



Graduação em Biomedicina
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde

ANA JAYNE VIEIRA GONÇALVES DUARTE

**OS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMO FATORES DE RISCO PARA A
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA**

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, sob orientação da Prof^a Dr^a Luciana Ramalho de Farias.

BRASÍLIA, 2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, João Vieira e Verônica Maria, por me apoiarem em todos os momentos ao longo da graduação, pela força e motivação que me deram, sempre acreditando em mim, a eles dedico esse trabalho.

Aos meus queridos amigos, André Francisco, Elis Sousa, Juliana Oliveira e Marcella Salles, que estiveram ao meu lado nos momentos de maior dificuldade sendo pacientes e atenciosos, proporcionando-me forças e incentivo tanto para o término desse trabalho quanto para a conclusão do curso.

À minha orientadora Prof.(a) Dr.(a) Luciana Ramalho de Farias, excelente pessoa e muito querida, agradeço por ter me incentivado a seguir o tema, pelo apoio, por todo o aprendizado e por sempre ter acreditado no meu trabalho.

Agradeço a todos os que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desse trabalho.

Os anticoncepcionais orais como fatores de risco para a trombose venosa profunda.

Resumo

Os anticoncepcionais orais são fármacos utilizados com o intuito básico de impedir a concepção. Quando associado a outros fatores de risco, sejam eles congênitos ou adquiridos, estes estabelecem fatores etiopatogênicos imprescindíveis para o surgimento da trombose venosa profunda. A trombose pode ser definida como uma formação de componentes sanguíneos de volume anormal dentro dos vasos, envolvendo assim a interação de fatores vasculares, celulares e humorais na corrente sanguínea, podendo desenvolver-se em artérias ou veias. A associação entre o uso de anticoncepcionais orais combinados e o aumento do risco de trombose venosa profunda é de grande interesse médico e tem sido demonstrada por diversos estudos epidemiológicos. Nesse contexto, esse trabalho fundamenta-se na apresentação dos anticoncepcionais orais e a forma que atuam como fatores de risco para a trombose venosa profunda.

Palavras-chave: Anticoncepção, tromboembolismo venoso, coagulação, contracepção hormonal, hemostasia.

Oral contraceptives as risk factors for deep venous thrombosis.

Abstract

Oral contraceptives are drugs used for the basic purpose of preventing conception. When associated with other risk factors, whether congenital or acquired, these establish etiopathogenic factors essential for the initiation of deep venous thrombosis. Thrombosis can be defined as a formation of blood components abnormal volume within the vessels, thus involving an interaction of vascular, cellular and humoral factors in the bloodstream, and can develop into arteries or veins. The association between the use of oral contraceptives and increased risk of deep venous thrombosis is of great medical interest and has been demonstrated in several epidemiological studies. In this context, this work is based on the presentation of oral contraceptives and the risk factors for deep vein thrombosis.

Keywords: Contraception, venous thromboembolism, coagulation, hormonal contraception, hemostasis.

1. INTRODUÇÃO

Os anticoncepcionais orais são fármacos que previnem a gravidez, os quais podem ser utilizados em situações específicas, como medidas de prevenção em uma gravidez de risco, no planejamento familiar, controle do crescimento populacional, entre outras. Esses medicamentos podem apresentar outros benefícios como: regulação do ciclo menstrual, diminuição da tensão pré-menstrual, da incidência de cistos ovarianos, câncer ovariano e endometrial, e doenças benignas das mamas (RANIERI, 2011).

Milhões de mulheres em todo o mundo, que estão em idade reprodutiva, fazem a utilização de contraceptivos orais, entretanto, podem ocorrer efeitos adversos com relação a esses fármacos, efeitos esses que estão associados com o aumento do risco de uma ocorrência tromboembólica venosa ou TVP (trombose venosa profunda) (GIRIBELA et al., 2007).

Todos os anticoncepcionais orais e outras técnicas hormonais têm como um de seus efeitos colaterais uma maior probabilidade de desenvolver a TVP, uma vez que esses medicamentos trazem em sua elaboração hormônios como o estrógeno e a progesterona, que em sua atuação, podem afetar a coagulação sanguínea (PADOVAN; FREITAS, 2015).

Quando associada a um anticoncepcional oral, o risco de TVP é proporcional à dosagem de estrógenos, visto que os anticoncepcionais atuais apresentam níveis de estrógeno menor do que as formulações antigas (PICCINATO, 2008).

A trombose pode ser definida como uma formação de componentes sanguíneos de volume anormal dentro dos vasos, envolvendo assim a interação de fatores vasculares, celulares e humorais na corrente sanguínea circulante, podendo dessa forma desenvolver-se em artérias ou veias. A trombose venosa é uma patologia de grande interesse médico, possuindo alto índice de morbidade e mortalidade, sendo que 80 a 95% dos casos ocorrem em membros inferiores (MOREIRA et al., 2009; BARROS; PEREIRA; PINTO, 2012).

O endotélio vascular produz uma variedade de substâncias vasoativas, incluindo o óxido nítrico (NO), a endotelina-1 e prostaciclina, os quais exercem influência na trombogenicidade e na resposta vasomotora das células do músculo

liso subjacentes, e na TVP são encontradas alterações significativas na produção destes fatores derivados do endotélio (FRANCO, 2001).

Desempenhando um papel importante, o endotélio atua como o principal regulador da hemostasia. Logo, a lesão física da parede vascular é um poderoso gatilho do mecanismo de coagulação. Contudo, uma perturbação funcional da integridade do endotélio se caracteriza como um catalisador muito mais comum para o estado pró-trombótico. As alterações nos níveis de pró-coagulantes e/ou anticoagulantes circulantes são conhecidas por exercerem influência sobre o equilíbrio hemostático de leitos vasculares locais (GIRIBELA et al., 2007).

O organismo dispõe de mecanismos protetores os quais evitam a trombose por meio de inativação dos fatores ativados da coagulação (proteínas C e S e antitrombina III), eliminação dos fatores ativados da coagulação e a fibrinólise, que promove a lise dos coágulos. A trombose venosa é desencadeada pelo desequilíbrio entre os fatores trombogênicos e os protetores (PICCINATO, 2008).

A TVP é a principal manifestação de trombose e a sua complicação mais grave é a embolia pulmonar (EP). Apesar de uma menor incidência, cursa como uma condição clínica importante. (MOREIRA et al., 2009).

Pessoas obesas, com presença de síndrome metabólica, tabagistas, com antecedente familiar de trombose e com idade superior a 40 anos são mais propensas ao desenvolvimento da TVP (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010). Sendo que a incidência de eventos trombóticos por ano no Brasil é alta, sendo que se tem uma importante observação em relação às mulheres, visto que são as mais acometidas. São registrados aproximadamente 1,5 milhões de casos de trombose na Europa por ano, já nos Estados Unidos os dados são de 2,6 milhões de indivíduos acometidos por essa doença ao ano (CRIA SAÚDE, 2015; GUIMARÃES, 2016).

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi apresentar a forma como os anticoncepcionais atuam como fatores de risco para a trombose venosa profunda.

2. METODOLOGIA

Esse trabalho foi desenvolvido por meio de revisão bibliográfica da literatura no formato narrativo. De acordo com Rother (2007), trabalhos no formato de revisão narrativa são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual.

Para a busca de artigos indexados utilizou-se as bases de dados da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), PubMed (US National Library of Medicine), EBSCO Discovery Service e Google Academics, por meio dos descritores: “trombose venosa profunda”, “anticoncepcional”, “AOC’s”, “hemostasia” e “contracepção hormonal”. A pesquisa foi pré-determinada buscando documentos publicados no período de 2007 a 2017, tanto no idioma Português como no Inglês.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Anticoncepcionais orais combinados

Os anticoncepcionais orais combinados (AOCs) são esteróides que podem ser utilizados de forma isolada ou em associação com o intuito básico de impedir a concepção. O mecanismo de ação destes fármacos é basicamente inibir a ovulação, uma vez que ocorre o bloqueio da liberação de gonadotrofinas pela hipófise, esta ação ocorre através do desempenho dos componentes que contém hormônios sintéticos derivados do estrogênio e do progestogênio, semelhantes aos hormônios produzidos pelo ovário da mulher (BRASIL, 2002; RANIERI, 2011).

Os estrogênios disponíveis no comércio são: dietilestibestrol, estradiol, estriol, estrogênios conjugados, etinilestradiol (EE), hidroxiestrone, mestranol, promestrieno e tibolona. Quanto aos progestogênios: algestona, alilestrenol, clormadinona, desogestrel, didrogesterona, drospirenona, etinodiol, etonogestrel, gestodeno, gestrinona, hidroxiprogesterona, levonorgestrel, linestrenol, medroxiprogesterona, megestrol, nomegestrol, norelgestromina, noretisterona, norgestimato, norgestrel, normetandrona, progesterona e trimegestona (GIRIBELA et al., 2007).

Os AOCs classificam-se em combinados, somente com progestogênio ou minipílula (quadro 1), de forma que as pílulas combinadas dividem-se em monofásicas, bifásicas e trifásicas. São apresentados nos quadros 1, 2, 3 e 4 os nomes comerciais, componentes, doses e apresentação das principais pílulas em uso no Brasil (BRASIL, 2002).

Quadro 1 – Minipílula, constituída por progestogênio isolado.

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

Fonte: BRASIL (2002).

Quadro 2 – Os AOCs monofásicos são compostos por estrogênio e progestogênio, sendo que fornecem a mesma quantidade desses hormônios em cada pílula hormonal.

Nome	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	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

Munulet Gynera	Gestodene Etinilestradiol	0,075 mg 0,03 mg	21 comprimidos
Nordette Microvlar Levordiol Ciclo 21 Ciclón Gastrelan	Levonorgestrel Etinilestradiol	0,15 mg 0,03 mg	21 comprimidos
Ovovesta	Linestrenol Etinilestradiol	0,75 mg 0,0375 mg	22 comprimidos

Fonte: BRASIL (2002).

Quadro 3 – Os AOCs bifásicos também são compostos por estrogênio e progestogênio, os quais as concentrações desses hormônios diferem em duas fases durante o ciclo de utilização.

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

Fonte: BRASIL (2002).

Quadro 4 – Nos AOCs trifásicos as concentrações de estrogênio e progestogênio diferem em três fases durante o ciclo de utilização.

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

Trinovum	Noretisterona	0,05 mg 0,75 mg 1,0 mg	EE 0,035 mg + Noretisterona 0,5 mg 7 comprimidos
	Ethinilestradiol	0,035 mg	EE 0,035 mg + Noretisterona 0,75 mg 7 comprimidos
		0,035 mg 0,035 mg	EE 0,035 mg + Noretisterona 1,0 mg 7 comprimidos
			Total: 21 comprimidos

Fonte: BRASIL (2002).

3.2 Classificação dos anticoncepcionais

Devido a ausência de um sistema formal de classificação, os progestogênios foram colocados como “gerações”, baseando-se na época em que apareceram. Assim, os AOCs da década de 60 continham em sua formulação progestogênios de primeira geração, como a noretisterona, noretinodrel e linestrenol, e estes com alta dosagem de estrogênios. Na década seguinte, os progestogênios de segunda geração foram introduzidos juntamente com a redução das doses estrogênicas para 50ug de etinilestradiol e, posteriormente, 30 ug, a exemplo do levonorgestrel e o d-norgestrel (GIRIBELLA et al., 2007).

As pílulas de terceira geração estiveram disponíveis pela primeira vez no comércio na década de 90, os quais continham três componentes diferentes a partir da progesterona sintética: desogestrel, gestodeno e norgestimato. As pílulas de terceira geração foram criadas com o propósito de conter os efeitos adversos associados às pílulas de gerações anteriores, como a mastalgia, acne e náuseas. Tem sido demonstrado que o consumo das pílulas de terceira geração está associado a um maior risco de tromboembolia em relação às pílulas de segunda geração. Já as pílulas de quarta geração, possuem efeitos colaterais semelhantes aos de terceira geração, porém com intensidade mais branda, estes foram introduzidos no mercado nos anos 2000, contendo uma nova progesterona, a drospirenona (CMM, 2017).

De forma geral, a “pílula” foi desenvolvida para ser utilizado de forma periódica, ou seja, um tratamento cíclico desenvolvido em 28 dias. Logo, no decorrer de três semanas administram-se doses fixas de estrógeno e progesterona seguidas

de uma semana de placebo. Contudo, este sistema sofreu algumas alterações: enquanto a pílula monofásica envolve doses fixas de hormônio administradas durante três semanas, nas pílulas trifásicas a dose de progesterona aumenta a cada semana, mimetizando o ciclo menstrual normal da mulher (STOCCO, 2011).

