



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

JOSIENE EVANGELISTA SILVA

**A RELAÇÃO ENTRE O USO DE
ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E A OCORRÊNCIA DE
TROMBOSE.**

ARIQUEMES- RO

2017

Josiene Evangelista Silva

**A RELAÇÃO ENTRE O USO DE ANTICONCEPCIONAIS
ORAIS E A OCORRÊNCIA DE TROMBOSE.**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do título de bacharel em farmácia.

Prof^a. Orientadora: Esp. Jucélia da Silva Nunes.

Josiene Evangelista Silva

**A RELAÇÃO ENTRE O USO DE ANTICONCEPCIONAIS
ORAIS E A OCORRÊNCIA DE TROMBOSE.**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Orientadora Esp. Jucélia da Silva Nunes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof. Ms. André Tomaz Terra Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof^a. Esp. Fernanda Torres
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Ariquemes, ____ de _____ 2017

A Deus, por conceder-me forças e não me deixar fraquejar.
A minha família por estar ao meu lado possibilitando a realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

A Prof^a. Orientadora, **Jucélia da Silva Nunes** pela paciência, orientações e principalmente correções em todas as etapas do trabalho.

A minha família, por todo amor, confiança e acima de tudo pelas palavras motivadoras nas horas difíceis.

A minha amiga **Kamila dos Santos Santana**, pela força, incentivo e motivação, além da amizade que facilitou a longa jornada na concretização desse sonho.

Aos professores **André Tomaz, Fernanda Torres, Leonardo Evangelista e Vera Lucia**, pelos ensinamentos, dedicação e carinho, que foram de grande importância para nossa formação profissional os quais levaremos para o resto das nossas vidas.

A todos que, de algum modo, colaboraram para a realização e finalização deste trabalho.

RESUMO

A trombose é uma doença que pode ter várias causas, ela consiste na alteração dos componentes de coagulação do organismo, levando a formação de um trombo no interior de veias, vasos ou artérias. Os anticoncepcionais orais possuem em sua composição dois hormônios sintéticos, o estrogênio e o progestágeno e estão relacionados ao desenvolvimento da doença. Vários estudos relatam que o uso de contraceptivos orais por mulheres que possuem pré-disposição genética ou associados a outros fatores como o tabagismo, alcoolismo, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outros, aumentam o risco de complicações trombóticas. Essa relação pode ser explicada devido aos estrógenos e progestágenos diminuírem a capacidade de coagulação sanguínea e aumentarem a capacidade pró-coagulante da cascata de coagulação, interferindo assim na hemostasia, por esse motivo é aconselhável que as usuárias desses medicamentos tenham acompanhamento de um médico especialista. O objetivo deste trabalho foi trazer uma revisão bibliográfica atualizada e criteriosa sobre a relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose.

Palavras-chave: Anticoncepcionais orais; trombose; hemostasia.

ABSTRACT

Thrombosis is a disease that can have several causes, it consists of the alteration of the coagulation components of the organism, leading to the formation of a thrombus inside veins, vessels or arteries. Oral contraceptives have in their composition two synthetic hormones, estrogen and progestogen and are related to the development of the disease. Several studies report that the use of oral contraceptives by women who have genetic predisposition or associated with other factors such as smoking, alcoholism, obesity, cardiovascular diseases, among others, increase the risk of thrombotic complications. This relationship can be explained because estrogens and progestogens the ability to coagulate blood and increase the procoagulant capacity of the coagulation cascade, thus interfering with hemostasis, it is therefore advisable for users of these medicines to be followed up by a medical specialist. The objective of this study was to present an updated and careful bibliographical review on the relationship between oral contraceptive use and the occurrence of thrombosis.

Keywords: Oral contraceptives; thrombosis; Hemostasis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	Anticoncepcionais Orais
AOC	Anticoncepcionais Orais Combinados
AOI	Anticoncepcionais Orais Isolados
CC	Cascata de Coagulação
EE	Etinilestradiol
EP	Embolia Pulmonar
ET	Eventos Trombóticos
TA	Trombose Arterial
TV	Trombose Venosa
TVP	Trombose Venosa Profunda

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1. OBJETIVOGERAL	12
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 METODOLOGIA	13
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1. SISTEMA HEMOSTÁTICO	14
4.2. ANTICONCEPCIONAIS ORAIS	16
4.3. TROMBOSE.....	18
4.4. TROMBOSE E OS ANTICOCEPCIONAIS ORAIS.....	22
CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30

INTRODUÇÃO

A trombose é uma patologia que pode ocorrer por diversos motivos, ela consiste na alteração dos componentes de coagulação do organismo, acarretando na formação de um trombo no interior de veias, vasos ou artérias, podendo causar uma obstrução parcial e/ou total do local afetado. (MONTENEGRO; FRANCO, 1999; PICCINATO, 2008a). Pode-se ocorrer a formação de trombos em qualquer lugar do sistema cardiovascular, sua denominação varia de acordo com seu formato, tamanho, local e as condições de sua formação. (KUMAR et al., 2005).

A hemostasia ou sistema hemostático, mantém por meio de mecanismos regulatórios o sangue em seu estado fluido, no interior dos vasos sanguíneos, além de garantir o suprimento sanguíneo em todas as partes do organismo, impedindo a ocorrência de hemorragias e outras complicações. (CONTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005). No caso de rompimento de algum vaso sanguíneo, esses mecanismos entram em ação, para manter a integridade do endotélio e conter o sangramento. (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007).

Alterações nessa hemostasia, aumentam o risco de coagulação podendo influenciar na manifestação de eventos trombóticos (ET). A trombose é uma doença ligada ao descontrole da hemostasia, podendo ser explicada por três fatores, sendo eles: alterações no fluxo sanguíneo, lesão endotelial e hipercoagulabilidade, que associadas ou não a outros fatores podem levar ao surgimento do trombo, na chamada Tríade de Virchow. (SPANHOL, 2008; CONTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1992; MEISSNER et al., 2007).

A trombose pode ocorrer por diversos motivos, entretanto os fatores mais conhecidos e comprovados estão ligados ao uso de AO, obesidade, gravidez, predisposição genética, doenças cardíacas, tabagismo, alcoolismo, imobilização de membros por longos períodos, idade avançada, varizes, pacientes que passaram por processos cirúrgicos, doenças malignas, entre outros. (ORRA, 2008).

Os AO, são utilizados com a finalidade de prevenir a gravidez, visto que eles possuem ação farmacológica de inibição da ovulação, a partir do bloqueio da função hipofisária de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) por um mecanismo de feedback negativo, reduzindo por esse motivo a chance da ocorrência de ovulação e fecundação durante seu uso. Entretanto é importante

salientar que o uso desse método contraceptivo não apresenta 100% de eficácia, existindo assim, sempre um risco, por menor que seja, da usuária engravidar mesmo com sua utilização. (PAZ DITTERICH, 2009).

O risco de tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio passou a ser bem maior depois que os anticoncepcionais orais combinados (AOC) foram descobertos e introduzidos na indústria farmacêutica. (BARRIT; JORDAN, 1961).

Para diminuição e ajuste desses efeitos adversos, foram desenvolvidas novas fórmulas para esses medicamentos, com a redução das concentrações de estrogênios e formulação de novos tipos progestagênios, dividindo-se respectivamente em 1º, 2º, 3º e 4º gerações. (TANIS; ROSENDAAL, 2003).

