

TROMBOEMBOLISMO VENOSO RELACIONADO AO USO FREQUENTE DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS

Liévrê Xiol Morais¹

Letícia Pereira Santos²

Ilma Fábria Firmino Resende Carvalho³

91

RESUMO

Tromboembolismo venoso é um processo clínico grave, representado por dois eventos clínicos: a trombose profunda venosa (TPV) que é caracterizada pela formação de trombos no interior das veias densas e, em situações mais graves, conseqüente aos trombos formados no sistema venoso profundo, (pode ocorrer) desprendimento vindo estes a se alojarem na artéria pulmonar ocasionando a embolia pulmonar (EP). São várias circunstâncias que favorecem a instalação dos trombos tanto arteriais quanto venosos. Um dos fatores de risco relevantes para o desenvolvimento de tal patologia é o uso de contraceptivos orais combinados. Este consiste na associação de hormônios estrogênicos e progestogênicos sintéticos, os quais são admitidos podem. Estes São fármacos que trazem em sua formulação hormônios que poderem causar eventos trombóticos ocasionando danos e conseqüências sobre a hemostasia no sistema de coagulação sanguínea. É considerável que se alerte as mulheres sobre o desenvolvimento de complicações tromboembólicas quando (da) utilização indiscriminadamente de anticoncepcionais orais combinados.

Palavras-chaves: Contracepção. Anticoncepcionais orais. Tromboembolia venosa.

ABSTRACT

Venous thromboembolism is a serious clinical process, represented by two clinical events: deep venous thrombosis (VTD) characterized by the formation of (thrombus) within the dense veins and in more severe situations as a consequence of the (thrombus) formed in the deep venous system. Detachment of this thrombus that is lodged in the pulmonary artery causing pulmonary embolism (PE). There are several circumstances that favor the installation of both arterial and venous thrombi. One of the relevant risk factors for the development of such pathology is the use of combined oral contraceptives, (combination of estrogen hormones and synthetic progestogens, which are admitted to cause thrombotic events causing damage and consequences on hemostasis in the blood coagulation system). Women should be warned of the

¹ Doutorando em Educação pela PUC GO e Bolsista pela Faculdade Serra da Mesa – FaSeM. Mestre em Saúde Pública e Promoção da Saúde. Professora na Faculdade Serra da Mesa – FaSeM. E-mail: lievreli@hotmail.com.

² Discente do curso de Farmácia Generalista da Faculdade Serra da Mesa – FaSeM. E-mail: leticiaps242@gmail.com.

³ Discente do curso de Farmácia Generalista da Faculdade Serra da Mesa – FaSeM. E-mail: ilma_fabia@hotmail.com.

development of thromboembolic complications when using combined oral contraceptives.

Keywords: Contraception. Oral contraceptives. Venous thromboembolism.

1 INTRODUÇÃO

92

Os métodos de contracepção hormonal são largamente utilizados nos dias de hoje visando a anticoncepção. Nos países desenvolvidos como Estados Unidos há um alcance de até 18% da utilização dos diversos métodos entre mulheres casadas ou amasiadas. Já em países em desenvolvimento como o Brasil, esse percentual pode chegar a 75% (ALMEIDA; ASSIS, 2017).

Estes métodos referem-se sobre à associação entre um estrogênio (em geral, etinilestradiol) e um progestagênio ou composições isoladas sem o componente estrogênico. Possuem diversas apresentações e formas de administração (oral, intramuscular, implantes subdérmicos, transdérmica, vaginal e associado a um sistema uterino) (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

O método anticoncepcional hormonal oral combinado utiliza dois hormônios sintéticos: estrogênio e progestogênio. Sua ação é na maioria das vezes através da inibição da ovulação, além de provocar alterações nas características físico-químicas no endométrio e muco cervical (LUPIÃO; OKAZAKI, 2011).

Considerado um método com alta taxa de segurança dentre os métodos de escolha para contracepção. A eficácia do método atinge um percentual na faixa de 0,1% de falha no primeiro ano de uso frequente (SANTOS; BARBOSA, 2017).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016), a utilização frequente de métodos contraceptivos orais combinados (compostos de estrogênio e progestagênio), pode aumentar o risco em desenvolver tromboembolismo venoso (BRASIL, 2016).

Deste modo os hormônios sexuais femininos presentes nos contraceptivos orais (progesterona e estradiol) podem provocar alterações no sistema cardiovascular de grande relevância, sendo os vasos sanguíneos alvos desses hormônios. O uso de

contraceptivos hormonais orais combinados aumenta os fatores de coagulação (VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII), reduz os fatores de anticoagulantes (proteína C, proteína S), alteram a cascata da coagulação, a viscosidade do sangue e a parede vascular. Essas alterações são fatores que podem culminar em uma trombose e trazer sérias complicações para a mulher (MELO *et al.*, 2006; BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

A trombose trata-se de uma alteração circulatória cujo a formação de trombos na corrente sanguínea resultante da inadequada ativação dos fatores de coagulação e alteração da hemostasia. Os trombos podem ocorrer em qualquer parte da circulação sanguínea, percorrendo-a na forma de embolo vindo a alojar-se à distância podendo causar tromboembolia venosa (TEV). O tromboembolismo venoso (TEV) engloba dois eventos clínicos, a trombose venosa profunda (TVP), a complicação mais grave, e a embolia pulmonar (EP) (ASSIS, 2017; MICHALAY, 2000; RANG *et al.*, 2011; STEVENS; LOWE, 1998).

No contexto tem sido admitido que o tromboembolismo possui relação intrínseca com o uso frequente de anticoncepcional oral combinado, sendo os de terceira geração com maior probabilidade de risco quando comparados aos de 2º geração (GUIMARÃES *et al.*, 2009; LORENZI; NETO; VERRASTRO, 1996).

Neste estudo objetiva-se relacionar a utilização do anticoncepcional oral combinado às alterações hemostáticas e fatores de coagulação que podem ser fatores desencadeadores de tromboembolismo (venoso ou pulmonar). A relevância da temática vai de encontro com a disposição de diversos anticoncepcionais orais combinados no mercado e pela elevada utilização do método pelas mulheres no Brasil, dessa forma faz-se necessário que o risco do desenvolvimento do tromboembolismo seja evidenciado.

2 JUSTIFICATIVA

Segundo Brito, Nobre e Vieira, (2010) desde 1960 sabe-se que o uso de anticoncepcionais orais combinados pode aumentar a incidência de tromboembolismo atingindo índices que pontuam um risco 2 a 3 vezes analisando-se em escala global.

Quando se trata de contraceptivos contendo progesterona de terceira geração (gestodeno e desogestrel) a incidência é de 25 por 100.000 usuárias por ano, estes são de maior incidência do que os de segunda geração. Outro dado importante está relacionado a utilização da contracepção oral de terceira geração (gestodeno, desogestrel) com aumento de duas vezes mais o risco em desenvolver tromboembolismo do que os de segunda geração contendo levonorgestrel (CRAIG; STITZEL, 2011; SANTOS, 2003; RANG *et al.*, 2011).

Contudo a utilização desses anticoncepcionais orais combinados pode desencadear complicações no sistema circulatório visto que existem receptores de estrogênios e progesterona em todos os vasos sanguíneos que podem afetar a hemostasia, aumentando os fatores de coagulação e diminuindo os inibidores de coagulação, gerando assim trombos que podem eclodir em trombose venosa profunda ou embolia pulmonar (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

São causas de 10% a 20% das mortes em hospitais devido a complicações como a síndrome pós-trombótica e gangrena venosa. Esta é considerada a terceira doença cardiovascular mais frequente nos Estados Unidos resultando em torno de 13.000 óbitos a cada ano, o que ocorre também no Brasil, apesar das informações sobre os óbitos relacionados a essas complicações serem ainda escassas (MELO *et al.*, 2006; MACHI *et al.*, 2005; SILVA, 2002).

A relevância da temática vai de encontro com a disponibilidade de diversos anticoncepcionais orais combinados no mercado e pela elevada utilização do método pelas mulheres no Brasil, dessa forma faz-se necessário que o risco do desenvolvimento do tromboembolismo seja evidenciado.

3 OBJETIVO GERAL

Relacionar a formação do tromboembolismo venoso à utilização de anticoncepcionais orais combinados

4 REFERENCIAL TEÓRICO

94

4.1 Sistema hemostático

A hemostasia é definida como um sistema que mantém o sangue dentro dos vasos sanguíneos livres de coágulos, controlando sua fluidez mesmo em situações de lesões. Oferece um conjunto de recursos para interromper um sangramento, como a formação de um tampão que controla a perda de sangue e previne uma hemorragia em virtude de traumas. A hemostasia é dividida em primária (formação do coágulo na corrente sanguínea), secundária (repara a parede vascular lesionada, quebra e retira o coágulo da corrente sanguínea) e terciária (recuperação do fluxo na corrente sanguínea depois da retirada do trombo) (SILVA, 2017; MITCHELL, 2012).

O sistema hemostático é constituído por plaquetas, vasos sanguíneos, fator de Von Willebrand, fatores de coagulação, anticoagulantes naturais e sistema fibrinolítico. Esses componentes atuam em casos de lesão no vaso sanguíneo, com objetivo de evitar a perda demasiada de sangue (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007).

Para cessar o extravasamento de sangue em um vaso ocorre a ação de três elementos, a vasoconstrição (diminui o fluxo do vaso sanguíneo) objetivando diminuir o sangramento, seguido da agregação plaquetária, processo que faz com que as plaquetas se liguem a fibras de colágeno formando um tampão hemostático, evitando o extravasamento de sangue. O sistema de agregação plaquetária é estimulado por uma substância chamada AMP cíclico, presente nas plaquetas (SILVA, 2017; FRANCO, 2001). O QUE É O AMP?

