinelli et al. (2016) também mostrou que o risco de ocorrência de eventos trombóticos decresce progressivamente com o tempo de utilização de COCs (MARTINELLI et al., 2016).

Segundo meta-análise baseada em 15 estudos e realizada por Van Vlijmen et al. (2016), alterações no equilíbrio hemostático provocadas por COCs tem maior impacto em mulheres que já possuem um aumento no risco de

apresentar trombose, como, por exemplo, em mulheres que possuem trombofilias hereditárias, tais como deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S, Fator V Leiden e mutações no gene G20210A da protrombina (MAIA, 2015; VAN VLIJMEN et al., 2016).

Assim, mulheres com trombofilia hereditária devem ser desencorajadas a utilizar COCs, uma vez que o risco de tromboembolismo venoso em mulheres usuárias de COCs que apresentam deficiências em inibidores naturais da coagulação é de 2 a 9 vezes maior do que o observado em mulheres que apresentam esta deficiência e que não fazem uso de COCs (VAN VLIJMEN et al., 2016; GIALERAKI et al., 2017).

No que diz respeito à ocorrência de eventos trombóticos arteriais, tem-se que os COCs também estão associados a um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, sendo o uso de contracepção hormonal em mulheres com enxaqueca um fator importante perante o aumento do risco de AVC isquêmico em mulheres em idade reprodutiva. Tepper et al. (2016) em análise por revisão sistemática, demonstraram que este risco associado é cerca de 2 a 4 vezes maior em mulheres usuárias de COCs com quadro clínico de enxaqueca, comparadas as que não fazem o uso da medicação (TEPPER et al., 2016).

Especificamente sobre os mecanismos de ação pelos quais os COCs levam ao desencadeamento de um quadro clínico trombótico, tem-se que estes fármacos são capazes de alterar os níveis plasmáticos de vários fatores da coagulação, sendo esta alteração associada principalmente à ação dos hormônios componentes da pílula contraceptiva: os estrogênios e progestagênios (os quais inclusive apresentam diferentes efeitos sobre o sistema hemostático). Ressalta-se que as alterações hemostáticas induzidas por fármacos contraceptivos orais combinados podem resultar tanto em efeitos sinérgicos sobre o risco de ocorrência de trombose venosa, quanto antagônicos. Outras alterações no sistema hemostático provocadas por COCs correlacionam-se a interferências nas vias dos anticoagulantes fisiológicos e no processo de fibrinólise (CIRNE, 2014; GIALERAKI et al., 2017).

Ainda neste contexto, tem-se que os mecanismos de ação dos componentes estrogênicos das pílulas contraceptivas orais sobre a coagulabilidade sanguínea, estão relacionados à capacidade destes em interagir

com receptores específicos encontrados em células endoteliais, apresentando assim, atividades regulatórias sobre os componentes da parede vascular e ações sobre fatores da coagulação, inibidores da coagulação entre outros, sugerindo dessa forma a existência de um mecanismo complexo por trás da ocorrência de trombozes (SPANHOL & PANIS ,2009).

Com relação ao derivado estrogênico etinilestradiol, foi visto que esse tipo de hormônio sintético é capaz de induzir alterações significativas no sistema da coagulação, começando pela sua capacidade em induzir a síntese de fatores da coagulação. Dessa forma, têm-se que o etinilestradiol é capaz de aumentar o número circulante de fatores da coagulação em cerca de 30%-50% incluindo os fatores VII, VIII, IX, X, XII, XIII e o fibrinogênio. De forma geral, tem-se que a atividade de muitos fatores da coagulação aumenta logo após o início da administração da medicação contraceptiva (BRITO et al., 2010; GUIMARÃES, 2016).

Ademais, o etinilestradiol também é capaz de atuar por meio de uma redução nos inibidores naturais da coagulação, tais como a proteína C, a proteína S e a antitrombina (BRITO et al., 2010).

O etinilestradiol é capaz de exercer um efeito pró-coagulante ao reduzir os níveis de Antitrombina e proteína S, contribuindo para o aumento da geração de trombina e desenvolvimento de um quadro de hipercoagulabilidade. Com relação à proteína C, tem-se que o etinilestradiol também pode levar à uma menor ativação da proteína C, resultando em uma resistência adquirida a esta proteína. Ressalta-se que o efeito mais importante do estrogênio sobre os fatores da coagulação é justamente essa indução de resistência adquirida à proteína C (BRITO et al., 2010; CIRNE; 2014; MOREIRA et al., 2016).

Entretanto, estudo realizado por Moreira et al. (2016) aponta que a determinação dos níveis de proteína C com o objetivo de realizar um rastreio de trombofilias antes da prescrição de métodos contraceptivos não é recomendado. Isso por que não existem de fato evidências favoráveis a realização deste rastreio, já que não é considerado clinicamente viável e nem custo efetivo (MOREIRA et al., 2016).

Sendo assim, o achado de trombofilia em pacientes assintomáticas não significa que as mesmas irão desenvolver trombose venosa, apesar de apresentarem um risco aumentado. Além disso, a ausência de diagnóstico de

trombofilia conhecida também não exclui a existência de causas genéticas ainda não conhecidas que aumentem o risco de a paciente apresentar o distúrbio. Destaca-se ainda que por ser um exame de alto custo, a pesquisa de trombofilias não é liberada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) como forma de rastreio, sendo considerada apenas como diagnóstico de trombose (MOREIRA et al., 2016).

Além dos efeitos acima mencionados, o componente estrogênico das pílulas contraceptivas também é capaz de agir sobre as plaquetas, levando a ativação plaquetária e consequente exposição, na superfície das plaquetas ativadas, de fosfolípidos de carga negativa que favorecem a ativação dos fatores da coagulação e desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade. O estrogênio também ocasiona redução do fluxo sanguíneo por hiperviscosidade, o que acaba por aumentar o processo de agregação plaquetária (SPANHOL & PANIS, 2009; SANTOS, 2017).

Estudos demonstram ainda que, além do tipo de hormônio presente na formulação medicamentosa, os vários tipos de administração de fármacos contraceptivos também são capazes de influenciar a ocorrência de eventos tromboembólicos. Sabe-se também que o risco de trombose venosa profunda em usuárias de contraceptivos orais é dependente tanto da dose de estrogênio quanto do tipo de progestagênio utilizado, diferindo portanto entre as várias gerações de contraceptivos orais combinados disponíveis no mercado (MOREIRA et al., 2016).

Como visto anteriormente, os COCs são divididos em 4 diferentes gerações. Os contraceptivos orais de primeira geração (comercializados desde a década de 1960) são constituídos por progestágenos derivados da progesterona e da testosterona (por isso denominados “estranos”) sendo estes últimos representados pela noretisterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, linestrenol e etinodiol (os 3 últimos se convertem a noretisterona na circulação). Os derivados da progesterona são o acetato de medroxiprogesterona e o acetato de megestrol. Os contraceptivos desta geração contêm 2 a 5 vezes mais estrogênio e 10 vezes mais progestagênio comparado com o das outras gerações (VIGO et al., 2011; CIRNE, 2014; PADOVAN & FREITAS, 2015).