Os AO, apresentam uma relação com o desenvolvimento da trombose, o que pode estar relacionado a concentração isolada de estrógeno consumido pela paciente, ou ainda a combinação de estrógenos e progestágenos. (KATZUNG, 2010; REZENDE; SOARES, 2010a). Os efeitos pós - trombóticos em alguns casos podem ser fatais, embora poucos casos sejam notificados, a trombose possui relação com uma grande quantidade de óbitos. (VEIGA et al., 2013).

O risco da ocorrência de ET é maior quando a mulher faz uso de algum AO e possui algum outro fator de risco como: tabagismo, obesidade, alcoolismo, fatores bioquímicos para o surgimento de trombose, idade superior a 35 anos, diabetes *mellitus*, predisposição genética ou qualquer outro fator que possua contraindicação para a utilização dessa classe de medicamentos. (BRASIL, 2015).

Ainda que seja necessário a realização de muitas pesquisas, para elucidar-se completamente a relação do uso de anticoncepcionais com a ocorrência de ET, muitas fontes literárias demonstram que a utilização desses medicamentos aumenta muito esse risco. Portanto essa pesquisa tem por finalidade, informar usuárias desses medicamentos e esclarecer algumas dúvidas em torno da sua utilização.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAL

- Demonstrar a relação existente entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de eventos trombóticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o funcionamento do sistema hemostático e eventuais alterações de coagulação.
- Destacar os principais efeitos dos contraceptivos orais sobre a cascata de coagulação.
- Ressaltar a necessidade da realização de exames para a seleção do melhor contraceptivo oral, para cada caso.
- Demonstrar a importância da avaliação do risco benefício no momento da escolha do medicamento.

3 METODOLOGIA

A metodologia adotada para a confecção dessa pesquisa foi a revisão bibliográfica, com o objetivo de fazer uma descrição criteriosa dos dados coletados. Foram utilizados para a pesquisa livros e manuais da área da hematologia e farmacologia, bem como artigos científicos encontrados nas bases de dados eletrônicos: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PUBMED, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Portal de Teses da USP e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), todos publicados entre os anos de 2000 a 2016, em português e inglês, a não ser em algumas exceções de publicações literárias relevantes para a construção do presente estudo desenvolvidos entre 1961 a 1999.

Os fatores de inclusão foram: Atender as exigências de tempo fixados de (1961 a 2016) e abordar algum dos descritores citados. No que diz respeito aos fatores de exclusão: Não foram utilizados artigos que não se encontrassem disponíveis ou completos.

Foram utilizados os seguintes descritores “trombose”, “anticoncepcionais orais”, “anticoncepcionais e trombose”, “trombose e hormônios femininos” e “risco de trombose”. Para que os artigos fossem utilizados na elaboração desta pesquisa, os mesmos deveriam atender à exigência de tratar de assuntos que apresentassem a relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose, bem como, as funções farmacológicas dos anticoncepcionais orais.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 SISTEMA HEMOSTÁTICO

A hemostasia é responsável pelo controle da perda de sangue e por mantê-lo fluido apesar das lesões que o vaso possa vir a sofrer. O processo hemostático resulta de diversas interações fisiológicas e atua diretamente na prevenção de hemorragias espontâneas ou decorrentes de sangramentos traumáticos. (VIVAS, 2004).

A hemostasia divide-se em: Hemostasia primária, que participa da formação do coágulo sanguíneo, hemostasia secundária ou também chamada de coagulação, que faz a reparação da parede vascular lesada e participa da quebra e retirada do coágulo sanguíneo e hemostasia terciária ou fibrinólise, responsável pela recuperação do fluxo sanguíneo na retirada do trombo. (LIJNEN; COLLEM, 1997; BARBOSA et al., 2009).

Existem anticoagulantes naturais que são inibidores protéicos mediados por meio do endotélio que fazem parte do sistema hemostático. Esses anticoagulantes naturais bloqueiam e regulam a cascata de coagulação (CC), decorrente da clivagem proteolítica dos fatores da coagulação, representados pelas proteínas C, S e antitrombina III. (BARBOSA et al., 2009).

Diante de uma lesão vascular, o sistema hemostático encarrega-se de resolver a situação. A vasoconstrição diminui o fluxo sanguíneo, em seguida as substâncias retidas nos grânulos (substâncias intraplaquetárias), estimularão o processo de agregação plaquetária, fazendo com que as plaquetas liguem-se as fibras de colágeno e formem um tampão hemostático. (RODRIGUES et al., 2012).

Essa ação é controlada pelo AMP cíclico (Adenosina Monofosfato Cíclico) que encontra-se armazenado nas plaquetas. (MESQUITA, 2014). Todo processo ocorre na chamada “cascata de coagulação”, por meio da ativação de várias proenzimas plasmáticas (fatores de coagulação), estimulando a formação de trombina que transforma o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel, que funciona como sítio ativo de ligação para a formação do coágulo hemostático definitivo, que precisa manter-se limitado ao local da lesão conservando o processo hemostático, minimizando a hemorragia em lesões de maior porte e impedindo a propagação da coagulação e consequentemente uma trombose. (KUMAR et al., 2005).

A CC divide-se em via extrínseca e via intrínseca. A via extrínseca é ativada quando há um rompimento da parede vascular, ação que induzirá a agregação plaquetária, continuando a ser ativada pelo fator tecidual que aciona o fator VII. Já a via intrínseca é acionada pelo fator XII. (FARIAS et al., 2006). A CC, torna-se uma única via, chamada de via comum, onde o fator X torna-se fator Xa, aliás este fator é fundamental para a formação do coágulo, que será produzido mediante a transformação da protrombina em trombina. Depois dessa conversão o coágulo será formado e a lesão controlada, a circulação sanguínea será normalizada, após o fibrinogênio ser convertido em fibrina, com o auxílio da trombina, pois a fibrina tem a função de degradar o coágulo produzido e devolver o fluxo sanguíneo normal. (REZENDE; SOARES, 2010).

A Figura 1- exemplifica o funcionamento da cascata de coagulação em seu estado normal, bem como, suas divisões.