Há também os anticoncepcionais hormonais injetáveis, os quais contêm progestogênio isolado ou associado ao estrogênio natural. A administração desse método se dá por via parenteral intramuscular, sendo este de longa duração. Dessa forma, o mecanismo de ação principal do método injetável se dá através do efeito inibidor sobre o pico de LH, promovendo o bloqueio da ovulação (PAZ; DITTERICH, 2009; RANIERI; SILVA, 2011).

Os anticoncepcionais injetáveis podem ser do tipo combinado ou apenas de progesterona, sendo que os injetáveis combinados são utilizados todos os meses ajustando o estrogênio e progestágeno. Já o injetável com apenas progesterona é utilizado a cada três meses, e dessa forma, inibindo a ovulação e atrofia endometrial (SANTOS; ZAPAROLI, 2011).

Devido aos avanços nas investigações relacionadas à trombose, foi possível o entendimento da associação entre os múltiplos efeitos dos anticoncepcionais nos processos hemostáticos e o risco de desenvolvimento de trombose, isso se deve as mudanças nos parâmetros pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos ocasionadas durante o uso do fármaco (TCHAIKOVSKI; ROSING, 2010).

A Organização Mundial de Saúde dispõe acerca dos critérios para a utilização dos métodos contraceptivos, caracterizando-se como critérios de elegibilidade médica para o uso desses métodos, conforme o quadro 5.

Quadro 5 – 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

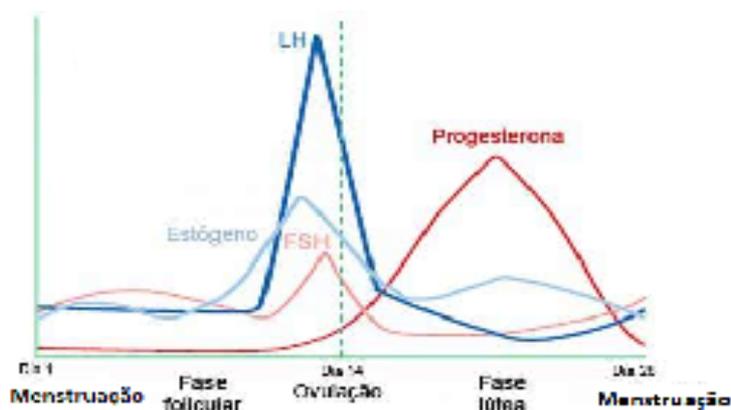
2	Condição quando as vantagens em utilizar-se o método geralmente superam aos riscos, teóricos ou provados.	Utilizar de modo geral o método
3	Condição na qual os riscos, comprovados ou teóricos, geralmente superam as vantagens do uso do método.	Não é recomendado uso do método, a menos que, métodos mais 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

Fonte: Brito, Nobre e Sales (2011).

3.3 Funcionamento do anticoncepcional no organismo da mulher

Na mulher ocorre a produção de estrógeno e progesterona, estes hormônios controlam o ciclo menstrual e a ovulação. A hipófise produz os hormônios Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH), que atuam estimulando a secreção de estrógeno e progesterona no ovário. No decorrer do mês, há o aumento e diminuição do FSH e do LH, sendo que no momento que atingem o nível máximo no organismo da mulher, estes hormônios induzem a produção de estrógeno e progesterona, dessa forma, ocorrendo a ovulação conforme a figura 1. (MATTOS, 2012).

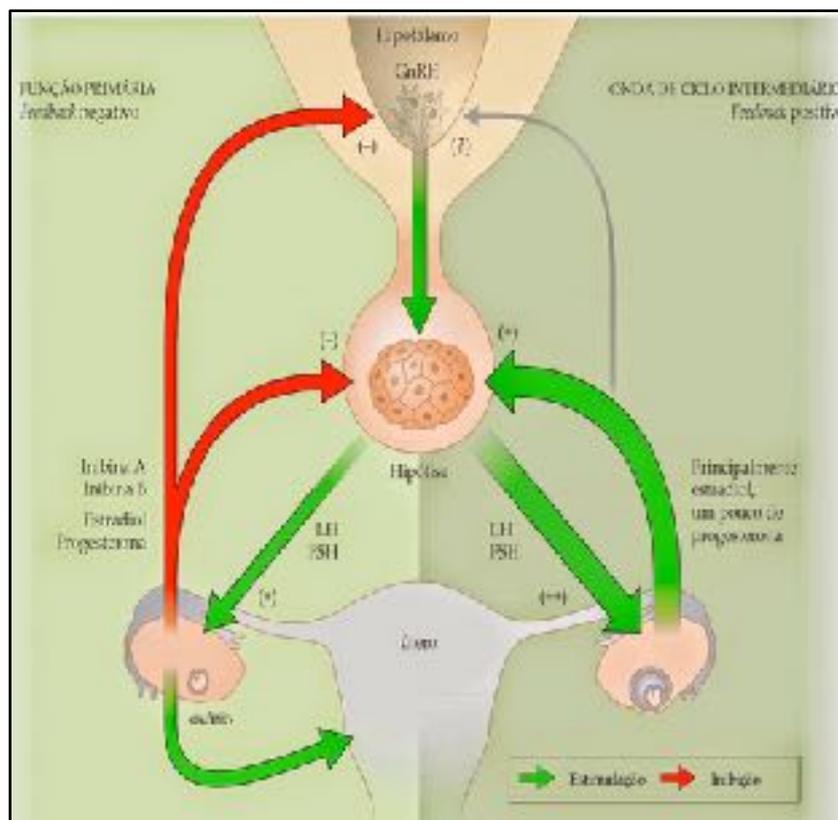
Figura 1 – Aumento dos níveis de FSH e LH até o amadurecimento do óvulo.



Fonte: Saúde Medicina (2017).

A atividade reprodutiva da mulher requer a inclusão fundamental dos eventos hormonais compreendendo o hipotálamo, a hipófise e os ovários com aqueles que afetam o útero, a vagina e a mama. O Hormônio Liberador de Gonadotrofina Coriônica (GnRH) estimula a liberação hipofisária do LH e do FSH. A estimulação desses hormônios pelo GnRH ocorre em frequência e amplitude por períodos de 24 horas, alternando-se durante o ciclo menstrual. A atuação e o mecanismo dos hormônios são complexos, podendo afetar grande parte ou quase todo o organismo no âmbito da sua função fisiológica, essa sequência de ondas hormonais é regulada por uma série de alças de retroalimentação (feedback) negativas e positivas (figura 2), que alteram a frequência da secreção pulsátil do GnRH, a resposta ao GnRH e a secreção de LH e FSH (FRANZEN, 2012; RANGEL, 2009).

Figura 2 – Feedback positivo e negativo de hormônios sexuais femininos.



Fonte: Cavalcanti (2013).

As gonadotrofinas atuam estimulando a foliculogênese e secretando diversos hormônios através dos ovários, incluindo o estradiol, progesterona e inibinas A e B, estas últimas operam modulando a secreção hipofisária de FSH. O estradiol e a progesterona, por sua vez, afetam o útero. Os níveis crescentes de estradiol e progesterona, além das inibinas A e B, que são secretados pelos ovários, realizam um feedback negativo, que contém a secreção hipotalâmica de GnRH, a resposta hipofisária ao GnRH ou ambas. A consequência disso é a diminuição da secreção de FSH e LH, e dessa forma, limitando o número de folículos desenvolvidos e maduros, assim como a quantidade de óvulos a serem fecundados eventualmente (NAHÁS; PONTES, 2002; SOUZA, 2015).

Os AOCs agem por supressão das gonadotrofinas. Além do mecanismo primário por inibição da ovulação, ocorrem outras alterações como a mudança no muco cervical (que diminuem as chances de entrada dos espermatozoides no útero) e no endométrio (que reduz a probabilidade de implantação). Quando os AOCs são consumidos de forma correta, a taxa provável de falha é de 0,1% por ano, no entanto, a taxa de falha durante uso típico é de 5% por ano para todos os tipos de contraceptivos orais. A eficácia da maioria dos métodos de contracepção depende da precisão com que eles são usados (ANVISA, 2007).

3.4 Indução dos hormônios para o estado pró-trombótico

As numerosas alterações pro-trombóticas em proteínas envolvidas na coagulação estão associadas ao estrogênio. Usuárias de AOCs possuem diversas alterações pró-coagulantes nas proteínas sanguíneas, compreendendo níveis aumentados dos fatores II, VII, VIII, X e fibrinogênio, bem como níveis diminuídos de antitrombina e proteína S, também causando resistência adquirida à Proteína C Ativada (APC). O estrogênio parecia ser o único contribuinte para TVP induzida por AOCs, porém certas progestinas possuem efeitos importantes, levando em conta que a resistência ativada à proteína C é maior em AOCs com levonorgestrel do que aqueles com desogestrel. Mulheres que utilizam AOCs contendo desogestrel possuem níveis aumentados dos pró-coagulantes fatores VII, VIII e X, com diminuição dos níveis dos anticoagulantes, a proteína S e antitrombina, em comparação com as mulheres não usuais (TRENOR et al., 2011).

Os progestogênios compõem um grupo de esteroides que, a despeito de conterem a característica usual de ligarem-se aos receptores de progesterona, possuem efeitos sistêmicos variáveis e que são mediados não somente pela afinidade aos próprios receptores de progesterona, mas principalmente pela capacidade de ligação com os receptores de outros esteroides, como os estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides. Essa capacidade de ligar-se a outros receptores de esteroides, assim como o perfil de afinidade por cada um desses receptores, pode ocasionar riscos variados para a trombose, dependendo do progestogênio associado ao estrogênio (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

Tendo em vista que a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) é uma glicoproteína (GP) que se liga ao estradiol, uma vez que os níveis SHBG aumentam dependentemente da dose de ingestão de estrogênio e diminui após a administração de progestogênio, esta proteína transportadora foi proposta como uma medida para a "estrogenicidade total" de contraceptivos hormonais combinados, além disso, as mudanças nos níveis de SHBG mostraram-se positivamente associadas ao aumento induzido pelo hormônio com relação ao risco de TVP. Portanto, embora não esteja diretamente relacionado ao sistema hemostático, os níveis plasmáticos de SHBG foram propostos como um marcador substituto para o risco de TVP em usuárias de AOCs, causando alterações nos níveis plasmáticos de quase todas as proteínas envolvidas na coagulação e fibrinólise (TCHAIKOVSKI; ROSING, 2010).

Levando em consideração que os anticoncepcionais orais apresentam EE em sua formulação, e que o EE é um hormônio sintético que modifica o processo de coagulação de forma a elevar a formação de trombina, logo, o risco de TEV (Tromboembolismo Venoso) está associado à alta dosagem de EE, o que levou a formulações mais baixas, que, dessa forma, associa-se a um risco menor de um evento trombótico (de 150µg para 15-20µg). O EE também eleva os fatores de coagulação (VII, VIII, IX, X, XII, XIII e fibrinogênio), além de diminuir a proteína S e antitrombina. Combinados com estes contraceptivos, os progestogênios também demonstraram riscos para TEV, assim como os de terceira geração (gestodene, desogestrel) que aumentam o risco para duas vezes em comparação aos de

segunda geração (levonorgestrel). Dessa maneira, a utilização de progestogênio tornou-se também motivo de estudo (SANTOS, 2015).

Devido às diferenças observadas no risco de processos tromboembólicos induzidos por AOCs contendo a mesma dose de estrogênio, mas diferentes progestogênios compostos, o efeito pró-trombótico da pílula foi considerado como não sendo estritamente dependente da dose de estrogênio, mas sim do "total de estrogenicidade" da formulação. A "estrogenicidade total" aumenta com a dose crescente de estrogênio, mas diminui com o aumento da atividade antiestrogênica do composto progestágeno. Sugeriu-se que os progestágenos de terceira geração, bem como a drospirenona e o acetato de ciproterona possuam uma atividade antiestrogênica mais fraca do que o levonorgestrel e, portanto, são menos potentes no contra balanceamento dos efeitos pró-trombóticos do estrogênio. Consequentemente, AOCs contendo progestogênios de terceira geração (desogestrel ou gestodeno), drospirenona ou acetato de ciproterona têm uma "estrogenicidade total" mais elevada do que AOCs de segunda geração, o que explica o porquê de pessoas que fazem a utilização dessas formulações estarem expostas a um maior risco trombótico (TCHAIKOVSKI; ROSING, 2010).