Poucas pílulas contendo progestágenos de 1ª geração encontram-se disponíveis. Ressalta-se que a dose > 50 µg de etinilestradiol encontradas em COCs está associada à um risco de ocorrência de tromboembolismo venoso cerca de 10 vezes maior quando comparado a mulheres não utilizadoras de contraceptivos orais combinados. Os efeitos colaterais dessa geração de contraceptivos (incluindo acne, diminuição de lipoproteína de alta densidade, pele oleosa e outros) são a principal causa de sua progressiva retirada. Com o passar dos anos, progestinas com menores efeitos colaterais foram desenvolvidas, tais como as progestinas de 2ª e de 3ª geração (CHRISTIN-MAITRE, 2013; CIRNE, 2014).

Uma revisão Cochrane procurou inclusive avaliar a eficácia e os efeitos colaterais de diferentes tipos de progestágenos disponíveis. Trinta ensaios com um total de 13.923 participantes foram incluídos (o que gerou 16 comparações) e foi concluído que as mulheres em uso de COCs contendo progestágenos de 2ª geração são menos propensas a descontinuação do que aquelas que utilizam COCs contendo progestagênios de 1ª geração, por exemplo. Com relação ao risco trombótico, uma meta-análise/revisão sistemática realizada por Baratloo et al. (2014) identificou que a probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso em mulheres em uso de COCs de 1ª geração era 3,5 vezes maior do que em mulheres não-usuárias (CHRISTIN-MAITRE, 2013; BARATLOO, 2014).

Com relação a pílulas contraceptivas combinadas de 2ª geração, tem-se que estas são derivadas da 19-Nortestosterona (denominadas assim “gonanas”) e tem como representantes o norgestrel e o levonorgestrel (forma ativa do norgestrel). As gonanas apresentam maior atividade progestagênica quando comparadas às estranas, sendo a presença de progestativos mais potentes nos COCs de 2ª geração, fundamental para a utilização de baixas doses. (CIRNE, 2014; PADOVAN & FREITAS, 2015).

Foi a partir do levonorgestrel que os progestágenos de 3ª geração surgiram, sendo criados com o objetivo de se produzir a progestina ideal, ou seja, que tivesse os mesmos benefícios da progesterona natural, porém sem os efeitos indesejados atribuídos às progestinas antigas. Essas progestinas apresentariam menor potencial androgênico, sendo utilizadas em combinação com etinilestradiol nas formulações de contraceptivos orais. Os progestágenos

de 3ª geração constituem o desogestrel, o gestodeno e o acetato de ciproterona (VIGO et al., 2011; LOBO & ROMÃO, 2011; PADOVAN & FREITAS, 2015).

Os progestagênios formam um grupo de esteróides que, apesar de possuírem a característica comum de se ligarem aos receptores de progesterona, têm efeitos sistêmicos diferentes uma vez que apresentam afinidade não só aos próprios receptores de progesterona em si, mas também por receptores de outros esteroides, tais como os estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides (BRITO et al., 2010).

Essa capacidade que os progestagênios têm de se ligar a outros receptores de esteróides pode resultar em riscos diferentes para a trombose, a depender do progestagênio associado ao estrogênio, estando também associada à ocorrência de determinadas reações adversas, tais como acne, crescimento excessivo de cabelo, retenção hídrica, queda de HDL- colesterol etc. - constituindo o que se conhece por “efeitos androgênicos” - principalmente em progestinas mais antigas derivadas da testosterona (BRITO et al., 2010; VIGO et al., 2011; DRAGOMAN et al., 2014, PADOVAN & FREITAS, 2015).

Sobre COCs de 4ª geração, foi lançado recentemente no mercado a drospirenona, um derivado da 17-á-espironolactona, comercializado sob o nome de Yasmin®. Por ser um derivado da espironolactona, a drospirenona apresenta efeitos antiandrogênicos e antimineralocorticóides, ligando-se mais seletivamente ao receptor de progesterona, e apresentando menor atividade androgênica do que os progestágenos mais antigos derivados da testosterona. Assim, a drospirenona é considerada a progestina mais semelhante à progesterona natural não apresentando qualquer efeito de origem glicocorticóide (BAPTISTA, 2007; VIEIRA et al., 2007; BURKMAN et al., 2011; VIGO et al., 2011).

5.DISSCUSSÃO

As alterações nos parâmetros hemostáticos observadas em usuárias de COCs têm sido atribuídas principalmente às doses de estrogênio contidas nestes medicamentos. Assim, foi realizada ao longo dos anos uma diminuição progressiva da dose deste hormônio, na tentativa de minimizar os riscos tromboembólicos associados ao uso da pílula contraceptiva (SPANHOL & PANIS, 2009; LOBO & ROMÃO, 2011).

O primeiro contraceptivo oral lançado continha cerca de 150 µg de mestranol, sendo a dose reduzida posteriormente para 50 µg, depois 35 µg e atualmente encontram-se no mercado formulações contendo doses de cerca de 20 µg ou 15 µg de estrogênio. Estudos comparando as diferentes doses de estrogênio perante o risco associado de ocorrência de eventos trombóticos foram realizados, sendo observado que mulheres em uso de COCs com dose >50 µg de etinilestradiol (análogo sintético do estrógeno) apresentaram um aumento de 10 vezes no risco de ocorrência de eventos tromboembólicos quando comparadas às mulheres não em uso das pílulas contraceptivas combinadas, ao passo que mulheres em uso de COCs com dosagem < 50 µg apresentavam um risco aumentado em cerca de 4 vezes (LOBO & ROMÃO, 2011).

Em 2009, foi publicado por Van Hylckama Vlieg et al. (2009) dados referentes a formulações contendo cerca de 20 mcg de etinilestradiol, as quais apresentariam um menor risco trombótico quando comparadas à preparações de cerca de 30 mcg, não sendo no entanto, a diferença considerada significativa (VAN HYLCKAMA VLIEG et al., 2009; BRITO et al., 2010).

É interessante destacar que o uso de fármacos contraceptivos contendo baixo teor de estrogênio (doses < 50 µg) diminui em cerca de 25% a incidência de tromboembolismo, sendo as alterações provocadas na coagulabilidade sanguínea reversíveis após um período de 9 meses da suspensão da droga (SPANHOL & PANIS, 2009).

Até finais de 1995, o risco de ocorrência de tromboembolismo venoso esteve associado exclusivamente à dosagem de estrogênio, o que culminou na redução da dose que era utilizada na composição dos medicamentos. Sendo assim, pensava-se que o componente progestagênico não era relevante para a

ocorrência do problema. No entanto, foi descoberto que os tipos de progestagênio usados nas formulações das pílulas contraceptivas combinadas também podiam modular de forma importante os efeitos sobre a hemostasia, sendo reportado um aumento em 2 vezes no risco para trombose em mulheres em uso de COCs de 3ª geração, comparado com os de segunda geração. O risco associado à COCs de 3ª geração foi superior no período inicial de utilização, com pico de incidência aos 3 meses do uso do medicamento, mantendo-se constante com o uso a longo prazo (VIEIRA et al., 2007; MACHADO & LIMA, 2008; LOBO & ROMÃO, 2011; CIRNE, 2014).

A partir destes estudos (os quais indicavam maior risco de tromboembolismo venoso em usuárias de COCs de 3ª geração), houve um estímulo para a descoberta de um mecanismo biológico que explicasse o motivo desta associação, já que progestagênios com menores efeitos androgênicos e mineralocorticóides trariam teoricamente maiores benefícios às mulheres no que se refere à reações adversas (VIEIRA et al., 2007).