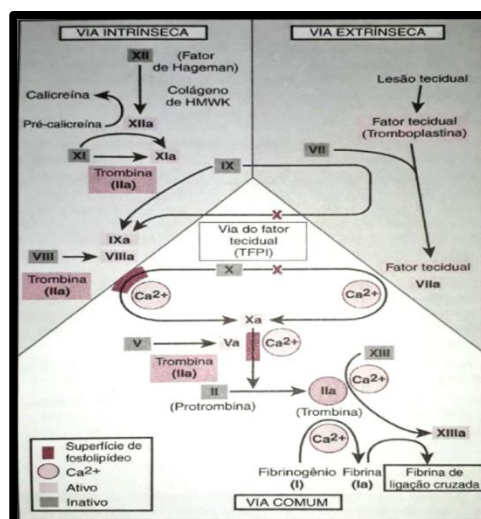
Simultaneamente com a agregação plaquetária a reação de coagulação sanguínea é desencadeada, (sendo) esta é formada por uma rede de fibrina com o

intuito de reter o sangue para meio interno, interrompendo a comunicação do meio externo com o meio interno da circulação, evitando ou diminuindo o sangramento. Todo o processo ocorre através da cascata da coagulação (SILVA, 2017; MESQUITA, 2014).

95

De acordo com Mitchell (2012) a cascata da coagulação (CC) é desencadeada por duas vias: via intrínseca e a extrínseca. A via intrínseca inicia-se quando ocorre uma lesão de superfície (corte) que por sua vez ocorre uma alteração celular, que é capaz de ativar a enzima pré-caliceína. A pré-caliceína quando entra em contato com o vaso lesionado é convertida em caliceína devido as cargas negativas do vaso sanguíneo. A caliceína é capaz de ativar um dos primeiros fatores de coagulação, o fator XII (fator de Hageman) que se torna XIIa. O fator XIIa tem a capacidade de ativar o fator XI que se converte em XIa. O fator XIa na presença de cálcio juntamente com fator VIIIa, é capaz de ativar o fator X, que logo se converte em fator Xa. O fator Xa junto com outros fatores (Va) e com o cálcio é conhecido por complexo prontombinase que converte a protrombina (fator II) em trombina (IIa) (KUMAR *et al.*, 2008; FILHO, 2009).

Figura 1: Cascata da Coagulação



Fonte: Livro. MITCHELL, Richard N; KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K; FAUSTO, Nelson; ASTER, Jon C. Robbins & Cotran: **Fundamentos da Patologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 67.

A via extrínseca é desencadeada quando ocorre algum trauma (lesão tecidual), com a ativação do fator VII que logo é convertido em VIIa. No trauma inicia-se a liberação do fator tissular (fator tecidual), que juntos são capazes de ativar diretamente o fator Xa (presente na via intrínseca). O fator Xa age com o cofator Va junto com o cálcio, no intuito de converter a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa). A trombina ativa o produto que irá promover a coagulação. O fibrinogênio (fator I) ativado é transformado em fibrina (fator Ia) e o fator XIII forma a rede de fibrina para tamponar a saída de sangue para o meio externo (SILVA, 2017; MESQUITA, 2014).

Entretanto CC converte-se em uma só quando o fator X e se torna Xa, fator essencial para a formação do coágulo produzido por meio da modificação da protrombina em trombina. Logo após a formação da trombina ocorre a produção do coágulo controlando a lesão do vaso sanguíneo. Para a circulação voltar ao normal o fibrinogênio será convertido em fibrina através da trombina para destruir o coágulo formado, retornando a homeostasia do fluxo sanguíneo (SOARES; REZENDE, 2010; FARIA, 2014).

Portanto, para impedir uma coagulação exacerbada, existem proteínas anticoagulantes que monitoram a produção de trombina (STOCCO, 2011). Segundo Mendonça (2017), após a formação do coágulo ocorre à ativação do complexo fibrinolítico com o intuito de degenerar a fibrina para recuperar a fluidez do sangue. Os anticoagulantes a serem destacados são a antitrombina (AT), o TFPI inibidor da via do fator tecidual (tissue factor pathway inhibitor) e as proteínas C (PC) e S (PS). A antitrombina é um dos anticoagulantes naturais mais significativos e possui a função de inibir a coagulação, impedir a formação da trombina e fatores que estão presentes na cascata da coagulação: Xa, IXa, XIa, XIIa e a Calicreína (FRANCO, 2001).

4.2 Ciclo reprodutor feminino

O ciclo sexual reprodutivo é caracterizado por uma série de alterações controladas por hormônios sexuais que agem no sistema reprodutor feminino

preparando-o para uma futura gestação. Esse sistema inicia-se na puberdade e encerra-se na menopausa. Envolve o sistema nervoso central (hipotálamo), a glândula hipófise, os ovários e o útero. O ciclo menstrual médio é de 28 dias, nesse período ocorre o amadurecimento do ovócito e a sua entrada até a tuba uterina. Esse sistema é controlado pela produção de vários hormônios como FSH (hormônio folículo estimulante), LH (hormônio luteinizante), estrógenos (estriol, estradiol, estrona) e progesterona (ARRUDA; SILVA, 2008; BORGES; TAMAZATO; FERREIRA, 2015; ROMERO *et al.*, 2005).

Os FSH e LH são chamados de hormônios gonadotróficos, são secretados pela glândula hipófise devido a estimulação de um hormônio chamado GnRH (Hormônio liberador de gonadotrofina), que por sua vez é produzido no hipotálamo. O FSH tem a função de amadurecer os folículos ovarianos e estimular a produção de estrogênios. O LH libera o óvulo, dando início a ovulação e estimulação da produção de progesterona (ARAUJO, 2017; MOORE; PERSAUD, 2008).

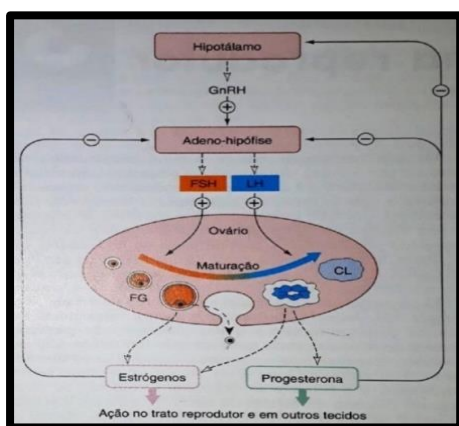
O ciclo menstrual é dividido em três fases: fase menstrual, fase proliferativa e fase lútea. A fase menstrual inicia-se logo após a menstruação que dura em torno de 3 a 6 dias. Nessa fase ocorre a desintegração da parede superficial uterina que é expelida junto com o fluxo menstrual. Durante a menstruação os níveis de hormônios sexuais no sangue são diminuídos. Na fase proliferativa a hipófise secreta o hormônio FSH em maior quantidade, iniciando-se o crescimento dos folículos ovarianos. Cada folículo secreta níveis constantes de estrogênios, propiciando a regeneração e o aumento da camada superficial do endométrio, fase essa que dura em média 7 a 9 dias (ARRUDA; SILVA, 2008; BORGES; TAMAZATO; FERREIRA, 2015).

Com a alta produção de estrogênio e elevada concentração na corrente sanguínea acontece o *feedback* negativo com a diminuição da secreção hipofisária de FSH. Quanto ao LH, este - O QUE SIGNIFICA? e com estímulo da ovulação (por volta do dia 14 do ciclo). O LH também estimula o rompimento do folículo ovariano para liberação do óvulo, com isso sucede-se o desenvolvimento do corpo lúteo. O corpo lúteo induz a produção de progesterona que irá manter o endométrio preparado para a implantação do embrião, até o fim do ciclo menstrual. Se não houver fecundação o ovário cessa a produção de estrogênio e progesterona e em consequência o

endométrio descama ocorrendo a menstruação e inicia-se o ciclo novamente (MOORE; PERSAUD, 2008; RANG *et al.*, 2011).

Figura 2: Controle hormonal do sistema reprodutor feminino

98



Fonte: Livro. RANG, H. P; DALE, M. M; RITTER, J. MFLOWER, R. J; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 418.

4.2.1 Estrogênios e progestogênios

A progesterona e o estrogênio são hormônios femininos responsáveis por desencadear inúmeras funções fisiológicas no organismo. Atuam no desenvolvimento e na sustentação do sistema reprodutor feminino e características secundárias sexuais como o crescimento das mamas, surgimento de pelos pubianos, mudança da voz e alargamento da região da pelve (RANIERI; SILVA, 2011; SILVA, 2014).

Dentre as funções, destaca-se também a aceleração do crescimento, o estímulo do crescimento folicular nos ovários, crescimento do endométrio no útero, cornificação nas células epiteliais no cérvix, aumento da produção do muco e a elevação da secreção das gonadotrofinas hipofisárias (FSH, LH, HCG). Controla a ovulação, prepara o sistema reprodutor para uma fertilização e fecundação do óvulo. Além disso, os estrogênios e os progestogênios tem como função regulatória no

metabolismo mineral das proteínas, carboidratos e lipídios (BARROS; BARROS, 2010; RANIERI; SILVA, 2011; SILVA, 2014; YAKABE, 2004).

De acordo com Ranieri e Silva (2011), os estrogênios podem ser naturais ou sintéticos. Naturais são produzidos pelos ovários, córtex adrenal e placenta das mulheres, já nos homens são produzidos nos testículos e córtex adrenal. Yakabe (2004) em seu estudo sobre os hormônios sexuais, abordou que a secreção dos estrogênios é diminuída quando se eleva a secreção do folículo estimulante (FSH). Os principais estrógenos produzidos endogenamente são: estradiol, estriol e estrona. Sendo o estradiol o mais potente, contudo após a menopausa o mais potente passa a ser o estrona.

