



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MAYARA ALVES GUIMARÃES

**TROMBOSE ASSOCIADA AO USO DE CONTRACEPTIVO HORMONAL ORAL:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientador (a): Prof (a) Dr. (a) Ana Cláudia Souza

Brasília
2016

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter guiado meus caminhos e ter me dado forças para produção deste trabalho e também durante toda a graduação, pois sem ele não conseguiria chegar até aqui.

Agradeço a minha família, meu pai José Pereira, minha mãe Vanusia Alves e meu irmão Matheus Alves, por sempre me motivar, apoiar, e ter paciência comigo, eles são essenciais em minha vida, dedico a eles este trabalho.

Também quero agradecer ao meu namorado Tales Claudino, por sempre estar ao meu lado, por sempre falar palavras de conforto, e por ter me incentivado para a conclusão do curso e termino deste trabalho, obrigada por toda a ajuda, compreensão e paciência.

A minha orientadora prof.(a) Dr.(a) Ana Cláudia agradeço por toda a ajuda, atenção e ensinamentos. Obrigada por todos os conhecimentos compartilhados e por me motivar a realizar o tema do trabalho.

Obrigada a todos por acreditarem na realização e conclusão deste trabalho.

“Ser sábio é melhor do que ser forte; o conhecimento é mais importante do que a força. Afinal, antes de entrar numa batalha, é preciso planejar bem, e, quando há muitos conselheiros, é mais fácil vencer”. Provérbios 24: 5,6.

Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: revisão de literatura

Mayara Alves Guimarães¹
Ana Cláudia Souza²

Resumo

A trombose é uma doença da hemostasia consistindo na formação de um trombo no interior de vasos sanguíneos, sendo de causa multifatorial. Sua base fisiopatológica é a tríade de Virchow: lesão endotelial, alterações do fluxo sanguíneo, hipercoagulação. Um fator de risco a trombose é o uso do contraceptivo oral composto por hormônios estrogênio e progestagênio sintéticos. O artigo consiste em uma revisão da literatura do tipo narrativo com o objetivo de mostrar a relação etiológica do contraceptivo hormonal oral com o evento trombótico, descrevendo a etiopatogenia da trombose e as principais características dos anticoncepcionais orais, alertando os profissionais de saúde e a população sobre o desenvolvimento de complicações tromboembólicas em mulheres que utilizam indiscriminadamente anticoncepcionais. O contraceptivo oral associado com outro fator de risco tem maior possibilidade de gerar trombose, podendo causar hipercoagulação e pesquisas evidenciam aumento de risco com a utilização de contraceptivos combinados de terceira geração.

Palavras-chave: Trombose. Anticoncepcional. Hemostasia. Fisiopatologia.

Thrombosis associated to use oral hormonal contraceptive: literature review

Abstract

Thrombosis is a disease of hemostasis consisting of thrombus formation within blood vessels, is multifactorial. Its pathophysiological basis is Virchow's triad: endothelial injury, blood flow changes, hypercoagulable. A risk factor thrombosis is the use of oral contraceptive consisting of estrogen and synthetic progestin. The article consists of a review of the narrative type literature in order to show the etiological relationship of hormonal contraceptives with the thrombotic event, describing the pathogenesis of thrombosis and the main characteristics of oral contraceptives, alerting health professionals and the public about the development of thromboembolic complications in women using contraceptives indiscriminately. Concluding Remarks: oral contraceptive associated with other risk factor is more likely to generate thrombosis may cause hypercoagulability and researches show increased risk with the use of third generation combined contraceptives.

Keywords: Thrombosis. Contraceptive. Hemostasis. Pathophysiology.

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

² Professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

1. INTRODUÇÃO

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 (MONTENEGRO; FRANCO, 1999; PICCINATO, 2008). Esses trombos podem ser gerados no sistema cardiovascular em qualquer local, diferenciando pelo tamanho ou forma e denominados pelo seu lugar de origem e as condições que levaram a sua formação (KUMAR et al., 2005).

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

Para que o sistema circulatório funcione de maneira correta mecanismos são necessários para assegurar a fluidez do sangue dentro das vias vasculares, proporcionando a chegada do sangue em todos os tecidos do corpo de forma adequada. Diversos elementos sanguíneos agem de forma conjunta para manter a fluidez do sangue e reprimir os processos hemorrágicos, e esse processo é denominado de sistema hemostático ou hemostasia (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005). Na ocorrência de uma lesão vascular estes componentes são ativados, com o objetivo de manter íntegro o endotélio e controlar a perda sanguínea excessiva (VIEIRA; CORREIA; SILVA, 2007).

O descontrole no sistema hemostático favorece o processo de coagulação, e pode começar no organismo algum evento trombótico. Portanto, a trombose é uma das patologias da hemostasia e existem três fatores importantes, chamados Tríade de Virchow, que levam ao desencadeamento do trombo, sendo esses a lesão endotelial, alterações no fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade sanguínea, os quais podem atuar isoladamente ou associados (SPANHOL, 2008; ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1992; MEISSNER et al., 2007).

Os trombos podem ocorrer tanto nas veias como nas artérias, porém as trombooses venosas são mais frequentes, sendo 1 caso de trombose arterial para cada 5 a 10 casos de trombose venosa. Elas possuem alguns fatores de risco em comum para seu desenvolvimento, entretanto a diminuição do fluxo sanguíneo e a hipercoagulabilidade sanguínea são os principais fatores etiológicos para a ocorrência da trombose venosa (TV), e já a lesão

endotelial é considerada a principal causa da trombose arterial (TA) (GIROLAMI et al., 2007).

Além disso, é dada a denominação de trombose venosa profunda (TVP) aos trombos que ocorrem no sistema venoso profundo, agravamento do tromboembolismo venoso, e tromboflebite, inflamação na veia associada ao trombo, nas veias superficiais (PICCINATO, 2008; MONTENEGRO; FRANCO, 1999). A TVP é caracterizada como uma condição clínica grave e que acontece mais comumente em membros inferiores, 80 a 95% dos casos, e acomete com frequência pacientes sem nenhum antecedente ou predisposição, porém sua incidência é maior diante de alguns fatores de risco (MAFFEI; ROLLO, 2002).

Os principais fatores que favorecem a ocorrência da trombose são a idade avançada, imobilização prolongada dos membros, pacientes submetidos a traumas, obesidade, falência cardíaca, varizes, predisposição genética, tabagismo, fase final da gestação e puerpério, doenças malignas, uso de contraceptivos hormonais e dentre outros (ORRA, 2008). E todos esses fatores podem atuar sobre um dos mecanismos da Tríade de Virchow, levando então a formação da trombose.

Sendo o uso de contraceptivos hormonais orais um fator desencadeante ao desenvolvimento de trombose, vale ressaltar que mais de 100 milhões de mulheres no mundo fazem uso destes medicamentos, sendo o método mais utilizado pela população feminina brasileira para evitar gravidez não planejada e obter benefícios não contraceptivos (BRASIL, 2006). Portanto, mulheres que usam esse método contraceptivo têm um risco maior de desencadear a trombose, principalmente aquelas que já possuem fatores de riscos hereditários ou adquiridos para ocorrência dessa patologia. Apesar desse efeito adverso dos contraceptivos hormonais, eles apresentam diversos benefícios para a saúde da mulher que colaboram para um aumento do uso dos contraceptivos (SHULMAN, 2011).

Os contraceptivos hormonais estão acessíveis em várias formulações e vias de administração, como oral, intramuscular, implantes subdérmicos, transdérmicos, vaginal e associado a sistema intrauterino, e atuam no bloqueio da ovulação (WHO, 2008). Os contraceptivos orais são os mais utilizados pelas mulheres, são apresentados de duas maneiras diferentes: na forma combinada, a qual consiste na associação entre um estrogênio e um progestagênio ou pode ser de forma isolada, que contém apenas o componente progestagênio (WHO, 2007).

Após a introdução dos contraceptivos orais combinados (COCs), no início da década de 60 foram relatados efeitos adversos relacionados a esses medicamentos, como um risco maior de tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio (BARRIT;

JORDAN, 1961; GAYLIS; KRANER, 1962). Devido a esses efeitos adversos dos COCs no sistema circulatório, foram colocadas no mercado novas formulações desses medicamentos no decorrer dos anos com objetivo de diminuir esses riscos, caracterizados por uma diminuição da dose de estrogênio e introdução de novos tipos progestagênios, sendo classificados em primeira, segunda, terceira e quarta geração (TANIS; RESENDAAL, 2003)

As mulheres que usam contraceptivos orais combinados (COCs) contendo progestagênio de terceira geração possuem um risco de 4 a 6 vezes maior de desencadear trombose venosa, em um período de 1 ano, do que as mulheres que não usam anticoncepcionais orais combinados. E pesquisas realizadas na metade da década de 90 indicaram aumento na incidência do tromboembolismo venoso (TEV) entre as mulheres que utilizam esses medicamentos. Porém, os benefícios dos contraceptivos continuam maiores do que seus riscos; e o risco de eventos tromboembólicos com todos os COCs ainda é de pouco conhecimento (JICK et al., 1995; WHO, 1995; ANVISA, 2015).

O perigo de acontecer eventos tromboembólicos em mulheres que utilizam anticoncepcionais orais é maior naquelas que fumam, e têm idade superior a 35 anos, são obesas, que tem histórico familiar para formação de coágulos, apresenta fatores genéticos e bioquímicos de trombose, além de outros fatores que contra indicam a utilização de contraceptivos orais (ANVISA, 2015).