Estudos indicam que o estrogênio induz a síntese de proteínas hepáticas, como fatores da coagulação e fibrinólise, dessa forma, considerando que o EE é um composto derivado do estrogênio, evidenciou-se que a dosagem elevada (≥ 50 mcg) de EE está relacionada ao aumento de duas vezes no risco de TEV (tromboembolismo venoso) quando comparada a uma dosagem baixa deste hormônio. Culminando com o aumento da geração de trombina, o EE leva a consideráveis alterações no sistema de coagulação. Também ocorre aumento dos fatores de coagulação e diminuição dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina), levando a produção de um efeito pró-coagulante leve, os quais podem ser observados globalmente em testes que avaliam a hemostasia e que demonstram resistência adquirida à APC e elevação de geração de trombina (VIEIRA; OLIVEIRA; SILVA DE SÁ, 2007).

Com o intuito de identificar doenças hemorrágicas e bem como trombóticas, é feita avaliação laboratorial da coagulação sanguínea verificando a intensidade do defeito da hemostasia responsável por essas doenças. Além disso, é um processo útil na monitorização de terapêutica antitrombótica, dessa forma, nos quadros 6, 7 e

8 são descritos os testes que avaliam a hemostasia primária, os sistemas reguladores da coagulação e sistema fibrinolítico respectivamente (LOURENÇO, 2011).

Quadro 6 – Testes que avaliam a hemostasia primária e a coagulação.

Teste	O que avalia
Hemostasia primária	
Tempo de sangramento	Avaliação global da hemostasia primária
Contagem de plaquetas	Número de plaquetas e volume plaquetário
Testes automatizados	Avaliação global da hemostasia primária Resposta a antiagregantes plaquetários
Agregação plaquetária	Resposta plaquetária a agentes agonistas
Citometria de fluxo	Trombopatias congênicas Agregação plaquetária
Fator de von Willebrand	Diagnóstico da doença de von Willebrand
Coagulação – Métodos coagulométricos	
Tempo de Protrombina (TP)	Fatores VII, X, II e Fibrinogênio
Tempo da Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA)	Fatores XII, XI, IX, VIII, X, II e Fibrinogênio Caliceína e cininogênio de alto peso molecular
Tempo de Trombina (TT)	Fibrinogênio e polimerização da fibrina
Dosagem de fibrinogênio	Fibrinogênio
Dosagem de fatores	Atividade plasmática de fatores específicos
Pesquisa de anticoagulante circulante	Distingue deficiência de fator da presença de inibidor
Fragmento 1+2 da protrombina Fibrinopeptídeo A	Detecta ativação da coagulação

Testes globais da coagulação	
Tromboelastografia Tromboelastometria	Avaliação global da coagulação e da fibrinólise
Teste da geração da trombina	Avalia capacidade de gerar trombina

Fonte: Lourenço (2011).

Quadro 7 – Testes que avaliam os sistemas reguladores da coagulação.

Teste	Princípio	O que avalia
Antitrombina	Imunológico-nefelometria	Quantificação da proteína
	Amidolítico (cromogênico)	Atividade plasmática da antitrombina
Proteína C	Amidolítico (cromogênico)	Atividade plasmática da proteína C
	Coagulométrico	Quantificação da proteína
Proteína S	Imunológico (ELISA)	Quantificação da proteína
	Coagulométrico	Proteína S total e livre
Resistência à proteína C ativada	Coagulométrico	Atividade plasmática da proteína S
		Efeito da proteína C no fator V

Fonte: Lourenço (2011).

Quadro 8 – Testes que avaliam o sistema fibrinolítico.

Teste	Princípio	O que avalia
Tempo de lise da euglobulina	Imunológico-nefelometria	Avaliação global da fibrinólise
Plasminogênio	Amidolítico (cromogênico)	Atividade plasmática do plasminogênio
Ativador tecidual do plasminogênio: t-PA	Amidolítico (cromogênico)	Atividade plasmática do t-PA
Resistência à proteína C ativada	Coagulométrico	Efeito da proteína C no fator V
Inibidor do ativador tecidual do plasminogênio: PAI-1	Imunológico ELISA	Quantificação da proteína
2-antiplasmina	Amidolítico (cromogênico)	Atividade plasmática da 2-antiplasmina
Produtos de degradação da fibrina D-dímero	Imunológico ELISA	Quantificação da proteína

Fonte: Lourenço (2011).

Os receptores estrogênicos estão presentes tanto na musculatura lisa do vaso quanto no endotélio, os quais por estímulo da NO sintetase, levam à vasodilatação. Receptores de estrogênio, de progesterona e testosterona são expressos no endotélio e no músculo liso vascular, sendo os subtipos receptor de estrogênio alfa ($ER\alpha$) e receptor de estrogênio beta ($ER\beta$) e dentre outras variantes. Os progestogênios podem exercer efeitos diretos ou modificar os efeitos do estrogênio sobre a reatividade vascular (GIRIBELA, 2007).

A TVP induzida pelo estrogênio contido nos AOCs pode se dar através de um complexo mecanismo, uma vez que o estrogênio presente nesses fármacos pode ligar-se a receptores específicos presentes nas células endoteliais, dessa maneira, é responsável por diversas ações reguladoras nos elementos da parede dos vasos sanguíneos, alterações no sistema de coagulação, tais como o aumento dos fatores da coagulação e o aumento da geração de trombina e fibrina com diminuição dos anticoagulantes naturais (GIRIBELA, 2007; GUIMARÃES, 2016).

3.5. Hemostasia

A hemostasia é o sistema que permite a fluidez do sangue na circulação, decorrente do equilíbrio entre pró-coagulantes e anticoagulantes, englobando vasos, plaquetas, proteínas de coagulação, fibrinólise e bem como os anticoagulantes naturais. Esses componentes estão associados ao que constitui os sistemas de coagulação e fibrinólise. Nesse contexto, os processos hemostáticos cursam passos sequenciais que conjecturam a composição de tampões hemostáticos primários de plaquetas, conversão em tampões estáveis e permanentes tendo como base a fibrina e por fim a lise desta (EGREES; ARAÚJO, 2015).

Em condição fisiológica normal, além de a hemostasia manter o sangue em um estado fluido, ela também atua com a finalidade de reparar a integridade do endotélio por meio da formação de um coágulo diante de uma lesão vascular. Assim sendo, frente à formação de um coágulo, o sistema de fibrinólise é ativado a fim de promover a dissociação da fibrina e recompor a fluidez no interior do vaso (STOCCO, 2011).

3.5.1 Coagulação

No modelo clássico de coagulação, na hipótese de cascata, descrito em 1964 (MACFARLEANE; DAVIE; RATNOFF), infere que a coagulação ocorre a partir da ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas e proteases do plasma, o que resulta na formação de trombina que converte a molécula de fibrinogênio em monômeros de fibrina (figura 3). Dessa forma, a cascata proteolítica que é proposta nesse modelo divide-se em coagulação de via extrínseca (envolvendo elementos do sangue e elementos que usualmente não estão presentes no espaço vascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no espaço intravascular), que convergem para uma via comum a partir da ativação do fator X (EGREES; ARAÚJO, 2015).

Figura 3 – Esquema da cascata da coagulação, proposto na década de 1960, com a divisão do sistema de coagulação em duas vias.

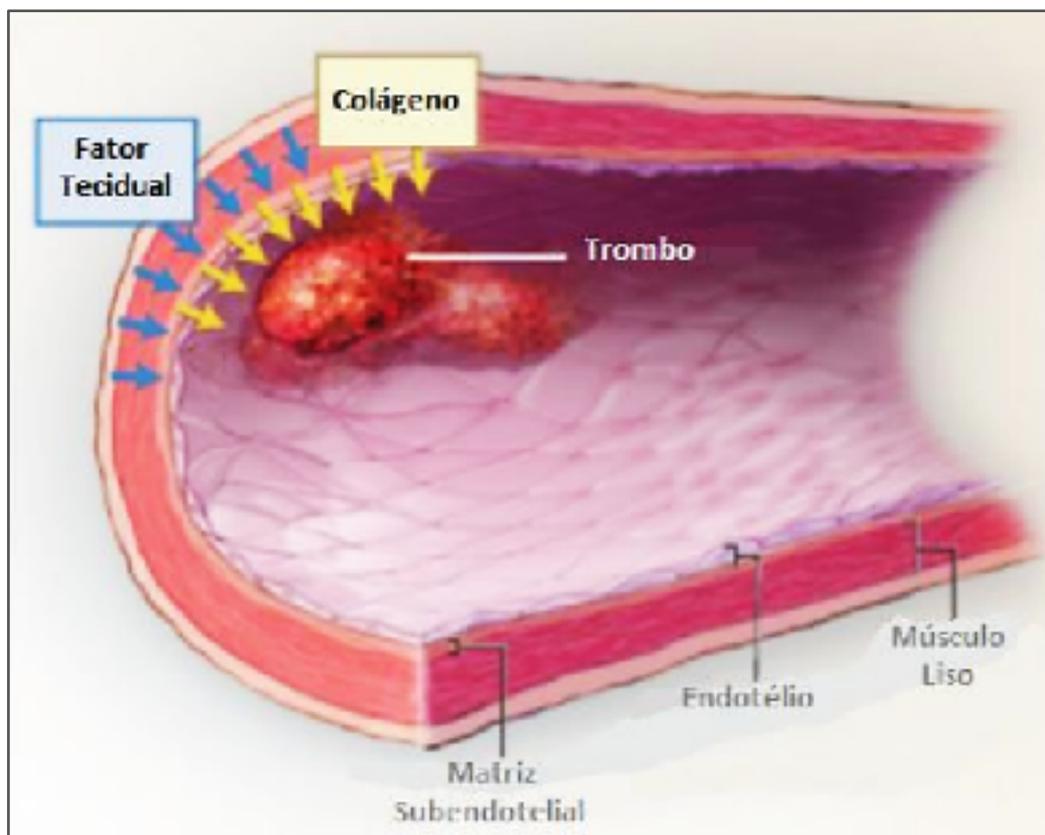


Fonte: Amaral (2012).

O desencadeamento da coagulação na via extrínseca se dá quando ocorre uma injúria no endotélio e possibilitando a liberação do FT (fator tecidual), que é uma proteína transmembrana exposta na parede do vaso lesado, este se liga com o fator VIIa da coagulação sanguínea na presença de cálcio, atuando sobre o fator X e o ativando (SANTOS, 2015).

A via intrínseca possui todos os fatores fundamentais para o desenvolvimento do coágulo no plasma sanguíneo, sendo ativada quando o sangue interage com uma superfície ionizada negativamente. Essa interação tem como resultado a ativação do sistema de contato, o qual é formado por precursores enzimáticos inativos, os zimógenos, além do fator XII, fator XI e pré-caliceína, e também um cofator não enzimático, o cininogênio. Logo, o fator XII liga-se à superfície aniônica e passa a ser ativo (FXIIa). O FXIIa se propaga até a ativação do fator X. Ainda que ambas as vias possam ser ativadas de forma independente, essas vias culminam para uma via final comum, configurada pelo complexo FVa-FXa. A catalisação que permite a conversão de protrombina em trombina, é realizada pelo complexo FVa-FXa, no qual a trombina cliva o fibrinogênio em fibrina, ativa as plaquetas e por fim leva a formação do coágulo (EGREES; ARAÚJO, 2015; FRANCO, 2001; SANTOS, 2015).

Figura 4 – Constituintes do vaso sanguíneo na composição do trombo: colágeno (hemostasia primária) e fator tecidual (hemostasia secundária).



Fonte: Amaral (2012)

A composição do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial caracteriza-se como um processo crítico para a manutenção da integridade vascular. A regulação simultânea dos constituintes e mecanismos envolvidos do sistema hemostático é de extrema importância para contrapor-se à perda excessiva de sangue e impedir a formação de trombos intravasculares, provenientes da formação excessiva de fibrina. Na figura 4 é possível observar a formação do trombo envolvendo a hemostasia primária e secundária (FRANCO, 2001).