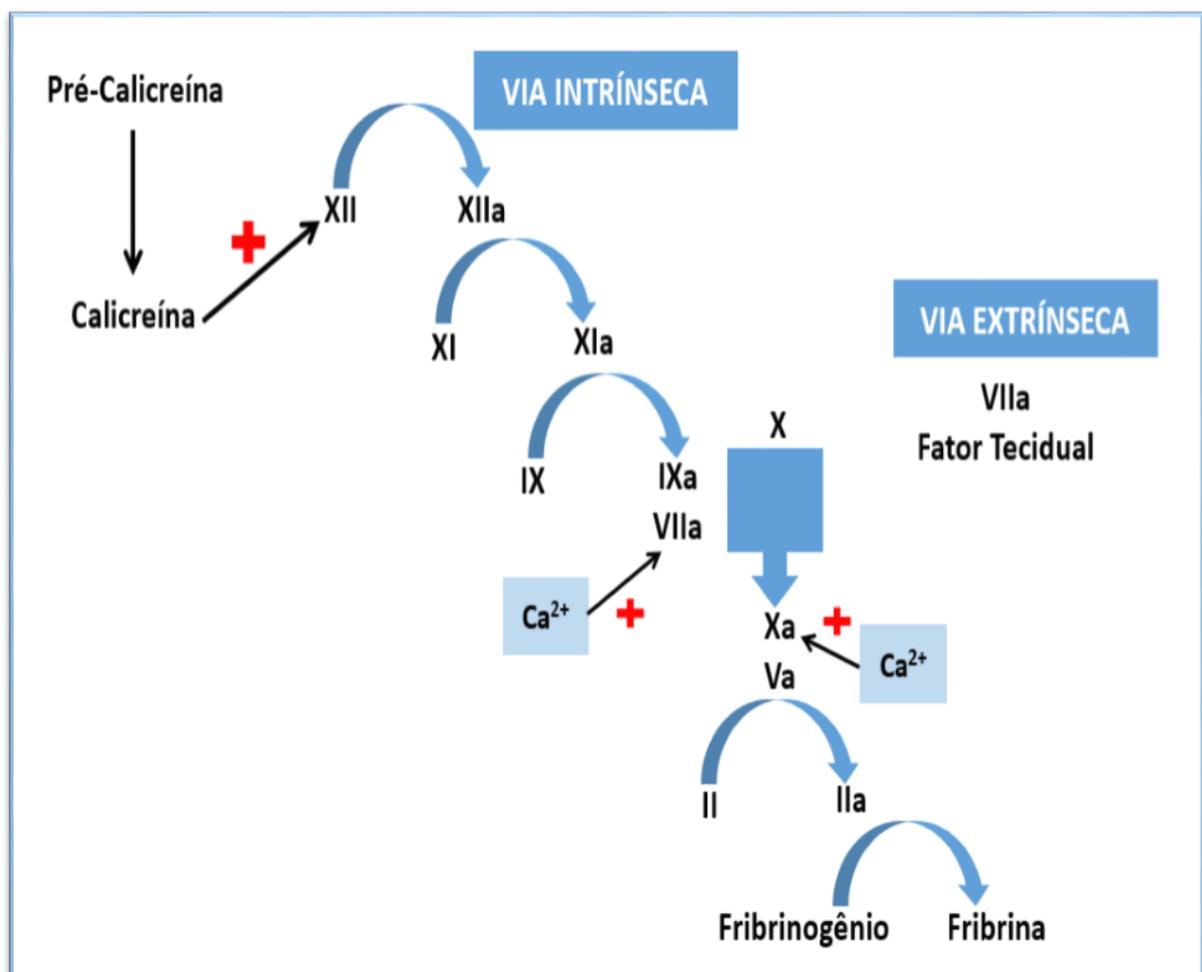


Figura 1- Esquema da cascata da coagulação, proposta na década de 1960, com a divisão do sistema de coagulação em duas vias. CAPM: cininogenio de alto peso molecular: PK: pré-caliceína
Fonte: Adaptado de FRANCO, (2001).

4.2 ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

A descoberta da contracepção hormonal, trouxe consigo a libertação da mulher, pois proporcionou o controle nas taxas de natalidade, facilitando sua entrada no mercado de trabalho, além de propiciar o planejamento familiar, a partir da adequação as condições econômicas do casal. O uso dos métodos contraceptivos, também influenciou na liberdade sexual e ainda auxiliou na diminuição do número de gravidez precoce ou indesejadas, provando assim sua real importância. (WANNMACHER, 2003).

Os AO são amplamente utilizados em todo mundo. No decorrer dos últimos anos, seu uso teve notável crescimento no Brasil, obtendo 80,6% de adeptas em 2006 com idades entre 15 e 44 anos, segundo dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS). (LUBIANCA; WANNMACHER, 2012). Os AO, são hormônios sintéticos provenientes do estrogênio e da progesterona, são similares aos que são produzidos pelos ovários e podem ser usados em combinação ou isoladamente. Eles são absorvidos pelo intestino e sua ação farmacológica é bloquear a ovulação de forma reversível. (SPANHOL; PANIS, 2013; VITOR, 2013).

Os anticoncepcionais orais combinados (AOC) (estrógenos + progestógenos) apresentam eficácia de aproximadamente 99,9%, já as minipílulas (progestógenos isolados) apresentam aproximadamente apenas 99% eficácia. Os AOC dividem-se em: monofásicas, bifásicas e trifásicas. (WANNMACHER, 2003). Os monofásicos apresentam as mesmas concentrações de estrógeno e progestógeno em todas as “pílulas” presentes na cartela. As formulações bi e trifásicas possuem duas ou três variações nas concentrações dos comprimidos presentes na cartela, ou seja, seus comprimidos apresentam os mesmos hormônios, mas em proporções diferentes. (BRASIL, 2001).

Os AO atuam inibindo a ovulação mediante o bloqueio seletivo da hipófise e do hipotálamo via retroalimentação negativa, não havendo assim liberação de LH, FSH e gonadotrofina, o que fará com que o muco cervical fique espesso e aumente a dificuldade da passagem dos espermatozoides, além de provocar alterações no endométrio, na secreção e na motilidade das tubas uterinas, dificultando dessa forma a gravidez. (SANTOS, et al., 2012).

Os AO apresentam benefícios primários que estão relacionados, ao seu uso terapêutico como: alta eficiência se usado corretamente, não interfere na atividade

sexual, regula o ciclo menstrual, atua no controle da intensidade da dismenorreia, no tratamento do hirsutismo, síndrome do ovário policístico e síndrome pré-menstrual, diminui o sangramento menstrual e por consequência previne casos de anemia e ainda é eficaz na prevenção de cistos foliculares, tumores benignos de mama e ovário, câncer colorretal e de endométrio. (SOUSA; TORRES; DIAS, 2012). E efeitos secundários que estão mais relacionados a estética, tais como: Controle da acne, melhoram a aparência da pele, atuam positivamente na densidade óssea, além de possibilitar períodos sem menstruar quando administrado de forma contínua. (VITOR, 2013).

Na contramão de tantos benefícios e de seu alto índice de consumo, os AO apresentam alguns efeitos adversos preocupantes, principalmente em relação ao aumentado do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e ET. Nosso organismo possui receptores de progesterona e estrógenos e em todas as camadas constituintes dos vasos sanguíneos, por isso o uso de pílulas anticoncepcionais podem levar ao desenvolvimento dos eventos trombóticos. (PORTELA; VIEIRA; FRANCELINO, 2015).

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 último comprimido de uma cartela, ocorre à menstruação. Os anticoncepcionais orais devem ser usados diariamente para que haja eficiência. (GUIMARÃES, 2016, pag.14).

Quando uma mulher decide iniciar o consumo de AO, o primeiro passo é procurar um médico para realização de uma pesquisa minuciosa do histórico familiar e pessoal da paciente, na intenção de diagnosticar possíveis casos de trombofilias ou predisposições genéticas. Bem como, exames físicos de pressão arterial, mamografia, fígado, órgão pélvicos e colpocitologia oncótica (Papanicolau), caso a paciente seja sexualmente ativa. (BRASIL, 2016). O médico ainda pode pedir exames laboratoriais como: hemograma completo, coagulograma, testes de proteína

C ativada, anticorpos antifosfolípídios, anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM, dosagem sanguínea do dímero D, testes de deficiência da proteína C e da proteína S e da antitrombina. (MACHADO, 2014; PORTO; MARQUES; YOSHIDA, 2015).

A Tabela 1- demonstra as estipulações da Organização Mundial de Saúde (OMS), para a utilização dos anticoncepcionais denominada: Critério de elegibilidade médica para os contraceptivos.