Assim, foi descoberto que os progestagênios, devido à essa capacidade de interação com outros receptores esteróides, são capazes de modular o efeito dos estrogênios na hemostasia, alterando o risco para tromboembolismo venoso, o que sugere que este não está associado apenas à dose de estrogênio utilizado, mas também do tipo de progestagênio associado (VIEIRA et al., 2007).

O mecanismo biológico que está relacionado a este fato, baseia-se na ideia de que baixos efeitos androgênicos associados aos progestagênios de 3ª geração, resultam em um maior efeito estrogênico geral por parte dos progestágenos presentes na composição de COCs. Além disso, têm-se que os progestagênios são capazes de elevar a concentração do fator VII da coagulação e de diminuir a via inibidora do fator tissular, o que favorece a agregação plaquetária e o consequente aumento do risco trombótico (SPANHOL & PANIS, 2009; LOBO & ROMÃO, 2011).

Um estudo conduzido pela Universidade de Leiden, na Holanda, procurou avaliar os diferentes tipos de progestagênios e o seu risco para trombose venosa, confirmando dessa forma a existência clara de uma associação entre o tipo de progestagênio utilizado na formulação de contraceptivos orais combinados e o risco direto de trombose. Os achados do estudo mostraram que, comparado a não usuárias de fármacos contraceptivos hormonais, os COCs de

2ª geração (contendo levonorgestrel) foram associados a um risco trombótico quatro vezes maior (VAN HYLCKAMA VLIEG et al., 2009; PADOVAN & FREITAS,2014).

No entanto, o Levonorgestrel foi o progestagênio associado ao menor risco para trombose quando comparado aos outros progestágenos avaliados no estudo, sendo seguido do gestodeno, drospirenona, acetato de ciproterona e desogestrel. Assim, considerando o risco trombótico, o levonorgestrel é o que oferece menor risco, enquanto os demais progestagênios parecem ter riscos semelhantes e superiores a associação com levonorgestrel, provavelmente porque este último é considerado mais androgênico (ou seja, de menor potencial estrogênico) que os demais (VAN HYLCKAMA VLIEG et al., 2009; PADOVAN & FREITAS,2014).

Ressalta-se que a associação com acetato de ciproterona (progestagênio de 3ª geração) seria considerada a de maior potencial trombogênico, uma vez que este progestágeno apresenta o maior poder antiandrogênico. Foi demonstrado ainda que o acetato de ciproterona associado ao etinilestradiol é capaz de aumentar em cerca de 4 vezes o risco para trombose quando comparado ao das usuárias de COCs contendo associações entre o progestágeno de 2ª geração levonorgestrel e o etinilestradiol (VIEIRA et al., 2007).

Além do menor efeito androgênico, foi descoberto também que COCs de 3ª geração estão associados ao desenvolvimento de uma resistência mais pronunciada à Proteína C ativada, a uma produção maior de fatores da coagulação sanguínea, e a níveis mais baixos de Antitrombina e de Proteína S total e livre, isso, quando comparado à COCs contendo progestagênios considerados de 2ª geração (FRANCO, 2001; VIEIRA et al., 2007; SPANHOL & PANIS, 2009; REZENDE, 2010).

Um estudo realizado recentemente também visou comparar a influência dos COCs de 3ª geração e de 2ª geração sobre os mecanismos envolvidos no processo de hemostasia, sendo encontrado um aumento nos níveis de protrombina e dos fatores VII, VIII, X e fibrinogênio, além de uma diminuição nos níveis de proteína S e fator V e resistência à ação da proteína C (LOBO & ROMÃO, 2011).

Além de proporcionar um aumento nos níveis dos fatores da coagulação circulantes, resistência à proteína C e redução dos inibidores fisiológicos da coagulação, os fármacos COCs de uma forma geral, também são capazes de aumentar a concentração de um importante marcador de formação da trombina, o chamado fragmento 1+2 da protrombina (F1+2) (LIMA et al., 2005, MACHADO & LIMA, 2008).

Outro interessante marcador para avaliar o risco trombótico em usuárias de medicamentos COCs é a globulina ligadora de hormônio sexual ou, SHBG. Esta globulina é produzida pelo fígado, sendo responsável pelo transporte de estrogênio e progesterona no organismo. Assim, níveis séricos de SHBG são capazes de indicar o efeito combinado de estrógenos e progestágenos sobre o organismo bem como sinalizar o possível desenvolvimento de uma resistência adquirida à proteína C, sendo os níveis elevados de SHBG correlacionados a este fato (GUIMARÃES, 2016, GIALERAKI et al., 2017).

Considerando isto, foi observado que há uma relação direta entre o risco de ocorrência de eventos trombóticos em usuárias de COCs e os níveis de SHBG encontrados, de forma que usuárias de progestágenos de 3ª geração e 4ª geração (como acetato de ciproterona, desogestrel e drospirenona) apresentaram SHBG em níveis mais elevados do que em usuárias de COCs de 2ª geração contendo como progestágeno o levonorgestrel (GUIMARÃES, 2016).

Com relação à interferências em outros tipos de anticoagulantes naturais provocadas pelos COCs, têm-se que o TFPI também encontra-se em níveis mais baixos em usuárias de COCs (isso por conta do estrógeno presente na formulação dos mesmos) o que acaba por sugerir uma maior predisposição destas à ocorrência de eventos trombóticos (SUGIURA et al., 2015; GUIMARÃES, 2016).

Outros mecanismos de ação sobre o sistema hemostático atribuídos aos COCs e envolvendo progestágenos de diferentes gerações, vem sendo estudados. Herkert et al. (2000) delinearam um estudo com o objetivo de investigar se os hormônios sintéticos utilizados nas formulações de COCs (tais como desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, acetado de clormadinona e etinilestradiol) eram capazes de alterar o tônus de vasos venosos. Foi identificada uma alteração no tônus venoso (que refletia uma vasodilatação) sendo esta provocada por todos os hormônios em estudo e com resultados dose-

dependentes (HERKERT et al., 2000; GUIMARÃES, 2016). Ao estudar a influência do progestágeno de 2ª geração levonorgestrel sobre o tônus venoso, foi observado pelos pesquisadores que o mecanismo associado à vasodilatação ocorrida refletia uma ação direta do progestágeno sobre o músculo liso do vaso sanguíneo, o que indica que o mesmo pode ser capaz de contribuir para a redução da velocidade do fluxo sanguíneo e também para uma maior adesão de plaquetas à parede do vaso, o que conseqüentemente aumentaria o risco de trombose (HERKERT et al., 2000; GUIMARÃES, 2016).

Ainda sobre outros mecanismos relacionados aos COCs que podem levar a ocorrência de eventos trombóticos, tem-se que os hormônios componentes da formulação contraceptiva também são capazes de alterar o metabolismo lipídico, sendo considerados portanto, como importantes fatores de risco para o desenvolvimento de dislipidemias e de conseqüentes eventos cardiovasculares, uma vez que a ocorrência de dislipidemias também pode contribuir para o aumento no risco de tromboembolismo venoso (MOURA et al., 2015; DRAGOMAN, 2016).

