



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



BRUNA PACHE MORESCHI

CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS E EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Campo Grande - MS, 25 de Novembro de 2021

BRUNA PACHE MORESCHI

CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS E EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Ciências Biológicas Bacharelado apresentado à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito à aprovação na disciplina Introdução à Pesquisa Científica II.

Orientador: Prof. Dr. Jeandre Augusto dos Santos Jaques

Campo Grande - MS, 25 de Novembro de 2021

BRUNA PACHE MORESCHI

CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS E EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Ciências Biológicas Bacharelado apresentado à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito à aprovação na disciplina Introdução à Pesquisa Científica II.

Campo Grande - MS, 25 de Novembro de 2021

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Jeandre Augusto dos Santos Jaques
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr^a. Marina Trevizan Guerra
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Eduardo Benedetti Parisotto
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

RESUMO

Os hormônios são as principais moléculas de comunicação a longa distância do organismo, estando diretamente envolvidos na manutenção de diversas funções. A síntese de hormônios sexuais femininos com o objetivo de inibir a ovulação se iniciou na década de 1950, sendo comercializada no Brasil em 1970 e se tornando um dos métodos contraceptivos com maior adesão no país, tanto por conta de sua praticidade de uso, quanto pela eficácia e segurança. Foi realizada uma revisão de literatura narrativa utilizando artigos experimentais e outras revisões de literatura, incluindo artigos que relacionavam o efeito do uso de contraceptivos hormonais orais com o desenvolvimento de condições tromboembólicas, sendo o uso do anticoncepcional objetivando a contracepção de mulheres em idade reprodutiva. A relação entre anticoncepcionais orais e o sistema cardiovascular é muito discutida, principalmente por conta da existência de receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas dos vasos sanguíneos. Dentre os inúmeros efeitos benéficos trazidos por estes medicamentos, um dos efeitos adversos mais associados ao uso de contraceptivos hormonais orais são eventos tromboembólicos, incluindo trombose venosa, trombose cerebral e embolia pulmonar. Há evidências de que anticoncepcionais orais aumentam os fatores de coagulação sanguíneos (principalmente fatores VII, VIII, IX e X), além de diminuir e gerar resistência à proteínas que fazem a regulação negativa da cascata de coagulação (proteínas S e C), resultando assim em um estado hipercoagulável e consequentemente aumentando o risco do desenvolvimento de tromboembolismo venoso. Esse risco ainda pode ser agravado em algumas formulações específicas, como os contraceptivos orais de terceira geração, e também quando a usuária apresenta alguma trombofilia hereditária, além de outros hábitos como tabagismo e consumo de álcool. Nota-se que houve uma melhora nos estudos da ação dos contraceptivos no organismo, contudo, ainda são necessárias investigações acerca do efeito desses medicamentos no sistema hemostático, evidenciando a necessidade de acompanhamento de um profissional na prescrição dos mesmos.

Palavras-chave: Anticoncepcionais Orais, Trombose, Hemostasia, Coagulação, Contracepção Hormonal Oral.

ABSTRACT

Hormones are the body's main long-distance communication molecules, being directly involved in the maintenance of various functions. The synthesis of female sex hormones with the aim of inhibiting ovulation began in the 1950s, being marketed in Brazil in 1970 and becoming one of the most popular contraceptive methods in the country, both because of its practicality of use and because of effectiveness and safety. A narrative literature review was carried out using experimental articles and other literature reviews, including articles that related the effect of the use of oral hormonal contraceptives with the development of thromboembolic conditions, with the use of contraceptives aimed at contraception in women of reproductive age. The relationship between oral contraceptives and the cardiovascular system is much discussed, mainly due to the existence of estrogen and progesterone receptors in all layers of blood vessels. Among the countless beneficial effects brought by these drugs, one of the side effects most associated with the use of oral hormonal contraceptives is thromboembolic events, including venous thrombosis, cerebral thrombosis and pulmonary embolism. There is evidence that oral contraceptives increase blood coagulation factors (mainly factors VII, VIII, IX and X), in addition to decreasing and generating resistance to proteins that down-regulate the coagulation cascade (proteins S and C), thus resulting in a hypercoagulable state and consequently increasing the risk of developing venous thromboembolism. This risk can be further aggravated in some specific formulations, such as third-generation oral contraceptives, and also when the user has some hereditary thrombophilia, in addition to other habits such as smoking and alcohol consumption. It is noted that there was an improvement in the studies of the action of contraceptives in the body, however, investigations are still needed on the effect of these drugs on the hemostatic system, highlighting the need for monitoring by a professional in their prescription.

Key-words: Oral Contraceptives, Thrombosis, Hemostasis, Coagulation, Oral Hormonal Contraception.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema das reações que controlam a síntese de hormônios sexuais femininos	12
Figura 2 - Estruturas químicas dos estrogênios sintéticos etinilestradiol e mestranol	19
Figura 3 - Estruturas químicas dos progestágenos sintéticos de 1 ^a geração noretinodrel, noretindrona, diacetato de etinodiol e linestrenol	20
Figura 4 - Estruturas químicas dos progestágenos sintéticos de 2 ^a geração levonorgestrel e noretisterona	20
Figura 5 - Estruturas químicas dos progestágenos sintéticos de 3 ^a geração norgestimato, gestodeno, acetato de ciproterona e desogestrel	21
Figura 6 - Estruturas químicas dos progestágenos sintéticos de 4 ^a geração drospirenona, acetato de nomegestrol e dienogest	21
Figura 7 - Representação esquemática das vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação	28
Figura 8 - Representação esquemática da reação fibrolítica de degradação do trombo	29
Figura 9 - Representação esquemática da regulação negativa da cascata de coagulação pelo inibidor da via do fator tecidual	29
Figura 10 - Representação esquemática da regulação negativa da cascata de coagulação pela antitrombina	30
Figura 11 - Representação esquemática da regulação negativa da cascata de coagulação pelas proteínas C e S	30
Figura 12 - Estruturas químicas dos estrogênios sintéticos E2V, 17 β -E2 e E4	36

Figura 13. Esquema das alterações nos fatores coagulantes da cascata de coagulação	39
Figura 14. Esquema das alterações no sistema fibrinolítico	39
Figura 15. Esquema das alterações nos fatores anticoagulantes, na PC e PS (a) e antitrombina (b)	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Formulação dos contraceptivos hormonais orais distribuídos gratuitamente pelo SUS, classificados em número de fases e gerações dos progestágenos	18
Tabela 2 - Fatores de coagulação e local de síntese	26
Tabela 3 - Ação dos contraceptivos hormonais orais na hemostase coagulativa .	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17 β -E2 - 17 β estradiol	35
ADP - Adenosina difosfato	27
APC - Proteína C ativada	32
CAMP - Cininogênio de alto peso molecular	26
DIU - Dispositivo intrauterino	14
E2V - Estradiol valerato	35
E4 - Esterol sintético	36
EE - Etinilestradiol	32
FSH - Hormônio folículo-estimulante	10
FVL - Fator V de Leiden	41
GnRH - Hormônio liberador de gonadotrofina	10
LH - Hormônio luteinizante	10
NOMAC - Nomegestrol	38
PC - Proteína C	29
PDF - Produto de degradação da fibrina	29
PS - Proteína S	29
SUS - Sistema Único de Saúde	17
TEV - Tromboembolismo venoso	31
TFPI - Inibidor da via do fator tecidual	29
t-PA - Ativador tecidual do plasminogênio	28
TVC - Trombose venosa cerebral	31
TVP - Trombose venosa profunda	30

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	Planejamento familiar	13
1.2	Contextos sociais e adesão	14
2	OBJETIVO	16
3	MÉTODOS	16
4	DESENVOLVIMENTO	17
4.1	CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS	17
4.1.1	Contraceptivos hormonais orais multifásicos ou combinados	22
4.1.2	Contraceptivos hormonais orais monofásicos	23
4.1.3	Hormônios sexuais sintéticos e seus efeitos	23
4.2	CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS E SISTEMA HEMOSTÁTICO	24
4.2.1	Condições tromboembólicas	25
4.2.2	Associação entre contraceptivos hormonais orais e condições tromboembólicas	32
4.3	FORMULAÇÕES ATUAIS DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS E TEV	37
4.4	FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE TEV E CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS	41
5	CONCLUSÕES	44
	REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

Os hormônios são as principais moléculas de comunicação a longa distância do organismo, estando diretamente envolvidos na manutenção de diversas funções (FERNANDES & POMPEI, 2019). Para isso, o sistema endócrino libera essas moléculas sinalizadoras para que sejam reconhecidas pelo sistema nervoso, que por sua vez responde com a liberação de neurotransmissores (SANFIELD, 2013). O sistema endócrino desempenha um importante papel no desenvolvimento embrionário, crescimento, diferenciação, produção de energia e no metabolismo, além de mediar a manutenção do sistema reprodutivo (FERNANDES & POMPEI, 2019).