3.5.1.1 Novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares

A definição da cascata da coagulação explica as relações bioquímicas dos fatores da coagulação, contudo, tem falhado como um modelo do sistema hemostático *in vivo*. Ainda que a definição da “cascata” da coagulação tenha se mostrado um modelo bem sucedido e um significativo avanço na compreensão da coagulação, recentemente, demonstrou-se, a partir de observações experimentais e clínicas, que a hipótese da cascata não representa completamente os eventos da hemostasia *in vivo*. Dessa maneira, foi proposto um modelo com base em superfícies celulares (figura 5), no qual a hemostasia demanda substâncias pró-coagulantes ativadas, permanecendo no sítio da lesão e assim, gerando um tampão de plaquetas e fibrina no local. No novo modelo, o desenvolvimento do sistema de coagulação sanguínea se dá a partir da exposição de FT na corrente sanguínea, onde o FT não é expresso da forma típica nas células endoteliais, e sim exposto nas membranas das células em volta do leito vascular, como nas células do músculo liso e fibroblastos. Dessa maneira, o FT é apresentado na circulação sanguínea pela lesão endotelial e de células adjacentes ou a partir da ativação de células endoteliais e monócitos (FERREIRA et al., 2010).

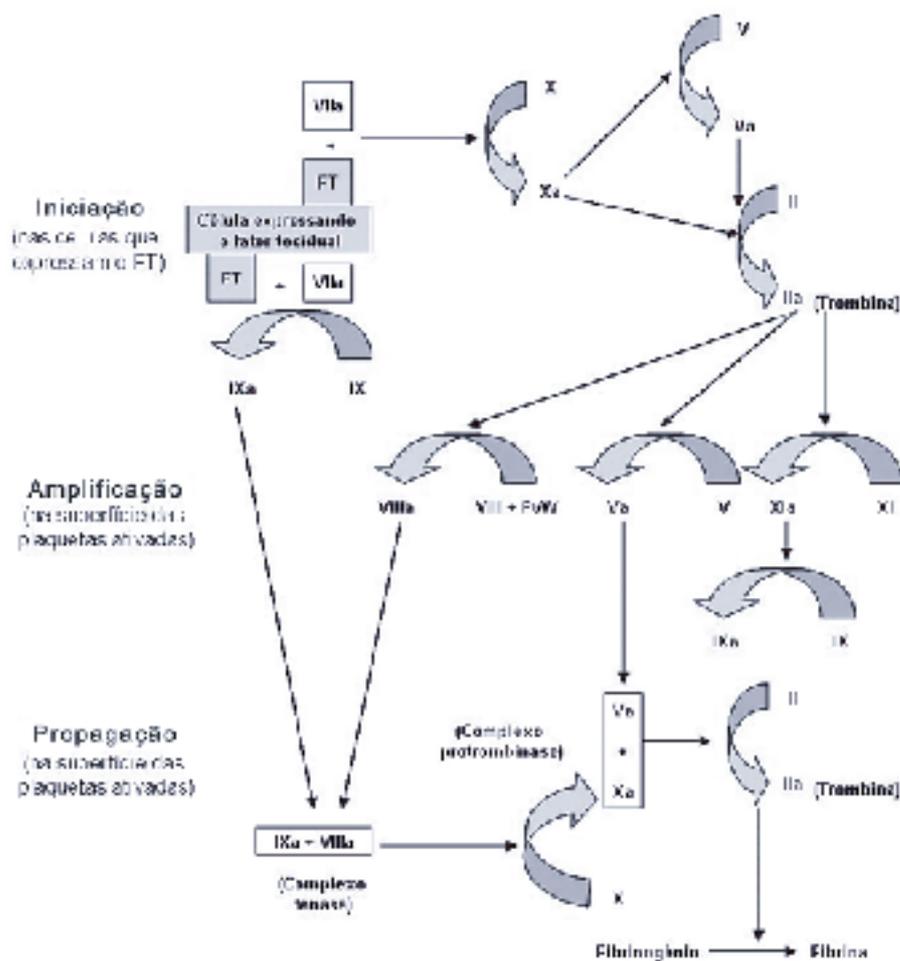
Atualmente, a compreensão do processo hemostático considera a inter-relação dos processos físicos, celulares e bioquímicos que operam em uma sequência de estágios ou fases, contrariamente ao modelo da década de 1960, em duas vias (intrínseca e extrínseca). O processo que garante a forma líquida à circulação do sangue, restrita ao leito vascular, é ilustrado pelas fases de iniciação, amplificação, propagação e finalização, nos quais compreendem a atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares (quadro 5) (AMARAL, 2012).

Quadro 9 – Resumo da atual teoria da coagulação fundamentada em superfícies celulares.

Fases da coagulação			
Iniciação	Amplificação	Propagação	Finalização
Endotélio vascular e células sanguíneas circulantes são perturbados; Interação do FVIIa derivado do plasma com o FT.	Trombina ativa plaquetas, cofatores V e VIII, e fator XI na superfície das plaquetas.	Produção de grande quantidade de trombina, formação de um tampão estável no sítio da lesão e interrupção da perda sanguínea.	Processo da coagulação é limitado para evitar oclusão trombótica ao redor das áreas íntegras dos vasos.

Fonte: Ferreira et al (2010).

Figura 5 – Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares.



Fonte: Ferreira et al (2010).

O novo modelo da hemostasia com base em superfícies celulares é eficaz em esclarecer alguns aspectos clínicos do sistema hemostático, onde o modelo clássico não permite, podendo ser considerado um avanço na avaliação de observações clínicas relacionadas a diversas alterações da coagulação e de mecanismos fisiopatológicos de distúrbios hemostáticos (FERREIRA et al., 2010).

3.5.2 Fibrinólise

A fibrinólise é o processo no qual a plasmina é formada com a função de degradar o polímero de fibrina durante a retirada do coágulo sanguíneo. A partir da ativação do zimógeno plasminogênio pelo ativador de plasminogênio tecidual tPA (*tissue plasminogen activator*) é que a plasmina é gerada. Havendo a fragmentação da fibrina e do fibrinogênio em vários locais de suas moléculas, o resultado é uma série de polipeptídios e peptídeos denominados como produto de degradação do fibrinogênio e da fibrina (PDFF). A antitrombina VI é um desses produtos, e age bloqueando a ação da trombina, tendo, portanto, propriedades anticoagulantes (LANGER; WOLOSKE, 2006).

Supõe-se atualmente que coagulação e fibrinólise são dois mecanismos que se desenvolvem concomitantemente existindo um equilíbrio dinâmico contínuo entre ambos. Pode-se admitir teoricamente tendência hemorrágica quando ocorre um eventual desequilíbrio com predominância da fibrinólise e tendência trombotogênica quando predomina a coagulação (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ 2007).

A coagulação e a fibrinólise estão equilibradas em condições fisiológicas normais, dessa maneira, tanto a fibrina quanto os seus produtos de degradação podem ser significativos no diagnóstico de distúrbios hemostáticos. Os níveis de fibrina estão consideravelmente elevados em pessoas com TVP e EP (EGREES; ARAÚJO, 2015).

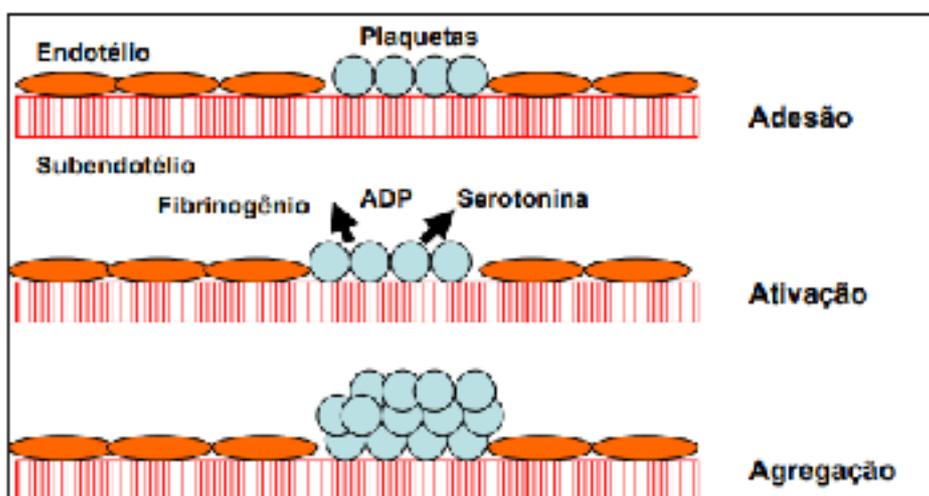
3.5.3 Vasos sanguíneos, fator de Von Willebrand e plaquetas

Os vasos sanguíneos desempenham uma função crítica no controle da inflamação e da hemostasia, isso se deve ao íntimo contato com o fluxo sanguíneo. As células endoteliais possuem a capacidade de elaborar e expressar moléculas tromborreguladoras que funcionam facilitando ou inibindo a formação do trombo dependendo do estímulo recebido por essas células. Estas substâncias

tromborreguladoras agem desde os estágios iniciais da formação do trombo, interferindo na adesão plaquetária e no tônus vascular, até em estágios tardios, regulando a geração de trombina e a neutralizando ou provocando a lise do trombo (MACEDO, 2006).

Ao serem lesionados, os vasos sanguíneos irão expor o colágeno e a fibronectina, que ativarão as plaquetas e liberarão mediadores químicos como o Tromboxano A₂ e a endotelina-1 que vão provocar a vasoconstrição. Os vasos sanguíneos também irão sintetizar o fator de Von Willebrand, o que permitirá a adesão plaquetária. Na figura 6 mostra a ativação do mecanismo de adesão, ativação e agregação plaquetária frente a uma lesão (SANTOS, 2015).

Figura 6 – Mecanismo de adesão, ativação e agregação plaquetária.

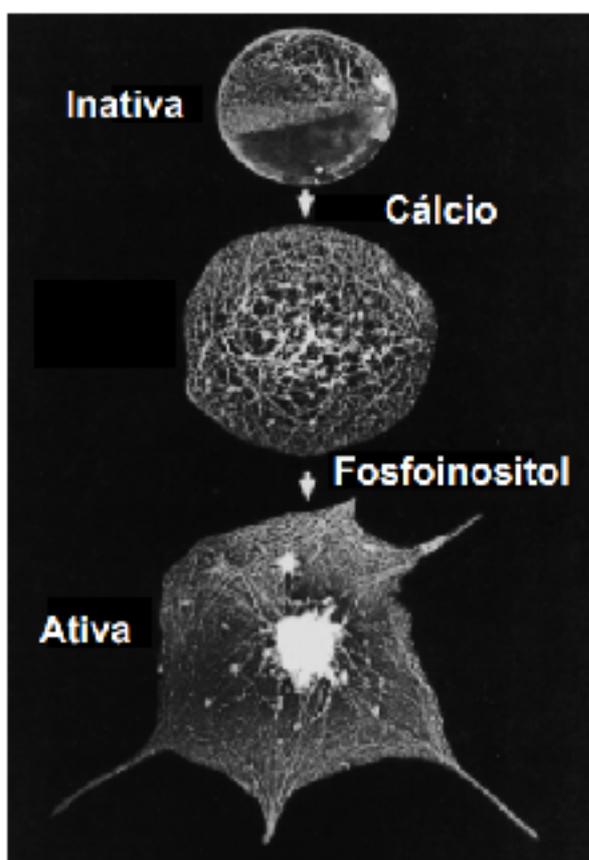


Fonte: Macedo (2006)

Após o início da adesão através de receptores de GP que se ligam ao fator de Von Willebrand, as plaquetas se ativam. O mecanismo de ativação das plaquetas gera um aumento do cálcio intracelular, o que também contribui para a efetivação das alterações plaquetárias que são vistas nessa fase de ativação. A primeira resposta do aumento de cálcio é a alteração da forma plaquetária (de discóide para esferóide com capacidade de emitir pseudópodes), através de mudanças complexas na membrana e citoesqueleto plaquetários, conforme a figura 7. Além do mais, nota-se a mudança conformacional dos receptores de GP IIb/IIIa, os tornando mais

hábéis a ligarem-se a proteínas multivalentes como o fibrinogênio e o fator de Von Willebrand. Ocorre também a secreção plaquetária do conteúdo dos grânulos α (fibrinogênio, fator de Von Willebrand, fator V, fibronectina e outras substâncias), dos grânulos densos (serotonina, adenosina difosfato, catecolaminas, adenosina trifosfato, cálcio e enzimas lisossômicas) e do conteúdo dos lisossomos. Essas substâncias ativam outras plaquetas e aumentam a interação entre elas, levando à agregação plaquetária, que culminará na formação do trombo (MACEDO, 2006).

Figura 7 – Esquema ilustrativo da mudança da forma plaquetária.



Fonte: Macedo (2006).

3.6 Associação dos anticoncepcionais orais com a trombose venosa profunda

O termo trombose surgiu do grego *trhómbos*, que remete ao coágulo sanguíneo formado no interior de veias e artérias (GUIMARÃES, 2016). A trombose pode ser definida como uma formação de componentes sanguíneos de volume anormal dentro dos vasos, sendo sua base fisiopatológica a tríade de Virchow, que em geral, envolve a interação de fatores vasculares, celulares e humorais na

corrente sanguínea, podendo, dessa forma, desenvolver-se em artérias ou veias (MOREIRA et al., 2009).