Além disso, em mulheres com distúrbios menstruais ausência de menstruação os estrógenos administrados com progestágenos estimulam um ciclo artificial, (e) em mulheres sexualmente maduras atuam como contraceptivos e durante a menopausa, são utilizados como reposição hormonal com o intuito de evitar os sintomas decorrentes. No entanto os estrógenos aumentam os fatores de coagulação (II, VII, IX, X e XII) diminuem os anticoagulantes como a proteína S e C e a antitrombina III, tendo como resultado o aumento da coagulação do sangue, sendo capazes de causar uma trombose. Os estrogênios sintéticos comercializados são: estradiol, estriol e combinados, etinilestradiol, dietilestibestrol hidroxiestrona, mestranol, promestrieno e tibolona (PADOVAN; FREITAS, 2015; RANG *et al.*, 2011).

Os progestágenos são também hormônios sexuais que podem ser sintéticos ou naturais. São sintetizados e secretados pela placenta durante a gravidez, pelo corpo lúteo na segunda metade do ciclo menstrual e em pequenas quantidades pelos testículos e córtex suprarrenal. Contudo a produção de progesterona cessa após a menopausa. O hormônio endógeno mais importante é a progesterona, sendo que os progestógenos sintéticos derivados da progesterona, chamados de progestinas, exercem funções iguais a da progesterona natural (ARAUJO *et al.*, 2016; BARROS, BARROS, 2010; RANG *et al.*, 2011; YAKABE, 2004).

As progesteronas comercializadas são: levonogestrel, algestona, lilestrel, norrgestimato, clomadinona, desogestrel, hidoxiprogesterona, didrogesterona, drospirenona, estinodiol, nomegestrol, etonogestrel, gestodeno, gestinona, inestrenol,

normetandrona, medroxiprogesterona, megestrol, norelgestromina, noretisterona, norgestre, progesterona e trimegestona (RANIERI; SILVA, 2011).

4.3 Métodos contraceptivos

100

São caracterizados como métodos contraceptivos procedimentos, dispositivos (objetos), medicamentos e substâncias que impedem uma gestação, permitindo aos casais a escolha de quando e quantos filhos querem ter. (Alguns) também tem sido usados para reduzir o risco de transmissão de algumas infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). Apesar de ser recomendada a orientação de um profissional da saúde, o método é escolhido de acordo com o que é melhor para cada mulher, verificando os riscos e os benefícios. Os métodos contraceptivos são classificados como cirúrgico e hormonal químico, natural (comportamental) barreira, mecânico (ALMEIDA; ASSIS, 2017; FONSECA; GOMES; BARRETO, 2015; LUPIÃO; OKAZAKI, 2011).

Os métodos comportamentais ou naturais são caracterizados por não utilizar medicamentos ou instrumentos, com destaque para a tabelinha (Ogino-knaus). Este consiste na observação do ciclo menstrual onde é determinado os dias do período fértil, evitando assim relações sexuais dentro desses dias. Mas esse método só é indicado para mulheres que possuem o ciclo menstrual regulado. Outro método é o baseado na temperatura corporal basal sintotérmico e baseia-se no controle diário da temperatura corporal, que deve aumentar um ou dois dias após a ovulação. Para que esse método seja eficaz é necessário que a medição da temperatura seja feita pela manhã ao levantar e a noite antes de se deitar (LUPIÃO; OKAZAKI, 2011; PAGLUCA; ROGRIGUES, 1998).

Outro método é do coito interrompido que consiste na retirada do pênis da vagina antes da ejaculação. Segundo Batista e Vanderlei (2017), esse método precisa de muito autocontrole do homem para identificar o momento certo da ejaculação e além disso também tem o risco da emissão de alguns espermatozoides através do

líquido que é expulso um pouco antes da ejaculação. Ainda nos métodos comportamentais ou naturais se tem a verificação do muco cervical (Billings) onde é observado as mudanças do muco cervical da mulher, prevendo períodos férteis, pois nesse período o muco apresenta aspecto de clara de ovo, elástico, abundante, transparente, escorregadio e a vagina fica mais úmida se tornando mais fácil a entrada dos espermatozoides (BATISTA; VANDERLEI, 2017; LUPIÃO; OKAZAKI, 2011; PAGLUCA; ROGRIGUES, 1998).

Conforme Lupião e Okazaki (2011) os métodos de barreiras são métodos em que se utilizam produtos e instrumentos que tem como função de impedir a passagem do espermatozoide para o útero, (os quais) podem ser mecânicos, químicos ou mistos. Entre eles está o preservativo masculino ou camisinha (condom masculino) que consiste em um envoltório de látex e o preservativo feminino (condom feminino) que consiste em um tubo de poliuretano, sendo que ambos devem ser introduzidos antes do ato sexual. Ambos os métodos além de prevenir a gravidez também evitam a transmissão de ISTs sendo de fácil acesso e de baixo custo. O diagrama também é um método de barreira, consistindo de um dispositivo flexível que é colocado dentro da vagina impedindo que os espermatozoides cheguem ao útero.

Adicionalmente tem-se os espermicidas que são substâncias em forma de gel, cremes, supositórios, tabletes, geleias, película e espumas e que têm como função matar os espermatozoides impossibilitando que cheguem ao útero. Devem ser usados combinados com outro método contraceptivo como o diafragma ou preservativos (BATISTA; VANDERLEI, 2017; LUPIÃO; OKAZAKI, 2011).

Além disso, tem-se o dispositivo intrauterino (DIU) que é um pequeno dispositivo em forma de T, colocado no interior da cavidade uterina, (com) efeito contraceptivo longo. Esse dispositivo pode ser encontrado em duas versões: o que contém cobre e o que possui hormônio. O dispositivo que contém cobre produz uma resposta inflamatória local produzindo um ambiente hostil no útero que impede a movimentação dos espermatozoides evitando a fecundação e implantação do óvulo. O dispositivo intrauterino hormonal contém como hormônio o levonorgestrel que é liberado e atua impedindo a passagem dos espermatozoides para o útero (BATISTA; VANDERLEI, 2017; BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010; YAZLLE, 2008).

Tem-se ainda os métodos definitivos, ou seja, os cirúrgicos como a laqueadura e vasectomia que são opções quando o casal não pretende mais ter filhos, sendo métodos considerados irreversíveis. A vasectomia é um procedimento simples no homem caracterizado por um corte na bolça testicular acarretando em um rompimento dos canais deferentes interrompendo a passagem dos espermatozoides. A laqueadura é uma cirurgia realizada na mulher que consiste em realizar um bloqueio nas tubas uterinas com o intuito de bloquear a passagem dos espermatozoides até o óvulo (LUIPIÃO; OKOZAKI, 2011).

Conforme Almeida e Assis (2017) considera-se por métodos contraceptivos hormonais todo medicamento composto por estrogênio e progesterona sintéticos com ações similares aos naturais, que podem estar na forma isolada ou associada. São métodos mais eficazes pois atua com a finalidade de impedir a ovulação, ao inibir a secreção dos hormônios folículo estimulante e luteinizante pela elevada concentração de estrogênio e progesterona o que irá inibir a ovulação, tornar o muco cervical mais hostil dificultando assim a passagem dos espermatozoides e diminuindo o espessamento do endométrio. Existem diversos tipos de contraceptivos hormonais, divididos em injetáveis, orais isolados e orais combinados (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

Segundo o Ministério da Saúde (2011) o contraceptivo hormonal oral de emergência é um método de exceção para os casos de relação não programada ou por falha de outro método como o rompimento do preservativo ou o uso incorreto do contraceptivo, sendo o fármaco representante o levonorgestrel isolado (progesterona sintética) tendo taxas elevadas de hormônio impedindo a ovulação (ALANO *et al.*, 2012).

O adesivo contraceptivo é similar ao contraceptivo oral, no entanto sua administração é por via transdérmica. Tem-se também o implante o qual é um método que necessita de uma pequena cirurgia para inserção e para remover o dispositivo. Ademais as minipílulas que são métodos contraceptivos utilizados por mulheres que estão em período de amamentação pois estas não apresentam em sua formulação estrogênio, apenas a progesterona sintética não havendo a cessação da produção de leite (RANIERI; SILVA, 2011).

Por outro lado, existe anticoncepção hormonal injetável que é classificada em: injetável mensal e trimestral. As mensais contêm doses de progesterona e estrogênio, enquanto que as trimestrais possuem apenas doses de progesterona (BOUZAS; PACHECO; EISENSTEIN, 2004).

Dentre os diversos tipos de anticoncepcionais hormonais, existem também os orais combinados que são compostos por dois hormônios sintéticos etinilestradiol (EE) e alguns progestogênios. Eles vêm sendo considerados de risco de desenvolver tromboembolismo venoso (BARROS; BARROS, 2010).

4.4 Caracterização dos anticoncepcionais orais combinados

Os anticoncepcionais orais combinados são métodos que previnem a gestação, utilizados em alarga escala, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil. Desde sua introdução no mercado em 1960, os contraceptivos hormonais orais combinados vêm sendo estudados e aprimorados. Dessa forma observa-se que houveram evoluções frente a redução da dose hormonal e a produção de novas formulações de hormônios sintéticos, bem como as reformulações. Os primeiros contraceptivos hormonais orais combinados formulados eram compostos de altas doses de progesterona e estrogênios sintéticos, que favoreciam um risco substancial de doenças cardiovasculares infarto do miocárdio e quadros de tromboembolismo (POLI *et al.*, 2009; SOUSA; ÁLVARES, 2018).