A síntese de hormônios sexuais é finamente controlada e mediada por outros hormônios, como ilustrado na Figura 1. O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH¹), sintetizado no hipotálamo, é o responsável por estimular a adenohipófise na liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH²) e do hormônio luteinizante (LH³). Nas mulheres, o FSH estimula o desenvolvimento de folículos ovarianos e a secreção de estrógeno pelas células foliculares, já o LH estimula a ovocitação e também a secreção de estrógeno e progesterona pelas células foliculares do corpo lúteo, além de estimularem o crescimento do endométrio (FERNANDES & POMPEI, 2019; SANFIELD, 2013).

O ciclo hormonal da mulher é mediado por variações na síntese desses hormônios, definindo um dos mais importantes marcadores biológicos do organismo feminino. Nele ocorrem mudanças fisiológicas necessárias para a manutenção do sistema reprodutor (FERNANDES & POMPEI, 2019).

A primeira fase de um novo ciclo é fase folicular (menstruação), é marcada pelo sangramento vaginal promovido pela descamação da camada endotelial do útero, sendo este o resultado do aumento das gonadotrofinas. A menstruação é didaticamente marcada entre os dias 1 e 5 do ciclo de 28 dias, nela ocorre o recrutamento de folículos ovarianos pelo FSH, com a maturação do folículo

¹ *Gonadotropin-releasing hormone.*

² *Follicle stimulating hormone.*

³ *Luteinizing hormone.*

dominante (FERNANDES & POMPEI, 2019). O evento da menstruação ocorre em virtude da queda de concentração do estrogênio e da progesterona, em virtude da ausência da fecundação (EVANS & SALAMONSER, 2012; FERNANDES & POMPEI, 2019).

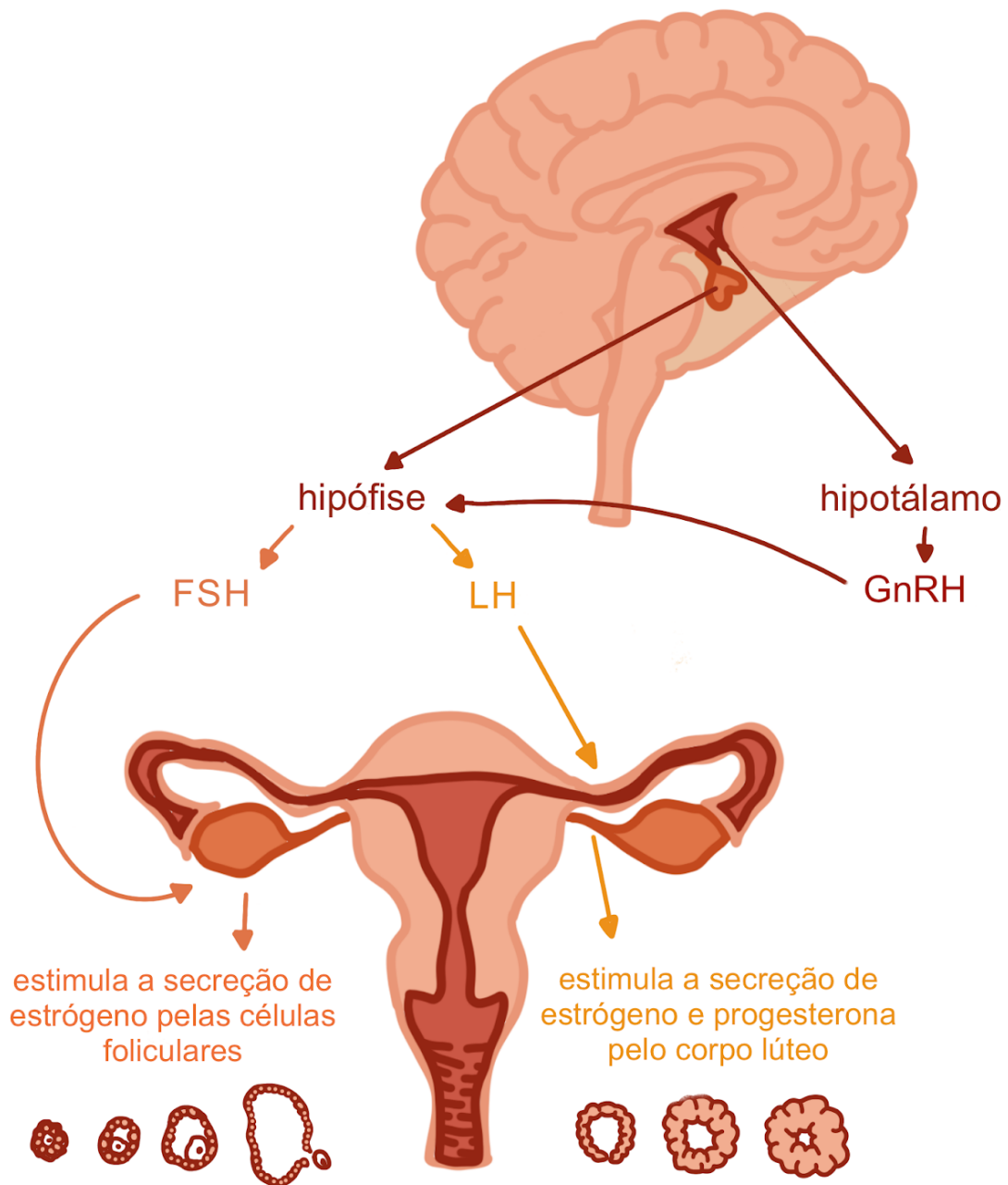
A segunda fase do ciclo é marcada pela ovocitação. A maturação do folículo ovariano é realizada pela ação do FSH, enquanto a liberação do ovócito é realizada por um pico de concentração do LH, os dois hormônios estão em altas concentrações nessa fase do ciclo. O estrogênio também sofre aumento de concentração em virtude da secreção realizada pelas células foliculares, que estimuladas pelo LH, passam a secretar progesterona. A ovocitação ocorre no dia 14 do ciclo e dura cerca de 5 dias (YEN, 1986; FERNANDES & POMPEI, 2019).

A última é a fase luteínica (pós-ovulatória), onde o folículo se degrada, que ocorre do final da fase de ovocitação até o final dos 28 dias do ciclo. Neste período, há baixa na concentração de LH e FSH, que após amadurecer o folículo, quando não fecundado torna-se corpo lúteo que secreta estrogênio e principalmente progesterona (YEN, 1986; FERNANDES & POMPEI, 2019). Com a redução do LH, o corpo lúteo deixa de secretar progesterona e estrogênio, causando a menstruação e dando início a um novo ciclo (ROSS, 1985; FERNANDES & POMPEI, 2019).

Os hormônios sexuais têm sua síntese controlada pelos hormônios hipofisários (FERNANDES & POMPEI, 2019), são secretados pelo córtex suprarrenal e são responsáveis pela regulação da função reprodutiva de vertebrados. As gônadas também são órgãos endócrinos, além de exercerem funções não endócrinas em paralelo, são responsáveis por secretar hormônios sexuais e controlam diretamente a reprodução. Nos ovários femininos são secretados o estradiol e a progesterona, além de que a placenta também pode secretar estes hormônios durante a gestação (SANFIELD, 2013).

A síntese de hormônios sexuais femininos com o objetivo de inibir a ovocitação se iniciou na década de 1950, e em 1960 houve a aprovação da primeira pílula anticoncepcional comercializada nos Estados Unidos, logo chegando ao Brasil, fazendo com que em 1970 o produto já estivesse popularizado (BONAN *et al.*, 2017).

Figura 1. Esquema das reações que controlam a síntese de hormônios sexuais femininos.



As primeiras fórmulas de contraceptivos hormonais tinham dosagens muito altas de hormônios, que por consequência causavam sérios efeitos adversos nas usuárias, como aumento da pressão arterial e trombose venosa. Esse fato levou a uma reformulação, no ano de 1980, desses medicamentos que passaram a ter

doses muito menores de hormônios, assim reduzindo seus efeitos adversos mais sérios (RIBEIRO *et al.*, 2018).

O anticoncepcional hormonal é um dos métodos contraceptivos com maior adesão no país, tanto por conta de sua praticidade de uso, quanto pela eficácia e segurança (ALMEIDA & ASSIS, 2017). O contraceptivo hormonal ainda é usado como método de tratar desequilíbrios hormonais, que podem acarretar problemas dermatológicos como acne e diminuição de cólicas; no tratamento da síndrome de ovário policístico; para padronizar o ciclo menstrual; entre outras funções (LUZ *et al.*, 2021).

1.1 Planejamento familiar

O termo “anticoncepção” advém do ato de prevenir uma gravidez. Mudanças estruturais na sociedade em relação aos papéis de gênero têm influenciado novos posicionamentos em relação à sexualidade, inclusive nota-se influência na iniciação de jovens cada vez mais cedo à atividade sexual (ALMEIDA & ASSIS, 2017).