Antigamente, o estudo da etiologia da TVP era baseado no começo de uma agregação plaquetária em locais de lesão endotelial e baixo fluxo, e dessa maneira, formando um trombo. É uma teoria postulada por Virchow que se manteve por mais de 100 anos e atualmente ainda serve de base para alguns estudos específicos (VEIGA et al., 2013).

Na tabela 1 são mostrados os dados epidemiológicos referentes aos eventos trombóticos no Brasil nos anos de 2013 a 2015, de acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2016; GUIMARÃES, 2016).

Tabela 1 – Notificações de eventos trombóticos em homens e mulheres no Brasil nos anos de 2013 a 2015.

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).

Conforme os dados da tabela 1, a incidência de eventos trombóticos por ano no Brasil é alta, sendo que se tem uma importante observação em relação às mulheres, visto que são as mais acometidas (CRIA SAÚDE, 2015; GUIMARÃES, 2016).

Em mulheres que fazem a utilização de AOCs, a ocorrência de trombose é de 1 a 3 casos por 10.000/ano, aumentando-se o risco em 4 vezes em pacientes que utilizam estrógeno de baixa dose de terceira geração e em 3 vezes naquelas que utilizam estrógeno de baixa dose de segunda geração. No primeiro ano do início da medicação este risco está aumentado, podendo se agravar frente a outros fatores de risco, tais como imobilidade, cirurgias e trombofilias. Mulheres que realizam terapia de reposição hormonal com estrógeno o risco é 2 a 4 vezes maior em comparação

com mulheres que não fazem o uso desse método. Esse risco é elevado principalmente naquelas que possuem história prévia de TVP (SBACVSP, 2014).

O evento trombótico está intimamente relacionado a lesões no endotélio e estados de hipercoagulabilidade, afetando membros inferiores principalmente (cerca de 80 a 95% dos casos) (PANDOVAN; FREITAS, 2015). Tendo em vista que os membros inferiores normalmente possuem um fluxo sanguíneo mais lento, e com a estase venosa que se instala, acabam por apresentarem lesão endotelial e dessa forma induzindo um aumento das moléculas de adesão, assim, formando os trombos (figura 8) (SANTOS, 2015).

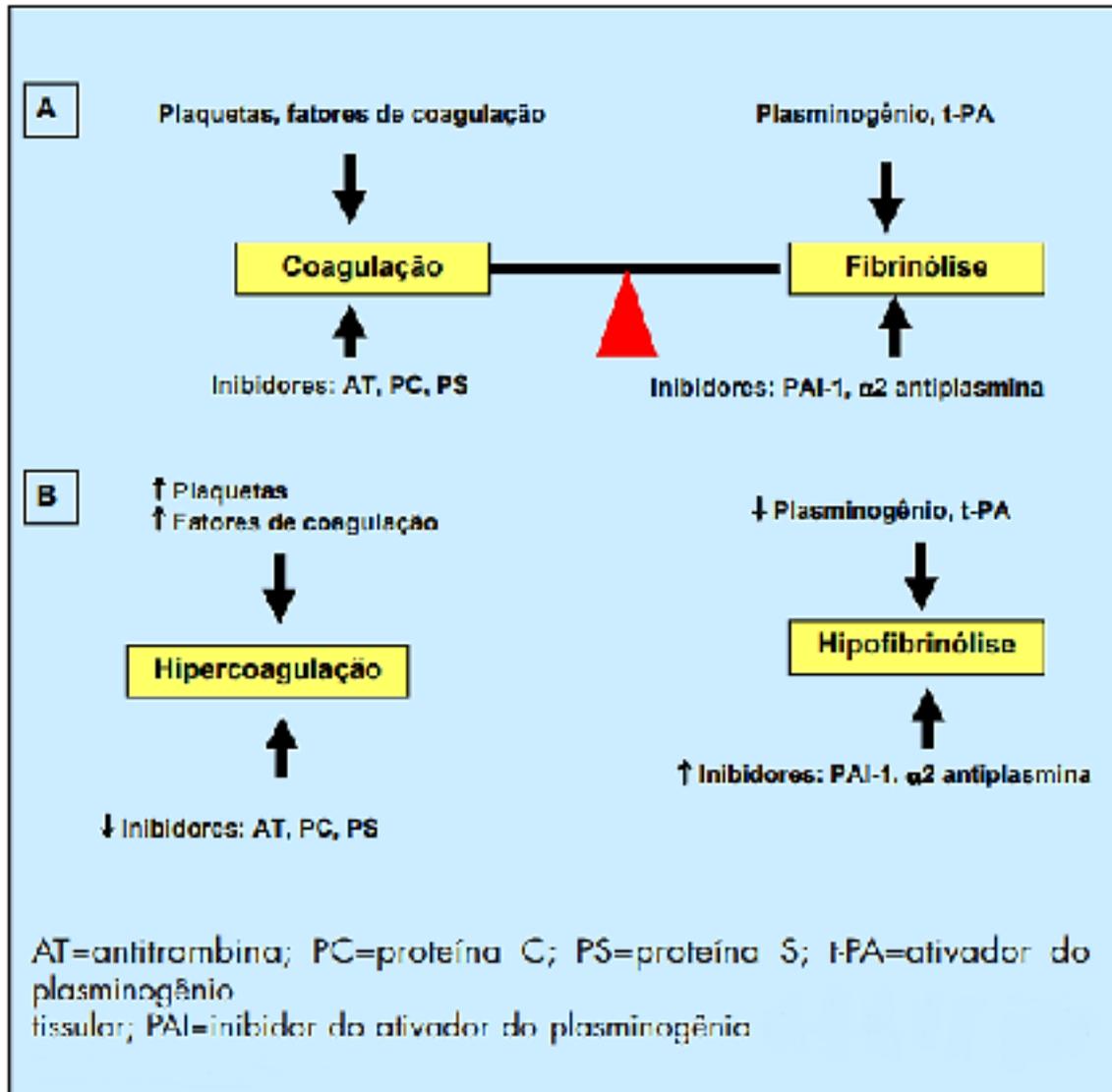
O TEV é um termo que pode ser utilizado tanto para caracterizar a TVP quanto o EP (STOCCO, 2011). Esse evento ocorre comumente em veias da perna e o coágulo inicialmente é constituído por glóbulos vermelhos e fibrina, logo, o desenvolvimento do coágulo obstrutivo que estabelece a trombose se relaciona com o produto final de um balanceamento instável entre os fatores pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos. No quadro 6 são mostrados os fatores de risco para o TEV (EGREES; ARAÚJO, 2015).

Quadro 10 – Fatores de risco para o tromboembolismo venoso.

Adquirido	Misto/Combinado	Hereditário
Idade	Hiperhomocisteinemia	Défice de Antitrombina IIII
Trombose prévia	Níveis elevados de Fator VIII	Défice de Proteína C
Imobilização	Níveis elevados de Fibrinogenio	Défice de Proteína S
Cirurgia “major”		Resistência à Proteína C Ativada
Cirurgia Ortopédica		Mutação Fator V Leiden (R506Q)
Doenças malignas		Mutação da MTHFR C677T
Contraceptivos orais		Mutação da Protrombina G20120A
Terapêutica hormonal de substituição		Disfibrinogenemias
Indução de ovulação		Níveis elevados de Fator IX
Terapêutica de fertilização <i>in vitro</i>		Níveis elevados de Fator XI
Síndrome de anticorpos antifosfolípidos		Deficiência de Fatores XII/XIII
Perturbações mieloproliferativas		Anticorpos e Déficit de Proteína

Fonte: Machado; Lima (2008).

Figura 8 – Esquema demonstrando o funcionamento da hemostasia normal (A) e da hemostasia alterada com o mecanismo de trombose (B).



Fonte: Vieira; Oliveira; Silva de Sá (2007).

A disfunção endotelial diz respeito a uma alteração do fenótipo endotelial quiescente para outro e que envolve uma resposta defensiva do hospedeiro aos fatores de risco, os quais pode-se citar a hipercolesterolemia e o diabetes. Essa mudança predispõe à ativação de mecanismos moleculares no endotélio, levando a uma modificação na produção do NO, na expressão de citocinas e de moléculas de

adesão, os quais estão envolvidos na interação com os leucócitos e plaquetas, dessa maneira, desencadeando mecanismos inflamatórios direcionados a determinados tecidos, e essencialmente, a parede do vaso. A alteração do processo celular é outra mudança fundamental, uma vez que é mediado pelo NO e causa maior produção de radicais livres, como o superóxido, que atua inibindo de forma rápida a ação e a produção de NO, o que diminui sua biodisponibilidade e dessa forma, favorece alterações no tônus vascular. A disfunção endotelial não só predispõe a alterações vasculares, como também predispõe ao desenvolvimento da aterosclerose e a hipertensão arterial (GIRIBELA, 2011).

Os anticoncepcionais contendo estrogênio são capazes de aumentar a liberação de moléculas antiaterogênicas produzidas pelo endotélio, como o NO, permitindo um efeito vasodilatador bem como reduzir a expressão de moléculas de adesão referentes às interações endotélio-leucócitos, o que indica sua função fundamental anti-aterogênica através da regulação funcional das células endoteliais, dessa forma, protegendo o endotélio de lesões ateroscleróticas. Em contrapartida, estudos sugerem que progestogênios podem agir contrariamente, ou seja, levando ao aumento dos níveis de moléculas de adesão, no entanto, o efeito dos AOCs sobre os níveis dessas moléculas ainda é discutido, sendo que é relatado em algumas pesquisas que o uso de anticoncepcionais pode aumentar, diminuir ou ainda não alterar a expressão das moléculas de adesão (GIRIBELA et al., 2007; GUIMARÃES, 2016).

Uma diferente atuação do estrógeno é em relação à sua atuação antioxidante, já que a diminuição dos níveis de LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade) e a elevação do HDL (Lipoproteína de Alta Densidade) são capazes de contribuir com um meio antitrombótico, uma vez que as moléculas de LDL oxidadas em grandes concentrações podem ativar o endotélio, assim o estrógeno estimula a produção de HDL através da redução da lipase triglicéridica hepática que degrada HDL, o que leva a diminuição dos níveis de colesterol total e LDL. O HDL tem efeito cardioprotetor, já que age por meio da regulação do efluxo de colesterol dos tecidos e modulação da inflamação contra doenças cardiovasculares. A progesterona por sua vez pode exercer influência contrária no metabolismo dos lipídeos devido a sua capacidade de contrabalancear esses efeitos benéficos do estrogênio, já que o progestogênio contido nos AOCs pode diminuir a concentração plasmática de HDL,

por meio do aumento do desempenho das lipases hepáticas (SIQUEIRA; ABDALLA; FERREIRA, 2006; GUIMARÃES, 2016).

As alterações congênitas ou adquiridas são fatores determinantes para a predisposição da trombose, sendo que as alterações congênitas englobam a deficiência de antitrombina, proteína C, proteína S, resistência à APC, deficiência de plasminogênio e uma mutação do gene da protrombina. Além da composição genética, um risco aumentado de trombose também pode ser causado por fatores adquiridos que, de uma forma ou outra, afetam as concentrações plasmáticas de proteínas envolvidas na hemostasia (TCHAIKOVSKI; ROSING, 2010). Dentro das alterações adquiridas, as mais significativas são: presença de anticorpo antifosfolípide, neoplasias, gravidez, puerpério, síndrome nefrótica e síndromes mieloproliferativas (EGREES; ARAÚJO, 2015).

Os fatores de risco hereditários são geralmente associados às mudanças nos níveis plasmáticos de proteínas anticoagulantes e fatores de coagulação, no entanto, uma condição pro-trombótica também pode surgir de alterações qualitativas. (MOREIRA et al., 2009).

O FVL (Fator V Leiden) foi descoberto em 1964 e é o mais importante fator de risco genético da TVP, sendo uma alteração hereditária autossômica dominante, acomete o desempenho da APC, o qual atua na regulação do sistema de coagulação, atuando também na inativação proteolítica dos fatores Va e VIIIa (GODOY, 2005). A mutação do FVL G1691A e a mutação da protrombina G20210A são as duas causas mais comuns de trombofilia hereditária. O primeiro refere-se a uma única mutação pontual no gene do FVL (substituição de G → A na posição de nucleótido 1691), o que provoca uma única substituição de aminoácidos da arginina 506 com glutamina na molécula do FVL. Essa alteração pode resultar em resistência à APC e subsequente desequilíbrio de hemostasia e trombose. Vários estudos mostraram que essas duas mutações genéticas isoladas ou em combinação com outros fatores de risco podem aumentar a ocorrência e a recorrência de TEV. Contudo, testes em pacientes que possuem essas mutações têm sido amplamente recomendados a fim de determinar os motivos do TEV (XINGSHUN, et al., 2014).