Dentre os anticoncepcionais hormonais orais, destaca-se os combinados que possuem composições com estrógeno e progesterona (pílula combinada) e aqueles formulados especificamente por progesterona. Os contraceptivos orais combinados (AOCs) combinam estrógenos como etinilestradiol (EE) ou mestranol, e vários progestógenos que podem ser noretisterona, levonogestrel, etinodiol e em algumas desogestrel ou gestodeno (MESQUITA, 2014; RANG *et al.*, 2011).

O anticoncepcional hormonal oral é bastante potente e eficaz, com valores que alcançam até 99% de eficácia. Não possuem ações androgênicas e provocam poucas

mudanças no metabolismo lipoprotéico. No entanto possuem alguns efeitos adversos como evidências de câncer de mama e hipertensão, dentre eles destaca-se o risco para o desenvolvimento de tromboembolia (MESQUITA, 2014; RANG *et al.*, 2011).

Os anticoncepcionais hormonais orais combinados são divididos em monofásicos, que são as pílulas que possuem as mesmas concentrações de progestógenos; bifásicos que têm na formulação das pílulas duas variações; os trifásicos com três variações e quadrifásicos ou tetrafásica quando as concentrações de estrógeno variam duas vezes durante todo o ciclo e a progesterona ,quatro vezes (SILVA, 2017).

Conforme Poli *et al.*, (2009) e Sousa, Álvares (2018), os AOCs são classificados conforme a concentração de estrogênio. Aquelas consideradas de primeira geração possuem maior concentração, contendo 0,150 mg de etinilestradiol; as de segunda geração com 0,050 mg a 0,030 de etinilestradiol; terceira geração com uma dose mais baixa 0,030 de etinilestradiol e por último os de quarta geração contendo 0,020 mg de etinilestradiol.

4.5 Ação do contraceptivo hormonal oral combinado no organismo feminino

Os anticoncepcionais hormonais orais combinados passam pelo intestino onde são absorvidas após a sua ingestão por via oral; adentram a corrente sanguínea (sistema porta) e são metabolizados pelo fígado no circuito chamado entero-hepático. No entanto os usos de alguns outros medicamentos junto com os contraceptivos podem interferir na sua absorção pelo intestino prejudicando sua eficácia (SOUSA; ÁLVARES, 2018; BORGES; TAMAZIO; FERREIRA, 2015).

De acordo com Mesquita (2014), os anticoncepcionais hormonais orais combinados agem no organismo feminino inibindo ovulação (produzindo ciclos anovulatórios) através de uma interferência sobre o sistema de *feedback* negativo ou retroalimentação. Essa alteração no mecanismo de *feedback* negativo ocorre devido aos níveis constantes de estrógenos com ou sem progesterona (presentes nos

contraceptivos orais combinados) no organismo que agem na função hipofisária (hipófise e hipotálamo), inibindo a secreção GnRH e conseqüentemente do LH e FSH, fazendo com que não ocorra a ovulação, e nem formação do corpo lúteo (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010; PEREIRA; ANGONESI, 2009).

Segundo Borges, Tamazio e Ferreira (2015), os anticoncepcionais hormonais orais combinados também agem inibindo a concepção devido a progesterona, que atua reduzindo a motilidade, a secreção uterina e altera o muco cervical tornando mais difícil a passagem dos espermatozoides. Atuam também no endométrio deixando-o hipotrófico, tornando mais complicada a nidação de um embrião.

4.6 Caracterização de trombose

Trombose consiste na solidificação do sangue no interior do sistema circulatório em decorrência de algum desequilíbrio na hemostasia em condições normais, dando origem ao trombo (BORGES; TAMAZATO; FERREIRA, 2015; FILHO, 2009; LORENZI, 2013).

Para que o sistema circulatório funcione de forma adequada é necessário assegurar que o sangue esteja em estado fluido dentro do vaso sanguíneo, (sendo) importante que a parede vascular seja tamponada com intuito de evitar um extravasamento, processo conhecido como hemostasia (FILHO, 2009).

Nesse sentido os trombos são classificados segundo sua composição e os modos de formação dos trombos hialinos, trombos vermelhos, trombos brancos e trombos mistos. Os trombos hialinos localizam-se em capilares, arteríolas e vênulas de diversos órgãos (e) sua composição é de plaquetas, fibrina e às vezes hemácias; os trombos vermelhos têm aspecto parecido ao do sangue coagulado, são constituídos por hemácias e localizam-se nas veias; os trombos brancos são constituídos principalmente por plaquetas e fibrina, e ocorrem de preferência nas artérias e cavidades cardíacas; os trombos mistos são os mais frequentes distinguidos

pela junção de camadas fibrinosas brancos e de coagulação vermelhos (FARIA, 2014).

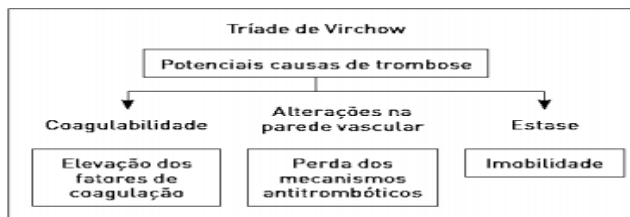
A fisiopatologia da trombose envolve três fatores importantes para predisposição à formação do trombo. Esses fatores são conhecidos como a Tríade de Virchow, é a parte patológica da hemostasia normal onde acontece o desencadeamento do trombo sendo esses a lesão endotelial (modificação na parede vascular, dano ao endotélio), a alteração do fluxo sanguíneo, diminuição ou aumento, turbulência e alteração da capacidade de coagulação sanguínea (hipercoagulabilidade) (FILHO, 2013).

As consequências da trombose dependem do local do sistema cardiovascular atingido pela trombose, tipo de trombo e envolvimento parcial ou total da luz vascular formando trombose parietal obstrução parcial (à) luz vascular ou oclusiva obstrução total à luz vascular, visto que localizado na artéria causa atrofia ou necrose (infarto). A trombose oclusiva de veias produz edemas e hiperemia passiva e os trombos localizados no coração, artérias ou vasos podem ser arrastados pelo sangue e constituir os êmbolos (FARIA, 2014).

A trombose pode se desenvolver em qualquer local do organismo, sendo que nos membros superiores, ocorre cerca de 10% dos casos, e nos membros inferiores (TVP) em aproximadamente 90 % dos casos (ASSIS, 2017).

De acordo com Silva (2017) a trombose é diagnosticada e confirmada por exames de laboratoriais de imagem e de sangue, os quais permitem a observação da velocidade da circulação sanguínea, aumento da temperatura, dor, elevação do calibre do local e a coloração. Os exames realizados são ultrassonografia, ultrassonografia com Eco Doppler, flebografia, tomografia, ressonância magnética além de alguns exames de sangue (hemograma, velocidade de sedimentação, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina, doseamento de fibrinogênio, exame de proteína C, Fator V de Leide, e exame de homocisteína plasmática e pesquisa de anticardiolipina).

Figura 3: Tríade de Virchow



Fonte: Internet. Assis, Romi-Schneider Gomes França. **Contraceptivos Orais e o risco Trombótico.** Trabalho de conclusão de curso – UNIC, Primavera do Leste- MT, 2017. Disponível em: < <http://repositorio.pgsskroton.com.br/bitstream/123456789/15318/1/ROMI%20SCHNEIDER%20GOME%20FRANCA%20DE%20ASSIS.pdf> > Acesso em 24 de maio de 2018.

4.7 Tromboembolismo venoso

Tromboembolismo venoso (TEV) é classificado como uma doença rara, no entanto é uma doença grave, é representada por dois eventos clínicos como a trombose venosa profunda (TVP) e sua consequência imediata mais grave a embolia pulmonar (EP) (ASSIS, 2017; BORGES; TAMAZATO; FERREIRA, 2015; FRANCO, 2001; SILVA, 2017; MACHI *et al.*, 2005).

Segundo Padovan, Freitas (2015) e Piccinato (2008), a trombose venosa profunda (TVP) é uma condição clínica grave com a presença de eventos trombóticos que incide na formação de trombos (coágulos). Há ocorrência de trombose venosa profunda quando estes trombos se alojam dentro de veias profundas e tem-se tromboflebite superficial quando acometido nas veias superficiais, sendo os membros inferiores afetados na maioria dos casos. Estes coágulos podem se desprender ir para a corrente circulatória e se instalar na artéria pulmonar obstruindo a artéria assim ocasionando a embolia pulmonar (MACHI *et al.*, 2005; LOZANO, 2003).

Os êmbolos originados por trombos venosos podem ser movidos para os pulmões e trombos arteriais migram na circulação se instalando no cérebro, intestino, rins, baço. Os êmbolos pulmonares na maior parte das vezes são originados de membros inferiores (BORGES; TAMAZATO; FERREIRA, 2015).

4.7.1 Fatores de risco

São várias as circunstâncias que favorecem a instalação da trombose arterial ou venosa. Dentre eles tem-se os fatores adquiridos, como idade e sexo, tabagismo, arteriosclerose, aumento de níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) e redução de HDL (lipoproteína de alta densidade), hipertensão, anticorpos antifosfolípidos, insuficiência cardíaca, gravidez, obesidade, varizes, neoplasia malignas, cirurgias, terapia de reposição hormonal e a utilização de anticoncepcionais orais combinados. Tem-se também os fatores hereditários como: distúrbios plaquetários da coagulação, pacientes com fatores hereditários com deficiência hereditária de antitrombina III, proteínas C e S, resistência à proteína C ativada (fator de Leyden), mutação da protrombina (fator II) e níveis elevados de fator VIII (LORENZI, 2013; PICCINATO, 2008; MELO *et al.*, 2006).