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; VIEIRA, (2010)

Conforme determinação da Organização Mundial da Saúde mulheres que já tiveram ou possuem predisposição para ET, devem ser alertadas quanto ao risco da utilização de AO, classificando-se como categoria de risco 4. No entanto deve-se sempre levar em consideração se os benefícios trazidos pelos AO, são maiores que os riscos oferecidos as pacientes. (WHO, 2004).

4.3 TROMBOSE.

A trombose é uma doença grave, que apresenta elevado índice de mortalidade, ela é causada pelo desenvolvimento de constituintes sanguíneos de massa atípica,

os chamados “trombos” no interior dos vasos e envolve diversos fatores fisiológicos na corrente sanguínea podendo desenvolver-se em veias ou artérias, denominando-se trombose venosa (TV) ou trombose arterial (TA), respectivamente, ambas de grande interesse médico. (MOREIRA et al., 2009).

A palavra trombose deriva da palavra grega *trhómbos*, que significa coágulo sanguíneo construído dentro de um vaso ou artéria. Os acontecimentos trombóticos na maioria das vezes resultam de alterações hemostáticas. Esses episódios acontecem quando o sistema circulatório, não está trabalhando de forma equilibrada. (DUQUE; MELLO, 2003; PICCINATO, 2008).

A Figura 2- demonstra três tipos de trombos, presentes na trombose venosa.

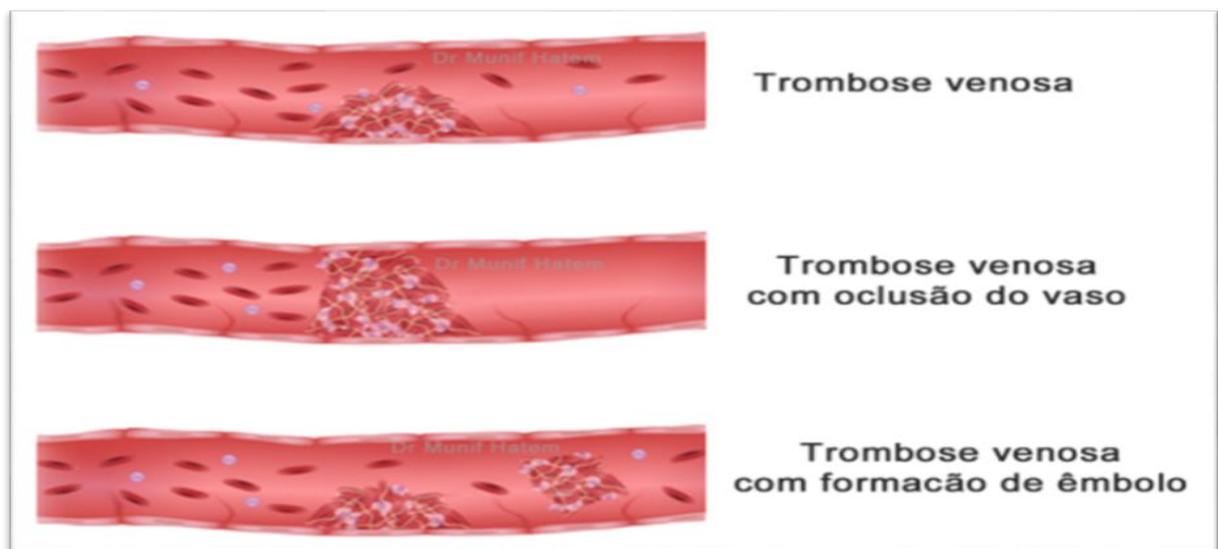


Figura 2- imagem ilustrativa dos diferentes tipos de coágulos sanguíneos presentes na trombose.

Fonte: HATEM, (2015).

Alterações na hemostasia sanguínea são associadas aos acontecimentos trombóticos, que atingem pessoas de todas as idades e sexos. As manifestações trombóticas podem ocorrer em qualquer parte do nosso corpo, entretanto, 90% dos casos acontecem nos membros inferiores. (ROLLO et al., 2005; MONTEIRO, 2008; PICCINATO, 2008).

A hemostasia pode sofrer alterações por diversos fatores, elevando o risco do acontecimento de trombose, pode-se citar, como exemplo os fatores adquiridos como: idade (40 anos acima), varizes, obesidade, tabagismo, pós parto, uso de AO, gravidez, câncer, insuficiência cardíaca, doenças agudas, bronquite, enfisema pulmonar, fraturas ósseas, AVC, cirurgias e reposição hormonal, podendo ainda citar, fatores predisponentes ou hereditários, como: distúrbios plaquetários e/ou da

coagulação. (BRASILEIRO et al., 2003; PASCHÔA et al., 2005; SIMÃO, 2008; KALIL et al., 2008; MARTRÍNEZ, 2009; BRITO et al., 2010).

O que difere a TV da TA é o local de formação do coágulo. A TV é a obstrução de uma veia e a TA é a obstrução de uma artéria. O tipo mais comum da doença é trombose venosa profunda (TVP), que ocorre nas veias profundas presentes nos músculos das pernas e pelve. (PARODI; PEREIRA; RIBEIRO, 2015).

Tromboembolismo venoso é o termo empregado para designar tanto a trombose em veias profundas como o embolismo pulmonar, esse tipo de trombo é formado por células vermelhas e fibrina. O coágulo obstrutivo observado na TV é resultado de um desequilíbrio entre os fatores anticoagulantes, pró - coagulantes e fibrinolíticos. (STOCCO, 2011).

A embolia pulmonar (EP), dá-se mediante o desprendimento e deslocamento de um trombo originário do sistema venoso profundo, provocando o entupimento da artéria pulmonar ou de seus ramos. É uma doença com alta mortalidade quando não tratada e representa um grande desafio à medicina moderna, pois as situações que predispõem ao tromboembolismo crescem em ritmo acelerado. (CAMELI et al., 2004).

A TVP é uma entidade muito comum e grave, que pode causar à EP Apesar da EP e a TVP serem enfermidades antigas, elas ainda são vistas como um grande problema de saúde pública, pois mesmo com a diminuição do número de casos nas últimas décadas, elas ainda são as principais causadoras de morte evitáveis em ambientes ambulatoriais. (ENGELHORN, et al., 2002).

O diagnóstico da trombose ocorre mediante a observação de manifestações clínicas e exames confirmatórios laboratoriais e de imagem, que possibilitam a visualização da velocidade da circulação sanguínea. Nas manifestações clínicas são avaliadas a coloração do local, aumento do calibre venoso, aumento da temperatura, dor a palpação muscular e a dor espontânea. A ultrassonografia é um método não invasivo, usado na identificação de alterações no fluxo sanguíneo, possuindo alta especificidade e apresentando confiabilidade em seus resultados. (MESQUITA, 2014).

O Doppler é um exame que utiliza-se do ultrassom para avaliar em tempo real a velocidade de circulação sanguínea, quando ele é incorporado ao exame de ultrassonografia, o mesmo libera resultados bastante confiáveis, sobre a suspeita de possíveis casos de EP. O Eco dopple colorido é o método mais utilizado no

diagnóstico da TVP, o exame consiste na avaliação da fisiologia, anatomia e as particularidades do fluxo sanguíneo, associando imagem e a análise de compressão do vaso. (PORTO; MARQUES; YOSHIDA, 2015).