Em 1993, descreveu-se uma condição pro-trombótica hereditária que parecia estar associada à resistência a APC, esta, juntamente com o seu cofator, a proteína S, atuam inibindo a coagulação e inativando os fatores V e VIII (fatores Va e VIIIa)

através de proteólise limitada. Um ano após a descoberta da resistência à APC, sua base molecular foi identificada como uma mutação de ponto no gene do FVL, o que torna a molécula do fator Va mais suscetível à inativação pela APC. No entanto, mais tarde demonstrou-se que a resistência à APC pode ocorrer também na ausência da mutação e pode estar associada ao aumento dos níveis plasmáticos de proteínas pró-coagulantes (protrombina e fator VIII) ou níveis diminuídos da proteína anticoagulante (proteína S), sendo que a resistência da proteína C na presença e na ausência do FVL está associada a um alto risco de TEV (TCHAIKOVSKI; ROSING, 2010).

Tem sido demonstrado que a incidência do evento primário tromboembólico se eleva com a idade. Com relação ao sexo, a periodicidade das ocorrências tromboembólicas é controversa. Já o uso do cigarro está associado com altos níveis de fibrinogênio plasmático, o que pode levar a ativação da via intrínseca da coagulação por meio de danos da parede vascular ou anóxia (MOREIRA et al., 2009).

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) é uma patologia autoimune definida pela presença de trombose, morbidade gestacional e a presença de anticorpos antifosfolípidos. Em 1952 foram descritas as primeiras definições dos anticorpos antifosfolípidos, onde descreveram pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com teste VDRL falso-positivo de forma persistente, nesse mesmo ano foi descrito a presença de um inibidor da coagulação que, mais tarde, em 1972, chamaram de anticoagulante lúpico, sendo este, associado a testes para sífilis falsamente positivos, levando, dessa maneira, a dosagens de anticardiolipina e assim foi estabelecida associação entre eventos trombóticos e a presença de anticorpos anticardiolipina (LEAL, 2017).

Diversos riscos estão associados à TVP, entre eles estão os anticoncepcionais orais, que são fármacos que previnem a gravidez, os quais podem ser utilizados em situações específicas, como medidas de prevenção em uma gravidez de risco, no planejamento familiar, controle do crescimento populacional, entre outras. Esses medicamentos podem apresentar outros benefícios como: regulação do ciclo menstrual, diminuição da tensão pré-menstrual, da incidência de cistos ovarianos, câncer ovariano e endometrial, e doenças benignas das mamas

(RANIERI, 2011). Contudo, foram relatados efeitos adversos com relação a esses medicamentos, especialmente um elevado risco de TVP (GIRIBELA, 2007).

Todos os anticoncepcionais orais e outras técnicas que também liberam hormônio têm como um de seus efeitos colaterais uma maior probabilidade de desenvolver a TVP, considerando que estes medicamentos trazem em sua elaboração hormônios como o estrogênio e a progesterona, que em sua atuação, podem afetar a coagulação sanguínea (PADOVAN; FREITAS, 2015).

A associação entre o uso de AOCs e o aumento do risco de TVP tem sido demonstrada por diversos estudos epidemiológicos. Ainda que os eventos trombóticos possuam alguns fatores de riscos conciliantes para sua ocorrência, sabe-se que a hipercoagulabilidade e a estase sanguínea constituem fatores etiopatogênicos imprescindíveis para a formação da TVP. E com relação à lesão endotelial (principalmente pelo desenvolvimento de aterosclerose), apresenta-se como o principal indicador da trombose arterial (acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e infarto do miocárdio), de acordo com o quadro 6 (VIEIRA; OLIVEIRA; SILVA DE SÁ, 2007).

Quadro 11 – Fatores predisponentes para desenvolvimento de trombose.

Tipo de trombose	Lesão no endotélio	Hipercoagulabilidade	Estase
Venosa	Idade Passado de TEV	↓ antitrombina ↓ proteínas C ou S Fator V Leiden Protrombina G20210A SAAF Disfibrinogenemia ↑ protrombina ↑ níveis Fator VIII, IX e XI Gravidez Neoplasia maligna COC e TH	Idade Passado de TEV Cirurgia Gravidez Puerpério Imobilização Viagem prolongada

Arterial	Idade Tabagismo HAS Hipercolesterolemia <i>Diabetes mellitus</i> Sedentarismo	COC SAAF Hiperhomocisteinemia Fator V Leiden Protrombina G20210A ↑ níveis Fator VIII ↑ níveis Fator IX	–
-----------------	--	--	---

Legenda: SAAF: síndrome do anticorpo anti-fosfolípides; TEV: tromboembolismo venoso; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AOC: anticoncepcional oral combinado; TH: terapia hormonal.

Fonte: Vieira; Oliveira; Silva de Sá (2007).

O sistema renina-angiotensina (SRA) é um regulador complexo da pressão arterial, homeostase da água, remodelação cardiovascular e tônus vascular. Este sistema é composto por diversas proteínas chave, incluindo angiotensinogênio, enzima conversora de angiotensina (ECA) e angiotensina II sendo que os seus receptores afetam a hemostasia através de mecanismos diferentes. O sistema fibrinolítico constitui os mecanismos endógenos de defesa contra a formação de trombos intravasculares e é ativado pela presença de um coágulo de fibrina. A fibrinólise começa quando o plasminogênio mediado por ativadores, é convertido em plasmina. Dois importantes ativadores de plasminogênio no sistema vascular são o ativador de plasminogênio tipo tecido (t-PA) e uroquinase (u-PA). A fibrinólise é regulada pelo equilíbrio entre a atividade de ativadores de plasminogênio e seus inibidores. O inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) é o inibidor fisiológico mais importante da t-PA e da uroquinase no plasma. Estudos clínicos e experimentais definiram a relação entre SRA e o sistema fibrinolítico. A angiotensina I é convertida em angiotensina II por ECA que se liga a células endoteliais e estimula a produção de inibidor ativador de plasminogênio tipo I (PAI-1), diminuindo dessa maneira a fibrinólise. Além do mais, a ECA degrada a bradicinina, um mediador importante do ativador do plasminogênio do tipo tecido (t-PA), que também contribui para a diminuição da fibrinólise e assim, aumentando o risco trombótico (MUNHOZ; SCHEIBE; SCHMITT, 2005).

As substâncias presentes nos AOCs tentam reproduzir as propriedades dos esteroides endógenos. Porém, o EE, pela sua elevada potência biológica comparado ao estradiol, excede a produção de angiotensinogênio hepático, que, por

consequente, causa aumento da pressão arterial pelo SRA. Além disso, o progestogênio associado ao EE contida nos AOCs é similar, no entanto, não reproduz todas as características da progesterona natural (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

Foi realizado na Universidade de Leiden, Holanda, pela Multiple Environmental and Genetics Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis (MEGA), um grande estudo de caso-controle onde demonstrou-se a associação de progestogênios de tipos diferentes e a dose de estrogênio contida nos AOCs com o risco de evento trombótico. Selecionou-se 1524 pacientes mulheres (casos) nesse estudo, as quais tiveram evento trombótico, sendo que 1103 delas faziam a utilização de anticoncepcional oral, e como controle foi incluído 1760 mulheres saudáveis, e entre elas 658 utilizavam anticoncepcional oral. Mostrou-se nesse estudo que o uso de anticoncepcionais orais aumentou em cinco vezes o risco de TVP quando comparado com aquelas que não faziam o uso desses fármacos (odds ratio (OR) 5,0, 95% índice de confiança (IC): 4,2-5,8). O risco difere em 19 pelo tipo de progestogênio e a dose de estrogênio presente no AOC, mostrando também que o risco de trombose venosa foi positivamente associado com a dose de estrogênio. Nesse estudo foi demonstrado que o risco de TVP é alta durante os primeiros meses de uso do anticoncepcional oral independentemente do tipo. Quando comparado às mulheres que não utilizam anticoncepcionais, os AOCs compostos por levonorgestrel foram relacionados ao risco de trombose quatro vezes maior (OR: 3,6; 95% IC: 2,9 - 4,6). No entanto, evidenciou-se que esse progestogênio se apresenta com 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) (VLIEG, 2009).

Levando em consideração o risco de TEV e frente às informações obtidas, o levonorgestrel (segunda geração), oferece menor risco, enquanto que outros progestogênios aparentam ter riscos semelhantes e elevados ao levonorgestrel, provavelmente devido a este ser mais androgênico quando comparado aos demais, já que os progestogênios androgênicos estão relacionados à diminuição da resistência a proteína C do que os com menor capacidade androgênica, gestodeno e desogestrel (terceira geração), e os antiandrogênicos, sendo acetato de ciproterona e drospirenona. Ainda que o levonorgestrel apresente menor risco para o

desenvolvimento da TVP, é necessário ter conhecimento acerca dos riscos e bem como dos benefícios adicionais de cada progestogênio, com o objetivo de prescrever o anticoncepcional mais adequado para a necessidade de cada paciente (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007; GUIMARÃES, 2016).

No que concerne aos AOCs disponíveis no mercado, atualmente discute-se acerca dos riscos que esses fármacos podem proporcionar com relação ao aumento de eventos trombóticos. Os mais relevantes que estão sob grande atenção é o Diane 35 (EE + acetato de ciproterona) e o Yasmin (EE + drospirenona). No Brasil, a ANVISA solicitou que os profissionais de saúde tenham mais atenção ao uso do Diane 35 e de seus genéricos, e isso logo após uma divulgação da França em 2013, no qual anunciava a suspensão da venda do Diane 35 devido a morte de mulheres que faziam uso do medicamento, no entanto, essa suspensão foi cancelada pelas autoridades da União Europeia, onde alegaram que os benefícios do medicamento superam os riscos quando utilizado de forma correta, como para o tratamento de alterações androgênicas na mulher possuindo acne e seborreia, em casos leves de hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos. A ANVISA também pediu que os profissionais notificassem a agência no caso de registrarem qualquer reação inesperada, e o alerta é válido para todos os anticoncepcionais orais, os quais devem ser utilizados apenas com acompanhamento médico, considerando que no Brasil a venda desses fármacos é realizada sem prescrição médica. Devido aos benefícios androgênicos que o Diane 35 e o Yasmin apresentam, várias mulheres preferem utilizá-los ou optam por outros que tenham a mesma ação androgênica, apesar dos riscos que esses medicamentos trazem para a saúde (BRASIL, 2002; SANTOS, 2015; GUIMARÃES, 2016).

Como dito anteriormente, a maior parte dos casos de TVP se iniciam em membros inferiores (80 a 95%) (MOREIRA et al., 2009; BARROS; PEREIRA; PINTO, 2012). Isso se deve à disposição anatômica que culmina em um fluxo sanguíneo lento, sobretudo quando se está em repouso e imobilidade prolongadas, o que facilita o excesso de plaquetas e dos fatores de coagulação e dessa maneira, viabilizando trombos que se aderem ao endotélio. Assim sendo, o diagnóstico da TVP é impreciso, já que por um lado, apenas 20 a 40% dos pacientes com sintomas sugestivos têm a doença confirmada por exames objetivos. Por outro lado, 15 a 50% dos casos de TVP não exibem quadro clínico inicial característico. Sendo assim, seu

diagnóstico de certeza se baseia em exames complementares, uma vez que os sinais da doença se manifestam quando há uma maior extensão da trombose, caracterizando-se como uma forma mais grave dessa patologia. É importante a observação de edema em um dos membros, sendo que se tratando de um edema bilateral deve-se verificar o local do maior edema (FORTES et al., 2007; SANTOS, 2015).

Quando presente o quadro clínico, pode basear-se de: dor, edema, eritema, cianose, dilatação do sistema venoso superficial, aumento de temperatura, rigidez muscular e dor à palpação. A avaliação dos fatores mais relevantes relacionados a origem da TVP, associado ao quadro de dor e edema, podem ser agregados em modelos de predição clínica. Nenhuma avaliação clínica isoladamente é suficiente para diagnosticar ou descartar a TVP. A literatura recomenda tanto a anamnese quanto o exame físico, e isto associados com a execução de testes laboratoriais e exames de imagem. O escore de Wells é o sistema de predição clínica de TVP mais estudado (SBACV, 2015).