Homens e mulheres apresentam riscos similares em desenvolver TVP, entretanto as mulheres apresentam maiores riscos por estarem em contato com os fatores hormonais, uso de anticoncepcionais hormonais orais combinados. Como meio de cautela para mulheres com histórico familiar predisposto a doenças cardiovasculares, necessita-se rastrear sobre o método contraceptivo hormonal uma vez que o risco está vinculado ao componente estrogênio em contato com a corrente sanguínea ocorrendo efeitos e danos sobre a hemostasia no sistema de coagulação (ALMEIDA; ASSIS, 2017; BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010; LOBO; ROMÃO, 2011; SILVA, 2017).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram apresentados através de quadros demonstrativos a fim de colaborar com a disposição das referências do presente estudo. O quadro 1 faz

referência ao levantamento das referências e a categorização das mesmas em: Título, Autor, Local, Ano de Publicação, Documento e Principais Ideias. Como resultado referente a busca de referências de acordo com a proposta do título e da problemática do estudo obteve-se 56 referências; estas foram 25 artigos, 4 jornais, 14 livros, 6 monografias, 3 dissertações, 1 tese e 3 sites portais informativos. Todas as referências levantadas foram úteis para construção da teoria embasada. Aplicados no presente estudo após processo metodológico de exclusão quanto a construção teórica narrativa foram selecionadas 56 referências. Conferindo 93,33% de aproveitamento das referências levantadas, sendo 83,33% de artigos, 100% de livros, 100% de jornais, 100% de monografias, 100% de dissertações e 100% sites e portais informativos. Os títulos foram separados conforme documentos em blocos padrão para melhor visualização e posterior discussão. Destas 25 são artigos, 4 jornais, 14 livros, 6 monografias, 3 dissertações, 1 tese e 3 sites portais informativos. O levantamento das referências nas redes de dados foi através *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), periódicos da USP, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), sites informativos e biblioteca Dom José Chaves da Instituição FaSeM. As palavras chaves que nortearam as buscas através dos descritores da BVS foram: Contracepção, anticoncepcionais orais, Tromboembolia venosa.

O resultado apresentado no quadro 2 configura os temas levantados para discussão que remetem diretamente aos objetivos propostos e as referências que norteiam cada qual. Tema 1: Relação da formação do tromboembolismo venoso e embolia pulmonar à utilização de anticoncepcionais orais combinados, riscos e susceptibilidade ao risco; tema 2: Os principais efeitos dos anticoncepcionais hormonais combinado sobre as alterações hemostáticas e fatores de coagulação atrelados ao desenvolvimento de eventos trombóticos (venoso e pulmonar), e tema 3: A avaliação do risco benefício no momento da escolha do anticoncepcional oral combinado mais adequado a ser utilizado. Resultados categorizados por temas: 23 referências para o tema 1, 12 referências para tema 2 e 5 referências para o tema 3. O resultado demonstrado através do quadro 2 expõe o levantamento realizado no quadro 1 em consonância com os temas propostos para discussão. O resultado apresentado no quadro 3 demonstra a divisão das referências já separadas pelos

temas (quadro 2) com a evolução cronológica fatural e regional. Os resultados foram: tema 1 de 1996 a 2017, salientando regiões como Centro Oeste, Sudeste, Nordeste e Sul, no tema 1 as regiões foram diversificadas. Para o tema 2 de 2003 a 2017 foram as regiões de Sul, Sudeste, Centro Oeste, Nordeste e Norte. Para o tema 3 de 2003 a 2011 foram as regiões de Sudeste, Centro Oeste.

A partir dos objetivos propostos pelo presente estudo foi possível delimitar 3 temas que atendessem ao mesmo.

Tema 1: Relação da formação do tromboembolismo venoso e embolia pulmonar à utilização de anticoncepcionais orais combinados, riscos e susceptibilidade ao risco;

Tema 2: Principais efeitos dos anticoncepcionais hormonais combinados perante as alterações hemostáticas e fatores de coagulação atrelados ao desenvolvimento de eventos trombóticos (venoso e pulmonar)

Tema 3: A avaliação do risco benefício no momento da escolha do anticoncepcional oral combinado mais adequado a ser utilizado;

Para discussão dos temas os mesmos foram categorizados e analisados por conteúdo, obtendo os seguintes resultados: 23 referências para o tema 1, 12 para o tema 2 e 5 para o tema 3.

Ambos os quadros salientam os títulos preconizados para tal discussão temática, região dos estudos, ano de publicação e evolução cronológica. O resultado apresentado nos quadros facilita a compreensão da análise do material levantado a fim de atender aos objetivos propostos.

Tema 1: Relação do tromboembolismo venoso e embolia pulmonar à utilização de anticoncepcionais orais combinados, riscos e susceptibilidade ao risco.

Foram levantadas 23 referências que dataram do ano 1996 a 2017. A relação temporal das referências possibilita-nos uma melhor acentuação do referido tempo dentro da evolução ou não do tema abordado. Sendo assim, o material levantado em 1996 pelos autores Verrastro, Lorenzi e Neto (1996) em São Paulo, salienta que a relação da formação do tromboembolismo venoso e embolia pulmonar à utilização de métodos contraceptivos orais combinados, seus riscos e susceptibilidade ao risco atendem que existe relação do tromboembolismo com anticoncepcionais hormonais orais combinados. Nesse mesmo ano já existia a relação de tromboembolismo venoso

com o contraceptivo oral e a propensão aos riscos. Já no ano de 2003, no estudo de Campiolo e Medeiros (2003), também em São Paulo, foi levantado a relação do desenvolvimento de tromboembolismo venoso a mulheres que utilizam da terapia de reposição hormonal na menopausa. Já em em Minas Gerais o autor Santos (2003) volta a discorrer sobre o risco de desenvolver trombose com a utilização de contraceptivos, o mesmo salienta que são vários e complexos os mecanismos pelos quais os AOCs podem desencadear trombose e um deles é devido ao potencial do estrogênio e progesterona por possuírem capacidade de se ligarem a receptores (alfa e beta) nas células endoteliais, portanto, são capazes de alterar alguns elementos da parede dos vasos sanguíneos. No entanto o risco de desenvolver tromboembolismo venoso é maior nos primeiros meses de uso até um ano, contudo quando há troca de contraceptivo oral é necessário cuidado, pois, pode estar susceptível a desenvolver trombose de acordo com autor Santos (2003) no estudo em Minas Gerais. No ano de 2006 em Recife-Pernambuco, Melo, Silva, Silva, Melo e Lins (2006) demonstraram que os anticoncepcionais orais combinados podem desencadear tromboembolismo venoso e embolia pulmonar.

Em 2009 na cidade de Brasília, os autores Pereira e Angonesi (2009) abordaram que o uso prolongado de contraceptivos hormonais combinados podem também aumentar os riscos para a saúde da mulher, já em Minas Gerais, autores como Guimarães, Soares, Oliveira, Pardini e Ferreira (2009) defendem que o risco de desenvolver tromboembolismo pode estar ligado a fatores genéticos. Brito, Nobre e Vieira (2010) em São Paulo, salientaram que anteriormente presumia-se que eventos trombóticos eram causados pela alta dosagem unicamente de estrogênios presentes nos anticoncepcionais; no entanto, após realização de testes em campo levantaram que o risco também pode ser associado com a concentração de progesterona contida no contraceptivo; corroborando com tais autores, Silva, Melo e Lins (2006) defenderam que os contraceptivos orais combinados podem desencadear tromboembolismo venoso.

Em Portugal; Lobo e Romão (2011) após estudo epidemiológico sobre a temática em questão, salientaram que houve um significativo aumento do número de casos de tromboembolismo venoso em mulheres e gestantes que fazem reposição

hormonal, ainda sublinhou fortemente sobre as mulheres que fazem o uso de contraceptivos hormonais orais combinados. No Rio de Janeiro Rang, Dale, Ritter, Flower, Henderson (2011), Craig, Stitzel (2011) e Stocco (2011) em São Paulo também discutiram sobre a relação do uso de contraceptivos hormonais orais combinados e o desenvolvimento de tromboembolismo venoso e destacaram o efeito do medicamento na hemostasia da circulação do sangue. Stocco (2011) em seu estudo no estado de São Paulo salientou ainda sobre o uso de AOCs contendo progesterona de terceira geração (Desogestrel e Gestodeno) e concluiu que pode elevar duas vezes mais o risco do desenvolvimento de trombose quando comparados aos de segunda geração. Semelhante ao estudo de Farias (2014) no Rio de Janeiro, autores como Padovan e Freitas (2014) no Paraná Mesquita (2014) em Brasília destacaram a relação do uso de anticoncepcionais orais combinados e afirmaram ao desenvolvimento de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar.

Contudo Padovan e Freitas (2014) no Paraná evidenciaram a classe de anticoncepcionais orais correlacionados aos quadros de trombose venosa profunda, visto que a explanação anterior dos autores afirmaram de forma semelhante sobre o assunto, dessa forma, esse estudo citou algo de grande relevância na escolha do método anticoncepcional adequado visto que os fatores de predisposição estão ligados no desenvolvimento de um quadro trombótico. Mesquita (2014) em seu estudo pontuou que o risco de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV) depende da dosagem de estrogênio contido no anticoncepcional oral hormonal combinado. Em Minas Gerais Borges, Tamazato e Ferreira (2015) através de uma revisão da literatura, analisaram a relação de forma semelhante. Já ano de 2016 em Brasília, o autor Magalhães, também através de uma revisão da literatura, discorreu sobre o uso indiscriminado de anticoncepcionais orais combinados associados a outros fatores aumentar o risco de trombose em mulheres e afirma que os contraceptivos de terceira geração possuem risco elevado em relação aos outros. Assis (2017) na cidade de Primavera do Leste e Magalhães (2016) em Brasília também afirmaram sobre os riscos dos medicamentos de terceira geração. Devido aos anticoncepcionais serem um critério de risco para o tromboembolismo venoso e embolia pulmonar, a ANVISA

em 2016, confirmou em relatórios que os anticoncepcionais somente podem ser vendidos por prescrição médica após avaliação do histórico individual de cada mulher.