Um levantamento de 2006 apontou que 44% das gestações ocorridas nos cinco anos anteriores não foram planejadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Em 2014, 55,4% das gestações incluídas na Pesquisa Nascer no Brasil eram não planejadas (LANSKY *et al.*, 2014). Outro estudo de 2016 apontou uma alta prevalência de gravidez indesejada no país, em uma taxa de 50% de todas as gestações concluídas. Não obstante, nesses dados foi identificada uma maior probabilidade de gravidez não planejada em mulheres mais jovens com menor escolaridade, na ausência de parceiros, cor da pele amarela ou parda, ausência de trabalho remunerado e uso excessivo de tabaco e álcool (THEME-FILHA *et al.*, 2016).

Com a evolução da medicina farmacêutica, houve um avanço no número e na eficácia de métodos contraceptivos hormonais, dessa forma fazendo com que houvesse mais opções com maior acessibilidade, além de tornar necessária uma avaliação mais rigorosa sobre a possibilidade de adesão a um método específico (RIBEIRO *et al.*, 2018; LUZ *et al.*, 2021). Atualmente são disponibilizados gratuitamente nove tipos de contraceptivos reversíveis em unidades de saúde no

país, sendo eles o preservativo feminino e masculino (métodos de barreira), o anticoncepcional combinado oral (etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg), a minipílula (noretisterona 0,35 mg), pílula de emergência (levonorgestrel 0,75 mg e misoprostol 0,025 mg e 0,2 mg), anticoncepcional injetável mensal (enantato de noretisterona + valerato de estradiol) e trimestral (acetato de medroxiprogesterona) (ALMEIDA & ASSIS, 2017; FARIAS *et al.*, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), e também o dispositivo intrauterino (DIU) com cobre T Cu 380 A (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Ainda, o fenômeno de interrupção do uso de anticoncepcionais é uma problemática recorrente dentre as usuárias em relação à maior possibilidade de gravidez indesejada. A descontinuidade no uso de anticoncepcionais ocorre quando é feita a interrupção do uso de um método específico seja por abandono, troca ou por falha do método (BORGES *et al.*, 2021; CASTLE & ASKEW, 2015). De forma geral, a porcentagem de descontinuidade é semelhante entre os métodos, exceto em implantes intradérmicos e DIUs, seja por uma maior eficácia (o que diminui a troca por falha) ou por dependerem de um profissional para retirada e interrupção (CASTLE & ASKEW, 2015). Também, anticoncepcionais hormonais injetáveis podem apresentar uma alta taxa de descontinuidade, seja pela necessidade de comparecimento em uma unidade de saúde mensalmente ou ainda pelos efeitos adversos do método (BORGES *et al.*, 2021).

1.2 Contextos sociais e adesão

O aconselhamento para o melhor método contraceptivo, seja ele hormonal ou não hormonal, deve ser feito de forma particular dentro de cada contexto social, considerando cada fase do ciclo de vida e as condições de parceria sexual (BRANDÃO *et al.*, 2019).

A desigualdade social é uma questão que interfere diretamente na adesão dos métodos contraceptivos hormonais (HAERTEL *et al.*, 2020), seja por conta do acesso a métodos contraceptivos de alto custo, seja por conta da ausência de educação sexual e médicos especializados, afetando de forma injusta mulheres pretas e pobres que, em situação de marginalização, têm maior dificuldade de

compra e manutenção de um método contraceptivo hormonal mais eficiente (BRANDÃO *et al.*, 2015). Também, neste ponto é levantada a necessidade de um planejamento familiar mais rígido, que na maioria das vezes recai somente sobre a mulher (HAERTEL *et al.*, 2020). Um estudo constatou por meio de entrevistas com usuárias da pílula anticoncepcional hormonal que muitas das mesmas não entendiam o mecanismo por trás do método, e mesmo fazendo uso por anos, ainda possuíam dúvidas sobre a contracepção hormonal (HAERTEL *et al.*, 2020).

Um estudo descritivo de 2014 pela Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos, realizado em área urbana nas cinco regiões brasileiras com mulheres de 15 a 49 anos, mostrou uma prevalência de 32,7% no uso de contraceptivos orais e injetáveis. Das quais, as usuárias de contraceptivos injetáveis todas afirmaram aderir por indicação médica, enquanto as usuárias de contraceptivos orais 90,4% afirmaram aderir por indicação médica, 5,6% afirmaram aderir por escolha própria e 2,5% afirmaram aderir por indicação de outro profissional de saúde (FARIAS *et al.*, 2016; AKERMAN & FREITAS, 2017). O mesmo estudo evidenciou que, em relação à acessibilidade a contraceptivos hormonais orais e injetáveis, a Região Centro Oeste apresenta a menor taxa de acesso a esses medicamentos, com 84,9%, enquanto a região que apresentou acesso mais fácil a esses medicamentos foi a Região Sudeste, com 91,3%, onde a falta de acesso se dá por dificuldade financeira ou ainda por indisponibilidade na unidade de saúde. Ainda sobre a forma de obtenção do contraceptivo, 60% das usuárias recorrem ao medicamento pago. A Região Centro-Oeste também apresenta a maior porcentagem de usuárias pagantes pelo medicamento, sendo de 70,9%, enquanto a região Nordeste apresenta a menor porcentagem de pagantes, com 56,7% das usuárias recorrendo a contraceptivos pagos (AKERMAN & FREITAS, 2017).

2 OBJETIVO

Realizar uma revisão de literatura narrativa explorando o efeito de contraceptivos hormonais orais de diferentes gerações na hemostasia e, conseqüentemente, sua relação com o desenvolvimento de condições tromboembólicas em usuárias em idade reprodutiva.

3 MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa baseada nas principais bases de artigos científicos, sendo elas *Scientific Electronic Library On Line* (SciELO), *Biblioteca Virtual em Saúde* (LILACS) e *ScienceDirect*, também em livros acadêmicos, pelo termo “contraceptivos orais” (*oral contraceptives*) associado a outras palavras chaves como “hemostasia” (*haemostasis*), “coagulação” (*coagulation*), “trombose venosa profunda” (*deep venous thrombosis*) e “tromboembolismo venoso” (*venous thromboembolism*), sendo selecionados artigos entre os anos de 1960 e 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram incluídos artigos experimentais e também outras revisões de literatura que abordassem o efeito de contraceptivos orais, associado ou não a outros métodos contraceptivos hormonais, com o objetivo de evitar a gravidez, sendo descartados artigos experimentais e revisões bibliográficas que abordavam o objetivo de terapia hormonal para outros fins senão a contracepção.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS

Métodos contraceptivos são categorizados por diferentes mecanismos para evitar a ovocitação, fertilização ou a implantação do embrião na mucosa uterina. Há uma grande variação de composição e via de administração entre os anticoncepcionais, além de diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento. Isto somado à possibilidade de trocas frequentes entre a adesão dos métodos desperta curiosidade frente às consequências dessa prática em mudanças biológicas nas usuárias (ACHILLES *et al.*, 2021).

De forma geral, há dois tipos de fármacos contraceptivos orais, que são o alvo dessa revisão. São os contraceptivos orais não combinados, os quais são compostos apenas por progestágenos (minipílulas ou pílulas monofásicas), e contraceptivos orais combinados, que têm formulações variadas associando estrogênio a outros progestágenos (pílulas multifásicas). As fórmulas distribuídas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) constam na Tabela 1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). O componente progestágeno tem a função de impedir a ovocitação, enquanto o estrogênio tem função de regularizar o ciclo menstrual por conta da estabilização da dosagem hormonal (LOBO & ROMÃO, 2017).

Tabela 1. Formulação dos contraceptivos hormonais orais distribuídos gratuitamente pelo SUS, classificados em número de fases e gerações dos progestágenos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017, adaptada).