O risco do desenvolvimento de trombose em mulheres que usam anticoncepcionais associado ao aumento do uso deste medicamento sem acompanhamento médico, gera a necessidade de que informações a respeito desta temática sejam disponibilizadas a população no intuito de minimizar esse efeito colateral deletério dos contraceptivos hormonais. Portanto, esse artigo tem como objetivo mostrar a relação etiológica do contraceptivo hormonal oral com o evento trombótico, descrevendo a etiopatogenia da trombose e as principais características dos anticoncepcionais orais. O intuito do trabalho é alertar os profissionais de saúde e a população com relação ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas em pacientes que fazem o uso indiscriminado dos anticoncepcionais.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa consistiu em uma revisão da literatura do tipo narrativo ou tradicional com caráter descritivo. Essa busca literária foi criteriosa, pois os materiais foram selecionados de acordo com o objetivo do estudo e ano de publicação, sendo utilizados somente documentos

publicados entre os anos 2000 e 2016, utilizando excepcionalmente referências literárias importantes para o desenvolvimento do trabalho, dentre os anos de 1961 a 1999.

Realizou-se a pesquisa a partir de textos encontrados nas bases de dados eletrônicas, nacionais e internacionais, como PubMed, EBSCOhost, Google Acadêmico, Bireme e Portal de Teses da USP, utilizando as seguintes palavras-chave: trombose, anticoncepcional, hemostasia, fisiopatologia, bem como as mesmas no idioma inglês. As palavras chave foram utilizadas sempre em combinação, duas a duas ou três a três, com o auxílio do conector “AND”.

Selecionou-se artigos, dissertações e livros cujo critério de inclusão foi assuntos relacionados a trombose com o anticoncepcional oral, fisiopatologia hemostática, trombose, classificação dos anticoncepcionais, epidemiologia de eventos trombóticos com o uso de COCS, excluindo assuntos que envolvessem diagnóstico, tratamentos, sinais e sintomas de forma mais específica, utilizando-se materiais bibliográficos em português e em inglês.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Sistema Hemostático

A hemostasia consiste no controle da perda sanguínea após uma lesão do vaso sanguíneo, sendo mediada pela ação de diversos mecanismos fisiológicos sequencialmente como a vasoconstrição, formação de tampão plaquetário (hemostasia primária), formação do coágulo sanguíneo (hemostasia secundária ou coagulação) e reparo da parede vascular afetada, ligada a lise e remoção do coágulo sanguíneo (hemostasia terciária ou fibrinólise) para recuperar o fluxo sanguíneo normal e impedir a permanência do tampão sólido ou trombo (GUYTON, 2000; MAFFEI et al., 2002; GENTRY, 2004; MINORS, 2007). A hemostasia é resultante de estímulos entre proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes em que diversos componentes são envolvidos: os vasos, as plaquetas, as proteínas da coagulação e da fibrinólise. Todos eles estão ligados entre si e constituem o sistema da coagulação, da anticoagulação e da fibrinólise (REIS et al., 2005; REIS et al., 2003; PIEROLA; FERNÁNDEZ, 2012).

Quando ocorre a lesão do endotélio vascular os componentes da matriz extracelular subendotelial (altamente trombogênica) são expostos, principalmente o colágeno e o fator de Van Willebrand (vWF), provocando a adesão, secreção e agregação plaquetária, formando o mecanismo de ativação plaquetária e iniciando a hemostasia, o tampão plaquetário. Após a formação do tampão plaquetário há ativação da coagulação para consolidá-lo. Na chamada “cascata de coagulação” ocorre diversas ativações de proenzimas plasmáticas (fatores da

coagulação), resultando na formação de trombina que converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel, a qual serve como sítio de ligação para a formação do coágulo hemostático definitivo, o qual deve-se manter restrito ao local da lesão preservando a hemostasia, limitando a hemorragia em lesões maiores, evitando a coagulação disseminada e a trombose (MAFFEI et al., 2002; KUMAR et al., 2005).

Além disso, fazem parte do sistema hemostático os anticoagulantes naturais que são inibidores protéicos mediados a partir do endotélio, e eles regulam e inibem a cascata de coagulação por meio de clivagem proteolítica dos fatores da coagulação, e são representados pela proteína C, proteína S e antitrombina III (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 2002; BARBOSA et al., 2009).

Após a formação do coágulo hemostático definitivo ocorre à reparação da parede vascular e a dissolução do coágulo. Portanto, entra em ação o sistema fibrinolítico, chamado hemostasia terciária, cuja função é eliminar a fibrina intravascular restabelecendo a circulação sanguínea. Na fibrinólise as células endoteliais sintetizam ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) e uma série de outras proteínas que irão induzir a atividade fibrinolítica para desfazer os depósitos de fibrina na parede vascular, por meio da conversão de plasminogênio em plasmina, a qual degrada a fibrina em “produtos solúveis da degradação da fibrina” (BARBOSA et al., 2009; LIJNEN, 1997).

Vale ressaltar que as células endoteliais não lesionadas têm função fisiológica importante que consiste em inibir a aderência plaquetária e a coagulação sanguínea, quando ocorre lesão ou ativação endotelial conseqüentemente há efeito pró-coagulante que aumenta a formação local do coágulo. Portanto, em condições normais os mecanismos anticoagulantes prevalecem sobre os pró-coagulantes (ROBBIS; KUMAR; COTRAN, 2000; DAHLBACK, 2000).

3.2 Etiopatogenia da trombose

A trombose é caracterizada como uma das patologias do sistema hemostático, sendo resultante de alterações dos processos hemostáticos normais gerando a formação de um trombo no interior de veias ou artérias, causando oclusão total ou parcial desses vasos (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 2000; ROLLO et al., 2005; PICCINATO, 2008).

Os dados epidemiológicos referentes aos eventos trombóticos no Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, nos últimos três anos, são representados no Quadro 1.

Quadro1. Notificações de eventos trombóticos no Brasil.

ANO	2013	2014	2015
HOMENS	26.257	26.330	27.702
MULHERES	33.443	32.764	34.081
TOTAL DE CASOS	59.700	59.094	61.783

Fonte: Ministério da Saúde (2016)

De acordo com os dados há uma alta incidência por ano de eventos trombóticos, com uma importante observação em relação às mulheres, pois são as mais acometidas. Por ano são registrados aproximadamente 1,5 milhões de casos de trombose na Europa, já nos Estados Unidos, o número de pessoas acometidas por essa doença é de 2,6 milhões ao ano (CRIA SAÚDE, 2015).

A expressão trombose originou do grego *trhómbos*, que significa coágulo sanguíneo formado no interior do vaso venoso e arterial. Assim como os demais sistemas constituintes do organismo humano, o sistema circulatório precisa funcionar de forma equilibrada. Desta forma modificações na hemostasia podem resultar em eventos trombóticos (COTRAN, 2005; PICCINATO, 2008; DUQUE; MELLO, 2003). O desequilíbrio da hemostasia sanguínea está relacionado com o efeito trombótico, que afeta mulheres e homens de diferentes idades. Os quadros trombóticos podem acontecer em qualquer parte do organismo, porém, os membros inferiores em 90% dos casos são mais acometidos (ROLLO et al., 2005; PICCINATO, 2008; MONTEIRO, 2008).

São relatados diversos fatores que podem causar alterações do sistema hemostático levando ao risco de trombose, como fatores adquiridos, por exemplo: idade acima de 40 anos, presença de varizes nas pernas, obesidade, tabagismo, gravidez, pós-parto (3-4 vezes maior que a gravidez), câncer, doenças crônicas (insuficiência cardíaca, bronquite, enfisema pulmonar), acidente vascular cerebral, fraturas ósseas, cirurgias de grande porte, doenças agudas e o uso contínuo de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal ou fatores predisponentes, hereditários, como disfunções dos fatores da coagulação e plaquetárias (KALIL et al., 2008; BRITO et al., 2010; MARTRÍNEZ, 2009; SIMÃO, 2008; PASCHÔA et al., 2005; BRASILEIRO et al., 2006).

No ano de 1856, Rudolph Virchow determinou as bases fisiopatológicas para o desencadeamento da trombose, determinada como Tríade de Virchow. Os fenômenos descritos são: lesão endotelial, alteração do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade, por meio desses mecanismos surgem os sinais e sintomas dos diferentes quadros clínicos do evento trombótico. De acordo com a evolução dos estudos no decorrer dos anos, a teoria de Virchow sofreu algumas mudanças, porém grande parte de seus fundamentos permaneceu (COTRAN, 2005; MEIS, 2007).

A alteração endotelial, também chamada de lesão endotelial é o fator predisponente dominante, pois pode agir sozinho para geração de trombos. O endotélio possui características antiplaquetárias, anticoagulantes e fibrinolíticas e após uma lesão ou ativação passa a efetuar atividades pró-coagulantes, portanto o equilíbrio entre essas características define se acontecerá formação, propagação ou dissolução do trombo. A lesão endotelial está relacionada mais com trombos em artérias, e possui causas diversas, como artérias afetadas por aterosclerose, traumas vasculares ou inflamatórios, estresse hemodinâmico associado a hipertensão arterial, infarto do miocárdio, valvulite, fluxo turbulento, agentes infecciosos, mediadores plasmáticos, radiação, dentre outros. Dessa maneira, independente da causa da lesão endotelial, conseqüentemente, ocorrerá exposição da matriz extracelular subendotelial altamente trombogênica, expressando ativadores plaquetários (colágeno, vWF), aderência de plaquetas, exposição de fator tecidual (iniciador da via extrínseca da coagulação) e diminuição local de prostaciclina (inibidor de aderência plaquetária) (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 2000).