A flebografia é um processo invasivo que abrange todo sistema venoso e consiste na aplicação de contraste iodado na veia, monitorando-se como acontece o preenchimento vascular, caso alguma região fique sem preencher, constata-se a presença do trombo. A flebografia é excelente na detecção da TVP, porém atualmente pelo seu alto custo e efeitos adversos trazidos pelo contraste, ele só é utilizado quando outros métodos não obtêm êxito na detecção da doença. (PENHA et al., 2009).

O diagnóstico da TVP e da EP ainda pode ser realizado por meio da tomografia computadorizada ou da sensibilidade da angiotomografia que são parecidos ao eco doppler colorido, porém esses métodos não apresentam evidências suficientes para ser recomendado no diagnóstico de EP e TVP em fase, sendo indicados apenas para pacientes com casos suspeitos e que não passam utilizar o Doppler. A ressonância magnética é similar ao eco doppler colorido e por esse motivo também é empregada na detecção da TVP quando o doppler libera resultados não conclusivos. (PORTO; MARQUES; YOSHIDA, 2015).

Também existe o diagnóstico laboratorial que é realizado por meio de exames como: hemograma completo e velocidade de sedimentação; avaliação do esfregaço do sangue periférico; pesquisa dos níveis de PT e APTT; pesquisa por Anticorpos anticardiolipina e anti- β 2-GPI; TT (e tempo de reptilase); Doseamento do Fibrinogênio; Teste de resistência à proteína C ativada e análise de DNA para o factor V de Leiden; AT (doseamento imunológico e funcional); PC e PS: doseamento imunológico e funcional; Análise do gene da Protrombina para a variante G20210A; Determinação da homocisteína plasmática. (MACHADO, 2014).

O tratamento dos ET deve ser realizado corretamente, pois tanto a TV quanto TA são doenças graves e cada vez mais comuns. Pacientes em âmbitos hospitalares são tratados com heparina intramuscular e endovenosa de baixo peso molecular na maioria das vezes, por apresentarem tempo de meia vida maior, não apresentarem exigência de controle severos de coagulograma, melhores efeitos e boa biodisponibilidade em dosagens menores em comparação a heparina não fracionada. Na fase aguda da doença, prescreve-se anticoagulantes orais, como a Rivaroxabana e Varfarina, para prevenir o surgimento de novos trombos e eliminar

os existentes. Também existe o tratamento não medicamentoso por meio de compressão venosa, que ameniza os sintomas causados pelo edema e ajuda na recuperação do sistema circulatório. (PENHA et al.,2009; BARROS; PEREIRA; PINTO, 2012).

4.4 TROMBOSE E OS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS.

Estudos relatam um aumento da incidência dos ET entre 4 a 8 vezes em usuárias de AO. A predisposição para esse estado pode ser hereditária ou adquirida, no caso da adquirida o uso de AO é uma das causas. (SPANHOL, 2008). Os AO começaram a ser comercializado em 1959 e tornaram-se motivo de preocupação quanto a complicações relacionadas a ocorrência ET, AVC e infarto do miocárdio, já que, logo após sua introdução no mercado apareceu o primeiro caso de trombose relacionado ao uso desse medicamento. O caso foi relatado 1961 em uma enfermeira que fazia tratamento de endometriose, a paciente teve tromboembolismo pulmonar após a administração de 100µg de mestranol. (LOBO; ROMÃO, 2011; ALVARES; FILHO; PÁDUA, 2003).

O risco de desenvolver-se TV aumenta de 2 a 6 vezes em usuárias de AO, este fato está diretamente associado a quantidade de estrógenos e progestágenos presente nas pílulas contraceptivas. Porém deve-se deixar claro que a via de administração desses medicamentos não possui nenhuma relação com o desenvolvimento de trombose, pois já foi comprovado cientificamente que o principal responsável por distúrbios da coagulação é o etinilestradiol (EE) que faz parte da composição desses medicamentos. (VIEIRA; OLIVEIRA; SA, 2007).

Estudos demonstraram a relação entre o risco de desenvolvimento de ET e a dosagem de estrogênio presente nos contraceptivos, despertando a teoria de que o aparecimento de trombose esteja relacionado com a utilização prolongada de AO e as altas dosagens de estrógenos presentes nesses medicamentos. Justamente por esse motivo, começaram a ser formulados novos anticoncepcionais com concentrações menores de estrogênio, na tentativa de diminuir as ocorrências de trombose. (KEMMEREN; ALGRA; GROBBEE, 2001; JICK et al., 2000).

Contudo o tipo de progestogênio que acompanha o estrogênio na formulação do medicamento, também foi indicado como fator de risco para o desencadeamento de ET, com o objetivo de diminuir essa complicação, foram formulados novos

progestagênios, chamados de terceira geração com menos efeitos adversos, quando comparados aos de segunda geração, inclusive metabólicos e hemodinâmicos, porém não houve uma diminuição substancial nos casos de trombose. (ROSENDAAL; HELMERHORST; VANDENBROUCKE, 2002).

A Tabela 2 - traz algumas informações das 4 gerações de anticoncepcionais abordadas nesse estudo.

Gerações	Composição	Risco de trombose	Efeitos colaterais
1° Geração	Etinilestradiol + Mestranol em geral contendo de 50 mg de estrógenos acima.	Alto risco.	Inchaçodos seios náuseas, dores de cabeça, distúrbios vasculares.
2° Geração	Levonorgestrel, Mestranol, Norgestimato, Noretindrona, com 30 a 50mg estrógenos ou ainda 0,035 mg Etinilestradiol + 2 mg Acetato de Ciproterona.	Risco diminuído para o desenvolvimento de trombose.	Mastalgia (dor nos seios), acne e náuseas.
3° Geração	Desogestrel, gestodeno e 15, 20 ou 30 microgramas de estrógenos.	Maior risco de trombose.	Apresentam os mesmos efeitos das gerações anteriores, porém, em menor intensidade.
4° Geração	0.020 mg de etinilestradiol + 3 mg drospirononas.	Risco aumentado para o desenvolvimento de trombose.	Semelhantes aos das gerações anteriores, mas em menor intensidade.

Fonte: Adaptada de MATTOS (2012)

Não sabe-se ao certo o exato mecanismo pelo qual os estrógenos atuam para realizar a ativação da coagulação, porém acredita-se que o uso de AOC leve ao

desenvolvimento de trombose pela capacidade que os estrogênios presentes em sua composição, possuem em ligar-se as células endoteliais, por meio de receptores específicos, influenciando assim nas diversas funções reguladoras dos constituintes da parede vascular além de provocar alterações na hemostasia, com maior produção de trombina e fibrina, aumentando assim os fatores de coagulação e diminuindo a produção dos anticoagulantes naturais. (SANTOS, 2003).

Estudos demonstram que os distúrbios na coagulação sanguínea ocasionadas pelo estrogênio ocorrem em consequência da síntese das proteínas hepáticas causadas pelo hormônio. O EE é o estrogênio mais usado nos AO e produzem leves efeitos pró-coagulantes que podem ser observados em testes de avaliação da hemostasia, que revelam a elevação da trombina e a resistência adquirida a proteína C, por esse motivo houve a diminuição das concentrações de EE (150mcg para 15-20) nos AO na tentativa de acabar com essa complicação, comprovando que concentrações de EE acima de 50mcg elevam em duas vezes a possibilidade de ocorrência de ET. (ROSENDAAL; HELMERHORST; VANDENBROUCKE, 2002; VAN et al., 2001; ROSENDAAL et al., 2003).