Estrogênio	Progestágeno	Geração
etinilestradiol (0,5 mg)	+ linestrenol (1 mg)	1ª geração
mestranol (0,1 mg)	+ noretindrona (0,5 mg)	1ª geração
etinilestradiol (0,5 mg)	+ norgestrel (0,5 mg)	2ª geração
etinilestradiol (0,035 mg)	+ acetato de ciproterona (2 mg)	3ª geração
etinilestradiol (0,05 mg)	+ levonorgestrel (0,25 mg)	2ª geração
etinilestradiol (0,03 mg)	+ levonorgestrel (0,15 mg)	2ª geração
etinilestradiol (0,02 mg)	+ desogestrel (0,15 mg)	3ª geração
etinilestradiol (0,03 mg)	+ desogestrel (0,15 mg)	3ª geração
etinilestradiol (0,03 mg)	+ gestodeno (0,075 mg)	3ª geração
etinilestradiol (0,02 mg)	+ gestodeno (0,075 mg)	3ª geração
etinilestradiol (0,0375 mg)	+ linestrenol (0,75 mg)	3ª geração
etinilestradiol (0,04 mg)	+ desogestrel (0,025 mg)	3ª geração
etinilestradiol (0,03 mg)	+ desogestrel (0,125 mg)	3ª geração
etinilestradiol (0,03 mg)	+ levonorgestrel (0,05 mg)	2ª geração
etinilestradiol (0,04 mg)	+ levonorgestrel (0,075 mg)	2ª geração
etinilestradiol (0,03 mg)	+ levonorgestrel (0,125 mg)	2ª geração
etinilestradiol (0,035 mg)	+ noretisterona (0,5 mg)	1ª geração
etinilestradiol (0,035 mg)	+ noretisterona (0,75 mg)	1ª geração
etinilestradiol (0,035 mg)	+ noretisterona (1 mg)	1ª geração

As pílulas contraceptivas ainda são classificadas por gerações, de forma correspondente com o componente progestágeno e também a dosagem do

componente estrogênico. São consideradas de 1ª geração as pílulas que contêm uma alta dosagem de estrogênio (maior ou igual a 50 µg), geralmente etinilestradiol (Figura 2a) e mestranol (Figura 2b), e como progestágeno encontra-se o noretinodrel (Figura 3a), noretindrona (Figura 3b), diacetato de etinodiol (Figura 3c) e linestrenol (Figura 3d). Nas pílulas de 2ª geração ocorre o estabelecimento do etinilestradiol como principal componente estrogênico, juntamente com levonorgestrel (Figura 4a) e noretisterona (Figura 4b) como componentes progestágenos, além de sofrerem uma diminuição na dosagem dos hormônios comparadas à primeira geração (menor ou igual a 35 µg). As pílulas de 3ª geração têm norgestimato (Figura 5a), gestodeno (Figura 5b), acetato de ciproterona (Figura 5c) e desogestrel (Figura 5d) como progestágenos. Por fim, existem pílulas mais modernas que contêm como componente progestágeno a drospirenona (Figura 6a), acetato de nomegestrol (Figura 6b) e dienogest (Figura 6c), contudo, ainda há divergências quanto a existência de uma 4ª geração (VITOR, 2013).

Figura 2. Estruturas químicas dos estrogênios sintéticos etinilestradiol (a) e mestranol (b).

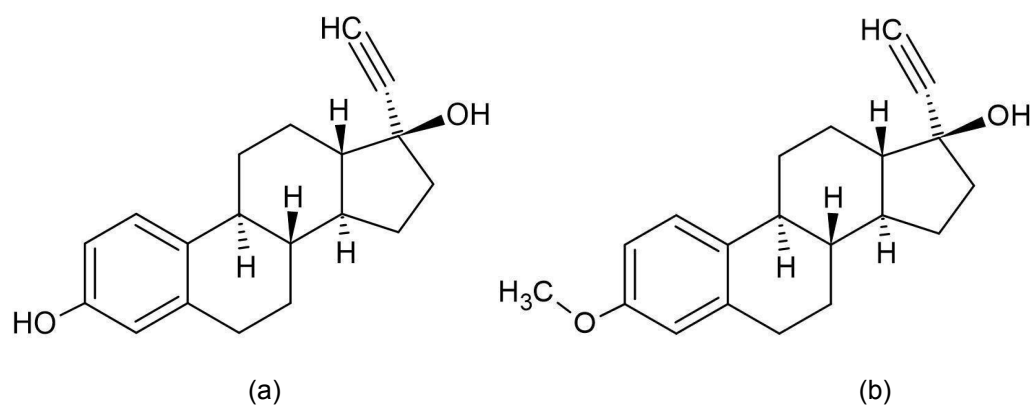


Figura 3. Estruturas químicas dos progestágenos sintéticos de 1ª geração noretinodrel (a), noretindrona (b), diacetato de etinodiol (c) e linestrenol (d).

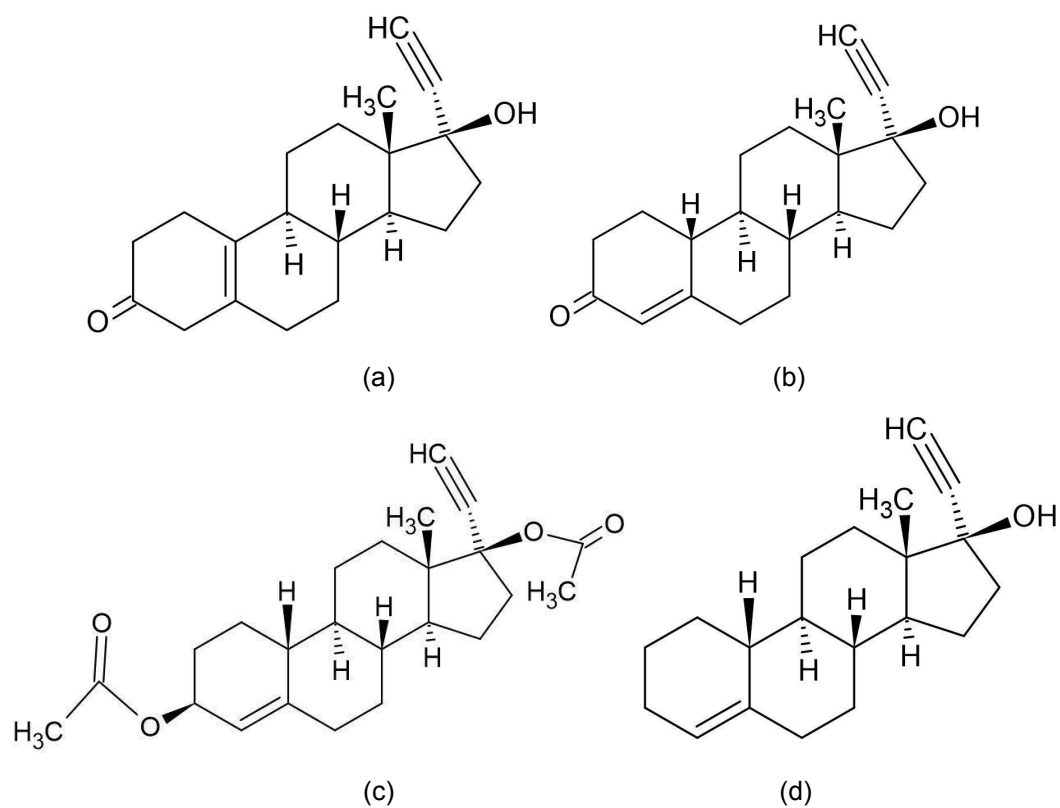


Figura 4. Estruturas químicas dos progestágenos sintéticos de 2ª geração levonorgestrel (a) e noretisterona (b).

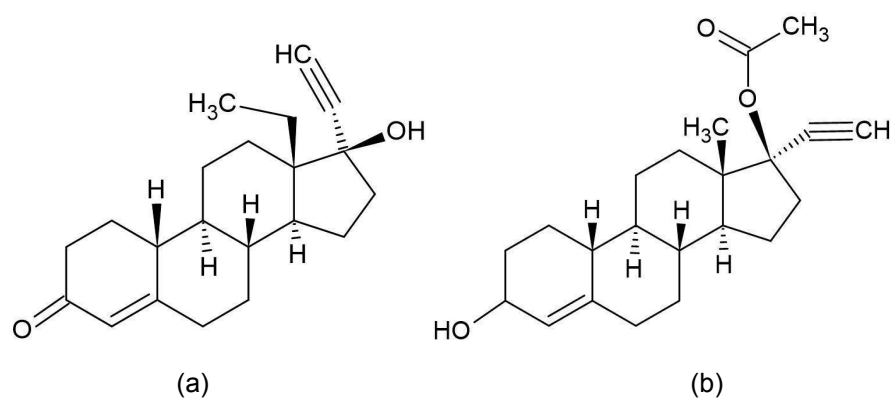


Figura 5. Estruturas químicas dos progestágenos sintéticos de 3ª geração norgestimato (a), gestodeno (b), acetato de ciproterona (c) e desogestrel (d).