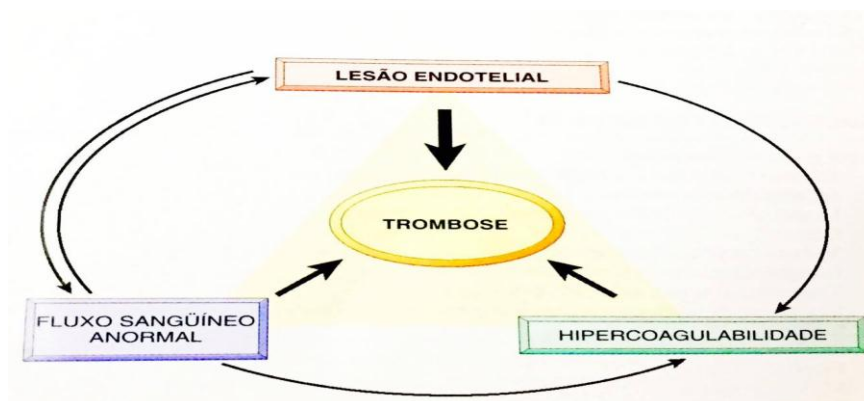
O equilíbrio hemostático pode ser afetado de forma direta ou indireta por diversos elementos presentes no endotélio, como a expressão de moléculas de adesão e liberação de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras, e em condições normais, o endotélio integro apresenta em sua superfície níveis baixos de moléculas de adesão, porém quando ativado ocorre o aumento da expressão dessas moléculas, provocando a interação do endotélio com leucócitos, plaquetas e hemácias, podendo levar ao dano endotelial (RODGERS, 1998; BOMBELI et al., 1997; REPO; HARLAN, 1999). E como o endotélio produz diversas substâncias vasoativas, como óxido nítrico (NO), endotelina 1 e prostaciclina (PGI-2) que influenciam no processo trombótico e na resposta vasomotora, é preciso haver um equilíbrio entre substâncias vasoreguladoras na hemostasia local, pois o diâmetro vascular é essencial para o fluxo e estase sanguínea, portanto, o desequilíbrio dessas substâncias que atuam na musculatura lisa vascular, gerando a vasodilatação, pode causar diminuição do fluxo sanguíneo e maior estase predispondo ao evento trombótico (LOWE, 2003).

Por outro lado, como no estado trombótico há alterações dos fatores vasoativos endoteliais, após a lesão da parede do vaso ocorre a ativação das plaquetas para formar um trombo plaquetário e o endotélio libera NO e PGI-2 para diminuir a ativação plaquetária com a finalidade de limitar a extensão do trombo (PAWLAK et al., 1998; BROEDERS et al., 2001).

As alterações do fluxo sanguíneo incluem a estase e a turbulência desse fluxo. Na estase o sangue flui lentamente, gerando maior probabilidade das plaquetas entrarem em contato com o endotélio e também retardam a remoção dos fatores ativados da coagulação promovendo acúmulo deles. Já na turbulência do fluxo sanguíneo ocorre a perda do fluxo laminar normal, ou seja, os componentes celulares deixam de fluir centralmente na luz do vaso, podendo causar traumatismo às células endoteliais, promovendo a ativação delas, e predisposição a uma maior adesão das plaquetas. Portanto, essas alterações favorecem o acúmulo de trombos, sendo que a estase contribui para formação de trombos venosos e a turbulência para trombos arteriais. (KUMAR; ROBBINS; COTRAN, 2005).

Alterações da coagulação sanguínea ou hipercoagulação consiste no aumento da coagulação facilitando os eventos trombóticos. Esse mecanismo é definido como qualquer alteração das vias da coagulação que pode predispor ao estado trombótico, sendo causada por distúrbios genéticos ou adquiridos. Dentre as causas genéticas estão as mutações do gene do fator V (mutação de Leiden, torna-se resistente a inativação), mutações no gene da protrombina, aumento dos níveis do fator VIII, IX, XI ou fibrinogênio, deficiências dos anticoagulantes naturais (proteínas C, S e antitrombina III), defeitos da fibrinólise e hiperhomocisteinemia. Já as causas adquiridas incluem repouso ou imobilização prolongado, lesão tecidual, anticorpos anti-fosfolípidos plaquetários, câncer, infarto do miocárdio, síndrome nefrótica, anemia falciforme, fumo, estados hiperestrogênicos e uso de anticoncepcionais são os mais frequentes (MACIK; ORTEL, 1995). Os mecanismos da tríade agem de forma independente ou se combinam para desencadear a formação do trombo (Figura 1).

Figura 1. Tríade de Virchow



Fonte: Robbins, Cotran e Kumar (2000).

Dentre as proteínas anticoagulantes a proteína C é ativada após a ligação da trombina ao receptor endotelial trombomodulina e bloqueia a coagulação resultando na clivagem dos fatores Va e VIIIa, além disso aumenta os níveis do ativador tecidual do plasminogênio, conseguindo sua liberação pelas células endoteliais e impedindo o inibidor dessa liberação. Já a proteína S é um importante anticoagulante natural, pois age como co-fator enzimático potencializando essas reações de clivagem. Diante disso, as proteínas C e S exercem função anticoagulante e fibrinolítica e a deficiência dessas proteínas se torna associado ao estado de hipercoagulabilidade contribuindo para maior risco de trombose (GODOY, 2003; SOUZA; ELIAS, 2006; ABRAMSON, 2001; PABINGER; SCHNEIDER, 1996).

Outro fator que contribui para o desenvolvimento da trombose é a antitrombina III, pois é inibidor primário da trombina e também bloqueia várias outras enzimas da coagulação, além disso, aumenta a dissolução do complexo fator VIIa - fator tecidual e inibe sua reassociação. Portanto, a antitrombina atua como inibidor fisiológico da coagulação, sua deficiência contribui para estado trombótico (FRANCO, 2001).

A diminuição da fibrinólise também pode contribuir para quadros trombóticos, por reduzir a degradação de fibrina. Quando acontece conversão do fibrinogênio em fibrina, é ativado o mecanismo que assegura o estado hemostático, com a mudança de plasminogênio em plasmina resultando na rápida retirada da fibrina, evitando a trombose (MOHANTY, 2004). Desta forma o trombo é desfeito pela ação do sistema fibrinolítico, e segundo pesquisas a diminuição da fibrinólise faz com que a fibrina não seja totalmente degradada e assim há a permanência do trombo, podendo gerar eventos isquêmicos (THOMPSON et al., 1995; LIMA, 2006).

A trombose pode ser caracterizada como trombose venosa (TV), ocorrendo nas veias, e trombose arterial (TA), acometendo as artérias. Com isso, a etiopatogenia do tromboembolismo venoso (TEV) está relacionado a estase sanguínea e a hipercoagulabilidade, sendo assim, uma diminuição generalizada do tônus venoso pode ser fundamental para etiologia da TV nas grávidas e nas usuárias de contraceptivos orais. Na TA a lesão endotelial (principalmente pela aterosclerose) é o fator determinante para sua ocorrência, outros fatores também podem iniciar o processo como a hipertensão, fluxo turbulento e a hiperviscosidade também contribui, e os trombos arteriais têm como consequência a isquemia e o infarto. Contudo, há 1 caso de trombose arterial para cada 5-10

casos de tromboembolismo venoso, portanto se tem maior frequência de TEV no período reprodutivo (COELHO, 2001; GIROLAMI et al., 2007).

A TEV pode se complicar quando não diagnosticada ou tratada de maneira correta causando o tromboembolismo pulmonar (TEP), que consiste na movimentação do trombo ou parte dele do seu local de origem para outros vasos e alojando-se na veia ou artéria pulmonar, muitas vezes, ocorre de forma assintomática e pode não ser diagnosticado, ou trombose venosa profunda (TVP), atingindo vasos mais profundos, com isso pode acarretar dor, amputação de membros e em casos mais graves o óbito do paciente. Nos Estados Unidos, chega a ter 1 a 2 casos de TEV para 1.000 indivíduos, elevando em proporção esses casos de acordo com o aumento da idade. No Brasil não há muitos estudos epidemiológicos a respeito de dados clínicos dessa patologia (BECKMAN et al., 2010; KALIL et al., 2008; PICCINATO, 2008; MAN, 2009; ROMERO, 2013).

Aproximadamente 30% dos casos de tromboembolismo estão associados com a imobilização, cirurgia ou trauma, a medida que outros 30% acontecem pelo uso de contraceptivos hormonais orais, gravidez ou período pós parto, pelo fato que os benefícios da profilaxia nessa fase de exposição são descritos (SPANHOL, 2008).

3.3 Características dos contraceptivos hormonais orais

Nas últimas décadas, a anticoncepção hormonal vem sendo um dos métodos mais importante para as mulheres, pois proporciona melhor controle de vida reprodutiva, possibilitando o melhor momento para geração e um controle do número de filhos (FALBO, et. al., 2008).

Cerca de mais de 200 milhões de mulheres no mundo fazem uso de contraceptivos hormonais orais desde sua chegada ao mercado em 1960, pelo fato de ser uma das mais eficientes formas de contracepção reversível. Nos países em desenvolvimento em todo o mundo há uma progressão de porcentagem de mulheres, casadas ou não, que fazem uso de algum tipo de técnica contraceptiva, sendo que o uso de anticoncepcionais orais no mundo tem grande variação, aproximadamente 15% na África sub-Saara e 68% na América Latina e Caribe, já no Brasil cerca de 20,7% utilizam ACO (INFO PROJECT, 2003; BERAL, 1999; BENFAM, 1997).

Os anticoncepcionais orais têm a função de impedir ovulação, por meio da inibição seletiva da hipófise e hipotálamo via retroalimentação negativa, com isso não há secreção de LH, FSH e gonadotrofina, respectivamente; provocam alterações do muco cervical, dificultando a passagem dos espermatozóides, do endométrio uterino, secreção e motilidade

das tubas uterinas, desta forma diminui a possibilidade de concepção e implantação (CHROUSOS; ZOUMAKIS; GRAVANIS, 2003; WHO, 2008).