Já os autores Almeida e Assis (2017) em Salvador, fizeram colocações a respeito dos anticoncepcionais orais combinados estarem relacionados a diversas complicações patológicas como a trombose, e no estudo defendem a descontinuação do contraceptivo. Estudos dos autores Almeida e Assis (2017) em Salvador; Brito, Nobre e Vieira (2010) em São Paulo e Silva (2017) em Rondônia relataram que o homem e a mulher possuem risco similar em desenvolver tromboembolismo venoso, no entanto as mulheres apresentam maior probabilidade devido a fatores hormonais, principalmente no uso de contraceptivos orais; complementam que mulheres com histórico familiar de trombose não devem fazer o uso contraceptivos orais combinados, visto que antes da escolha do anticoncepcional adequado a ser utilizado é indispensável uma anamnese para a verificação de doenças trombóticas. Em tais estudos como de Almeida e Assis (2017) em Salvador; Brito, Nobre e Vieira (2010) em São Paulo e Silva (2017) em Rondônia salientam que os sistemas homeostáticos mantêm alterado a partir do início da utilização das pílulas e até após a sua suspensão (por volta de 12 semanas). Silva no ano de 2017 em Rondônia concorda que os contraceptivos elevam o risco do desenvolvimento de trombose e elenca os fatores com o tabagismo, obesidade, genético dentre outros. Já em Ribeirão Preto, Mendonça (2017); Santos e Barbosa (2017) na Paraíba salientam que os contraceptivos têm efeito no sistema complemento e nas moléculas de adesão que afetam a coagulação do sangue.

Para o tema 2: Principais efeitos dos anticoncepcionais hormonais combinados perante as alterações hemostáticas e fatores de coagulação atrelados ao desenvolvimento de eventos trombóticos (venoso e pulmonar).

Foram utilizadas 12 referências a relação temporal foi de 2003 a 2017. No ano de 2003 materiais levantado por Campiolo e Medeiros (2003) em São Paulo e Santos (2003) num estudo em Minas Gerais nesse ano já existia a relação de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar com o anticoncepcional oral e a propensão aos riscos, apesar da conhecida associação entre o uso de estrógenos e uma maior ocorrência de episódios tromboembólicos, o exato mecanismo através do

qual os estrógenos atuam promovendo ativação da coagulação ainda não estava bem elucidado, as evidências científicas apontavam um aumento no número de tromboes arteriais e venosas, parecendo haver um grupo de maior risco ligado às alterações trombofílica, a ação sobre a coagulação, as diferenças nos efeitos entre os diversos tipos de estrógenos e progestágenos e grupos de maior risco. Os autores Lio e Medeiros (2003), afirmaram que os anticoncepcionais podem causar tromboembolismo venoso pelo fato de o estrogênio alterar o fluxo sanguíneo promovendo modificações na estrutura dos vasos, diminuindo assim o tônus vascular. Há também a alteração da resposta vasodilatadora e como consequência uma disfunção na coagulação. Os estrogênios de acordo com Campiolo e Medeiros (2003) têm ação também no endotélio induzindo a rápida recuperação de lesões. Este também altera a secreção, agregação, adesão e migração das plaquetas e outros fatores envolvidos na formação do trombo (monócitos, neutrófilos).

Dessa forma de acordo com Santos (2003) em Minas Gerais esses anticoncepcionais contendo progesterona e estrogênio também modificam o sistema de coagulação, pois aumentam a ativação dos fatores de coagulação, reduz os anticoagulantes endógenos naturais e aumentam a fibrinólise. Segundo Brito, Nobre e Vieira (2010) em São Paulo, acrescentaram os efeitos dos hormônios sexuais femininos no sistema cardiovascular, visto que os vasos sanguíneos são alvo dos efeitos desses hormônios, uma vez que existem receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas constituintes dos vasos sanguíneos. Em seu estudo ainda afirma sobre os fatores etiopatogênicos para o desencadeamento do tromboembolismo venoso (TEV), sendo o termo utilizado tanto para caracterizar trombose em veias profundas como para embolia pulmonar. Isso acontece devido à formação de um coágulo sanguíneo dentro de um vaso intacto, este estado ocorre principalmente pela turbulência sanguínea, lesões no endotélio e estados de hipercoagulabilidade que se caracterizam como Tríade de Virchow. Stocco (2011) em um estudo no estado de São Paulo ressalta que os anticoncepcionais hormonais orais têm efeito sobre a hemostasia da circulação do sangue, causando alterações na coagulação.

Padovan e Freitas (2014) no Paraná demonstraram que os anticoncepcionais orais combinados podem desencadear tromboembolismo venoso devido a aumentarem os fatores de coagulação (VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII) e reduzir os fatores de anticoagulantes (Proteína C, proteína S), reiteram ainda que tais fatores contribuem para alterarem a cascata da coagulação, a viscosidade do sangue e a parede vascular. Isso ocorre, pois, a PC junto com o cofator PS só são ativados logo depois da junção do receptor endotelial com a proteína trombina, se não ocorre a ligação, não inibe a coagulação, afetando assim na clivagem dos fatores V e VIII. No ano de 2015 os autores Borges, Tamazato e Ferreira (2015) demonstraram sobre o etinilestradiol e as alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com aumento na produção de trombina. Ocorre também aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina).

Segundo Guimarães (2016) em Brasília o autor discorreu sobre o uso de anticoncepcionais orais hormonais e a relação com a trombose segundo o autor são vários e complexos os mecanismos pelo qual os AOCs podem desencadear trombose, um deles é devido aos estrogênios e a progesterona possuem a capacidade de se ligarem a receptores (alfa e beta) nas células endoteliais, portanto são capazes de alterar alguns elementos da parede dos vasos sanguíneos. Assis e Almeida (2017) em Salvador relataram as principais alterações no organismo ao uso prolongado de contraceptivos hormonais, acrescentando ainda algumas reações adversas que podem ocorrer com o uso de contraceptivos. Assis (2017) em Mato Grosso salienta que a tromboembolismo venoso está associado à dose do etinilestradiol, que, quando presente na corrente sanguínea, provoca aumento na formação da trombina, assim como elevação dos fatores de coagulação e diminuição dos inibidores, gerando efeito pró-coagulante leve. Silva (2017) em Rondônia e Mendonça (2017) em São Paulo ressaltaram os efeitos que o uso dos contraceptivos orais hormonais combinados causa no sistema de coagulação sanguínea.

Tema 3: Avaliação do risco benefício no momento da escolha do anticoncepcional oral combinado mais adequado a ser utilizado.

Foram analisadas 5 referências com relação temporal de 2003 a 2017. Segundo Campiolo e Medeiros (2003) em seu estudo em São Paulo corroboram que diversos fatores podem elevar a estimativa e intensificar o risco de ocorrer tromboembolismo venoso e embolia pulmonar em mulheres que fazem o uso de AOCs, como mulheres que já tiveram trombose, câncer, mulheres com obesidade, diabetes Mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, tem mais de 35 anos, e alguns fatores genéticos hereditários adquiridos, como deficiência na proteína C, deficiência da ausência da antitrombina III, hiperhomocisteinemia, resistência a proteína C, síndrome antifosfolipídica e deficiência no fator de V de Leiden (aumenta aproximadamente dez vezes o risco de eventos trombóticos).

Já Brito, Nobre e Vieira (2010) em São Paulo, demonstraram que as pacientes de risco para trombose venosa são as obesas, presença de síndrome metabólica, tabagistas, idade superior a 40 anos e antecedente familiar de trombose. Para essas mulheres é recomendável o uso de contracepção com progestagênios isolados, apesar de o uso de EE ser permitido. Em pacientes de risco com possibilidade de uma ocorrência futura é recomendável o uso de contracepção combinada com levonorgestrel, uma vez que esse progestagênio é o que apresenta menor risco de TEV quando relacionado ao EE. Stocco (2011) em São Paulo no seu estudo relata sobre o uso de AOCs contendo progesterona de terceira geração (Desogestrel e Gestodeno) e o risco aumentado no desenvolvimento de trombose, quando comparados com os de segunda geração. Os que contém acetato de ciproterona e drospirenona aumentam seis vezes a chance de desencadear trombose em relação ao grupo de risco. De acordo com estudo de Brito; Nobre; Vieira (2010) e Stocco (2011) foi evidenciado que o risco de desenvolvimento de trombose está relacionado com a dose de estrogênio e o lapso temporal de uso do medicamento, sendo comprovado também que o risco é maior nos três primeiros meses de uso. Guimarães (2016) num estudo em Brasília salienta que os anticoncepcionais orais possuem risco para o desenvolvimento da trombose, principalmente em pacientes que tem alguma predisposição genética promovendo a ocorrência do trombo, pois o anticoncepcional relacionado com outro fator de risco tem maior probabilidade de ocasionar a trombose, sendo de extrema importância quando for utilizar os

contraceptivos orais combinados é primordial usar de forma adequada sendo necessário uma anamnese cuidadosa prévia por parte do prescrito, buscando identificar fatores de riscos. Assis (2017) em Mato Grosso, relata que este medicamento traz inúmeras vantagens e deve-se ter cuidados primordiais ao iniciar o uso, sendo várias as circunstâncias que favorecem a instalação da trombose arterial ou venosa. Necessita-se observar os fatores de risco adquiridos ou hereditários de fazer com que os AOCs sejam contraindicados.