Uma meta-análise realizada por Dragoman et al. (2016) com o objetivo de avaliar os resultados de segurança de COCs em mulheres com dislipidemia, demonstrou, através de dados limitados de estudos observacionais, que mulheres com dislipidemias em uso de contracepção hormonal combinada podem sofrer um aumento mínimo no risco de eventos tromboembólicos venosos. No entanto, dadas as limitações significativas do conjunto de evidências em análise, tornam-se necessários estudos adicionais mais rigorosos com o objetivo de estimar melhor a associação entre uso de contracepção hormonal combinada, dislipidemia e ocorrência de eventos trombóticos (DRAGOMAN, 2016).

Com relação a alterações no sistema fibrinolítico, fármacos contraceptivos orais são capazes de promover um aumento da atividade do ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA), além de uma redução na atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). Acredita-se que as alterações observadas nestes parâmetros hemostáticos podem ser devidas ao efeito dos COCs sobre o *clearance* destes componentes. Além destas alterações, são observados também, um aumento na atividade do plasminogênio e uma maior concentração de produtos de degradação da fibrina (PDF), o que

indica um aumento da atividade fibrinolítica. Sobre inibidores da plasmina, alguns autores indicaram aumento da atividade da a-2-antiplasmina, enquanto outros não encontraram alterações em sua concentração plasmática (MAMMEN, 1982; DAUME, 1990; WESSLER, 1992; FERREIRA et al., 2000).

No entanto, apesar do uso de contraceptivos orais provocar uma diminuição de PAI-1 e um aumento nas concentrações de plasminogênio, t-PA, PDF e complexos plasmina- antiplasmina, não se verifica em testes funcionais um aumento da atividade fibrinolítica. Isso por que há uma inibição do sistema fibrinolítico proporcionado pela formação extra de trombina, através do aumento da concentração de TAFI (ou inibidor da fibrinólise ativado por trombina) a qual encontra-se elevada em mulheres usuárias de COCs. Esta inibição da fibrinólise, com conseqüente aumento do risco trombotico, é mais pronunciada com os contraceptivos orais de 3ª geração do que com os de 2ª geração. Isso devido à provável modulação do progestagênio de 3ª geração sobre o efeito pró-fibrinolítico proporcionado pelos estrogênios presentes nos COCs (FERREIRA et al., 2000; VIEIRA et al., 2007; MACHADO & LIMA, 2008).

Um estudo realizado por FERREIRA et al. (2000), analisou os efeitos de um contraceptivo oral contendo 20 µg de etinilestradiol e 150 µg de desogestrel (progestágeno de 3ª geração) sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise. Foi observada uma redução no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e um aumento dos fatores VIII, IX, X e XII da coagulação, além de um aumento da atividade do plasminogênio (possivelmente devido a um aumento da sua síntese pelo fígado, em virtude da ação estrogênica sobre os hepatócitos) e da proteína C, e uma redução nos níveis de proteína S, ao passo que aumento nos produtos de degradação da fibrina não foram observados, o que confirma o efeito procoagulante associado ao uso de contraceptivos orais de 3ª geração (FERREIRA et al., 2000).

Uma meta-análise realizada por Baratloo et al. (2014) comparou o risco de tromboembolismo venoso de acordo com as diferentes gerações de contraceptivos orais combinados, o que resultou na confirmação de um maior risco associado aos contraceptivos orais de 3ª geração. Em uma outra meta-análise realizada por Kemmeren et al. (2001) também foi observado um maior risco trombotico apresentado por contraceptivos orais combinados de 3ª geração, sendo estes responsáveis por um aumento de 1,7 vezes no risco

quando comparados aos COCs de 2ª geração (KEMMEREN et al, 2001; BARATLOO et al., 2014).

Um outro estudo baseado em análise de variável instrumental como ferramenta complementar aos métodos de análise convencionais realizado por Boef et al. (2016), também apontou um risco aumentado de tromboembolismo venoso para COCs de 3ª geração, comparativamente aos contraceptivos de 2ª geração. Um estudo internacional de caso-controle realizado por Spitzer et al. (1996), com objetivo de investigar se o uso de COCs contendo progestágenos de 3ª geração estaria associado a risco alterado de tromboembolismo venoso verificou que o risco era ligeiramente aumentado em mulheres em uso de anticoncepcionais orais de 3ª geração em comparação com os de 2ª geração (SPITZER et al., 1996; BOEF et al., 2016).

No estudo realizado por Spitzer et al. (1996) também foi observado que a probabilidade de morte por tromboembolismo venoso em mulheres que usam contraceptivos de terceira geração é de cerca de 20 por 1 milhão de usuárias/ano, já para as mulheres que usam produtos de segunda geração a probabilidade é de cerca de 14 por 1 milhão de usuárias/ano ao passo que para as não usuárias, a probabilidade gira em torno de 5 por 1 milhão/ ano (SPITZER et al., 1996).

Apesar da sua associação com o tromboembolismo venoso, tem-se que os COCs de 3ª geração apresentam um perfil melhorado de efeitos secundários, estando também relacionados à uma possível diminuição do risco cardiovascular (aliado ao infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico), tornando-os úteis para a maioria das mulheres. No entanto, devido à sua capacidade de induzir resistência à proteína C ativada, estes COCs não devem ser prescritos para mulheres que apresentam fatores de risco para trombose, antecedentes pessoais ou até mesmo predisposição hereditária (LEBLANC & LAWS,1999; LOBO E ROMÃO, 2011).

Por outro lado, ainda não existem evidências claras de que a utilização de contraceptivos orais de 3ª geração traga benefícios superiores aos demais contraceptivos no que se refere ao tratamento da acne, síndrome pré-mestrual etc., de forma que a a prescrição de outros contraceptivos (como os de 2ª geração por exemplo) parece ser mais prudente e apresentar menor risco quanto a ocorrência de tromboembolismo venoso (CEFACE, 2015).

Sobre questões relacionadas ao risco trombótico e predisposição familiar, é interessante destacar que o risco de tromboembolismo venoso em usuárias de COCs contendo progestagênios de 3ª geração portadoras de fator V Leiden, é 50 vezes superior quando comparado ao risco de não portadoras da presente mutação (MACHADO & LIMA, 2008).

Sobre o risco trombótico associado ao contraceptivo oral de 4ª geração drospirenona, tem-se que os estudos ainda são escassos. Pesquisas realizadas por Parkin et al. (2011) e Jick & Hernandez (2011) avaliaram o risco de ocorrência de fenômenos tromboembólicos associado à fármacos contendo drospirenona comparativamente a progestágenos de segunda geração, o que os levou a concluir que o risco de tromboembolismo venoso em usuárias de contraceptivos contendo drospirenona é cerca de 2-3 vezes maior quando comparado com contraceptivos que possuem em suas formulações o progestágeno de 2ª geração levonorgestrel (MACHADO & LIMA, 2008; PARKIN et al., 2011; JICK & HERNANDEZ, 2011; CIRNE, 2014; BORGES, 2015).

No estudo de Jick & Hernandez (2011) foi observada uma incidência de tromboembolismo venoso de 30,8 por 100.000 mulheres/ano nas mulheres em uso de drospirenona e 12,5 por 100.000 mulheres/ano nas mulheres em uso de COCs contendo levonorgestrel. Lidergaard et al. (2009) evidenciaram que, para uma mesma dose de estrogênio e mesma duração do uso, COCs contendo gestodeno, desogestrel e também a drospirenona, estão associados à um aumento significativamente maior do risco de ocorrência de trombose venosa quando comparados aos COCs contendo levonorgestrel (LIDERGAARD et al., 2009; JICK & HERNANDEZ, 2011; CIRNE, 2014).