Além disso, esses medicamentos fornecem efeitos não-contraceptivos benéficos às mulheres como diminuição da incidência de amenorréia, ciclos irregulares, sangramentos intermenstruais, anemia ferropriva, tensão pré-menstrual, gravidez ectópica, doença inflamatória pélvica, doenças benignas da mama, câncer uterino e de cólo, ovariano, além de melhorar a acne e o hirsutismo, promovendo dessa maneira o aumento da sua utilização (BERAL, 1999; RANG et al., 2004; WANNMACHER, 2003).

Em um ciclo normal, quando ocorre fecundação resultando na gestação, o corpo da mulher é capaz de impedir naturalmente uma nova ovulação, por meio da presença de níveis altos de HCG que estimulam a liberação de progesterona e estrógeno pelo corpo lúteo que conseqüentemente, inibem a produção de LH e FSH. A principal atividade dos anticoncepcionais orais é manter os níveis hormonais constantes de progesterona e estrógeno, semelhante ao estado de gravidez. Os contraceptivos hormonais são utilizados comumente durante 21 dias consecutivos durante o ciclo menstrual, o qual, normalmente dura 28 dias. O primeiro comprimido da primeira cartela é ingerido no 5º dia do ciclo e um novo comprimido é administrado a cada 24h até o 25º dia do ciclo, e então segue um placebo em um período de 7 dias, ou seja, nenhum comprimido contendo hormônio é ingerido. Posteriormente 40-72h após a administração do ultimo comprimido de uma cartela, ocorre à menstruação. Os anticoncepcionais orais devem ser usados diariamente para que haja eficiência. (UFRGS, 2016).

A anticoncepção medicamentosa iniciou a mais de dois mil anos, e os primeiros remédios eram compostos por arsênico, estriçnina e mercúrio, gerando complicações tóxicas, e acidentalmente fatais. Os pesquisadores Chang, Rock e Pincus descobriram que os estrogênios e progestágenios derivados da progesterona eram os que mais bloqueavam a ovulação e a partir desses hormônios saiu á chamada pílula anticoncepcional. Com o decorrer dos anos pesquisas foram realizadas para gerar medicamentos contraceptivos mais seguros e eficazes. (DHONT, 2010).

Anticoncepcionais hormonais orais são caracterizados como esteróides sintéticos utilizados em associação ou isoladamente com a função básica de impedir a concepção (BRASIL, 2016). Segundo Wannmacher (2003), os anticoncepcionais orais são classificados em combinados e isolados.

Os combinados (COCs) consistem na associação de estrogênio e progestagênio, podendo ser monofásico, bifásico ou trifásico, demonstrando eficácia de 99,9% e efetividade de 97 a

98%. Os combinados monofásicos apresentam mesma concentração de estrógeno e progestágeno em todos os comprimidos da cartela. Já os bi e trifásicos possuem, respectivamente, duas ou três diferenças na concentração dos comprimidos, ao decorrer dos 21 dias de utilização. De forma geral, o estrógeno mais utilizado é o etinilestradiol e o progestágeno pode variar, tendo o levonogestrel, desogestrel, drospironona, norelgestromina (ANVISA, 2015). O estrógeno presente nos COCS é responsável por suprimir a liberação do FSH (hormônio folículo estimulante) inibindo a atividade ovariana e impedindo o crescimento e amadurecimento do oócito, e já a progesterona tem a função de provocar o espessamento do muco cervical resultando na diminuição da motilidade do espermatozóide, além disso, bloqueia a ovulação, causa mudanças no endométrio impedindo a implantação do ovulo fecundado (BELL et al., 1998).

Isolados ou também chamados de minipílulas são caracterizados por conter apenas progestágeno (PP) não possuindo o componente estrógeno e tendo eficácia de 99% e efetividade de 96 a 97,5% (WANNMACHER, 2003)

No decorrer dos anos novas formulações de contraceptivos orais combinados vêm sendo produzidos com redução gradual de níveis de estrógeno, com o objetivo de diminuir os efeitos metabólicos, sangramento súbito e assegurar sua eficácia, e também novos progestágenos foram produzidos, sendo cada vez mais seletivos (maior afinidade ao receptor de progesterona), com o intuito de buscar mais eficácia, menos efeitos colaterais e maiores benefícios não-contraceptivos (EDWARDS; COHEN, 1999; SZAREWSKI; MANSOUR, 1999).

Dessa maneira, os contraceptivos orais combinados (COCs) são classificados de acordo com a sua geração, correspondendo a quantidade de estrógeno e o tipo de progestágeno presente em cada comprimido: 1ª geração – 50mcg ou mais de etinilestradiol + noretisterona, acetato de megestrol ou acetato de ciproterona; 2ª geração – 30 ou 35mcg de etinilestradiol + norgestrel ou levonorgestrel; 3ª geração – 30mcg ou menos de etinilestradiol + gestodeno, desogestrel ou norgestromina. Ainda existem os de 4ª geração, representados pelo dienogest, nesterone, acetato de nomegestrol, trimegestone e drospironona, análogo da espironolactona (KEMMEREN et al., 2001; VIGO; LUBIANCA; CORTELA, 2011; SITRUK, 2008).

Vale ressaltar, que a Organização Mundial de Saúde dispõe sobre critérios para o uso dos métodos contraceptivos, sendo denominados critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos segundo a Organização Mundial de Saúde.

Categoria	Classificação	Julgamento Clínico
1	Condição para a qual não há restrição ao uso do método contraceptivo.	Utilize o método em quaisquer circunstâncias.
2	Condição quando as vantagens em utilizar-se o método geralmente superam aos riscos, teóricos.	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.

Fonte: Brito, Nobre e Sales (2010).

O uso dos anticoncepcionais orais deve ser feito de maneira contínua, pois pode ter como resultado efeitos adversos que divergem desde modificações brandas e reversíveis, por exemplo, hiperpigmentação e mudança de peso, como manifestações clínicas severas, por exemplo, eventos trombóticos (RANG; DALE; RITTER, 2001). Desta forma é fundamental utilizar os ACOs de maneira correta e com acompanhamento médico, sempre informando ao paciente os riscos e benefícios do medicamento, de acordo com o quadro histórico de cada mulher, escolhendo desta forma o melhor contraceptivo a ser utilizado.

Segundo a Organização Mundial de Saúde as mulheres com história anterior e atual de evento trombótico, devem ser advertidas em relação a utilização de contraceptivos hormonais combinados, sendo caracterizado como critério de elegibilidade 4. Entretanto, propõe que os benefícios são mais relevantes que os riscos em pacientes com história familiar de primeiro grau para tromboembolismo (WHO, 2004).

3.4 Trombose e Contraceptivos hormonais orais

O estado trombótico pode ocorrer por fatores hereditários ou adquiridos, e uma das causas adquiridas é o uso de anticoncepcionais orais. Com isso, diversos estudos têm evidenciado o

aumento da incidência em 4 a 8 vezes de quadros trombóticos e tromboflebitas em mulheres usuárias de contraceptivo (SPANHOL, 2008).

Logo após a introdução dos anticoncepcionais orais no início dos anos 60, a preocupação maior com esses medicamentos é em relação as complicações que podem gerar como o infarto do miocárdio, derrame e tromboembolismo venoso englobando a TVP, embolia pulmonar e trombose venosa cerebral, pois logo a sua chegada foi relatado o primeiro caso de embolia pulmonar em uma enfermeira que estava em uso desse medicamento para tratamento de endometriose.(FRYE, 2006; JORDAN, 1961).

Um fator importante é a associação dos anticoncepcionais com fatores de risco genéticos, como o fator V de Leiden, que aumenta o risco de quadro trombótico em cerca de 10 vezes em comparação a população geral (VANDENBROUCKE et al., 1994; ROSENDAAL et al., 1995; PABINGER; SCHNEIDER, 1996).

Em diversos estudos foi relatada a relação dose-dependente entre o risco de TEV e o conteúdo de estrogênio no anticoncepcional, portanto o desenvolvimento de trombose pode estar associado a dosagem de estrógeno como também ao tempo de uso desse medicamento. Com isso, ocorreu inicialmente uma diminuição das doses de estrogênio para tentar eliminar o risco de trombose, porém também foi relacionado o tipo de progestagênio associado ao estrogênio como elemento de risco para tromboembolismo, sendo gerados novos progestagênios, denominados de terceira geração, com o objetivo de minimizar os efeitos adversos, incluindo os aspectos metabólicos e hemodinâmicos, em relação aos de segunda geração. Entretanto, não foi evidenciada diminuição substancial no risco para trombose (JICK et al., 2000; KEMMEREN; ALGRA; GROBEE, 2001; KOSTER et al., 1993; ROSENDAAL et al., 2001).

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

Estudos sugerem que o estrogênio induz a síntese de proteínas hepáticas, como fatores da coagulação e fibrinólise. Diante disso, o estrogênio, sendo o etinilestradiol (EE) o mais utilizado nesses medicamentos, gera efeito pró-coagulante leve e esses efeitos são vistos em testes que avaliam de forma geral a hemostasia, mostrando uma resistência adquirida à proteína C e aumento de trombina, por meio disso foi iniciada a redução das doses de EE

(150mcg para 15-20mcg) dos anticoncepcionais para tentar eliminar esses efeitos. Portanto, o risco de trombose em medicamento com alta dosagem de EE (≥ 50 mcg) tem um risco duas vezes maior quando comparado a baixa dose desse hormônio (≤ 50 mcg) (ROSENDAAL et al., 2003; VAN et al., 2009; ROSENDAAL; HELMERHORST; VANDENBROUCKE, 2009; WIEGRATZ et al, 2004).