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados levantados no presente estudo foi possível relacionar a formação do tromboembolismo venoso e embolia pulmonar à utilização de anticoncepcionais orais combinados. A pesquisa enfatizou os riscos em desenvolver tromboembolismo venoso na administração de anticoncepcionais orais combinados e a susceptibilidade ao risco com a utilização frequente. Foi caracterizado os principais efeitos dos anticoncepcionais hormonais combinado sobre as alterações hemostáticas e fatores de coagulação atrelados ao desenvolvimento de eventos trombóticos (venoso e pulmonar) e valorizou-se a avaliação do risco benefício no momento da escolha do contraceptivo oral combinado mais adequado a ser utilizado.

Conclui-se que há relação do uso de anticoncepcionais orais hormonais combinados e a ocorrência de tromboembolismo venoso devido aos hormônios contidos nos anticoncepcionais, progesterona sintética e estrogênio sintético. Esses podem aumentar os fatores da cascata de coagulação (VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII), reduzem os anticoagulantes naturais (Proteína C, proteína S), a viscosidade do sangue e a parede vascular e aumentam a produção de fibrinogênio e trombina. Esse sistema mantém-se alterado com o início do uso de contraceptivos e até sua suspensão, quando indicado. Devidos aos resultados apresentados foi possível concluir que quando há fatores de risco para trombose, o uso de AOCs, principalmente os de terceira geração, devem ser escolhidos de forma criteriosa.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Ana Paulo Ferreira de; ASSIS, Marianna Mendes de. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. **Revista eletrônica atualiza saúde**, Salvador, v.5, n.5, p.85-93, jan./Jun. 2017. Disponível em:

<<http://atualizarevista.com.br/article/efeitos-colaterais-e-alteracoes-fisiologicas-relacionadas-ao-uso-continuo-de-anticoncepcionais-hormonais-orais-v5-n5/>>. Acesso em: 4 de março de 2018.

ALANO, Graziela Modolon; COSTA, Laise Nunes; MIRANDA, Luziane Righeto; GALATO, Dayani. Conhecimento, consumo e acesso à contracepção de emergência entre mulheres universitárias no sul do Estado de Santa Catarina. **Art. Ciência saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 9, set. 2012. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232012000900020&lng=pt&tlng=pt> Acesso em: 26 de agosto de 2018.

ARAUJO, Giulia Silva. **Identificação e localização das procineticinas e seus receptores no ovário de ratas com síndrome dos ovários policísticos induzida por esteroides sexuais**. Dissertação (mestrado em ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em: <

<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-06062017-090325/pt-br.php>>. Acesso em 12 de maio de 2018.

ARAUJO, Anna Bárbara Ribeiro; PARREIRA, Anelise Molinari, VALADARES, Carilina de Assis; TOURINHO, Catarina Aguiar; PINTO, Priscila Victoria; SOUZA, José Helvécio Kalil. Anticoncepcionais hormonais contendo apenas progestágenos e seus principais efeitos. **Braslian Journal of surgery and clinical research – BJSCR**, Minas Gerais, v.15, n.1, p. 75-81, Jun/agost. 2016. Disponível em: < <http://200.239.128.16/handle/123456789/6688> >. acesso em 17 de maio de 2018.

ARRUDA, Priscila Oliveira; SILVA, Isabella Monteiro de Castro. Estudo das emissões otoacústicas durante o ciclo hormonal feminino. *Revista Brasileira Otorrinolaringologia*, Distrito Federal, v.1, n.74, p.106 – 111, Jan/fev. 2008. Disponível em:

< <http://www.redalyc.org/html/3924/392437836017/> >. Acesso em 17 de maio de 2018.

ASSIS, Romi-Schneider Gomes França. **Contraceptivos Orais e o risco Trombótico**. Trabalho de conclusão de curso – UNIC, Primavera do Leste- MT, 2017. Disponível em: <

<http://repositorio.pgskroton.com.br/bitstream/123456789/15318/1/ROMI%20SCHNEIDER%20GOMES%20FRANCA%20DE%20ASSIS.pdf> >. Acesso em 24 de maio de

2018.

BARROS, Elvino; BARROS, Helena M. T. **Medicamentos na prática clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

BATISTA, Maxwell do Nascimento; VANDERLEI, Ana Fabíola de Medeiros. Planejamento Familiar: Métodos e Contraceptivos. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. São Paulo, V.01, Edição 07, Ano 02, outubro de 2017. Disponível em:
<<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/metodos-e-contraceptivos>>.
Acesso em: 25 de agosto de 2018.

BORGES, Tiago Ferreira Campos; TAMAZATO, Ana Paula da Silva; FERREIRA, Maria Silvana Cardoso. Terapia com hormônios sexuais femininos e fenômenos tromboembólicos: uma revisão da literatura. **Revista Ciências em Saúde**, Itajuba - Minas Gerais, v.4, n.2, 2015. Disponível em: <http://200.216.240.50:8484/rcsfmit/ojs-2.3.3-3/index.php/rcsfmit_zero/article/view/334>. acesso e 17 de maio de 2018.

BOUZAS, Izabel; PACHECO, Andréa; EISENSTEIN, Evelyn. Orientação dos principais contraceptivos durante a adolescência. **Revista oficial do núcleo de estudos da saúde do adolescente**, Rio de Janeiro, v.1, n.2, p. 27 a 33, abr. / jun. 2004. Disponível em: www.adolescenciaesaude.com.br

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portal Anvisa: **Anticoncepcional só com prescrição médica**. Brasília, agosto de 2016: Disponível em:
<<http://portal.anvisa.com>>. Acesso em: 5 de março de 2018
BRASIL. Ministério da saúde. Biblioteca virtual em saúde: **Anticoncepção de emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde**. Brasília, edição 2; nov. 2011. Disponível em:
<<http://pesquisa.bvsalud.org/bvsmis/resource/pt/mis-31458>>. Acesso: 24 de agosto de 2018.

BRITO, Milena Bastos; NOBRE, Fernando; VIEIRA, Carolina Sales. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular- São Paulo. **Arquivo Bras, Cardiol** , v. 96, n. 4, abril. 2010. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000400021>. Acesso em: 6 de Março de 2018

BRITO, Milena Bastos; NOBRE, Fernando; YAZLLE Marta Edna Holanda. Contracepção no puerpério – Rio de Janeiro. **Revista Bras, Ginecol. Obstet.** , v. 30, n. 9, set. 2008. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008000900008>

>Acesso em: 24 de agosto de 2018.

CAMPIOLO, Dimas José; MEDEIROS, Sebastião F. Tromboembolismo venoso e terapia de reposição da menopausa: uma análise clínico-epidemiológica. **Arquivo Brasileiro Endocrinol Metab**, São Paulo, v.47, n.5, p. 1677-9487, 2003. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000500006>. Acesso em 17 de maio de 2018.

120

CRAIG, Charles R; STITZEL, Robert E. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogn, São Paulo, 2011.

FARIA, José Lopes. Patologia geral. Inf FARIA, José Lopes (Comp.). **Distúrbios circulatórios** : Embolia. Choque. Distúrbios do metabolismo energético. Patologia geral da respiração. Rio de Janeiro, 2014: Guanabara Koogan, 2014. p. 54-57.

FILHO, Geraldo Brasileiro. Bogliolo Patologia Geral. Inf: FILHO, Geraldo Brasileiro; MUSSO, Carlos; PEREIRA, Fausto Edmundo Lima (Comp.). **Alterações da circulação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 209-211.

FILHO, Geraldo Brasileiro. Bogliolo Patologia Geral. Inf: METZE, Konradin (Comp.). **Distúrbios da circulação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 164.

FONSECA, Ana Claudia Nunes. GOMES, Anders Teixeira; BARRETO, Juliano Gomes. Distribuição de anticoncepcionais em uma farmácia básica no município de São Jose do Calçado-ES. **Revista Acta Biomédica Brasileira** , v. 6, n1, julho. 2015. Disponível em:
<http://www.actabiomedica.com.br/index.php/acta/article/view/107> >. Acesso em: de Abril de 2018

FRANCO, Rendrik F. Fisiologia da coagulação anticoagulação e fibrinólise. **Medicina**, Ribeirão Preto, n.34, p. 229-237, jul/dez.2001. Disponível em:
<<https://www.journals.usp.br/rmrp/article/download/3998/4689>>. acesso em 5 de março de 2018.

GUIMARÃES, Mayara Alves. **Trombose associada ao uso de contraceptivos hormonal oral: revisão da literatura**. Trabalho de conclusão de curso de Biomedicina- centro universitário de Brasília- UNICEUB, Brasília, 2016. Disponível em: <http://repositorio.uniceub.br/handle/235/9053> >. Acesso em 17 de maio de 2018.

GUIMARÃES. Sabrina P; SOARES, Jerusa B. B; OLVEIRA, Vanessa C. PARDINI,

Victor C. FERREIRA, Alessandro C. S. Mutações predisponentes á trombofilia em indivíduos de Minas Gerais- Brasil com suspeita clínica de trombose. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 19-24, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000100009>. Acesso em: 5 de Março de 2018.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul k; FAUSTO, Nelson; MITCHELL, Richard. **Patologia Basica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

LOBO, Rita Ataíde; ROMÃO, Fátima. Hormônios sexuais femininas e trombose venosa profunda. **Angiologia e Cirurgia vascular**, Lisboa- Portugal, v. 7, n. 4, p. 208- 214, dezembro. 2011. Disponível em: >http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2011000400003>. Acesso em 3 de abril de 2018.

LORENZI, Therezinha Ferreira. Manual de Hematologia. Propedêutica e Clínica. Inf. LORENZI, Therezinha Ferreira. (Comp). **Patologia da hemostasia**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.p. 563 -564.

LOZANO, F. Actualización em trombosis venosa profunda que afecta a las extremidades inferiores: diagnóstico. **Revista Angiologia**, Salamanca - España v. 70, n.3, p.476 – 870, maio/junho. 2003. Disponível em: <<http://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-pdf-S0003317003748287-S300>>. acesso em: 5 de Março de 2018.