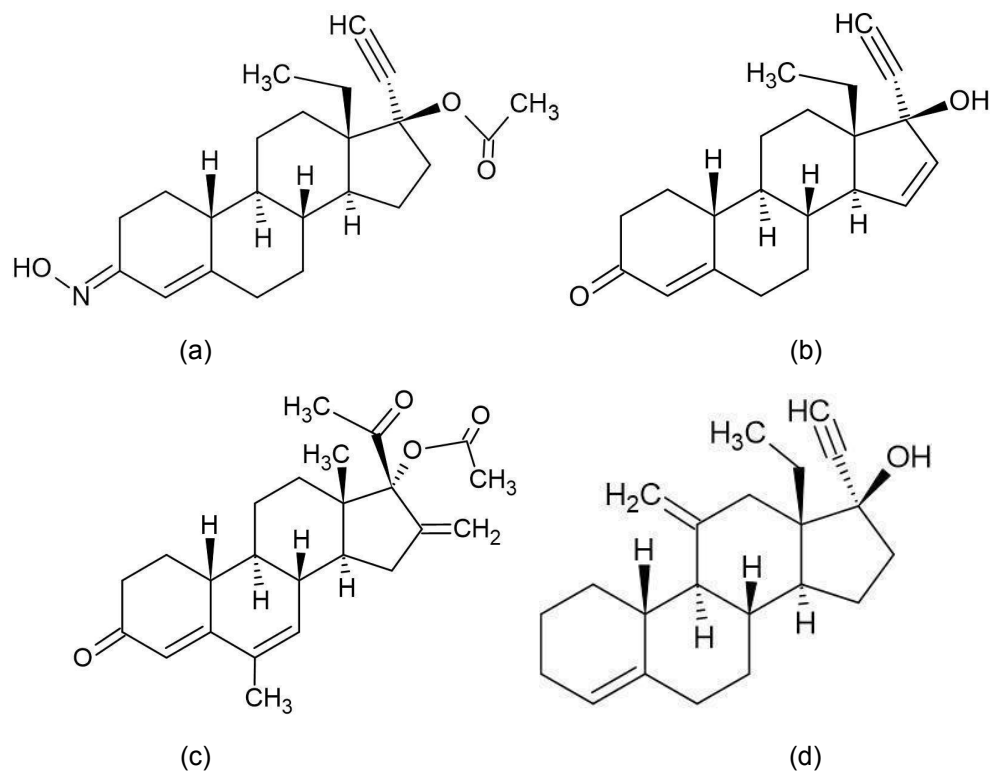
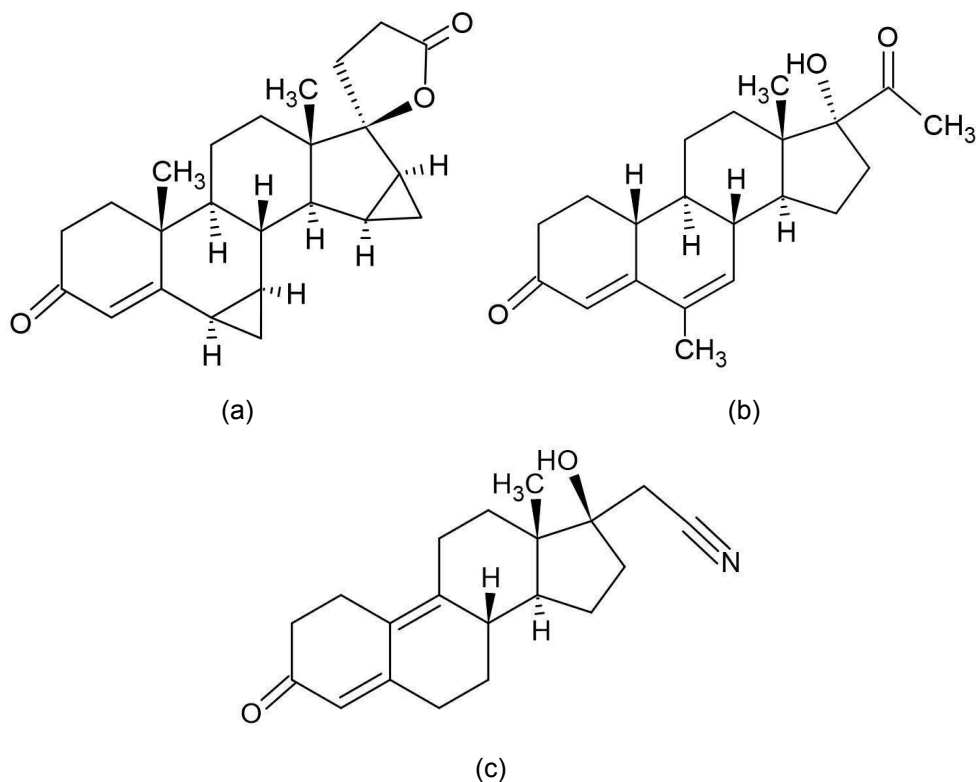


Figura 6. Estruturas químicas dos progestágenos sintéticos de 4ª geração drospirenona (a), acetato de nomegestrol (b) e dienogest (c).



4.1.1 Contraceptivos hormonais orais multifásicos ou combinados

Os contraceptivos hormonais orais combinados contendo dois hormônios sintéticos atuam de forma semelhante aos hormônios naturalmente produzidos pelos ovários, contudo tem como objetivo impedir a ovocitação, e por consequência também causam alterações significativas no muco cervical e endométrio (BRITO *et al.*, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Esse método é considerado de excelente eficácia, com taxa de falha em cerca de 0,1% dos casos no primeiro ano de uso, podendo chegar entre 6 a 8% em uso contínuo habitual. Contudo, a efetividade do método depende de seu uso correto e consistente, respeitando suas pausas e horários, também podendo ter sua ação interrompida por interação medicamentosa em virtude do uso de algumas drogas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Dentre os efeitos secundários que podem ser associados ao uso da pílula, estão possíveis alterações de humor, cefaléia, tontura, náuseas, vômitos, mal-estar gástrico, mastalgia⁴, cloasma⁵ e sangramento intermenstrual. Ainda, há sérias complicações associadas ao uso prolongado de contraceptivos combinados, como acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e infarto do miocárdio. Contudo, ainda há uma série de benefícios além da contracepção. Os contraceptivos combinados são frequentemente utilizados no tratamento de doença inflamatória pélvica, síndrome do ovário policístico, adenocarcinoma de ovário e endométrio, doença benigna da mama e também no tratamento de anemia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

⁴ Dor nas mamas

⁵ Manchas escurecidas na pele durante gravidez

4.1.2 Contraceptivos hormonais orais monofásicos

Os componentes das pílulas contraceptivas não combinadas são o linestrenol (0,5 mg), noretisterona (0,35 mg) e levonorgestrel (0,25 mg) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Os contraceptivos hormonais orais contendo apenas progestágeno, em doses muito baixas, atuam impedindo a ovocitação e causando o espessamento do muco cervical, por consequência impedindo a entrada dos espermatozóides e consequentemente a fecundação (BRITO *et al.*, 2011). Em período habitual e uso constante, a taxa de falha do método é de 1%, enquanto em período de lactação, pode ser reduzida a 0,5%. Assim como os contraceptivos orais combinados, sua eficácia também depende da constância e forma correta do uso, podendo ter seu efeito interrompido por medicamentos indutores de enzimas hepáticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Dentre os efeitos secundários associados ao uso da minipílula estão sensibilidade mamária, possíveis alterações no fluxo menstrual e cefaléia, podendo estar associada também a efeitos benéficos como a prevenção de doenças como câncer de endométrio e ovário, doença benigna de mama e inflamação pélvica, além de poder proporcionar melhora na dismenorréia⁶ e redução da síndrome pré-menstrual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

4.1.3 Hormônios sexuais sintéticos femininos e seus efeitos

Como já comentado, o sistema endócrino é responsável pelo controle de diversas funções do organismo. Em se tratando de hormônios administrados por meio dos contraceptivos, os efeitos desejáveis ou adversos dependem da composição da fórmula e da dosagem. No que diz respeito ao estrogênio, sua dosagem excessiva pode causar dismenorreia, alto fluxo menstrual, tensão mamária, aumento dos seios, aumento de peso, náuseas e vômitos, supressão da lactação, dores de cabeça, cloasma, irritabilidade e diminuição da libido, enquanto

⁶ Dor pélvica característica do início de um ciclo menstrual, cólicas.

seu déficit pode causar a diminuição do fluxo menstrual e *spotting*⁷. Já o progestágeno em doses excessivas pode causar efeitos na pele, como acne ou excessiva produção de óleo pelas glândulas sebáceas, irritabilidade, menstruação de curta duração, nervosismo e icterícia colestática⁸. O déficit de progestágeno, por sua vez, pode resultar em hemorragia prolongada, *spotting*, fluxo menstrual elevado, dismenorreia e atraso no início do ciclo menstrual (SHOUBE, 2006).

Considerando que a dosagem necessária para impedir a ovocitação é constante, o componente progestágeno sofreu mudanças no nível de composição química apenas (LOBO & ROMÃO, 2017). As pílulas de primeira geração, compostas por mestranol e noretisterona e continham uma dosagem de hormônios muito maiores do que as pílulas atuais (100 µg ou mais de estrogênios) e, como consequência, causavam efeitos adversos principalmente no sistema cardiovascular como infarto do miocárdio e trombose. As pílulas de segunda geração já continham etinilestradiol associado a um levonorgestrel e, atualmente, ainda são produzidas e comercializadas. Já as pílulas de terceira geração levam etinilestradiol (20 µg ou menos) e progestágenos com formulações mais atuais como desogestrel, gestodeno, acetato de ciproterona e drospirenona (LOBO & ROMÃO, 2017; SANTOS & BARBOSA, 2017; FERREIRA & PAIXÃO, 2021).