O EE desempenha a função de ativação da hemostasia, elevando entre 30 e 50% atividade dos fatores de coagulação (fibrinogênios, II, VII, VIII, IX, X e XI). Na maioria das vezes a atividade de vários componentes da coagulação apresentam elevação assim que se inicia o consumo de AOC, podendo permanecer elevados de 8 até 12 semanas após a interrupção de sua utilização. (WINKLER, 1998; VAN et al., 2001).

Estudos comprovaram que os AO contendo em suas formulações desogestrel, gestodeno (progestagênios de terceira geração), aumentam em duas vezes o risco para o desenvolvimento de trombose em relação ao levonorgestrel que é de (segunda geração), demonstrando que não só a concentração de estrogênio está associada ao risco de ET, como também o tipo de progestagênio associado, o que salienta a necessidade de mais estudos sobre a ação dos progestagênios sobre a hemostasia e qual sua influência sobre o desenvolvimento da trombose. (KEMMEREN; ALGRA; GROBBEE, 2001).

Os progestagênios compõem um grupo de esteroides, que apresentam a facilidade de ligar-se aos receptores de progesterona, porém possuem ação sistêmicas diferentes que são reguladas não só por apresentarem afinidade por receptores de progesterona, mas também por possuírem aptidão de ligar-se aos

receptores de outros esteroides. Esse aspecto dos progestagênios podem implicar em riscos distintos para ET, que dependerá do tipo de progestagênio que acompanha estrogênio na composição do contraceptivo. (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. (GUIMARÃES, 2016, pag. 18).

O levonorgestrel (progestagênio de segunda geração) apresenta risco diminuído para o tromboembolismo em comparação aos outros progestagênios que apresentam riscos parecidos ou superiores, possivelmente porque ele seja mais androgênico em comparação aos demais, e por esse motivo apresentar menor resistência a proteína C. Entretanto é necessário conhecer os riscos e benefícios adicionais de cada progestagênio, ainda que alguns deles, apresentem maior segurança em ao desenvolvimento de trombose. (ODLIND et al., 2002).

Os progestagênios de terceira geração desenvolvem acentuada resistência adquirida a proteína C ativada, além de apresentar elevação das substâncias coagulantes e redução dos anticoagulantes naturais se comparado aos de segunda geração, é justamente por essa razão que usuárias de AOC, compostos por progestagênios de terceira geração, possuem maior predisposição para os casos de trombose. A resistência adquirida a proteína C, age como um marcador que indica o aumento do risco para o surgimento de ET. (CONARD, 1999, TANS et al., 2000; TANS et al., 2003; ROSENDAAL, 2005; KEMMEREN et al., 2004).

Em mulheres que utilizam AO a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) é importantíssima na medição dos riscos trombóticos. O SHBG é uma proteína que tem origem no fígado e está diretamente envolvida no transporte de estrogênio e testosterona. Estudos revelam que o uso de AOC possui uma relação direta com a quantidade de SHBG e o surgimento de trombose, ou seja, quanto mais

elevado for a concentração de SHBG, maior o risco de trombose. (BARKFELDT; VIRKKUNEN; DIEBEN, 2001; AGREN, et al., 2011).

Segundo estudos os AOC contendo drospirenona, desogestrel e acetato de ciproterona, possuem maior quantidade de SHBG do que os que possuem levonorgestrel em sua composição. Os hormônios sexuais naturais distinguem dos sintéticos na atividade que exercem sobre as células endoteliais. A elevação do risco do surgimento de ET em mulheres que utilizam AOC pode ser explicada pela disfunção endotelial vascular. (PEEK; MARKHAM; FRASER, et al., 1995; SUDHUIR 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. (GUIMARÃES, 2016, pag. 20).

Devido o aumento no número de casos de trombose em decorrência do uso de AOC contendo a mesma concentração de estrógenos e diferentes progestagênios, chegou-se a conclusão de que o efeito hipercoagulante dos AOC, não possui associação apenas a concentração estrogênica, mas pela “estrogenicidade total” (efeito da associação de estrogênio e progestágenios no organismo) da formulação. A estrogenicidade aumenta com a elevação na concentração estrogênica e abaixa com a elevação da ação antiestrogênica do progestagênio. (STOCCO, 2011).

O uso de anticoncepcionais orais isolados (AOI), contendo somente progestagênios possuem pouco efeito sobre o sistema de coagulação, não oferecendo grande risco para a ocorrência de trombose, no entanto alguns episódios foram relatados por usuárias desse tipo de anticoncepcional. Estudos apontam efeitos favoráveis sobre a hemostasia com a utilização desse método, com o aumento nos níveis da proteína S e retração da resistência adquirida a proteína C. (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

No primeiro ano de uso dos AOC é quando corre-se o maior risco de

desenvolver-se trombose, mais precisamente nos três primeiros meses, o que demonstra que sua utilização não é acumulativa e não geram alterações que ocasionem trombose após a descontinuidade de seu uso. Contudo é indispensável a realização de exames específicos para averiguação do seu estado hemostático da paciente e quanto a troca do medicamento, para evitar ocorrência da trombose. (LOWE, 2004; KEMMEREN et al., 2004).

Em mulheres que possuem trombofilia, predisposição genética ou adquirida para o desenvolvimento de trombose, a utilização de AOC independentemente da sua via de administração é contraindicada, já a utilização de métodos não hormonais, como DIU, diafragmas e os AOI, contendo apenas progestagênios estão liberados conforme determinação da OMS. (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

Em relação as mulheres que fumam, consomem bebidas alcoólicas, apresentam obesidade, idade superior aos 40 anos, distúrbios metabólicos ou possua em seu histórico familiar casos de trombose é aconselhável o uso do AOI, contudo a utilização de EE é liberado, desde que a mulher não seja fumante e possua idade inferior a 35 anos. Neste último caso é indicado a utilização de AOC contendo levonorgestrel na fórmula por ser mais seguro em relação aos ET quando combinado com o EE. (MATTOS, 2012; PADOVAN; FREITAS, 2015).

A polêmica em relação ao uso dos AO e a elevação no número dos casos trombose despertou um grande interesse da comunidade médica do mundo inteiro. Os medicamentos que representam maior preocupação em relação ao seu uso é o Yasmim (EE + Drospirenona) e o Diane 35 (EE + Acetato de Ciproterona). (BRASIL, 2013).

O Yasmin, apresenta atividade antimineralcorticóide que diminui a retenção de líquidos e sódio, ameniza os efeitos da TPM e apresenta atividade antiandrogênica. No entanto, mesmo com esses efeitos positivos, ele está passando por avaliação de segurança, pois pesquisas demonstraram que a drospirenona eleva o risco de tromboembolismo venoso. Estudos evidenciaram que mulheres que utilizam o YAZ (mesmo princípio ativo do Yasmim) tem um risco de 75% a mais de apresentar ET, em relação a mulheres que usam outros AO. (BRASIL, 2012; PADOVAN; FREITAS, 2015).

A venda do Diane 35 e seus derivados foi suspensa na França no ano de 2013 após o relato da morte de 4 mulheres e a formação de coágulos com poder mortal em outras 100 associado ao seu uso no decorrer de 27 anos. Estudos

confirmaram que sua utilização aumenta o risco de ET, principalmente EP e trombose. Porém quando utilizado corretamente o Diane 35 é eficaz no tratamento de alterações androgênicas, ovário policístico, acne e casos leves de hirsutismo, justamente por esse motivo sua venda foi liberada em poucos dias. (ALETEIA, 2013; ANSM, 2013).