Um estudo de caso realizado por Pearce et al. (2005) por sua vez, mostrou uma ocorrência de tromboembolismo venoso de 13,7 por 10 000 mulheres/ano em novas usuárias de drospirenona, tendo outro estudo realizado por Seeger et al. (2007) mostrado resultados semelhantes (13 por 10 000 mulheres/ano) (PEARCE et al., 2005; SEEGER et al., 2007; LIDERGAARD et al., 2009).

Uma outra pesquisa realizada por Van Vliet et al. (2004) demonstrou que a drospirenona quando comparada ao levonorgestrel, se mostra menos sensível à ação da proteína C ativada, o que poderia refletir o maior risco trombótico associado a esta (VAN VLIET et al., 2004; VIEIRA et al., 2007).

Ainda sobre estudos relacionados a COCs de 4ª geração, uma pesquisa realizada no Japão no ano de 2015 procurou caracterizar a ocorrência de tromboembolismo venoso enquanto efeito adverso de COCs, em mulheres japonesas usuárias da medicação contraceptiva. Os resultados apontaram para uma maior ocorrência de tromboembolismo venoso em mulheres que faziam uso de contraceptivos de 4ª geração, seguido de COCs de 2ª, 1ª e 3ª geração. Ao utilizarem os resultados para estimar a taxa de incidência por 10.000 pessoas/ano em usuárias atuais de COCs, foi observado pelos pesquisadores que os contraceptivos orais de 4ª geração de fato estavam entre as maiores taxas de incidência, seguido por COCs de 1ª, 2ª e 3ª geração respectivamente (SUGIURA et al., 2015).

A partir destes dados, o presente estudo observou que, comparado a mulheres do ocidente, a incidência de tromboembolismo venoso em mulheres japonesas é mais frequente ao uso de COCs de 4ª geração do que ao uso de COCs de 3ª geração, o que comumente ocorre em mulheres do ocidente. Além disso, observou-se também neste estudo que as taxas de incidência de tromboembolismo venoso associadas a COCs em mulheres japonesas são levemente menores quando comparadas a incidência em mulheres do ocidente (SUGIURA et al., 2015).

Analisando os dados anteriores tem-se que, se por um lado alguns estudos evidenciam maior risco trombótico associado a drospirenona, outros estudos reportam um risco trombótico semelhante entre drospirinona e levonorgestrel, sendo um destes o *European Active Surveillance Study (EURAS)*. Neste estudo foram identificados 9,1 eventos trombóticos venosos por 10 000 mulheres/ano, associados a COCs contendo o progestágeno de 4ª geração drospirinona, ao passo que 8 eventos em 10 000 mulheres/ano estavam associados a COCs contendo o progestágeno de 2ª geração levonorgestrel (DINGER et al., 2007; CIRNE, 2014).

No estudo *MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis Study)* da Universidade de Leiden por sua vez, apesar do aumento no risco de ocorrência de trombose devido ao uso de drospirenona, este achado não teve um valor estatístico significativo (VAN HYLCKAMA VLIEG et al., 2009; CIRNE, 2014.).

Por fim, uma revisão Cochrane realizada por Bastos et al. (2014) reportou que o risco relativo de tromboembolismo venoso para contraceptivos orais combinados contendo entre 30-35 µg de etinilestradiol e gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona e drospirenona foi semelhante e cerca de 50%-80% maior do que a combinação com o levonorgestrel. Um efeito relacionado com a dose de etinilestradiol também foi observado nas combinações com gestodeno, desogestrel e levonorgestrel, sendo as doses mais elevadas associadas a um maior risco trombótico (BASTOS et al., 2014; FSRH, 2014; GIALERAKI et al., 2017).

Considerando então estes conflitantes achados, tem-se que mais estudos são necessários para que se faça uma conclusão adequada a respeito do risco de trombose venosa e o uso de contraceptivos orais de 4ª geração, todavia, estudos tendem a apontar que COCs de terceira e quarta geração são mais trombogênicos que COCs de 2ª geração, de maneira que formulações contendo doses < 50 mcg de etinilestradiol associadas ao progestágeno levonorgestrel aparentam ter menor risco para tromboembolismo venoso (VIEIRA et al., 2007; BORGES et al., 2015; TEPPER et al., 2017).

No entanto, é importante destacar que no momento da prescrição médica, nem sempre deve-se optar apenas pelo levonorgestrel associado a etinilestradiol. A decisão sobre a conduta clínica deve se basear na avaliação dos riscos e benefícios relacionados tanto ao método contraceptivo quanto a própria paciente em si, principalmente no que diz respeito a seus antecedentes pessoais e familiares, o que reflete desse modo uma anamnese cuidadosa. Sendo assim a prescrição deve procurar atender as necessidades e características clínicas de cada paciente em particular. Como forma de auxílio, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma lista de critérios de elegibilidade médica a serem consideradas para a prescrição de métodos contraceptivos hormonais (**Tabela 10**) (VIEIRA et al., 2007; MACHADO & LIMA, 2008; WHO, 2009; BRITO et al., 2011; LOBO & ROMÃO, 2011; MOREIRA et al., 2016).

Para ilustrar a importância da análise dos fatores de risco, uma pesquisa realizada por Stecker et al. (2016), em que foi avaliado o perfil de utilização e fatores de risco de COCs em mulheres universitárias, demonstrou que, das mulheres em uso de contraceptivos hormonais, 92,96% utilizavam associações

hormonais com potencial para tromboembolismo venoso. Destas, 33,80 % correspondiam a COCs de terceira geração (destacando-se a associação entre etinilestradiol e acetato de ciproterona) enquanto 28,87% correspondiam ao contraceptivo de 4ª geração drospirenona (STECKER et al., 2016).

Neste estudo, observou-se que ao menos um fator de risco estava presente em cerca de 21,32% do total de entrevistadas que faziam uso de métodos contraceptivos. Considerando a presença destes fatores, fica claro o porquê da necessidade de uma avaliação criteriosa dos riscos desenvolvimento de eventos tromboembólicos associados ao uso de COCs antes de iniciada sua utilização (STECKER et al., 2016).

Categoria	Classificação	Julgamento Clínico
1	Condição para a qual não há restrição ao uso do método contraceptivo.	Utilize o método em qualquer circunstância.
2	Condição quando as vantagens em utilizar-se o método geralmente superam os riscos teóricos ou provados.	Utilizar de modo geral o método.
3	Condição na qual os riscos, comprovados ou teóricos, geralmente superam as vantagens do uso do método.	Não é recomendado uso do método, a menos que métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis
4	Condição que representa um risco de saúde inaceitável caso o método anticoncepcional seja utilizado.	Não utilizar o método.

Tabela 10: Critérios de Elegibilidade para a Prescrição de Métodos Contraceptivos Hormonais. (Fonte: Adaptado de WHO, 2009; BRITO et al., 2011).

Sobre possíveis recorrências de eventos tromboembólicos relacionados ao uso de COCs por mulheres, estudos comparativos realizados por Cushman et al (2006), Le gal et al (2010), Eisher et al (2014) e Clark et al (2016) apontaram que o risco de recorrência para tais casos, é baixo.