4.2 CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS E SISTEMA HEMOSTÁTICO

A hemostasia é um conjunto de mecanismos que são responsáveis pela manutenção do fluxo sanguíneo no interior dos vasos, evitando eventos trombóticos e hemorrágicos (REZENDE, 2010; SOUSA & ÁLVARES, 2018). O sistema circulatório é responsável pelo transporte e distribuição das moléculas e nutrientes pelo organismo, o seu funcionamento é dependente de vários mecanismos que são responsáveis pela manutenção do sangue, em seu estado fluido, dentro da rede de vasos sanguíneos que formam o sistema cardiovascular. O sistema hemostático é formado pelas plaquetas, vasos sanguíneos, fatores de coagulação, anticoagulantes e o sistema fibrinolítico (VIEIRA *et al.*, 2007). Em caso de lesão dos vasos, a

⁷ Sangramento de escape que ocorre fora da época do fluxo menstrual normal.

⁸ Pele e mucosas com coloração amarelada, causada por excesso de bilirrubina.

prevenção e estancamento de sangramentos é feita por meio de adesão e recrutamento de plaquetas, que promovem a formação do tampão hemostático temporário, que posteriormente é reforçado pela ação da fibrina promovendo a coagulação (SALLES *et al.*, 2008).

Para que a hemostasia seja estabelecida, é importante que seja mantida a integridade dos vasos sanguíneos, presença de proteínas plasmáticas pró-coagulantes, anticoagulantes e do sistema fibrinolítico, e ainda que as plaquetas estejam em número ideal e aptas para desempenhar sua função (LIMA *et al.*, 2017). Faz parte da hemostasia uma agregação plaquetária eficiente em resposta ao dano vascular, sendo que enquanto a coagulação promove a interrupção da perda sanguínea, a fibrinólise remove a fibrina formada em excesso, fazendo com que o sangue volte a fluir no vaso, em equilíbrio dinâmico (CAGNOLATI *et al.*, 2017).

Vários fatores estão relacionados ao risco de doenças cardiovasculares, como o tabagismo, a dislipidemia, o histórico familiar, a diabetes mellitus, a hipertensão arterial, a obesidade, o sedentarismo e o uso de contraceptivos orais combinados (COELHO *et al.*, 2005).

A relação entre anticoncepcionais orais e o sistema cardiovascular é muito discutida, principalmente por conta da existência de receptores transmembranares de estrogênio e progesterona em todas as camadas dos vasos sanguíneos, nas células endoteliais (MORIARTY *et al.*, 2006; BRITO *et al.*, 2011; RIBEIRO *et al.*, 2018), o que facilita a absorção destes hormônios e, conseqüentemente, o risco de condições patogênicas no sistema circulatório (BRITO *et al.*, 2010; FERREIRA & PAIXÃO, 2021).

4.2.1 Condições tromboembólicas

A coagulação é um importante mecanismo do organismo para manutenção da integridade dos vasos sanguíneos. É realizada por um grupo de proteínas plasmáticas (fatores de coagulação, representados na Tabela 2) que, em reação cascata, convertem moléculas de fibrinogênio plasmático em fibrina, formando assim um trombo⁹ (MELO *et al.*, 2006; FERREIRA & PAIXÃO, 2021). A cascata de

⁹ Massa sólida ocasionada pela coagulação do sangue.

coagulação pode ocorrer pela via intrínseca, iniciada por elementos já presentes no sangue, e a via extrínseca, que se inicia por conta de uma lesão tecidual (MELO *et al.*, 2006).

Tabela 2. Fatores de coagulação e local de síntese (CAGNOLATI *et al.*, 2017, adaptada).

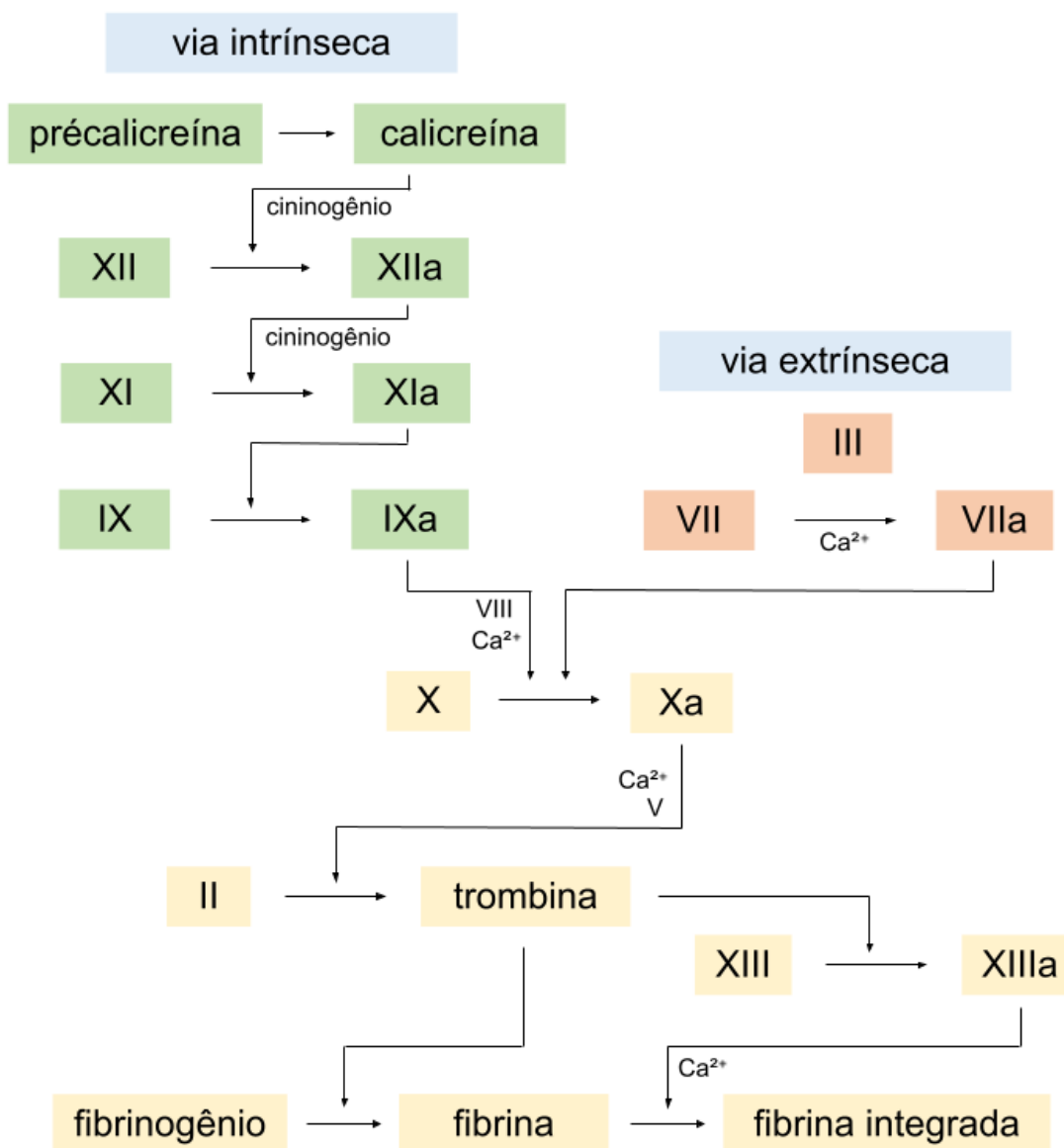
Fator	Nome	Síntese
I	Fibrinogênio	Fígado
II	Protrombina	Fígado
III	Tromboplastina tecidual ou Fator tissular	
IV	Cálcio	
V	Proacelerina	Fígado
VII	Proconvertina	Fígado
VIII	Globulina anti-hemofílica	Sistema retículo endotelial
IX	Fator Christmas	Fígado
X	Fator Steward-Power	Fígado
XI	Tromboplastina	Fígado
XII	Fator Hageman	Fígado
XIII	Estabilizador fibrina	Fígado

A cascata de coagulação por via intrínseca (Figura 7) ocorre quando não há uma lesão endotelial, o que causa o contato entre o colágeno presente no tecido conjuntivo da camada subendotelial da parede do vaso com as proteínas plasmáticas do sangue. A pré caliceína é convertida em caliceína pelo fator XIIIa, promove a ativação dos fatores XII, XI e IX em cascata na presença do cininogênio de alto peso molecular (CAPM). Em cascata, o fator XI é ativado pelo fator XIIa e convertido em XIa. O fator XIa presente ativará mais fator IX, e na presença do íon cálcio e do fator XIIIa na superfície das plaquetas, ocorre a ativação do fator X em fator Xa (GUERRA & ROSENFELD, 2002; MELO *et al.*, 2006).