O etinilestradiol atua como um ativador hemostático e as atividades de fatores de coagulação (fibrinogênio, II, VII, VIII, IX, X e XI) sobem cerca de 30-50%. Geralmente a atividade de muitos fatores de coagulação aumenta logo após o início da utilização do anticoncepcional combinado oral e podem manter-se elevados até 8-12 semanas após cessar o consumo (VAN et al., 2009; WINKLER, 1998).

Entretanto em 1995, foi evidenciado que o COC contendo progestagênio de terceira geração (gestodeno, desogestrel) tinha relação de risco duas vezes maior de trombose quando comparado aos progestagênios de segunda geração (levonorgestrel), revelando dessa forma que não somente a dose de estrogênio está relacionada com o risco de trombose, mas também ao tipo de progestagênio associado, sendo importante mais estudos sobre o papel do progestagênio na hemostasia e conseqüentemente na trombose (KEMMEREN; ALGRA; GROBBEE, 2001).

Os progestagênios constituem um grupo de esteróides que possuem a característica de se ligarem aos receptores de progesterona, porém têm efeitos sistêmicos distintos e que são mediados não apenas pela afinidade aos receptores de progesterona, mas também pela capacidade de se ligar aos receptores de outros esteróides, como estrogênios, androgênios, glicocorticóides e mineralcorticóides. Esse perfil dos progestogênios pode resultar em riscos diferentes para o estado trombótico, que irá depender do progestagênio associado ao estrogênio (SCHINDLER et al., 2003).

Um grande estudo de caso-controle foi realizado na Universidade de Leiden, Holanda, pela Multiple Environmental and Genetics Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis (MEGA) o qual mostrou a relação entre os diferentes tipos de progestagênios e a dose de estrogênio presente nos COCs com o risco de evento trombótico. Esse estudo selecionou 1524 pacientes mulheres (casos) que sofreram evento trombótico, sendo que 1103 delas utilizavam anticoncepcional oral, e como controle foi incluindo 1760 mulheres saudáveis, e delas 658 usavam contraceptivo oral. Esse estudo mostrou que o uso de contraceptivos orais disponíveis aumentou cinco vezes o risco de trombose venosa em comparação com o não-uso desses medicamentos (odds ratio (OR) 5.0, 95% índice de confiança (IC): 4,2-5,8). O risco difere

pelo tipo de progestogênio e a dose de estrogênio presente no COC, e também evidenciou-se que o risco de trombose venosa foi positivamente associado com a dose de estrogênio.

Nesse estudo foi visto que há alto risco de trombose venosa durante os primeiros meses de uso de contraceptivo oral, independentemente do tipo de contraceptivos orais. Comparando com as mulheres que não utilizam anticoncepcionais, os COCs constituídos por levonorgestrel foram relacionados ao risco de trombose quatro vezes maior (OR: 3,6; 95% IC: 2,9 - 4,6). Contudo, esse progestagênio apresentou menor risco para trombose, seguido do gestodeno (OR: 5,6; 95% IC: 3,7 - 8,4); drospirenona (OR: 6,3; 95% IC: 2,9 - 13,7); acetato de ciproterona (OR: 6,8; 95% IC: 4,7 - 10); desogestrel (OR: 7,3; 95% IC: 5,3 - 10) (VAN, H. et al, 2009).

Diante das informações obtidas e levando em consideração o risco de tromboembolismo, o levonorgestrel (segunda geração) oferta menor risco, enquanto os outros progestagênios parecem ter riscos semelhantes e maiores ao levonorgestrel, possivelmente devido a ele ser mais androgênico comparado aos demais, pois os progestagênios androgênicos, como o levonorgestrel, estão relacionados a menor resistência a proteína C do que os com menor poder androgênico, gestodeno e desogestrel (terceira geração), e os antiandrogênicos, sendo acetato de ciproterona e drospirenona (ODLIND et al., 2002). Apesar de o levonorgestrel apresentar menor risco de trombose, é preciso conhecer os riscos e os benefícios adicionais de cada progestagênio, com o intuito de prescrever o anticoncepcional mais adequado para os anseios de cada paciente (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007).

Vale ressaltar, que estudos revelaram que os COCs contendo progestagênios de terceira geração estão relacionados ao desencadeamento de resistência adquirida á proteína C ativada de forma mais pronunciada e também apresenta uma tendência a produzir níveis mais elevados de fatores de coagulação e níveis mais baixos de anticoagulantes naturais, quando comparado aos progestagênios de segunda geração. A partir dessas informações é possível explicar o motivo das observações epidemiológicas apresentarem um risco maior para trombose em mulheres que usam contraceptivos hormonais combinados contendo progestagênio de terceira geração, pois a resistência a ação da proteína C, adquirida ou herdada, é um marcador para risco elevado de evento trombótico. (KEMMEREN et al., 2004; CONARD, 1999; TANS et al., 2000; ROSENDAAL, 2005; TANS et al., 2003).

Alterações no sistema de fibrinólise propõem que a atividade do inibidor da fibrinólise ativado por trombina (TAFI) está elevada em mulheres que usam COCs, e este aumento nos níveis de TAFI está ligado ao risco de desencadeamento de trombose (VAN TILBURG; ROSENDAAL; BERTINA, 2000).

Outro importante anticoagulante natural é o inibidor da via fator tecidual (TFPI). TFPI regula a via de coagulação extrínseca, a qual é induzida pelo fator tecidual. Em um estudo cruzado mostrou que as usuárias do COC tinham níveis mais baixos de TFPI, tendo um maior risco trombótico (RAPS et al., 2012)

Outro marcador para prever o risco trombótico em usuários de contracepção hormonal é a globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG). SHBG é produzida no fígado e é a proteína transportadora de estrogênio e testosterona. Níveis séricos de SHBG mostram o efeito combinado de estrogênio e progestágenos no organismo, denominado de "estrogenicidade" de um contraceptivo hormonal combinado. Diversos estudos mostraram uma relação direta entre o risco de trombose de um COC e os níveis de SHBG, quanto maior o nível de SHBG, maior o risco trombótico, e em estudo as usuárias do COC contendo desogestrel, acetato de ciproterona ou drospirenona apresentaram níveis de SHBG mais elevados do que as usuárias de COC contendo levonorgestrel (AGREN, et al., 2010; BARKFELDT; VIRKKUNEN; DIEBEN, 2001).

Segundo evidencias os esteróides sexuais naturais diferem dos sintéticos na ação sobre as células endoteliais, um dos mecanismos ao aumento do risco trombótico entre as usuárias de COC poderia ser a disfunção endotelial vascular (PEEK; MARKHAM; FRASER, 1995; SUDAKIR et al., 1995; SUDHIR et al., 1996).

Herkert et al. (2000) efetuaram uma investigação *in vitro* para definir se os hormônios sintéticos utilizados nos anticoncepcionais, como gestodeno, levonorgestrel, acetato de clormadinona, desogestrel e etinilestradiol afetariam o tônus de veias isoladas. E nesse estudo todos esses hormônios provocaram relaxamentos nas veias jugulares pré-constritas de coelhas, e os resultados foram dependentes das doses hormonais. Após, essa análise, os mesmos autores realizaram experimentos com levonorgestrel, mostrando que o mecanismo responsável pela vasodilatação não era dependente do endotélio, mas devia-se a ação direta no músculo liso do vaso sanguíneo. Esse relaxamento induzido pelo progestagênio pode ter importância fisiopatológica, pelo fato de ajudar nas alterações do tônus venoso para desencadeamento da trombose, portanto, se os progestagênios podem aumentar a vasodilatação causada pelo estrogênio etinilestradiol nos vasos, eles poderiam gerar acentuada redução da velocidade do fluxo sanguíneo, resultando em maior estase e maior contato das plaquetas com a parede vascular (TANGELDER et al., 1998).

O estrogênio presente nos anticoncepcionais aumenta a liberação de moléculas anti-aterogênicas produzidas pelo endotélio, como o óxido nítrico, levando a um efeito vasodilatador e também reduzem a expressão de moléculas de adesão relacionadas com as

interações endotélio-leucócitos, indicando seu papel anti-aterogênico fundamental por meio da regulação funcional das células endoteliais, protegendo o endotélio de lesões ateroscleróticas (CAULIN-GLASER et al., 1997; DE CATARINA et al., 1995). Entretanto, apesar destes efeitos benéficos gerados pelo estrogênio estudos indicam que a progesterona sintética pode contrariar estas ações, provocando um aumento dos níveis de moléculas de adesão, porém, o impacto dos COCs sobre os níveis dessas moléculas ainda é contestado. E algumas pesquisas relatam que a utilização de contraceptivos pode aumentar, diminuir ou não modificar a expressão das moléculas de adesão (MIYAGWA et al., 1997; TATSUMI et al., 2002; HEMELLAR et al., 2005; SEEGER et al., 2002; KERNOHAN et al., 2004).

Outra ação conferida ao estrógeno é em relação a sua atividade antioxidante. Pois a redução dos níveis de LDL colesterol e o aumento de HDL colesterol podem favorecer um ambiente antitrombótico, pois moléculas de LDL oxidadas em grandes concentrações são capazes de ativar o endotélio, com isso o estrógeno tem a capacidade de estimular a produção de HDL colesterol, pela redução da lipase triglicéridica hepática que degrada HDL, provocando a diminuição dos níveis de colesterol total e LDL colesterol. O HDL tem efeito protetor contra doenças cardiovasculares por meio da regulação do efluxo de colesterol dos tecidos e modulação da inflamação (BADIMON; STOREY; VILAHUR, 2011; KNOPP; ZHU; BONETI, 1994; BALDÁN; BOJANIC; EDWARDS, 2009; YVAN-CHARVET; WANG; TALL, 2010).