Por fim, não se pode deixar de comentar sobre preparações hormonais contendo apenas progestinas. Estudos sugerem que estas afetam de forma mínima a hemostasia, não sendo os progestágenos isolados associados a alterações significativas em parâmetros fibrinolíticos ou relacionados ao sistema da coagulação propriamente dito, podendo se colocar como alternativa a mulheres com história pessoal prévia ou predisposição hereditária à ocorrência de eventos trombóticos (VIEIRA et al., 2007; SPANHOL & PANIS, 2009; BRITO et al., 2011).

Estudos apontam ainda para o fato de que os progestágenos isolados apresentam efeitos que são considerados favoráveis ao processo hemostático, tais como redução da atividade do fator VII da coagulação e aumento da concentração de proteína S, fato este demonstrado em estudo comparativo, duplo-cego e randomizado, que procurou avaliar os efeitos hemostáticos associados aos progestágenos desogestrel e levonorgestrel (pertencentes a 3ª e 2ª geração respectivamente) (WINKLER et al., 1998; VIEIRA et al., 2007).

Uma revisão sistemática realizada por Tepper et al. (2016) objetivou avaliar a ocorrência de tromboembolismo venoso associada a contracepção hormonal de progestinas isoladas, tendo como resultado a confirmação de que as evidências científicas encontradas não sugeriam um aumento no risco de ocorrência de tromboembolismo venoso por uso de pílulas contraceptivas orais contendo apenas progestinas (TEPPER et al., 2016).

No que diz respeito aos métodos contraceptivos de emergência, têm-se que estes são capazes de induzir rapidamente a ativação do sistema hemostático, sendo as concentrações dos parâmetros hemostáticos alteradas em até duas horas após a administração da contracepção de emergência. Contraceptivos de emergência contendo estrógenos combinados ao progestágeno de 2ª geração levonorgestrel demonstram um aumento na resistência à proteína C ativada, ao passo que contraceptivos contendo apenas o progestágeno isolado estão associados à uma diminuição da presente resistência (MACHADO & LIMA, 2008).

6.CONCLUSÃO

Diversos estudos têm mostrado claramente que os contraceptivos orais combinados são capazes de provocar alterações em parâmetros hemostáticos e portanto, de aumentar o risco de ocorrência de eventos tromboembólicos em usuárias destes fármacos. Este risco chega a ser duas a seis vezes maior quando comparado a não usuárias de contraceptivos orais, sendo os mecanismos pelos quais estes fármacos exercem influências sobre a hemostasia, relacionados principalmente a alterações nas vias da coagulação, anticoagulação e fibrinólise.

As diferentes gerações de contraceptivos orais combinados (1^a, 2^a, 3^a e 4^a) estão associadas à diferentes riscos para trombose. Assim, os achados científicos demonstraram uma maior probabilidade de ocorrência de eventos trombóticos em usuárias de COCs com dosagens superiores a 50µg de etinilestradiol e nomeadamente em usuárias de contraceptivos orais de 1^a geração quando comparado à não usuárias. Além disso, diversos outros estudos reportaram um aumento no risco para trombose em mulheres em uso de COCs de 3^a geração comparativamente aos de 2^a geração, sendo este risco bem caracterizado na literatura e da ordem de 2 a 3 vezes maior.

No entanto, embora os COCs de 3^a geração estejam associados à maior ocorrência de eventos trombóticos tem-se que estes apresentam um perfil melhorado de efeitos adversos, podendo ser úteis para algumas usuárias, não devendo ser prescritos à mulheres com antecedentes pessoais e fatores de predisposição familiar à trombose.

Demais pesquisas realizadas apontam para um menor risco trombótico associado a contraceptivos orais de 2^a geração quando estes são comparados à outros tipos de progestágenos. No entanto, fica claro que mesmo oferecendo menor risco, isso não significa que estes devam ser sempre tratados como primeira escolha na prática médica, devendo a prescrição se basear em uma anamnese cuidadosa e que atenda aos anseios clínicos de cada paciente, não sendo recomendado o rastreio de trombofilias antes da prescrição de métodos contraceptivos.

Com relação à contraceptivos orais de 4ª geração, os estudos ainda são escassos, havendo portanto, algumas informações conflitantes a respeito do risco de trombose e o uso destes contraceptivos quando comparados à outros de demais gerações. No entanto, estudos apontam que estes apresentam maiores efeitos trombogênicos quando comparados a COCs de 2ª geração.

Por fim, tem-se que a administração de progestinas isoladas, não induz alterações significativas no sistema hemostático, podendo estas serem prescritas para pacientes com fatores de risco aumentado para trombose. Quanto a contracepção de emergência, aqueles cuja composição baseia-se na associação entre um estrógeno e um progestágeno estão mais ligados ao aumento da resistência à proteína C, quando comparado àqueles contendo apenas o progestagênio isolado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMABIS, J.M.; MARTHO, G.R. **Fundamentos da Biologia Moderna**. 4. ed. São Paulo: Moderna, 2006. 839 p.

BAPTISTA, P.V.; MONTEIRO, S.B.; FURTADO, M.J.; COSTA, A.R. **o que há de novo em contracepção oral?** Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa. 2007; 1 (2):74-83.

BARATLOO, A.; SAFARI, S.; ROUHIPOUR, A.; HASHEMI, B.; RAHMATI, F.; MOTAMEDI, M.; FOROUZANFAR, M.; AND HAROUTUNIAN, P. **The risk of venous thromboembolism with different generation of oral contraceptives; a systematic review and meta-analysis**. Emergency. 2014; 2(1):1–11.

BASSO, F.G. **Avaliação da atividade fibrinolítica oral em pacientes sob anticoagulação oral**. 2009. 64 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Campinas, SP.

BASTOS, M. de ; STEGEMAN, B.H.; ROSENDAAL, F.R.; VAN HYLCKAMA Vlieg, A.; HELMERHORST, F.M.; STIJNEN, T. **Combined oral contraceptives: venous thrombosis**. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; (3): Art. No.: CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.

BOEF, A. G. C.; SOUVEREIN, P.C.; VANDENBROUCKE, J.P.; VLIEG, A.V.H.; DE BOER, A.; LE CESSIE, S.; DEKKERS, O.M. **Instrumental variable analysis as a complementary analysis in studies of adverse effects: venous thromboembolism and second-generation versus third-generation oral contraceptives**. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2016; 25(3):317-324, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3956>.

BORGES, T.F.C.; TAMAZATO, A.P.S.; FERREIRA M.S.C. **Female sex hormone therapy and thromboembolic phenomena: literature review.** Revista Ciências em Saúde. 2015; 5(2).

BRITO, M.B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C.S. **Contracepção hormonal e sistema cardiovascular.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2011; 96(4):81-89, <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000022>.

BURKMAN, R.; BELL, C.; SERFATY, D. **The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio.** Contraception. 2011; 84(1):19-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.11.004>.

CAGNOLATI, D.; SANKARANKUTTY, A.K.; ROCHA, JPS. BEER A.; CASTRO E SILVA, O. **Hemostasia e distúrbios da coagulação.** Disponível em: rca.fmrp.usp.br/servico/gastro/documentos/cirurgia/gastro/.../hemostasia_revisado. Acesso em 03 de Abril de 2017.

CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ (CEFACE). **Uso de anticoncepcionais e o risco de trombose.** 2015. Disponível em: [http://www.gpuim.ufc.br/ceface/alertas/2015/Alerta Anticoncepcionais.pdf](http://www.gpuim.ufc.br/ceface/alertas/2015/Alerta_Anticoncepcionais.pdf). Acesso em: 28 Jul. 2017.