A cascata de coagulação por via extrínseca (Figura 7) se dá quando ocorre extravasamento sanguíneo em virtude da lesão endotelial e também a ativação do fator tecidual, presente nos tecidos extravasculares, gerando a substância ativadora da trombina. O fator VII é ativado pelo fator tecidual na presença de cálcio, produzindo a ativação do fator X em Xa (FRANCO, 2001; GUERRA & ROSENFELD, 2002; MELO *et al.*, 2006). A conversão do fator X em Xa é a interseção entre as vias, iniciando assim a via comum. O fator Xa, aderindo-se às plaquetas e na presença de cálcio ionizado e do fator Va, converte o fator II em IIa. O fator IIa converte o fator I em fibrina e converte o fator XIII em XIIIa, também ativando as plaquetas. O fator XIIIa dá estabilidade às ligações entre fibrinas (FRANCO, 2001; GUERRA & ROSENFELD, 2002; MELO *et al.*, 2006).

A formação do agregado plaquetário é o objetivo da integração de fibrinas. As plaquetas são ativadas para agregação quando ocorre o contato com o colágeno subendotelial, em consequência de uma lesão, aderindo-se entre si pela formação de pseudópodos, formando agregados plaquetários (SWENSON, 1996; CARLOS & FREITAS, 2007). Após a agregação, as plaquetas liberam grânulos com fatores ativos que promovem viscosidade, aderindo-se ao colágeno dos tecidos (GUYTON & HALL, 2002; CARLOS & FREITAS, 2007), também secretam outros produtos como adenosina difosfato (ADP), histamina, serotonina, fosfolipídios plaquetários e enzimas que provocam a formação de tromboxana A que, junto ao ADP ativam mais plaquetas no plasma, aumentando assim o agregado plaquetário (BANKS, 1991; CARLOS & FREITAS, 2007). Dessa forma, o agregado plaquetário com a fibrina integrada formam um tampão hemostático sólido, que impede o extravasamento sanguíneo (COTRAN, 2000; CARLOS & FREITAS, 2007).

Figura 7. Representação esquemática das vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação.



O desenvolvimento de coágulos pode ocorrer de forma assintomática e temporária (BELICOVÁ *et al.*, 2015) em períodos transitórios, como hospitalizações e pós-operatórios, trombofilias hereditárias ou fatores de risco como idade, tabagismo e obesidade (BRAGA & VIEIRA, 2013; CALLAI *et al.*, 2017). Essas são condições que podem promover um estado hipercoagulável intravascular, e para que o coágulo de fibrina seja desfeito é necessário uma série de fatores (Figura 8). Por meio da mediação do ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), que é liberado pelas

células endoteliais que sofreram perturbação por conta da lesão no vaso, ocorre a conversão do plasminogênio em plasmina, que se liga à fibrina integrada, ocorrendo a degradação da mesma e a formação dos produtos de degradação da fibrina (PDF). A plasmina pode ser inativada pela α 1-antiplasmina ou pela α 2-macroglobulina (LIMA *et al*, 2017). O sistema de coagulação também sofre regulação, para que haja delimitação das reações, evitando a continuação exacerbada da coagulação. Essa regulação é feita por outras substâncias trombolíticas que atuam sob a dissolução de coágulos, sendo elas o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) (Figura 9), a antitrombina (Figura 10), a proteína C (PC) e proteína S (PS) (Figura 11) e a plasmina (GUERRA & ROSENDEL, 2002; MELO *et al.*, 2006).

Figura 8. Representação esquemática da reação fibrolítica de degradação do trombo.

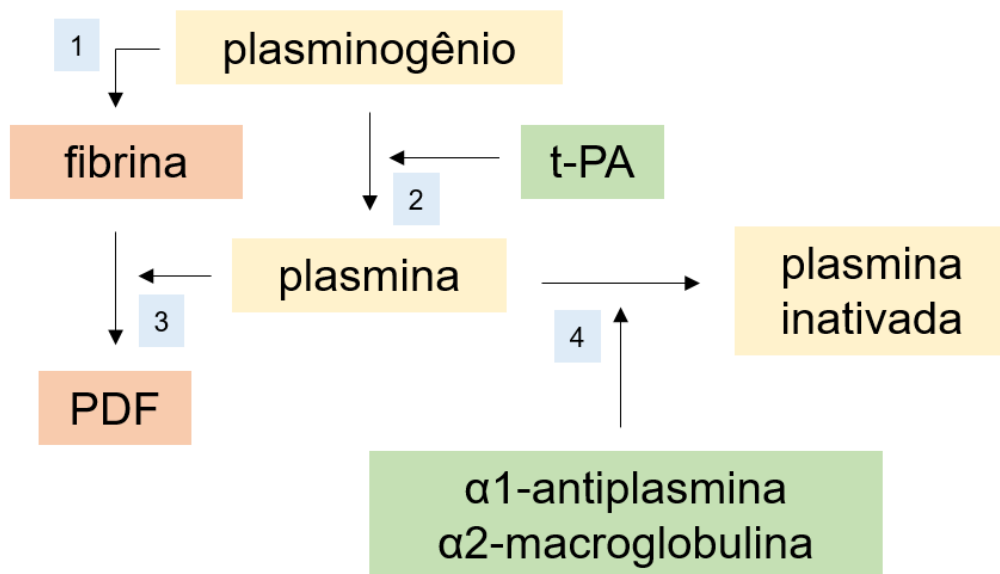


Figura 9. Representação esquemática da regulação negativa da cascata de coagulação pelo inibidor da via do fator tecidual. O TFPI inibe e se adere ao fator Xa, formando um complexo que inibe o fator tecidual (VIIa).

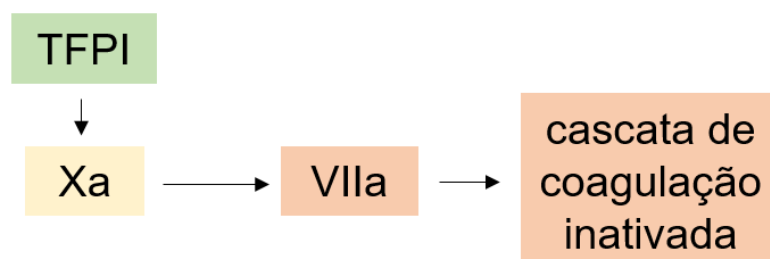


Figura 10. Representação esquemática da regulação negativa da cascata de coagulação pela antitrombina. A antitrombina é um inibidor da trombina e dos fatores Xa, XIII e XI. Na presença do anticoagulante heparina, a inibição ocorre de forma rápida e irreversível, já na ausência da heparina, são necessários alguns minutos para que a inibição ocorra de forma mais lenta.

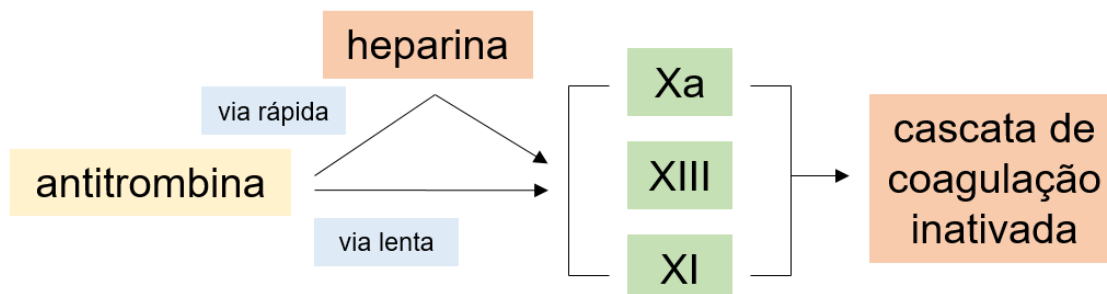
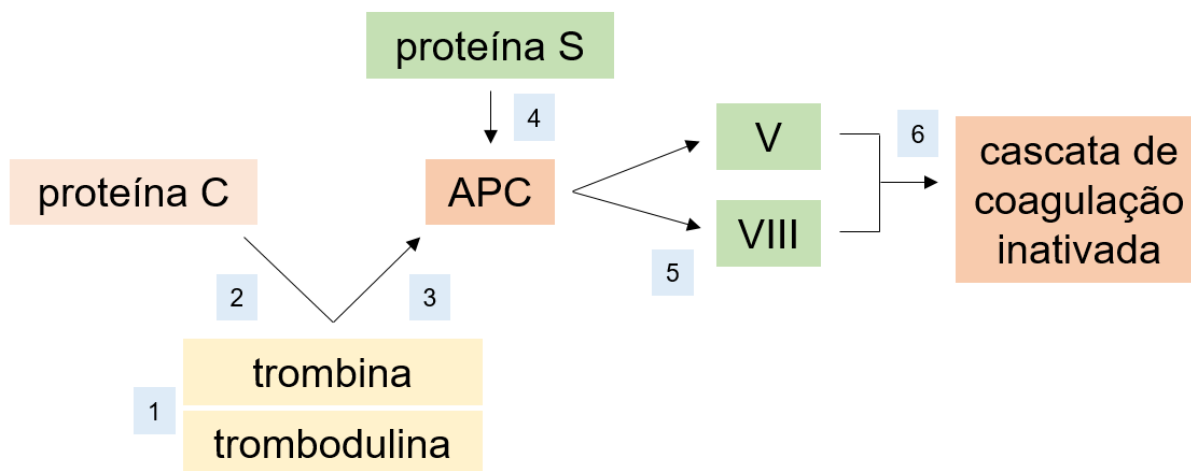


Figura 11. Representação esquemática da regulação negativa da cascata de coagulação pelas proteínas C e S. Esta via de regulação é complementar à via da antitrombina. A trombina liga-se à trombomodulina (1), alterando sua conformação e permitindo que consiga ativar a PC (2) tendo a PS (4) como cofator. A APC desativa os fatores V e VIII (5), assim interrompendo a cascata de coagulação (6).