O Diane 35 e o Yasmin, são amplamente utilizados por muitas mulheres devido seus benefícios androgênicos, no entanto muitas vezes suas usuárias não se inquadram no seu público alvo, devendo utilizar outros AO com combinações diferentes, no intuito de reduzir o risco de efeitos colaterais entre eles os ET. (PAZ, 2013).

O consumo de AO deve ter acompanhamento médico, levando-se sempre em consideração o risco benefício do medicamento, bem como, o fator genético da paciente e a associação a outros fatores de risco. Na intenção de diminuir o risco de ET e auxílio na escolha do melhor medicamento respeitando a individualidade de cada paciente é necessário a realização de exames para o diagnóstico de trombofilias hereditárias antes do começo da utilização do medicamento. (LOBO; ROMÃO, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS.

Os AOC influenciam na hemostasia podendo elevar os fatores de coagulação e diminuir os anticoagulantes naturais e o principal causador dessas alterações são os estrógenos presentes nesses medicamentos, por apresentar relação dose-dependente para o desenvolvimento de ET. Entretanto o tipo de progestagênio combinado com a mesma concentração de estrógeno podem provocar hipercoagulabilidade, demonstrando que os desequilíbrios na hemostasia não possuem relação apenas com as concentrações de estrógenos e sim com a “estrogenicidade total” presente no medicamento, por esse motivo foram desenvolvidos novos progestagênios com a intenção de minimizar as complicações relacionadas ao uso do mesmo.

Vista como uma doença grave, a trombose possui diferentes denominações dependendo do local afetado, posicionamento e formato do trombo. Essa enfermidade pode ocorrer por vários fatores e o uso de AO é uma prática que aumenta consideravelmente esse risco. A ocorrência de ET relacionados ao uso dessa classe de medicamento poderia ser diminuída por meio do acompanhamento médico, bem como, a realização de exames prévios que verificassem a predisposição genética para a doença, o problema é que esse exame possui um alto custo e por esse motivo raramente é realizado. Em Mulheres que possuem predisposição genética ou trombofilia é aconselhável o uso de AOI, pois praticamente não influenciam no sistema hemostático e por esse motivo diminuem o risco de ocorrência da doença.

O fato é que, embora ainda seja necessário a realização de muitas pesquisas para entender o real papel dos AO tanto combinados quanto isolados sobre a hemostasia é possível afirmar que esses medicamentos aumentam muito o risco de ocorrência de ET, ainda mais se a usuária possuir predisposição genética ou associar o uso desses medicamentos a fatores de risco como o tabagismo, alcoolismo, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outros, exatamente por esse motivo que é de fundamental importância a conscientização quanto ao uso racional e correto desses medicamentos, levando-se sempre em consideração o risco benefício do mesmo, pois apesar de todos os riscos trombóticos trazidos pelos AO, seus benefícios ainda os superam.

REFERÊNCIAS

ÅGREN, U M; LIUKKO, K M; RANTALA, M L; RAUTIAINEN, H; SOMMER, W F; MOMMERS, E. **Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism.** The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2011.

ALETEIA. **Diane 35: o polêmico anticoncepcional causou 27 mortes só na Holanda.** 2013

ALVARES, F; FILHO, J T; PÁDUA, A I. **Tromboembolismo pulmonar: diagnóstico e tratamento.** Revista de Medicina de Ribeirão Preto. 2003.

ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. **Diane 35 et ses génériques: point de situation – Point d'information.** 2013.

BARBOSA, R G; BORGHESAN, A C; CERQUEIRA, N F; HUSSNI, C A; ALVES, A L G; NICOLETTI, J L M; FONSECA, B P A. **Fisiopatologia da trombose e tromboflebite da veia jugular de eqüinos: revisão.** Veterinária e Zootecnia. 2009.

BARKFELDT, J.; VIRKKUNEN, A.; DIEBEN, T. **The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 μ g/day) or levonorgestrel (30 μ g/day) on lipid metabolism.** Contraception. 2001.

BARRITT, D. W.; JORDAN, S. C. **Clinical features of pulmonary embolism.** The Lancet. 1961.

BARROS, M V L; PEREIRA, V S R; PINTO, D M. **Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular.** J. vasc. Bras. 2012.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A Anvisa informa sobre os**

riscos e benefícios do uso de Anticoncepcionais Orais Combinados. 2015.

_____. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe SNVS/Anvisa/ Nuvig/GFARM nº 01.** 2013.

_____. **Ministério da Saúde.** 2001.

_____. **Ministério da Saúde. SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOSESTRATÉGICOS. Uso Racional de Medicamentos–Temas selecionados.** 2012.

_____. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Libbs Farmacêutica Ltda.** 2016.

BRASILEIRO, A L; MOURA, L K; SANTOS, P C M. Prevenção da Trombose Venosa Profunda no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. 2003.

BRITO, M B; NOBRE, F; VIEIRA, C S. Contraceção hormonal e sistema cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol. 2010.

CARAMELLI, B; GOTTSCHALL, C A M; BLACHER, C; CASAGRANDE, E L; ERALDO DE AZEVEDO LUCIO, E A; MANENTE, E R F; MESQUITA, E T; BODANESE, L C; ROCHA, M S. Diretriz de Embolia Pulmonar. 2004.

CONARD, J. Clinical implications. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. Human reproduction update. 1999.

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

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

DUQUE F., MELLO N. Trombogêne – Trombofilia. Jornal Vascular Brasileiro. 2003.

ENGELHORN, A L V; GARCIA, A C F; CASSOU, M F; BIRCKHOLZ, L; ENGELHORN, C A. **Profilaxia da trombose venosa profunda: estudo epidemiológico em um hospital escola.** J Vasc Bras. 2002.

FARIAS, M; CRUZ, L; CLAPAUCH, R; SIQUEIRA, C. **Efeitos da terapia estrogênica transdérmica isolada ou associada à progesterona micronizada nos fatores de coagulação em mulheres menopausadas com e sem sobrepeso.** Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006.

FRANCO, R F. **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise.** Medicina, Ribeirão Preto. 2001.

GUIMARÃES, M A. **Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: revisão de literatura.** 2016.

HATEM, M. **COMPLICAÇÕES EM PRÓTESES DE QUADRIL.** 2015.

JICK, H; KAYE, J A; SCARAMOZZA, C V; JICK, S S. **Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis.** 2000.

KALIL, J A; JOVINO, M A C; LIMA, M A; KALIL, RENATO; MAGLIARI, MARIA ELISA RUFFOLO; SANTO, M K. **Investigação da trombose venosa na gravidez.** J. vasc. Bras. 2008.

KATZUNG, B G. **Farmacologia básica e clínica.**10. ed. São Paulo: Amgh Editora Ltda. 2010.

KEMMEREN, J. ALGRA A; MEIJERS, J C; TANS, G; BOUMA, B N; CURVERS, J; ROSING, J; GROBBEE, D. **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. 2004.

KEMMEREN, J., ALGRA, A., GROBBEE, D. **Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis.** British Medical Journal. 2001.

KUMAR, V; FAUSTO, N; ABBAS, A. **Robbins and Cotran bases patológicas das doenças.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

LIJNEN, H R.; COLLEN, D. **Endothelium in hemostasis and thrombosis.** Progress in cardiovascular diseases. 1997.