CHRISTIN-MAITRE, S. **History of oral contraceptive drugs and their use worldwide.** Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013; 27(1): 3-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.004>.

CIRNE, J.C.F. **Contraceptivos orais e risco trombótico.** 2014. 43 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2014.

CLARK, B.; KULOZIK, A.; HAPPICH, M.; SERJEANT, B.; SERJEANT, G. **Clinical profile and recurrence rate in women with venous thromboembolism during combined hormonal contraceptive use: a prospective cohort study.** British Journal of Haematology, 2016, 172(4): 625–644.

COTRAN, R.; KUMAR V.; COLLINS T. **Robbins patologia estrutural e funcional.** 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

CUSHMAN, M.; GLYNN, R.J.; GOLDHABER, S.Z.; MOLL, S.; BAUER, K.A. DEITCHER, S.; SHRIVASTAVA, S.; RIDKER, P.M. **Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis: the prevention of recurrent venous thromboembolism trial.** Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006; 4(10):2199-203.

D'AMICO, E.A. **Trombofilia: quando suspeitar e como investigar?** Revista da Associação Médica Brasileira. 2003; 49(1):7-8.

DAUME, E. **Influence of modern low-dose oral contraceptives on hemostasis.** Advances in Contraception. 1990; Suppl 6: 51-67.

DHONT, M. **History of oral contraception.** The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2010; 15(2):12-18, <http://dx.doi.org/10.3109/13625187.2010.513071>.

DINGER, J.C.; HEINEMANN, L.A.J.; KÜHL-HABICH, D. **The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: results from the european active surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation.** Contraception. 2007; 75(5):344–54.

DRAGOMAN, M.; CURTIS, K. M.; GAFFIELD, M. E. **Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes.** Contraception. 2016; 94(3):280-287, <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.08.002>.

DRAGOMAN, M.V. **The combined oral contraceptive pill- recent developments, risks and benefits.** Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2014; 28(6):825-834, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003>.

EISCHER, L., EICHINGER, S.; KYRLE, P.A. **The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study.** Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014, 12(5): 635–640.

FACULTY OF SEXUAL & REPRODUCTIVE HEALTHCARE STATEMENT (FSRH). **Venous thromboembolism (VTE) and hormonal contraception.** 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/AVS/Downloads/fsrhstatementvteandhormonalcontraception-november (6).pdf>. Acesso em: 29 Ago. 2017.

FERREIRA, A. C.P.; MONTES, M. B.A.; FRANCESCHINI, S. A.; TOLOI, M. R.T. **Efeitos do contraceptivo oral contendo 20 µg de etinilestradiol e 150 µg de desogestrel sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2000; 22(2):77-87.

FERREIRA, C.N.; OLIVEIRA SOUSA, M. de.; DUSSE, L.M.S.; CARVALHO, M.G. **O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2010; 32(5):416-421.

FRANCO R.F. **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise.** Medicina. 2001; (34): 229-237.

FRANCO R.F. **Trombofilias hereditárias.** Medicina. 2001; (34): 248-257.

GARCIA A.A.; FRANCO R.F. **Trombofilias adquiridas.** Medicina. 2001; (34): 258-268.

GIALERAKI, A.; VALSAMI, M.D.; PITTARAS, T.; PANAYIOTAKOPOULOS, G.; POLITOU, M. **oral contraceptives and HRT risk of thrombosis.** Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2017; 1-9. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029616683802>.

GUIMARÃES, M.A. **Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: revisão de literatura.** 2016. 34 f. Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2016.

HALL, K.; TRUSSELL, J. **Types of contraceptives used by us women.** Contraception. 2012; 86 (6) : 659–665.

Hemostasia. Disponível em: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAABO3gAl/hemostasia>>. Acesso em: 03 Mar. 2017.

HERKERT, O.; HERBERT, K.; BUSSE, R.; SCHINI-KERTH, V.B. **The progestin levonorgestrel induces endothelium-independent relaxation of rabbit jugular vein via inhibition of calcium entry and protein kinase c: role of cyclic amp.** British Journal Pharmacology. 2000; 130 (8): 1911-1918.

JICK, S.S.; HERNANDEZ, R.K. **Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data.** BMJ. 2011; 342: d2151. doi: 10.1136/bmj.d2151.

KEMMEREN, J.M.; ALGRA, A.; GROBBEE, D.E. **Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis.** BMJ. 2001; 323(7305):131-134.

LE GAL, G., KOVACS, M.J., CARRIER, M., DO, K., KAHN, S.R., WELLS, P.S., ANDERSON, D.A., CHAGNON, I., SOLYMOSS, S., CROWTHER, M., RIGHINI, M., LACUT, K., WHITE, R.H., VICKARS, L.; RODGER, M. **Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode.** Data from the REVERSE cohort study. Thrombosis & Haemostasis. 2010; 104(3): 498–503.

LEBLANC, E. S.; LAWS, A. **Benefits and risks of third-generation oral contraceptives.** Journal of General Internal Medicine. 1999; 14(10): 625-632, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.1999.08108.x>.

LIDEGAARD, O.; LOKKEGAARD, E.; SVENDSEN, A.L.; AGGER, C. **Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study.** BMJ. 2009; 339(132):2890-2890, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2890>.

LIMA, L. M.; SOUSA, M.O.; FERNANDES, A.P.; LOURES-VALE, A.A.; FONSECA NETO, C.P.; GARCIA, J.C.F.; SAAD, J.A.; CARVALHO, M.G. **Fragmento 1+2 da protrombina em indivíduos submetidos a angiografia coronariana.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2005; 27(3):188-191.

LOBO, R.A.; ROMÃO, F. **Female hormones and venous thrombosis**. *Angiologia e Cirurgia Vascular*. 2011; 7(4) : 208-214.

LUBIANCA, J.N.; WANNMACHER, L. **Uso racional de contraceptivos hormonais orais**. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*. Brasília, 2011; 1-16.

MACHADO, A.I.; LIMA, J. **Trombofilias e contracepção**. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*. 2008; 2(2):84-95.

MAIA, H.O. **Trombose venosa profunda num membro superior em mulher a fazer anticoncepcional oral e com trombofilia hereditária – Factor V Leiden**. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2015; (31): 121-124.

MAMMEN, E.F. **Oral contraceptives and blood coagulation: a critical review**. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1982; 142(6)781-790.

MARTINELLI, I.; MAINO, A.; ABBATTISTA, M.; BUCCIARELLI, P.; PASSAMONTI, S.M.; ARTONI, A.; GIANNIELLO, F.; PEYVANDI F. **Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study**. *Thrombosis Research*. 2016; (141):153-157, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.025>.

MEIS, E. de; LEVY, R.A. **Câncer e trombose: uma revisão da literatura**. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2007; 53(2): 183-193.

MESQUITA, R. S. S. C. de. **Revisão sobre a relação do uso de estrógenos e progestágenos e a ocorrência trombose**. 2014. 31 f. Monografia (Graduação). Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Assistência em planejamento farmacêutico - anticoncepção hormonal oral.** Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0102assistencia2.pdf>>. Acesso em: 03 Ago. 2017.