Na tentativa de simplificar a abordagem diagnóstica, foi desenvolvido por Wells et al (1997) um modelo de predição clínica que classifica quanto ao risco dos pacientes apresentarem TVP, em geral, o índice de escore de Wells utiliza características clínicas para estabelecer esta probabilidade somando-se o score da tabela, conforme tabela 2 e figura 9. Quando associado aos exames complementares não-invasivos, esse modelo mostrou-se útil em diversos estudos no método diagnóstico da TVP.

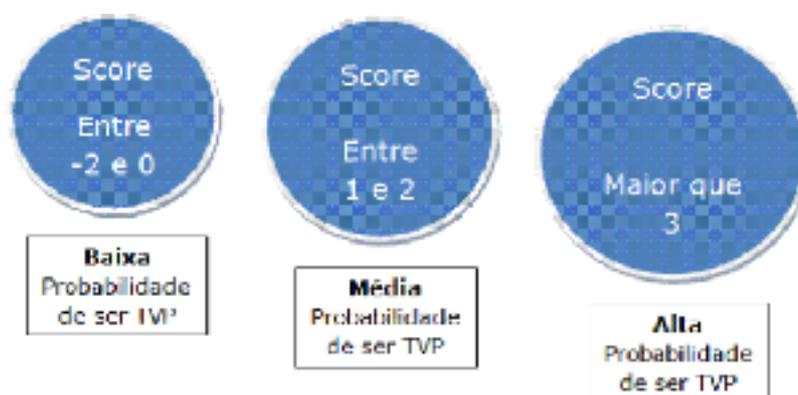
Tabela 2 – Modelo de predição clínica proposto por Wells et al (1998).

Características clínicas	Escore
Câncer em atividade	1
Paresia, paralisia, ou imobilização com gesso dos membros inferiores	1
Imobilização (> 3 dias) ou cirurgia maior (até 4 semanas)	1
Aumento da sensibilidade ao longo das veias do sistema venoso profundo	1
Edema em todo o membro	1
Edema da panturrilha (> 3 cm) em relação à perna normal	1

Edema depressível (cacifo) maior na perna afetada (unilateral)	1
Veias colaterais superficiais	1
Diagnóstico diferencial mais provável (celulite, tromboflebite superficial, alterações osteoarticulares, câimbras, ruptura muscular ou tendínea, alterações linfáticas, cisto de Baker)	-2

Fonte: Fortes et al (2007).

Figura 9 – Esquema demonstrando a quantidade de pontos necessários para determinar a TVP, sendo que maior que 3 infere uma alta probabilidade de ter a doença.



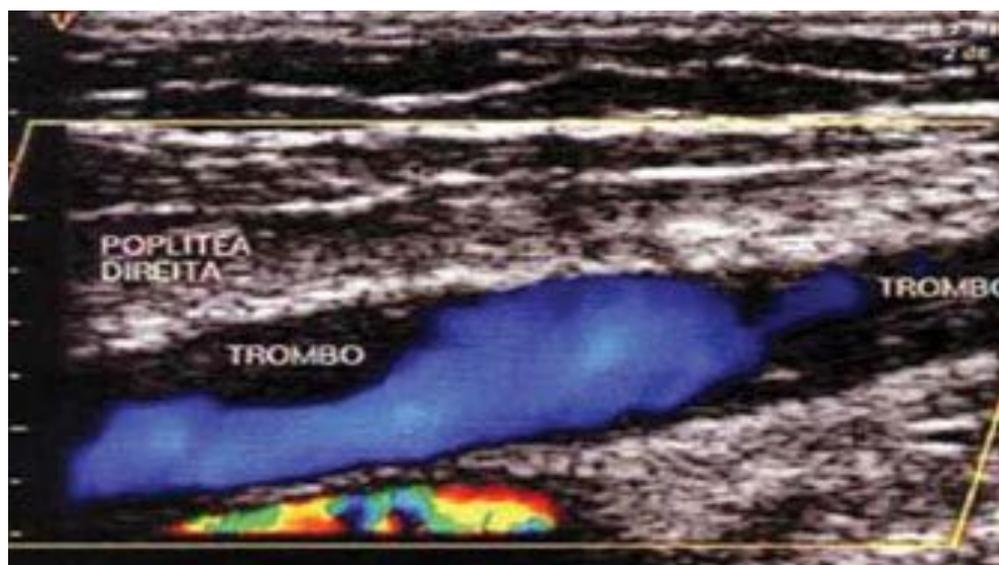
Fonte: (VEIGA et al, 2013).

Dentre os métodos diagnósticos disponíveis, o mapeamento dúplex (MD) é apontado como o padrão-ouro dos exames não-invasivos, sendo de boa sensibilidade e especificidade para TVP proximal. Porém, esta acurácia é reduzida na TVP distal (veias da perna), sendo a sensibilidade e especificidade de 70% aproximadamente (FORTES et al., 2007).

A ultrassonografia ou MD é um método que permite uma visualização bidimensional dos tecidos e estruturas anatômicas, conseguindo dessa maneira, a visualização das veias. O ultrassom, acoplado ao Doppler colorido, faz com que o exame seja o mais eficaz dos métodos não invasivos na análise morfofuncional do segmento analisado, esse exame permite visualizar a imagem simultânea do fluxo sanguíneo em cores, possibilitando uma melhor visualização e identificação dos trombos que se apresentam em uma imagem hipercogênica, de acordo com a figura 9. Apesar de sua menor acurácia para tromboes de membros inferiores e de ser um

examinador dependente, o MD é o método não invasivo que mais se aproxima dos critérios do índice de Wells (VEIGA et al, 2013; SANTOS, 2015).

Figura 10 – Imagem do exame de eco-doppler mostrando áreas enegrecidas (trombos) causando a diminuição da intensidade do fluxo sanguíneo no local.



Fonte: Veiga et al. (2013)

O diagnóstico laboratorial fundamenta-se na pesquisa de marcadores da coagulação e da fibrinólise, bem como de distúrbios genéticos ou adquiridos envolvendo a coagulação. Por mais que as enzimas ativas da coagulação e fibrinólise sejam transitórias, os subprodutos provenientes da sua ativação podem ser avaliados (VEIGA et al, 2013). O D-dímero é o produto da degradação da fibrina pela plasmina que reflete a atividade fibrinolítica e a presença de trombos no interior dos vasos. Em condição de TVP ou EP níveis de D-dímero aumentam significativamente, caracterizando-se como um marcador bastante sensível para a TVP. No entanto, esse exame se apresenta com baixa especificidade devido ao aparecimento de falso-positivos em doenças crônicas, procedimentos cirúrgicos ou traumas. Porém, níveis normais excluem a presença da doença. A TVP e a EP são descartadas quando os resultados são inferiores a 500ng/ml de D-dímero (VEIGA et al, 2013; SANTOS, 2015).

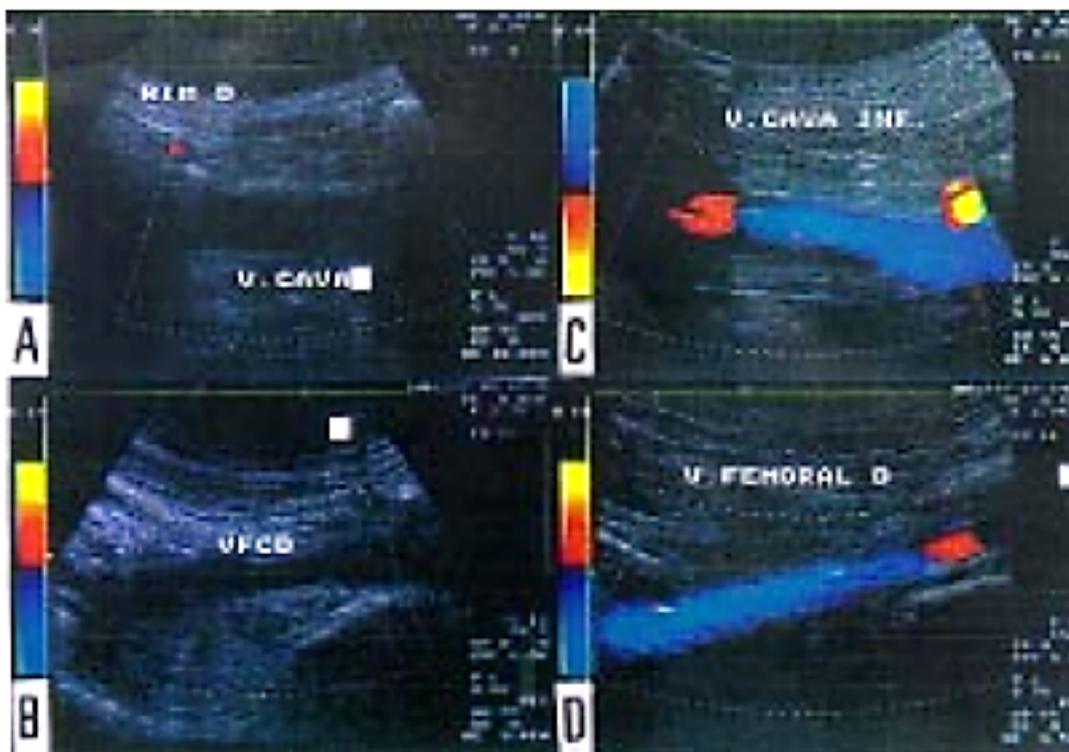
A flebografia compreende a radiografia do sistema venoso por meio de ingestão de contraste radiopaco. Este método possui riscos para o paciente, podendo haver complicações tais como reações alérgicas e entre outros. Embora seja um método invasivo, a flebografia permite uma melhor avaliação e extensão do trombo, o que facilita a escolha do tratamento mais adequado (ROLLO et al, 1986).

O tratamento para TVP tem como finalidade diminuir a gravidade e as complicações que podem vir a ocorrer, tais como a embolia pulmonar e a síndrome pós-trombótica. Para tanto, a precocidade e eficácia da terapêutica são fundamentais (VEIGA et al, 2013; SANTOS, 2015).

Os anticoagulantes impedem a ação ou formação de um ou mais fatores de coagulação e são divididos em dois grupos: anticoagulantes de ação direta e anticoagulantes de ação indireta, sendo que os anticoagulantes de ação direta atuam em tubo de ensaio e possuem antagonistas de ação direta. Este grupo é constituído por fármacos administrados pela via parenteral, como a heparina e heparinoides (EGREES; ARAÚJO, 2015). Já os anticoagulantes de ação indireta são antagonistas da vitamina K. O anticoagulante oral mais usado é a cumarina, este diminui os fatores II, VII, IX e X. Já pela via parenteral, é empregado a heparina que modula as antitrombinas. Para reduzir o trombo, a heparina se combina com a plasmina, podendo ser administrado pelas vias subcutâneas, endovenosa ou intramuscular havendo uma ação imediata (SANTOS, 2015).

O tratamento fibrinolítico tem como objetivo a dissolução do trombo (figura 11). Para isso, o plasminogênio é ativado formando plasmina que em concentração suficiente, lisa o coágulo. Para o uso clínico atualmente, existem seis agentes fibrinolíticos disponíveis, são eles: a estreptoquinase (SK), o ativador do complexo plasminogênio-estreptoquinase sem acilação (APSAC), o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase de dupla cadeia (tcu-PA), o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase de cadeia única (scu-PA), t-PA na sua forma recombinante (rt-PA) e a recentemente incorporada reteplase (r-PA) (RBC, 2017).

Figura 11 – Imagem de eco-doppler no qual A e B indicam ausência de fluxo venoso em veia cava inferior e veia femora e C e D demonstra condição após terapia trombolítica com rt-PA, revelando a lise completa dos coágulos e a restauração do fluxo normal.



Fonte: Albuquerque et al. (1997)

Antiagregantes plaquetários são drogas cuja função é a de controlar a agregação das plaquetas, sendo comum o uso com a aspirina, no qual atua inibindo a ciclo oxigenase da plaqueta e diminuindo a formação do tromboxano A2. Para um resultado terapêutico satisfatório a dose recomendada é de 100mg/dia. Também são utilizadas outras drogas antiagregantes tais como a ticlopidina e o propranolol, que também são usados para a redução das plaquetas quando estas se encontram em altos níveis (RBC, 2017).