LOBO, R A; ROMÃO, F. **Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda.** Angiol Cir Vasc. 2011.

LOWE, G D. **Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages.** Maturitas. 2004.

LUBIANCA, J N; WANNMACHER, L; MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Uso racional de contraceptivos hormonais orais. Ministério da Saúde (BR). Uso racional de medicamentos.** 2012.

MATTOS, J M. **PÍLULAS ANTICONCEPCIONAIS.** 2012.

MACHADO, S A A. **Terapêutica Anticoagulante. Monografia do 2º Ciclo de Estudos Conducentes ao Grau de Mestre em Análises Clínicas submetida à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.** 2014.

MARTÍNEZ, F; RAMÍREZ, I; PÉREZ-CAMPOS, E; LATORRE, K; LETE, I. **Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis.** The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2012.

MEISSNER, M H; WAKEFIELD, T W; ASCHER, E; CAPRINI, J A; COMEROTA, ANTHONY J; EKLOF, B; GILLESPIE, D L; GREENFIELD, L J; HE, A R; HENKE, P K; HINGORANI, A; HULL, R D; KESSLER, C M; MCBANE, R D; MCLAFFERTY, R.

Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. Journal of Vascular Surgery. 2007.

MESQUITA, R S S C. **Revisão sobre a relação do uso de estrógenos e progestágenos e a ocorrência trombose.** 2014.

MONTEIRO, E. **Trombose Venosa Profunda Diagnóstico e Prevenção.** Universidade Federal de Minas Gerais. 2008.

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

MOREIRA, A; RABENHORST, S H B; HOLANDA, R A R R; PITOMBEIRA, M H. **Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009.

ODLIND, V; MILSOM I; PERSSON I; VICTOR A. **Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?.** Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2002.

ORRA, H A. **Trombose Venosa Profunda.** 2008.

PADOVAN, F T; FREITAS, G. **Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda.** Braz. J. Surg. Clin. Res. 2015.

PASCHÔA, A F; HAYASHIDA, L; KURZ, M S; BELLEN B V. **Trombose venosa profunda como complicação da escleroterapia química no tratamento de telangiectasias dos membros inferiores.** Jornal Vascular Brasileiro. 2005.

PAZ, E. C. M.; DITTERICH, R. G. **O conhecimento das mulheres sobre os métodos contraceptivos no planejamento familiar.** Revista Gestão e Saúde. 2009.

PAZ, E S. **Contraceptivos orais e o risco de tromboembolismo.** 2013.

PEEK, M J; MARKHAM, R; FRASER, I S. **Endocrinology: The effects of natural and synthetic sex steroids on human decidual endothelial cell proliferation.** Human Reproduction. 1995.

PENHA, G S; DAMIANO, A P; CARVALHO, T; LAIN, V; SERAFIM, J D. **MOBILIZAÇÃO PRECOCE na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores.** Jornal Vascular Brasileiro. 2009.

PARODI, T V, PEREIRA, A F; RIBEIRO, C Z. **Fatores predisponentes e avaliação laboratorial na formação de trombos e êmbolos-Pré-disposição a trombose e embolia.** 2015.

PICCINATO, C E. **Trombose venosa pós-operatória.** Medicina (Ribeirao Preto. Online). 2008.

PORTELA, D P; VIEIRA, N Q; FRANCELINO, E V. **CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ. Uso de anticoncepcionais e o risco de trombose.** 2015.

PORTO, C L L; MARQUES, M Á; YOSHIDA, R A. **Projeto Diretrizes SBACV. TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.** 2015.

REZENDE, S M; SOARES, T H. **Distúrbios tromboembólicos.** Revista Brasileira de Medicina. 2010.

RODRIGUES, E S; CASTILHO-FERNANDES, A; COVAS, D T; FONTES, A M. **Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações. 2012.

ROLLO, H A; FORTES, V B; FORTES JR; ARCHÂNGELO T; YOSHIDA, W B; LASTÓRIA, S; MAFFEI, F H A. **Abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de trombose venosa profunda dos membros inferiores.** Jornal Vascular Brasileiro. 2005.

ROSENDAAL, F. R.; HELMERHORST, F. M.; VANDENBROUCKE, J. P. **Female hormones and thrombosis**. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2002.

ROSENDAAL, F R; VAN HYLCKAMA VLIEG, A; TANIS, B C; H E L M E R H O R S T, F M. **Estrogens, progestogens and thrombosis**. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003.

ROSENDAAL, F R. **Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior**. ASH Education Program Book. 2005.

SANTOS, M. **Terapia de reposição hormonal e trombose**. Jornal Vascular Brasileiro. 2003.

SANTOS, Mário Verânico et al. **A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos**. Revista de Ciências Médicas-ISSN. 2012.

SCHINDLER, A E; CAMPAGNOLI C; DRUCKMANN R; HUBER J; PASQUALINI JR; SCHWEPPE KW; THIJSSSEN JH. **Classification and pharmacology of progestins**. Maturitas. 2003.

SIMÃO, J L; NADAI, LIVIA C; GIACON, P P; LOPES, M A M. **Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008.

SOUSA, A I; TORRES, A A; DIAS, V. **Caso Priscila: métodos contraceptivos. Especialização em Saúde da Família: Núcleo Profissional Enfermagem-UFCSPA**. 2012.

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

SPANHOL, K T; PANIS, C. **CONTRACEPTIVOS ORAIS E EVENTOS**

TROMBÓTICOS. Infarma-Ciências Farmacêuticas. 2013.

STOCCO, B. **Avaliação do efeito de contraceptivos hormonais sobre a hemostasia. Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.** 2011.

SUDHIR, K; JENNINGS G L; FUNDER J W; KOMESAROFF P A. **Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women.** Hypertension. 1996.

TANIS, B C.; ROSENDAAL, F R. **Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors.** Seminars in Vascular Medicine. 2003.

TANS, G. CURVERS, J; MIDDELDORP, S; THOMASSEN, M; CHRISTELLA L. G. D; MEIJERS, J C M; PRINS, M H, BOUMA, B N; BÜLLER, H R; ROSING, J. **A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel-and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways.** Thrombosis and haemostasis. 2000.

TANS, G; Vlieg, A V H; THOMASSEN, L G D; CURVERS, J; BERTINA, R M; ROSING, J; ROSENDAAL F R. **Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women.** British journal of haematology. 2003.

VAN DER BOM, J. G; BOTS, M L; HAVERKATE, F; MEIJER, P; HOFMAN, A; KLUFT, C; GROBBEE, D E. **Activation products of the haemostatic system in coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease.** Thrombosis and haemostasis. 2001.

VEIGA, A G M; SANTOS, I A T; PASSERI, C R; PAPINI, S J. **Tromboembolismo venoso.** Revista Brasileira de Medicina. 2013.

VIEIRA, C S; OLIVEIRA, L C O; SA, M F S. **Hormônios femininos e hemostasia.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2007.

VITOR, D N. **ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS. Parecer Técnico-Científico.** 2013.

VIVAS, W L P. **Manual prático de hematologia.** 2004.

WANNMACHER, L. **Anticoncepcionais Orais: o que há de novo. Uso racional de medicamentos: temas selecionados.** 2003.

WINKLER, U H. **Blood coagulation and oral contraceptives: a critical review.** Contraception. 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **REPRODUCTIVE HEALTH. Medical eligibility criteria for contraceptive use.** World Health Organization. 2004.