MOREIRA, F.F.B.; OLIVEIRA FERNANDES, M.V de. ; PAES, N.F.; OLIVEIRA NETTO, R.M de.; BAPTISTA, R.G.; SOUZA, J.H.K de. **A eficácia do rastreio de trombofilas antes da prescrição de métodos contraceptivos.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 2016; 15 (1): 91-95.

MOURA, K.L.A. de ; VIANA, D.U.; RAMALHO, L.L; SARAIVA, E.M.S.; GOMES, F.F.; PINTO, N.B. **Dislipidemias em usuárias de anticoncepcionais orais.** Revista Brasileira de Farmácia. 2015; 96 (2): 1285 – 1301.

PADOVAN, F.T.; FREITAS G. **Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 2014-2015; 9(1):73-77.

PARKIN, L.; SHARPLES, K.; ROHIN,K. **Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel : nested case-control study based on uk general practice.** BMJ. 2011; 342: d2139. doi: 10.1136/bmj.d2139.

PEARCE, H.M.; LAYTON, D.; WILTON, L.V.; SHAKIR, S. **Deep vein thrombosis and pulmonary embolism reported in the prescription event monitoring study of Yasmin.** British Journal of Clinical Pharmacology. 2005; 60 (1):98-102.

PEDRO, J.M. **A experiência com contraceptivos no brasil: uma questão de geração.** Revista Brasileira de História. 2003; 23(45):239-260, <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-01882003000100010>.

PUBCHEM. **Gestodene.** Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3033968>>. Acesso em: 07 Ago. 2017.

PUBCHEM. **Ethinyl Estradiol.** Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5991#section=Top>>. Acesso em: 07 Ago. 2017.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. **Farmacologia.** 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.829 p.

REZENDE, S.M. **Disorders of homeostasis: bleeding disorders.** Revista Médica de Minas Gerais. 2010; 20(4): 534-553.

SAGUIL, A. **Risk of venous thromboembolism with use of combined oral contraceptives.** 2015. Disponível em: <http://www.aafp.org/afp/2015/0301/p287.pdf>>. Acesso em: 03 Ago. 2017.

SANTOS, J.I.F. de. **Contracepção hormonal: evolução ao longo dos tempos.** 2010. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

SEEGER, J.D.; LOUGHLIN, J.; ENG, P.M.; CLIFFORD, C.R.; CUTONE, J.; WALKER, A.M. **Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives.** *Obstetrics & Gynecology*. 2007; 110(3):587-593.

SOARES, V. **Farmacologia Humana Básica.** 1ª ed. Rio de Janeiro: Difusão, 2011.672 P.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR (SBACV). **Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento.** Disponível em: <<http://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>>. Acesso em: 01 de Junho 2017.

SOUZA, R.B. de ; ANDRADE, F.A. **Efeitos do uso prolongado de contraceptivos hormonais.** Disponível em: <[http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/BIOLOGICAS/RAQUEL BORGES DE SOUZA.pdf](http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/BIOLOGICAS/RAQUEL%20BORGES%20DE%20SOUZA.pdf)>. Acesso em: 04 Set. 2017.

SPANHOL, K.T.; PANIS, C. **Contraceptivos orais e eventos trombóticos.** *Infarma*. 2009; 21(3/4):7-13.

SPITZER, W.O.; LEWIS, M.A.; HEINEMANN, L.A.; THOROGOOD, M.; MACRAE, K.D. **Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. transnational research group on oral contraceptives and the health of young women.** *BMJ*. 1996 ; 312(7023): 83–88.

STECKER, A.P.; NUNES, S.F.; ALANO, G.M. **Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias.** *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2016; 45(1): 78-92.

SUGIURA, K.; KOBAYASHI, T.; OJIMA, T. **Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in japan.** Thrombosis Research. 2015; 136 (6):1110-1115, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.09.011>.

TEPPER, N. K.; WHITEMAN, M.K.; ZAPATA, L.B.; MARCHBANKS, P.A.; CURTIS, M. K. **Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: a systematic review.** Contraception. 2016; 94(6):630-640, <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.016>.

TEPPER, N.K.; DRAGOMAN, M.V.; GAFFIELD, M.E.; CURTIS K.M. **Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review.** Contraception. 2017; 95(2):130-139. doi: 10.1016/j.contraception.2016.10.005.

TEPPER, N.K.; WHITEMAN, M.K.; MARCHBANKS, P.A.; JAMES, A.H.; CURTIS, K.M. **Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review.** Contraception. 2016; 94(6):678-700. doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.014. Epub 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL (UFMS) – PET FARMACIA. **Farmacologia dos contraceptivos orais.** Disponível em: <<http://www.petfarmacia.ufms.br/wp-content/uploads/2015/08/Os-contraceptivos-orais.pdf>>. Acesso em: 07 Ago. 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS). **Anticoncepcionais Orais (ACO).** Disponível em: <http://www.ufrgs.br/espmat/disciplinas/midias_digitais_II/modulo_II/pilulas.htm>. Acesso em: 07 Ago. 2017.

VAN HYLCKAMA Vlieg, A.; HELMERHORST, F.M.; VANDENBROUCKE, J.P.; DOGGEN, C.J.; ROSENDAAL, F.R. **The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the mega case-control study.** BMJ. 2009; 339: b2921.

VAN VLIET, H.A .; GRIMES, D.A.; HELMERHORST, F.M.; SCHULZ, K.F. **Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception.** The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003; (2):CD002032.

VAN VLIET, H.A .; GRIMES, D.A.; LOPEZ, L.M.; SCHULZ, K.F.; HELMERHORST, F. M. **Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception.** The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (3):CD003553.

VAN VLIET, H.A.; WINKEL, T.A.; NOORT, I.; ROSING, J.; ROSENDAAL, F.R. **Prothrombotic changes in users of combined oral contraceptives containing drospirenone and cyproterone acetate.** Journal of Thrombosis and Haemostasis . 2004; 2(11):2060-2.

VAN VLIET, H.A.; RAPS, M.; LOPEZ, L.M.; HELMERHORST, F.M. **Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception.** The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; (11):CD009038. doi: 10.1002/14651858.CD009038.pub2.

VAN VLIJMEN, E. F. W.; WIEWEL-VERSCHUEREN, S.; MONSTER, T. B. M.; MEIJER, K. **Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis.** Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016; 14(7):1393-1403, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13349>.

VIEIRA, C. S.; OLIVEIRA, L.C.O de; SA, M.F.S de. **Hormônios femininos e hemostasia**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2007; 29 (10): 538-547.

VIGO, F.; LUBIANCA, J.N.; CORLETA, H.V.E. **Progestógenos: farmacologia e uso clínico**. Femina. 2011; 39(3):127-137.

VITOR, D.N. **Parecer Técnico-Científico - Anticoncepcionais Oraís Combinados**. Disponível em: <http://www.iats.com.br/uploads/especializacao/29_arquivo.pdf>. Acesso em: 25 Jul. 2017.

WESSLER, S. **Estrogen-associated thromboembolism**. Annals of Epidemiology. 1992; 2(4):439-443.

WINKLER, U.H.; HOWIE. H.; BUHLER, K.; KORVER, T.; GEURTS, T.B.; COELINGH BENNINK, H.J. **A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75-microgram desogestrel or 30-microgram levonorgestrel**. Contraception. 1998; 57(6):385-392.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Medical eligibility criteria for contraceptive use**. 4th ed. Vasa. Geneva 27, Switzerland; 2009.