Com base nas informações diagnósticas, é importante salientar que durante o tratamento é preciso movimentar os membros para obter a melhora do fluxo sanguíneo e quando deitado, o paciente deve manter os pés da cama elevados em 15 cm aproximadamente, sendo que após a alta deve-se utilizar meias elásticas

compressoras até o joelho diariamente. No caso de membros superiores a conduta é igual (SANTOS, 2015).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os AOCs são fármacos bastante empregados e bem aceitos como uma forma de contracepção, sendo eficientes quando utilizados corretamente. Apesar de exercerem um efeito desejado nos órgãos reprodutivos das mulheres, estes fármacos também possuem efeitos adversos, no qual a partir de seus componentes hormonais poderá desencadear múltiplos efeitos, podendo estar associados a estados de hipercoagulabilidade, causando desequilíbrio dos parâmetros hemostáticos.

Um dos efeitos colaterais dos AOCs é uma maior probabilidade de desenvolver a TVP, considerando o desequilíbrio dos níveis de pró-coagulantes e dos anticoagulantes.

Os AOCs estão associados com a trombose venosa profunda devido aos seus componentes hormonais causarem estados de hipercoagulabilidade, provocando alterações na hemostasia, e bem como o aumento dos fatores da coagulação e diminuição dos anticoagulantes naturais. Isso se deve essencialmente pelo efeito do estrógeno. Vários estudos demonstraram uma associação dose-dependente entre o conteúdo de estrógeno presente no AOCs e o desenvolvimento de TEV, no entanto, diferentes progestogênios relacionados com a mesma dose de estrógeno podem estabelecer um efeito hipercoagulante, logo, as modificações encontradas na hemostasia não dependem apenas da dose de estrogênio, mas da “estrogenicidade total” da elaboração do fármaco. Devido a isso, com o objetivo de garantir a eficácia desse medicamento e bem como minimizar os efeitos adversos, foram elaborados novos progestogênios para que as chances de se formar um trombo sejam diminuídas, visto que mais estudos são necessários para o melhor entendimento do comportamento dos hormônios contidos nos AOCs com relação ao sistema hemostático.

Apesar do estrogênio contido nos AOCs ser capaz de desencadear alterações pro-trombóticas e dessa maneira induzindo o desenvolvimento da TVP, este hormônio possui um efeito cardioprotetor, já que há o aumento de HDL e diminuição

de LDL, contribuindo para um ambiente antitrombótico, e devido ao seu efeito cardioprotetor, o estrogênio atua protegendo o endotélio de lesões ateroscleróticas. Já os progestogênios podem agir contrariamente, levando ao aumento dos níveis de moléculas de adesão. Os efeitos sob os níveis de molécula de adesão ainda é discutido, logo, tem-se a necessidade de mais estudos acerca do assunto, sendo, portanto, necessário a indicação médica ao utilizar esses medicamentos e considerar a particularidade de cada paciente.

A ocorrência de eventos trombóticos em pacientes que utilizam estrógeno de baixa dose de terceira geração possuem um aumento de risco em 4 vezes e em 3 vezes naquelas que utilizam estrógeno de baixa dose de segunda geração, sendo que no início da medicação este risco aumenta, podendo se agravar diante de outros fatores de risco, tais como imobilidade, cirurgias e trombofilias.

O EE contido nos AOCs de terceira geração aumenta os fatores de coagulação e diminui a proteína S e antitrombina. Logo, é evidenciado que altas dosagens de EE (≥ 50 mcg) está associado ao aumento do risco de 2 vezes no desenvolvimento de TEV quando comparado a uma dose menor desse hormônio.

O levonorgestrel foi elaborado com o intuito de produzir a progesterina ideal, obtendo benefícios da progesterona natural, sem os efeitos androgênicos indesejáveis, no entanto, estudos mostraram que as classes de AOCs contendo progestogênio de terceira geração associam-se a risco 2 vezes maior de desenvolver a TVP, contudo, os AOCs de segunda geração são os mais indicados para consumo, considerando que em comparação com os de terceira geração, estes possuem um menor risco de desenvolver a TVP.

De modo geral, os AOCs possuem risco para o desenvolvimento de TVP, sobretudo em usuárias com alguma predisposição genética, sendo um fator facilitador para a ocorrência de trombos, uma vez que o contraceptivo associado a outros fatores de risco possui largas possibilidades para originar a trombose. Desse modo, a utilização desses medicamentos deve ser feita de forma adequada e por indicação médica, já que muitas mulheres utilizam o fármaco de forma indiscriminada e assim colocando sua saúde em risco, visto que no Brasil a venda desses medicamentos é feita sem prescrição. Dessa forma, o conhecimento pela opção menos trombogênica acaba se tornando de grande importância.

É imprescindível observar os benefícios e riscos dos AOCs, verificando a necessidade de cada paciente. Recomenda-se que mais estudos relacionando os AOCs e trombose sejam feitos, tanto nos medicamentos existentes quanto nos próximos a serem lançados no mercado farmacêutico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE et al. Terapia trombolítica em trombose venosa profunda. Experiência clínica inicial. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 68, n. 2, p. 125-128, Porto Alegre. jul./out. 1996.

AMARAL, F. M. **Frequência dos polimorfismos nos genes da metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina beta-sintetase (CBS) em pacientes com evento trombótico da rede pública do Distrito Federal/Brasília e sua relação com os níveis de ácido fólico, vitamina B12 e homocisteína**, 2012. Dissertação (mestrado) apresentada ao programa de pós-graduação em Patologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília. 2012.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Mesisyna**. 2003. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26263-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26263-1-0].PDF)>. Acesso em: 13 set. 2017.

BARROS, M. V. L.; PEREIRA, V. S. R.; PINTO, D. M. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, Belo Horizonte, v.11, n. 2, p. 137-143, fev. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Assistência em planejamento familiar: manual técnico**, 4. ed., Brasília, 2002.

BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 96 n. 4, p. e81-e89, abr. 2010.

CAVALCANTI, euclides furtado de albuquerque. **Feedback positivo e negativo de hormônios sexuais femininos**. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/m/contenudos/acp-medicine/4456/menstruacao_normal_e_anormal.htm. Acesso em: 19 set. 2017.

CMM saúde. **Quatro gerações das pílulas anticoncepcionais**. 2017. Disponível em: saude.ccm.net/faq/5783-quatro-geracoes-das-pilulas-nticoncepcionais#pilulas-de-primeira-geracao. Acesso em: 29 ago. 2017

CRIA SAÛDE. **Trombose**. São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://www.criasaude.com.br/doencas/trombose.html>> Acesso em: 17 set. 2017.

EGREES, L. K; ARAÚJO, M. C. A terapêutica anticoagulante. **Disciplinarum Scientia**, Santa Maria, v. 16, n. 2, p. 275-295, out. 2015.

FERREIRA, C. N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 416-421, out./nov. 2010.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 34, p. 229-237, ago. 2001.

FRANZEN, R. **Efeito do Ciclo Menstrual na Produção de Força: Revisão de Literatura**. Monografia (Pós-graduação) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2012.

GIRIBELA, C. R. G et al. Effect of a low-dose oral contraceptive on venous endothelial function in healthy young women: Preliminary results. **Clinics**, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 151-158, out. 2007.

GODOY, J. M. P. Fator V de Leiden. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 27, n. 2, p. 79-82, abr./jun. 2005.

GUIMARÃES, M. A. Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: revisão de literatura. 2016. 34f. Trabalho de conclusão de curso (graduação) apresentado ao Centro Universitário de Brasília, 2016.

LANGER, B.; WOLOSKER, M. Coagulação e fibrinólise: idéias atuais e suas aplicações clínicas. **Revista medicina**, v. 85, n. 4, p. 157-164. São paulo, out./dez. 2006.

LEAL, tatiane galdino. **Elementos básicos de diagnóstico e terapêutica da Síndrome do anticorpo antifosfolípide: atualização**. 2017. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4206. Acesso em: 07/12/2017.

LOURENÇO, D. A. **Avaliação Laboratorial da Hemostasia**. Hematologia - Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp - EPM, Manole, São Paulo, 2011. p. 583-590.

MACFARLANE, R. G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. **Nature**, Basingstoke, v. 202, p. 498-499, may. 1964.

MACEDO, C. S. **Efeitos implante contraceptivo de etonogestrel sobre o Sistema hemostático de mulheres hípidas**, 2006. 73f. Dissertação (doutorado) apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2006.

MACHADO, A. I. M.; LIMA, J. Trombofilias e Contracepção. **Acta obstetrica e ginecológica portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 84-95, Lisboa, 2008.

MATTOS, J. M. **Pílulas Anticoncepcionais**. Projeto PIBID (Licenciatura) da Universidade Estadual de Campinas, 2012, 7f., Campinas, mar. 2012.

MOREIRA, A. M. et al. Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 31 n. 3, p. 132-136, mar. 2009.

MUNHOZ, T. P.; SCHEIBE, R. M.; SCHMITT, V. M. Angiotensin converting enzyme (ACE) DD genotype: relationship with venous thrombosis. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, Porto Alegre, v. 27, n. 2, p. 87-90. may/apr. 2005.

NAHÁS, E. A. P.; PONTES, A. Inibina B e a reserva folicular ovariana. **Reprodução & climatério**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 15-18, jan./mar. 2002.

PADOVAN, F. T.; FREITAS, G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, Maringá, v.9, n.1, p. 73-77, dez. 2015.

PICCINATO, C. E. Trombose venosa pós-operatória. Fundamentos em clínica cirúrgica, **Medicina**, Ribeirão Preto. v. 41, n. 4, p. 477-486, out./dez. 2008.

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

RANIERI, C. M. **Atenção farmacêutica no uso de métodos contraceptivos**, Monografia (Pós-graduação) do Centro Universitário Filadélfia de Londrina - UNIFIL, Londrina. 2011.

RBC - Revista Brasileira de Cardiologia. **Trombolíticos**. 2017. Disponível em: <http://www.rbconline.org.br/artigo/tromboliticos/>. Acesso em: 25 nov. 2017.

ROLLO et al. Uso rotineiro da flebografica no diagnóstico da trombose venosa profunda dos membros inferiores. **Jornal vascular brasileiro**, v. 2, n. 1, p. 7-12, Botucatu, mar. 1986.

ROTHER, E. T. Editorial: Revisão sistemática x Revisão Narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v-vi jun. 2007.

SANTOS, E. G. A influência dos anticoncepcionais orais na hemostasia. **Anais do 15º Congresso nacional de iniciação científica do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas**, São Paulo, 2015, p. 1-22.

SANTOS, F. S.; ZAPAROLI, R. E. **O uso de anticoncepcionais: Revisão da literatura**. 38f. 2011. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) apresentada à Fundação Educacional de Fernadópolis, Fernandópolis. 2011.

SBACVSP - Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular Regional de São Paulo, **Trombose Venosa Profunda**, 2014. Disponível em: <https://sbacvsp.com.br/trombose-venosa-profunda-ttp/>. Acesso em: 14 nov. 2017.

SBACV - Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular. **Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento**, 2015. Disponível em: <http://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2017.

SIQUEIRA, A. F. A.; ABDALLA, D. S. P.; FERREIRA; S. R. G. LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p.334-343, abr. 2006.

SOUZA, L. K.; LIMA, F. T. R. **Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos**. Trabalho de conclusão de curso (graduação) do Centro Universitário de Brasília. Brasília. 2015.

STOCCO, B. **Avaliação do efeito de contraceptivos hormonais sobre a hemostasia**, 2011. 109f. Dissertação (mestrado) apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências aplicadas a Farmácia da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2011.

TCHAIKOVSKI, S. N.; ROSING, J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. **Thrombosis Research**, Maastricht, v. 126, n. 1, p. 5-11, jul. 2010.

TRENOR, C. C.; CHUNG, R. J.; MICHELSON, A. D.; NEUFELD, E. J.; GORDON, C. M.; LAUFER, M. R.; EMANS, S. J. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 127, n. 2, p. 347-357, fev. 2011.

VEIGA, A. G et al. Como diagnosticar e tratar o tromboembolismo venoso. **Lilacs**, v. 13, n. 10, p. 335-341, maio/jul. São Paulo, 2013.

VIEIRA, C. S.; OLIVEIRA, L. O. O.; SILVA DE SÁ, M. F. Hormônios femininos e hemostasia. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, Ribeirão Preto, v. 29, n. 10, p. 538-547, Ribeirão Preto, ago./out. 2007.

VLIEG, A. V. H. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. **British Medical Association**, London, p. 1-8, may. 2009.

XINGSHUN, Q. I. et al. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd–Chiari Syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. **Clinical gastroenterology and hepatology**, Shenyang, v. 12, n. 11, p. 1801-1812, nov. 2014.