Mas, em contrapartida, apesar do estrógeno possuir essa função cardioprotetora pelo aumento dos níveis de HDL, a progesterona pode executar uma influência adversa no metabolismo de lipídeos, e isto, se deve em partes a sua capacidade em contrabalancear esses efeitos benéficos do estrogênio, pois o progestagênio presente nos COCs pode diminuir a concentração plasmática do HDL, pelo aumento da atividade das lipases hepáticas (HEDON, 1990; KRAUSS; BURKMAN, 1992; BURKMAN, 1993; CROOCK et al., 1992).

Em virtude do aumento da incidência de trombose influenciada por contraceptivos compostos pela mesma dose de estrogênio e diferentes progestagênios, é possível verificar que o efeito hipercoagulante do contraceptivo oral combinado não é somente dependente da dose de estrogênio, mas da “estrogenicidade total” da formulação estroprogestiva. A estrogenicidade eleva com o aumento da dose de estrogênio, porém, diminui com o aumento da atividade anti-estrogênica do progestagênio (STOCCO, 2011).

Em relação aos contraceptivos hormonais isolados contendo apenas progestagênios (PP), eles afetam de forma mínima o sistema de coagulação, não tendo um aumento significativo de risco de trombose com o seu uso, porém sendo relatado por mulheres que fazem utilização

desse tipo de contraceptivo. Em um estudo, foram demonstrados resultados favoráveis na hemostasia em relação ao uso de PP, apresentando redução da resistência a proteína C ativada e aumento da proteína S, baseado nisso não foram notados efeitos negativos sobre os parâmetros de coagulação e anticoagulação pela utilização de progestagênio isolado.

Freqüentemente, o risco de desencadear trombose acontece no primeiro ano de uso de contraceptivo hormonal, aproximadamente nos três primeiros meses, portanto, a sua utilização não se torna acumulativa e com isso não há alteração para o risco de evento trombótico. Entretanto, é fundamental realizar uma anamnese adequada da paciente quando há troca deste anticoncepcional, pois pode vir a apresentar o risco de desenvolvimento de trombo (KEMMEREN et al., 2004; WHO, 1998; LOWE, 2004).

Contudo, na paciente que apresenta trombose prévia ou trombofilia (herdada ou adquirida) é contra indicado o uso de COCs, independente da via de administração. Em contra partida, os progestagênios isolados, seja qual for a via de administração, e os métodos contraceptivos não hormonais, como dispositivo com cobre, são permitidos segundo critérios da OMS. Para as mulheres de risco trombótico incluindo as obesas, presença de síndrome metabólica, tabagistas, idade superior 40 anos e antecedente familiar de trombose, é indicada a utilização de contraceptivo hormonal isolado como melhor escolha para contracepção, entretanto, o uso de etinilestradiol (EE) é permitido exceto em mulheres tabagistas com idade ≥ 35 anos. Com isso, é preferível o uso de COCs com levonorgestrel, pois ele apresenta menor risco de trombose quando associado ao EE (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

Em relação aos contraceptivos hormonais orais disponíveis no mercado, está em discussão sobre o risco que esses medicamentos podem trazer para aumento de eventos trombóticos, os que estão em maior atenção é o Diane 35 (EE + acetato de ciproterona) e o Yasmin (EE + drospirenona) (BRASIL, 2013).

Em janeiro de 2013, foi anunciada na França a suspensão da venda do Diane 35 e de seus genéricos, pois no decorrer dos últimos 27 anos 4 mulheres morreram por trombose associado ao uso desse medicamento e outras 100 mulheres sofreram formação de coágulos com poder fatal depois de tomá-lo, pesquisas ligaram o seu uso com o risco de evento trombótico. Porém as autoridades da União Europeia (UE) ordenaram que a França cancelasse a proibição em julho, argumentando que os benefícios do remédio superam os riscos, quando ele é usado como se indica, para o tratamento alterações androgênicos na mulher com sinais de acne e seborréia, casos leves de hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos. Segundo o Centro de Vigilância Sanitária da Holanda, que investiga os efeitos colaterais dos medicamentos, o Diane 35 gerou a morte de 27 mulheres no país, sendo essas com menos de 30 anos, e as

principais causas foi por embolia pulmonar e trombose, devido a formação de coágulos. (ANSM, 2013; ALETEIA, 2013).

No Brasil, a Anvisa pediu que os profissionais de saúde aumentem a atenção em relação ao uso do Diane 35 e de seus genéricos, logo após essa divulgação da França, e que notifiquem a agência caso registrem qualquer reação inesperada, e o alerta vale para todos os anticoncepcionais orais devendo ser utilizados somente com acompanhamento médico. Pois no Brasil a venda desses medicamentos é feita sem prescrição médica (BOM DIA BRASIL, 2013).

O contraceptivo Yasmin tem sido submetido a avaliação quanto a sua segurança. Esse medicamento possui ação antiminerocorticóide que reduz a retenção de sódio e água e diminui os efeitos da tensão pré-menstrual, e também possui ação antiandrogênica diminuindo a acne e seborréia. Entretanto, apesar de apresentar esses benefícios estudos evidenciaram que a drospirenona aumentou o risco de tromboembolismo venoso em aproximadamente três vezes em comparação ao levonorgestrel. Uma pesquisa realizada pela agência reguladora de medicamentos nos Estados Unidos (FDA) analisou o histórico médico de mais de 800 mil mulheres norte-americanas que usavam diferentes métodos de contraceptivos entre 2001 e 2007, e em média as mulheres que usavam YAZ (mesma formulação do Yasmin) tinham uma chance de 75% maior de sofrer evento trombótico em comparação as que utilizavam outros tipos de contraceptivos (WANNMACHER, 2013; PARKIN, et al., 2011; FOLHA DE SÃO PAULO, 2011).

Pelo fato do Diane 35 e o Yasmin apresentarem esses benefícios androgênicos, muitas mulheres preferem esses medicamentos ou optam por outros que tenham a mesma ação androgênica. Mas, em diversos casos, essas mulheres não se encaixam ao público alvo desses medicamentos e devem usar outros tipos de progestagênio presente nos COCs, para evitar ter efeitos colaterais, como a trombose (PAZ, 2013).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A trombose é uma patologia multifatorial, e o fator genético é um importante elemento para seu desenvolvimento, portanto, as mulheres que desejam utilizar contraceptivo hormonal devem fazer um exame para verificar se há alguma predisposição genética para ter a doença, pois há um risco maior para trombose quando associado a anticoncepcional oral, porém esse exame na maioria das vezes não é feito devido sua inviabilidade de custo e também não é obrigatório.

Os contraceptivos hormonais combinados orais parecem estar relacionados com a hipercoagulabilidade, pois esses medicamentos podem provocar alterações no sistema hemostático que pode levar a trombose, como aumento dos fatores da coagulação e diminuição dos anticoagulantes naturais, principalmente pelo efeito do estrógeno, pois diversos estudos evidenciaram uma relação dose-dependente entre a TEV e o conteúdo de estrógeno presente no COCs, porém diferentes progestagênios associados com a mesma dose de estrógeno podem gerar um efeito hipercoagulante, portanto as alterações na hemostasia não dependem somente da dose de estrogênio, mas da “estrogenicidade total” da formulação do medicamento. Com isso, novos progestagênios surgiram com o intuito de assegurar a eficácia do medicamento e diminuir efeitos colaterais como a trombose, podendo influenciar na formação do trombo dependendo do tipo de progestagênio associado com o estrogênio, porém mais estudos são necessários para entender seu papel na hemostasia.

Entretanto, foi mostrado que o estrógeno pode gerar efeito cardioprotetor com o aumento de HDL e diminuição de LDL, e também pode ter ação anti-aterogênica por induzir a vasodilatação e diminuição da expressão de moléculas de adesão, porém o progestagênio presente nos COCs pode contrariar esses efeitos, podendo predispor ao evento trombótico. Por isso, esses medicamentos devem ser utilizados com indicação médica e dentro da especificidade da paciente.

Os anticoncepcionais de terceira geração, possuem um risco de 4 a 6 vezes maior de ocasionar trombose em relação aos de segunda geração, sendo esses os mais indicados para uso de contraceptivos hormonais combinado, porém deve-se levar em conta a estrogenicidade total do medicamento e o perfil de cada paciente. Os progestagênios isolados apresentam risco mínimo para o desencadeamento da trombose, pois praticamente não afetam o sistema de coagulação, preservando a hemostasia, portanto é o mais indicado para mulheres que apresentam trombose prévia ou trombofilia.

Em suma, os anticoncepcionais orais possuem risco para o desencadeamento da trombose, principalmente naquelas mulheres que tem alguma predisposição genética facilitando a ocorrência do trombo, pois o anticoncepcional associado com outro fator de risco tem maior possibilidade de gerar trombose. Portanto é importante utilizar os contraceptivos orais combinados de forma adequada e com acompanhamento médico, pois muitas mulheres fazem uso indiscriminado desse medicamento, e é nessa situação que se encontra o perigo, portanto, é fundamental a paciente ter conhecimento prévio sobre os riscos e benefícios dos COCS, de acordo com seu histórico clínico o médico prescreverá o melhor método contraceptivo a ser utilizado. Apesar do risco que os anticoncepcionais orais apresentam para o evento trombótico

seus benefícios ainda são superiores aos riscos, pois é um método de grande eficiência contraceptiva, reversível, fácil acesso e traz benefícios não contraceptivos os quais induzem aumento de seu consumo, além de ser uma estratégia de grande relevância em relação ao planejamento de filhos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMSON, A.; ABRAMSON, S. Hipercoagulabilidade: Tratamento Clínico e Avaliação. **South Medicine Journal**. Birmingham, v. 94, n. 10, p.1013-1020, Out. 2001.