LUPIÃO, Andreza Cristine; OKAZAKI, Egle Lurdes Fontes Jardim. Métodos anticoncepcionais: revisão. **Revista enfermagem UNISA**, São Paulo, v.12, n. 2 p. 136-141, 2011. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Lupi%2C3%2CA3o+AC%2C+Okazaki+ELFJ.+M%2C3%A9todos+anticoncepcionais%3A+revis%2C3%Ao.+Rev+Enferm+UNISA+2011%3B+12%282%29%3A+136-+41.&btnG=>>. Acesso em: 25 de agosto de 2018.

MACHI, Carolina; SCHLUP, Isabela Braga, LIMA, Carlos Augusto; SCHLUP, Heraldos Alves. Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um Hospital Geral. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 4 n. 2, p. 171-175, junho, 2005. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/html/2450/245020497014/>>. Acesso em: 21 de março de 2018.

MELO, Ricardo Eugenio Varela Ayres de; SILVA, Claudia Orlando da; SILVA, Luar de Oliveira; MELO, Milena Melo Varela Ayres de; LINS, Esdras Marques. Trombose venosa profunda. **Internacional Journal of Dentistry**, Recife, v.1 n. 2, p. 73-79

Abril/ Junho, 2006. Disponível em:
<<https://periodicos.ufpe.br/revistas/dentistry/article/view/13869/16716>>. Acesso em:
20 de março de 2018.

MESQUITA, Rayanne Silva Souza Carrilho. **Revisão sobre a relação do uso de estrógenos e progestágenos e a ocorrência de trombose.** Trabalho de conclusão de curso - Universidade católica de Brasília, Brasília-DF, 2014. Disponível em: > <https://repositorio.ucb.br/jspui/handle/123456789/6826> >. Acesso em 01 de março de 2018.

MENDONÇA, Carlos Eduardo Ferareze. **Estudo comparativo de Anticoncepcionais orais combinados sobre o sistema complemento e moléculas de adesão solúveis.** Dissertação de mestrado de pós-graduação em Biociências aplicada à farmácia-Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2017. Disponível em: < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-23052017-165653/pt-br.php> >. Acesso em 20 de abril de 2018.

MICHALANY, Jorge. **Anatomia patológica Geral:** na prática médico-cirúrgica. São Paulo: Artes Medias, 2000.

MITCHELL, Richard N; KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K; FAUSTO, Nelson; ASTER, Jon C. Robbins & Cotran: **Fundamentos da Patologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

MOORE, Keith L; PERSAUD, T. V. N; **Embriologia Básica.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

PADOVAN, Fabiana Tavares; FREITAS, Geysa. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. **Brasilian Journal of surgery and clinical research – BJSCR**, Paraná, v. 9, n.1, p. 73-77, dez./fev. 2014. Disponível em: < https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215705.pdf <. acesso em 5 de abril de 2018.

PAGLUCA, Lorita Marlena Freitag; RODRIGUES, Marilena Lima. Métodos contraceptivos comportamentais: tecnologia educativa para deficientes visuais. **Revista Gaúcha Enfermagem**, Porto Alegre, v.19, n. 2, p. 147-153, Jul. 1998. Disponível em < <http://www.seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/4205/2225> >. Acesso em 26 de agosto de 2018.

PEREIRA, Polyane Virgínia da Silva; ANGONESI, Daniela. Efeito do uso prolongado

de contraceptivos orais. **Revista Infarma – ciências farmacêuticas**, Brasília, v.21, n.7/8, p. 21/28, 2009. Disponível em:
< <http://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/136> >. Acesso em 3 de maio de 2018.

PICCINATO, Carlos Eli. Trombose venosa pós operatório. **Revista USP**, Ribeirão Preto, v.41, n.4, p.479, Out/Dez. 2008. Disponível em:
<http://revista.fmrp.usp.br/2008/VOL41N4/SIMP_6Trombose_venosa_posoperatoria.pdf >. Acesso em: 05 Maio 2018.

POLI, Marcelino Espirito Homeister; MELLO, Claudete Reggiani; MACHADO, Rogério Bonassi; NETO, João Sabino Pinho; SPINOLA, Paulo Galvão; TOMAZ, Geraldez; SILVEIRA, Mauricio Machado da; FILHO, José Ferreira Nobre Formiga; FERRARI, Antônio Eugenio Mota; GIORDANO, Mário Vicente; ALDRIGHI, José Mendes; GIRIBELA, Aricia Helena Galvão; ARAÚJO, Fábio Fernando de; MAGALHÃES, Jarbas; BOSSEMEYER, Ronald Perret. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. **Revista Femina**, São Paulo, v. 37, n.9, p. 459 – 492, setembro, 2009. Disponível em:
<http://criticaresaude.com.br/_recursos/download/manual_de_anticoncepcao_febrasgo_2009.pdf / > . Acesso em 17 de maio de 2018.

RANIERI, Carla Maira; SILVA, Ritiarla Flavia. **Atenção farmacêutica no uso de métodos contraceptivos**. Monografia (trabalho de conclusão de curso de especialização em farmacologia) – Centro Universitário Filadélfia – UNIFIL, Londrina, 2011. Disponível em: < <http://web.unifil.br/pergamum/vinculos/000003/000003F7.pdf> >. Acesso em 12 de maio de 2018.

RANG, H. P; DALE, M. M; RITTER, J. M; FLOWER, R. J; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
REZENDE, Suely Meireles; SOARES, Thiago Horta. Distúrbios Tromboembólicos. **Revista Brasileira de Medicina**. Belo Horizonte., v. 11, n. 4 (68): p.89-97, abril, 2010. Disponível em:
<http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4601>. Acesso em: 10 de março de 2018.

ROMERO, María Elena Castillo; SALCEDO, Pablo G. Hofmann; DORADO, Alicia Martínez; ORTIZ, Patrícia G. Tomasini. **Embriologia: Biologia do desenvolvimento**. São Paulo: Iátria, 2005.

SANTOS, Maria Elizabeth Rennó de Castro. Terapia de reposição hormonal e trombose. **J Vasc Br, Belo Horizonte- Minas gerais** v.2, n, 1 p. 17-22, 2003. Disponível em:
<https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Terapia+de+reposi%C3%A7%C3%A3o+hormonal+e+tromb>

o se.+&btnG=>. Acesso em: 8 de março de 2018.

SANTOS, Karen Mauricio de Nassau; BARBOSA, Arthur Heynnis Diniz. Utilização de anticoncepcionais orais associado ao risco de trombose venosa profunda. **II Congresso Brasileiro de Ciência da Saúde, s/l, 2017.**

SILVA, Josiene Evangelista. **A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose.** Monografia (trabalho de conclusão de curso em Farmácia) Faculdade de Educação e meio Ambiente, Ariquenes- Rondônia, 2017. Disponível em: <<http://repositorio.faema.edu.br:8000/jspui/handle/123456789/1254>>. Acesso em 22 de abril de 2018.

SILVA, Marcio de Castro. Epidemiologia de Tromboembolismo Venoso. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre- RS v. 1, n. 2, p. 83-84, 2002. Disponível em: <<http://jvascbras.com.br/pdf/02-01-02/02-01-02-83/02-01-02-83.pdf>>. Acesso em 7 de agosto de 2018.

SILVA, Suély Vieira. **Influência do estrógeno, progesterona e testosterona nos níveis de expressão e nas células de ADAMTS-1 (uma desintegrina e metaloproteinase com domínios trombospondinas 1) em células mamárias humanas normais e tumorais.** Dissertação de pós-graduação em biomedicina celular e tecidual- Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-19022015-164340/en.php>>. Acesso em 5 de abril de 2018.

SOUSA, Ismael Carlos de Araújo; ÁLVARES, Alice da Cunha Morales. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. **Ver. Cient. Sena Aires**. Distrito Federal v.7, n. 1, p. 54-65, jan./jun. 2018. Disponível em: ><http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/304> > Acesso em 17 de maio de 2018.

STOCCO, Bianca. **Avaliação dos efeitos de contraceptivos horais sobre a hemostasia. Dissertação em biociência aplicada a Farmácia** – Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-29092011-091830/pt-br.php>>. Acesso em 30 de março de 2018.

STEVENS, Alan; LOWE, James. **Patologia**. São Paulo: Manole, 1998.

SOARES, Thiago Horta; REZENDE, Suely Meireles. Como Diagnosticar e tratar Distúrbios Tromboembólicos. **Revista Grupo editora Moreira Junior**, Belo

horizonte – Minas Gerais, v.68, n.4, p.89 - 97, abril. 2010. Disponível em:
< http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4601 >. Acesso
em 23 de maio de 2018.

VERRASTRO, Terezinha; LORENZI, Terezinha Ferreira; NETO, Silvano Wendel.
**Hematologia e Hemoterapia: Fundamentos de morfologia fisiologia patologia e
clínica.** São Paulo: Atheneu, 1996.

VIEIRA, Carolina Sales; OLIVEIRA, Luciana Correa Oliveira; SÁ, Marcos Felipe
Silva. Hormônios femininos e hemostasia. **Revista Brasileira de Ginecologia e
Obstetrícia**, São Paulo v. 29 n.10, 38-47. 2007. Disponível em:
<https://www.researchgate.net/publication/250986379_Hormonios_femininos_e_hemostasia>. Acesso: 10 de março de 2018.

YAKABE, Clarice. **Determinação de 17 beta estradiol em formas farmacêuticas
utilizadas na terapia de reposição hormonal.** Tese para obtenção de grau de
Doutor. Faculdade de ciências farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2004.
Disponível em: <
<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-16042015-182319/pt-br.php> >.
Acesso em 20 de abril de 2018.