AGREN, U. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. **European Journal Contraception Reproductive Health Care**, London, v.16, n. 6, p. 444-457, Dez. 2011.

ALETEIA. **Diane 35: o polemico anticoncepcional causou 27 mortes só na Holanda**. Brasil, 2013. Disponível em: <<http://pt.aleteia.org/2013/10/31/diane-35-o-polemico-anticoncepcional-causou-27-mortes-so-na-holanda/>> Acesso em: 15 jun. 2016.

ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. **Diane 35 et ses génériques: point de situation – Point d’information**. França, 2013. Disponível em: <[http://ansm.sante.fr/Sinformer/Actualite/Diane-35-et-ses-generiques-point-de-situation-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/Sinformer/Actualite/Diane-35-et-ses-generiques-point-de-situation-Point-d-information/(language)/fre-FR)> Acesso em: 10 jun. 2016

ANVISA. **A Anvisa informa sobre os riscos e benefícios do uso de Anticoncepcionais Orais Combinados**. Brasil, 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6c4ef280497a3c3eb6c8beda875a0177/Informativo+sobre+os+riscos+e+benef%C3%ADcios+de+Anticoncepcionais+Orais+Combinados+para+pacientes.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 5 maio 2016.

BADIMON, L.; STOREY, R.; VILAHUR, G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. **Thrombosis and Haemostasis**, Stuttgart, v. 105, n. 1, p. 34-42, Maio. 2011.

BALDÁN, A.; BOJANIC, D.; EDWARDS, P. The ABCs of sterol transport. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 50, n. 5, p. 80-85, Abril. 2009.

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

BARKFELDT, J.; VIRKKUNEN, A.; DIEBEN, T. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 microg/day) or levonorgestrel (30 microg/day) on lipid metabolism. **Contraception**, Califórnia, v. 64, n. 5, p. 295-299, Nov. 2001.

BECKMAN, M. et al. Venous thromboembolism: a public health concern. **American Journal of Preventive Medicine**. Amsterdam, v. 38, n. 4, p. 495-501, Abril. 2010.

BELL, S. et al. Birthcontrol. In: The Boston Women’s Health Book Collective, eds. **Ourbodies, ourselves for the new century**. New York: Touchstone. p. 288-340, 1998

BEMFAM (Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil). **Pesquisa Nacional Sobre Demografia e Saúde, 1996.** Riode Janeiro, 1997. Disponível em <<https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR77/FR77.pdf>>. Acesso em: 24 Maio 2016

BERAL, V. et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of 46000 women from Royal College of General Practitioners oral contraception study. **British Medical Journal**, London, v. 318, n. 7176, p. 96-100, Jan. 1999.

BOMBELI, T.; MUELLER, M.; HAEBERLI, A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. **Thrombosis and Haemostasis**, Stuttgart, v. 77, n. 3, p. 408-423, Março. 1997

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informe SNVS/Anvisa/Nuvig/GFARM nº 01.** Brasília, 2013. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/basw>>. Acesso em: 10 Jun. 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Assistência em planejamento familiar: manual técnico.** Brasília, 2002. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0102assistencia2.pdf>> Acesso em: 18 Abr. 2016

BRASIL, Ministério da Saúde. **Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e mulher (PNDS).** Brasil, 2006. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/pnds/saude_nutricional.php> Acesso em: 16 Março 2016

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

BRITO B., NOBRE F., VIEIRA C. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arquivo Brasileiro Cardiologia.** São Paulo, v. 96, n.4, p. 81-89, Abr. 2011.

BROEDERS, M. et al. Endogenous nitric oxide and prostaglandins synergistically counteract thromboembolism in arterioles but not in venules. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, Dallas, v. 21, n. 1, p. 163-169, Jan. 2001.

BURKMAN, R. Lipid metabolism effects with desogestrel-containing oral contraceptives. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v. 168, n. 3, p. 1033-1040, Março. 1993.

CAMPOS, G.; SALES, C. **Contracepção hormonal e tromboembolismo.** Associação Médica de Brasília. Disponível em: <<http://www.ambr.org.br/contracepcao-hormonal-e-tromboembolismo-2/>> Acesso em: 4 Abr. 2016.

CAULIN-GLASER, T. et al. 17 -Estradiol Regulation of Human Endothelial Cell Basal Nitric Oxide Release, Independent of Cytosolic Ca²⁺ Mobilization. **Circulation Research**, Baltimore, v. 81, n. 5, p. 885-892, Nov. 1997.

COELHO, T.; MOREIRA, A. **Função Hemostática e sua Avaliação.** 2001. 33 f. Texto de Apoio. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, 2001.

CONARD, J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. **Human Reproduction Update.** Oxford, v. 5, n. 6, p. 672-680, Jun. 1999

COTRAN, R.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins patologia estrutural e funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

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

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

CRISA SAÚDE. **Trombose**. São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://www.criasaude.com.br/doencas/trombose.html>>. Acesso em: 23 Mar. 2016.

CROOK, D. et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v. 166, n. 3, p. 950-955, Mar. 1992.

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

DE CATERINA, R. et al. Nitric oxide decrease cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. **Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 96, n. 1, p. 60-68, Jul. 1995

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

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

EDWARDS, R.; COHEN, J. The recent sag of cardiovascular disease and safety of oral contraceptives. **Human Reproduction Update**, Oxford, v. 5, n. 6, p.565-620, Jun. 1999.

FOLHA DE SÃO PAULO. **Equilíbrio e saúde: Anvisa alerta sobre anticoncepcional com hormônio drospirenona**. São Paulo, 2013. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2011/10/999618-anvisa-alerta-sobre-anticoncepcional-com-hormonio-drospirenona.shtml>>. Acesso em: 11 junho 2016.

FRYE, C. Na overview of oral contraceptives: Mechanismo factionand clinical use. **Neurology**, Minneapolis, v. 66, n. 63, p. 29-36, Mar. 2006.

FUCHS, F., WANNMACHER, L., FERREIRA, M. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GASPARD, U. Metabolic effects of oral contraceptives. **American Journal Of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v. 157, n. 4, p. 1029-1041, Out. 1987.

GIROLAMI, A; SCANDELLARI R, R; TEZZA F; PATERNOSTE, D; GIROLAMI, B; Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, Dordrecht, v. 24, n. 2, p. 169 - 174, Out. 2010.

GODOY, J. et al. Trombose venosa profunda: prevalência da deficiência da proteína S e a interferência da coagulação oral. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v. 25, n. 4, p. 219-222, Dez. 2003.

GUAZZELLI, C. et al. Métodos anticoncepcionais hormonais. **Femina**. Rio de Janeiro, v. 36, n. 10, p. 619-626, Out. 2008

HEDON, B. The evolution of oral contraceptives. Maximizing efficacy, minimizing risks. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, Scandinavian, v. 152, n. 1, p. 7-12, Jan.1991.

HEMELAAR, M. et al. Effects of transdermal and oral postmenopausal hormone therapy on vascular function: a randomized, placebo-controlled study in healthy postmenopausal women. **Menopause**, New York, v. 12, n. 5, p. 526-535, Set. 2005.

HERKERT, O. et al. 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**, London, v. 130, n. 8, p. 1911-1918, Ago. 2000.

HUMBERTO F., LASTÓRIA S., YOSHIDA W., ALMEIDA H., GIANNINI M., MOURA R. **Doenças Vasculares Periféricas**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

HUSSEIN A. **Trombose venosa profunda**. Abril, 2002. Disponível em <http://www.clinicadrhusein.com.br/pdf/trombose.pdf>. Acesso em 10 de Mar. 2015.

INFO Project. **Population Reports – Uso de anticoncepcionais**. Estados Unidos, 2003. Disponível em: http://www.bibliomed.com.br/Bibliomed/journals/Population/SerieM_n17/M17_original/05.htm. Acesso em: 27 Mar. 2016.

JORDAN, W. Pulmonary embolism. **Lancet**, London, v. 2, n.150, p. 1146-1147, Jul. 1961.

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

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

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

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

KERNOHAN, A. et al. Effects of low-dose continuous combined HRT on vascular function in women with type 2 diabetes. **Diabetes and Vascular Disease Research**, Edgbaston, v. 1, n. 2, p. 82-88, Out. 2004.

- KNOP, R.; ZHU, X.; BONET, B. Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. **Atherosclerosis**, Limerick, v. 110, n. 1, p. 83-91, Out. 1994
- KRAUSS, R.; BURKMAN, R. The metabolic impact of oral contraceptives. **American Journal Of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v. 167, n. 4, p. 1177-1184, Out.1992
- KUMAR, V., FAUSTO, N., ABBAS, A. **Robbins and Cotran bases patológicas das doenças**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- LIJNEN, H., COLLEN, D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. **Progress in Cardiovascular Diseases**. New York, v. 39, n. 4, p. 343-350, Jan. 1997.
- LIMA, L. et al. Lipoproteína(a) e inibição da fibrinólise na doença arterial coronariana. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v. 28, n. 1, p. 53-59, Jan. 2006.
- LOWE, G. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various age. **Maturitas**, Limerick, v. 47, n. 4, p. 259-263, Abr. 2004.
- LOWE, G. Virchow's triad revisited: abnormal flow, **Pathophysiol Haemost Thromb**, Basel, v. 33, n. 5, p. 455-457, Dez. 2003
- MACIK, B., ORTEL, T. Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 375-387, Jun. 1995
- MAFFEI F., ROLLO, H; Trombose venosa profunda dos membros inferiores: incidência, patologia, patogenia, fisiopatologia e diagnóstico. In: Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WS, Rollo HA. **Doenças vasculares periféricas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 1363-1368.
- MAN, M.; BUGALHO, A. Atualização em doença pulmonar tromboembólica. **Revista Portuguesa Pneumologia**. Lisboa, v.15, n.3, p. 483-505, Maio. 2009.
- MARKS, L. "Not Just a Statistic": The history of USA and UK policy over thrombotic disease and the oral contraceptive pill, 1960s-1970s'. **Society Scientific Medicine**, Oxford, v. 49, n. 9, p.1139-1155, Nov. 1999.
- MARTINEZ, F. et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. **European Journal of Contraception e Reproductive Health Care**, Carnforth, v. 17, n. 1, p. 7-29, Fev. 2012.
- MARTRINEZ, B. et al. Protocolo diagnóstico y terapéutico de La hipercalcemia e nel paciente oncológico. **Medicine**, Madrid, v.10, n. 26, p.1774-1776, Fev. 2009.
- MEIS , E.; LEVY, A. Câncer e trombose: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Rio de janeiro, v. 53, n. 2, p. 183-193, Mar. 2007.
- MEISSNER, M. et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. **Journal Vascular Surgery**, Saint Louis, v. 46, p. 25-53, Dez. 2007.
- MIYAGWA, K. et al. Medroxy progesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. **Nature Medicine**, New York, v. 3, n. 3, p. 324-327, Mar. 1997.

MOHANTY, D. et al. Thrombophilia in coronary artery disease: A double jeopardy. **The Indian Journal of Medical Research**. New Delhi, v. 120, n. 1, p.13-23, Jul. 2004.

MONTEIRO, E. **Trombose Venosa Profunda Diagnóstico e Prevenção**. Universidade Federal de Minas Gerais, 2008. Disponível em: <http://www.geocities.com/trabalhosmedicina/TROMBOSEVENOSAPROFUNDA.doc>.

Acesso em: 15 Abr. 2016.

MONTENEGRO, M., FRANCO, M. **Patologia: processos gerais**. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1999.

ODLIND, V. et al. Changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**. Copenhagen, v. 81, n. 6, p. 482-490, Jun. 2002.

ORRA, H. **Trombose Venosa Profunda**. Abril, 2008. Disponível em: <<http://www.clinicadhrusseim.com.br/pdf/trombose.pdf>>. Acesso em: 23 Maio 2016.

PABINGER, L. et al. The risk of thromboembolism in asymptomatic patient with protein C and protein S deficiency: a prospective cohort study. **Thrombosis and Haemostasis**. Stuttgart, v. 71, n. 4 p. 441-445, Abr. 1994.

PABINGER, L.; SCHNEIDER, B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. **Atherosclerosis Thrombosis Vascular Biology**, Dallas, v. 16, n. 6, p. 742-748, Jun. 1996.

PADOVAN F., FREITAS G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, Master Editora**, Paraná v. 9, n. 1, p. 73-77, Nov. 2014.

PARKIN, L et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. **British Medical Journal**, London, v. 342, n. 21, p.21-39, Abr. 2011

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

PAWLAK, R. et al. Nitric oxide and prostacyclin are involved in antithrombotic action of captopril in venous thrombosis in rats. **Thrombosis and Haemostasis**, Stuttgart, v. 76, n. 6, p. 1208-1212, Jun. 1998.

PAZ, E. **Contraceptivos orais e o risco de tromboembolismo**. Minas Gerais, 2013. Disponível em: <<https://cemedmg.wordpress.com/2013/07/17/contraceptivos-orais-e-o-risco-de-tromboembolismo/>>. Acesso em: 17 Abr. 2016.

PEEK, M.; MARKHAM, R.; FRASER, I. The effects of natural and synthetic sex steroids on human decidual endothelial cell proliferation. **Human Reproduction**, Oxford, v. 10, n. 9, p. 2238-2243, Set. 1995.

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

RANG, H.; DALE, M.; RITTER, J.; MOORE, P. O sistema reprodutor. In: RANG, H.; DALE, M. **Farmacologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 488-508.

RAPS, M. et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. **Journal Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 10, n.6, p. 992-997, Jun. 2012.

REPO, H.; HARLAN, J. Mechanisms and consequences of phagocyte adhesion to endothelium. **Annals of Medicine**, Helsinki, v. 31, n. 3, p. 156-165, Jun. 1999.

RIBEIRO, J. **A trombose no pós-operatório**. 2013. 28 f. Monografia (Graduação em Biomedicina). Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2013.

RODGERS, G. Hemostatic properties of normal and perturbed vascular cells. **Faseb Journal**, Bethesda, v. 2, n. 2, p. 116-123, Fev. 1988.

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

ROMERO, J. Riesgo de recurrencia em La enfermedad tromboembólica venosa tras suspender la anticoagulación. **Medicina Clinica**. Madrid, v. 140, n. 7, p. 310-313, Jun. 2013.

ROSA, G. **Avaliação da função endotelial venosa em mulheres saudáveis em uso de anticoncepcional hormonal combinado oral**. 2007. 100 f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

ROSENDAAL, F. et al. Estrogens, progestogens and thrombosis. **Journal Thrombosis and Haemostasis**, Oxford , v. 1, n. 7, p. 1371-1380, Jul. 2003.

ROSENDAAL, F. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. **American Society Hematology Education Program**, Washington, v. 2005, n. 1, p.1-12, Jan. 2005.

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

ROTT H. Contraception, venous thrombosis and biological plausibility. **Revista Minerva Medica**, Roma, v. 104, n. 2, p. 161-167, Abr. 2013.

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

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

SEEGER, H. et al. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and levonorgestrel on serum and urinary surrogate markers of endothelial function. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, München, v. 40, n. 4, p. 150-157, Abril. 2002.

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

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

SHULMAN, L. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, Saint Louis, v. 205, n. 4, p. 9-13. Out. 2011.

SOUZA, M.; ELIAS, D. **Fundamentos da circulação extracorpórea**. Disponível em: <http://perflin.com/livro/download/Fdm_CEC_cap_36.pdf>. Acesso em: 20 Abr. 2016.

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

STOCCO, B. **Avaliação do efeito de contraceptivos hormonais sobre a hemostasia**. 2011. 109 f. Dissertação (Mestrado) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, São Paulo, 2011.

SUBAKIR, S. et al. Reduced endothelial cell migratory signal production by endometrial explants from women using Norplant contraception. **Human Reproduction**, Oxford, v. 10, n. 10, p. 2579-2583, Out. 1995.

SUDHIR, K. et al. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women. **Hypertension**, Dallas, v. 28, n. 3, p. 330-334, Set. 1996.

SZAREWSKI, A.; MANSOUR, D. The ‘pill scare’: the responses of authorities, doctors and patients using oral contraception. **Human Reproduction Update**, Oxford, v. 5, n. 6, p. 565-620, Nov. 19

TANGELDER, G. et al. Wall shear rate in arterioles in vivo: least estimates from platelet velocity profiles. **American Journal of Physiology**, Washington, v. 254, n. 6, p. 1059-1064, Jun. 1988.

TANIS, B.; ROSENDAAL, F.; Venus and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. **Seminars in Vascular Medicine**, New York, v. 3, n. 1, p. 69-84, Fev. 2003.

TANS, G. et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. **British Journal of Haematology**. Oxford, v. 122, n.3, p. 465-470, Abr. 2003.

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

TATSUMI, H. et al. Lack of stimulatory effect of dienogest on the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by endothelial cell compared with other synthetic progestins. **Maturitas**, Limerick, v. 42, n. 4, p. 287-294, Aug. 2002.

THOMPSON, S. et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. **The New England Journal of Medicine**. Boston, v. 332, n. 10, p. 635-641, Mar. 1995.

UFRGS. MÍDIAS DIGITAIS. **Anticoncepcionais orais (ACO)**, Rio Grande do Sul, 2016. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/espmat/disciplinas/midias_digitais_II/modulo_II/pilulas.htm>. Acesso em: 14 Jun. 2016.

VAN DER BOM, J. et al. Activation products of the haemostatic system in coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease. **Thrombosis and Haemostases**, Stuttgart, v. 85, n. 2, p. 234-239, Fev. 2001.

VANDENBROUCKE, J. et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. **Lancet**, London, v. 26, n. 344, p. 1453-1457, Nov. 1994.

VIEIRA, C S.; OLIVEIRA, L C.; SA, M F S. Hormônios femininos e hemostasia. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 10, p. 538-547, Ago. 2007.

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

WANNMACHER, L. Anticoncepcionais orais: o que há de novo. **O uso racional de medicamentos: temas selecionados ISSN 1810-0791**, Brasília, v. 1, n. 1, p.1-6. Dez, 2003.

WINKLER, U. Blood coagulation and oral contraceptives. A critical review. **Contraception**, Califórnia, v. 57, n. 3, p. 203-209, Março. 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATIVE STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND STEROID HORMONE CONTRACEPTION. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of a multinational, multicenter, case-control study. **Contraception**, Califórnia, v. 7, p. 31-32, Jul. 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Family planning: a global handbook for providers**. Genebra, 2011. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44028/1/9780978856373_eng.pdf>. Acesso em: 10 abril 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medical eligibility criteria for contraceptive use**. 4ª Ed. Library Genebra; 2009 Disponível em: <http://www.spdc.pt/files/publicacoes/5_11292_2.pdf>. Acesso em: 14 Abr. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medical eligibility criteria for contraceptive use. Reproductive Health and Research**. 3ª ed. Genebra: 2004. Disponível em: <http://www.who.int/reproductivehealth/b_publications/pt/mec/index.html>. Acesso em: 07 junho 2016.

YVAN-CHARVET, L.; WANG, N.; TALL, A. Role of HDL, ABCA1 and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. **Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, Dallas, v. 30, n. 2, p. 139-143, Fev. 2010.