A condição trombótica consiste na formação de um trombo por conta do processo de coagulação exacerbado, no interior dos vasos sanguíneos, que acaba por causar a oclusão total ou parcial de um vaso. Essa condição pode causar inchaço, dor e rigidez da musculatura, além da elevação da temperatura local. Pode acontecer em todo o organismo, contudo são mais comuns em membros inferiores (BARUZZI *et al.*, 1996, VEIGA *et al.*, 2013; SOUSA & ÁLVARES, 2018). A condição de trombose venosa profunda (TVP) ocorre quando os trombos formados no sistema circulatório atingem o sistema venoso profundo (PADOVAN & FREITAS, 2015).

Mesmo com tratamento, 50% dos pacientes com TVP proximal¹⁰ e 30% dos pacientes com TVP distal¹¹ desenvolvem síndrome pós-trombótica, podendo também ocorrer embolia pulmonar em cerca de 5% destes pacientes (BELICOVÁ *et al.*, 2015). De forma geral, o uso de contraceptivos combinados é considerado fator de risco associado em estudos com trombose, somado a outros fatores como trombofilias hereditárias, gravidez ou puerpério, síndrome antifosfolípide primária e infecções para-meningeas (CHRISTO *et al.*, 2010; CAMARGO & BACHESCHI, 2001).

A TVP associada à embolia pulmonar denomina-se tromboembolismo venoso (TEV), que se dá quando ocorre o desprendimento do trombo no vaso sanguíneo, que circula pelo organismo até se alojar no pulmão (BELICOVÁ *et al.*, 2015). A suspeita de embolia pulmonar como resultado do uso de contraceptivos orais inicialmente foi relacionada ao progestágeno, mais especificamente acetato de ciproterona (terceira geração), em comparação com outros progestágenos (JORDAN & ANAND, 1961).

Trombose pode ocorrer também nas veias cerebrais, caracterizando trombose venosa cerebral (TVC), sendo predominante em mulheres que representam cerca de 75% dos casos (CALLAI *et al.*, 2017). A trombose no cérebro é uma condição rara, intensificada pelo prejuízo da drenagem venosa cerebral por conta da pressão intracraniana, podendo muitas vezes causar consequências fatais (ROCHA *et al.*, 2021). O uso de contraceptivos hormonais representa agravo no desenvolvimento de TVC, estando associado a um risco de duas a três vezes maior com progestágeno de terceira geração, comparados aos de segunda geração (PARKIN *et al.*, 2011; JICK & HARNANDEZ, 2011; ROCHA *et al.*, 2021). Casos relatados recentemente descrevem TVC ocasionada pela diminuição da função anticoagulante, diminuição do ativador do plasminogênio tecidual, consequentemente afetando a função fibrinolítica (XU *et al.*, 2017; Saadat & MOHSEI-AHANGAR, 2017; HUAND *et al.*, 2019). Dentre as condições de TVC, a trombose do seio dural é uma das mais comuns associadas a contraceptivos

¹⁰ Quando a condição trombótica acomete veia íliaca, femoral e/ou poplítea, podendo ou não acometer também veias da perna.

¹¹ Quando a condição trombótica acomete somente as veias da perna.

hormonais orais, com um risco aumentado de sete a oito vezes para usuárias comparadas à não usuárias de anticoncepcionais (IBRAHIM *et al.*, 2018).

4.2.2 Associação entre contraceptivos hormonais orais e condições tromboembólicas

Os progestágenos são um grupo de esteróides que se ligam aos receptores de progesterona, contudo possuem efeitos sistêmicos distintos. Também possuem a capacidade de se ligarem a outros receptores, o que por sua vez pode resultar em um risco acentuado para trombose, de forma dependente com o tipo do progestágeno em associação com o estrogênio do contraceptivo combinado (BRITO *et al.*, 2011). Os progestágenos também são relatados como um componente para equilibrar os efeitos trombóticos promovidos pelo estrogênio, principalmente em relação à síntese de proteínas hepáticas, ou na ação do estrogênio sobre a proteína C ativada (APC) (TANS *et al.*, 2003; MARTINEZ *et al.*, 2012). Os efeitos causados pelo etinilestradiol (EE) na hemostasia podem ser atenuados ou acentuados pelo progestágeno da composição. Em virtude disto, diferentes formulações de contraceptivos combinados podem ter diferentes resultados, favorecendo a atividade coagulante ou fibrolítica, de diferentes formas (KUHL, 1996; FERREIRA, 2000).

Diversas revisões e estudos experimentais trazem à tona que a composição dos progestágenos de terceira geração estão mais associados ao desenvolvimento de TEV em comparação com os de segunda geração (KEMMEREN *et al.*, 2002; JICK & HARNANDEZ, 2011; ROCHA *et al.*, 2021). Um dos mecanismos relacionados ao aumento do risco de TEV em usuárias de contraceptivos combinados com progestágenos de terceira geração está ligado ao uso da drospirenona, que tem como reação no organismo um aumento da resistência à APC (TCHAIKOVSKI *et al.*, 2007), além da diminuição dos níveis de atividade da PS (DOUXFILS *et al.*, 2020).

A redução da sensibilidade plasmática à APC é uma tendência em decorrência do uso de contraceptivos hormonais. A APC na presença do cofator PS, impedem a cascata de coagulação inibindo os fatores coagulantes V e VIII de forma que o efeito da trombina é regulado negativamente (DIELIS *et al.*, 2008; MOHAMED

et al., 2018), essa resistência pode ser causada por uma mutação no substrato da APC e da PS (WINKLER, 1998).

Há evidências de que contraceptivos orais induzem aumento do plasminogênio, também do t-PA, além de complexos plasmina-antiplasmina e de produtos de degradação da fibrina, com efeito antitrombótico, embora isto não esteja associado a atividade de fibrinólise (KLUFT & LANSINK, 1997; DOUXFILS *et al.*, 2020). Também é confirmado que contraceptivos que levam como progestágeno o levonorgestrel ou o desogestrel aumentam os níveis do fragmento de protrombina 1+2, um marcador de formação de trombina (MIDDELDORP *et al.*, 2000; WIEGRATZ *et al.*, 2004; DOUXFILS *et al.*, 2020).

Comparações entre as gerações dos progestágenos mostram que a terceira geração é mais relacionada a um aumento nos níveis do fator VII, comparada às alterações promovidas pelos de segunda geração, na ausência de estrógenos (KLUFT & LANSINK, 2000; MIDDELDORP *et al.*, 2000; KEMMEREN *et al.*, 2002; WIEGRATZ *et al.*, 2004; DOUXFILS *et al.*, 2020). Na presença de etinilestradiol, progestágenos de terceira geração são menos eficazes na neutralização do efeito pró-trombótico (KEMMEREN *et al.*, 2002). Embora o fator VII não tenha uma relação elucidada com a condição de TEV, é um marcador para infarto agudo do miocárdio (KOSTER *et al.*, 1994). O efeito das diferentes gerações de progestágenos no nível do fator VII pode estar relacionado com a coagulação pela via extrínseca, associando assim com um maior risco de desenvolvimento de TEV (KEMMEREN *et al.*, 2002). A diminuição do fator V também é mais significativa nos efeitos dos progestágenos de terceira geração comparados com os de segunda. Este fator por sua vez está relacionado a propriedades anticoagulantes, sendo cofator da PC ativada na inativação do fator VIIIa (MIDDELDORP *et al.*, 2000; KEMMEREN *et al.*, 2002).

Comparando os progestágenos orais de segunda e terceira geração, gestodeno, desogestrel, drospirenona e acetato de ciproterona, todos mostraram maior risco associado de desenvolvimento de TEV comparados ao levonorgestrel de segunda geração (MARTINEZ *et al.*, 2012). Em virtude disto, considera-se contraceptivos combinados contendo levonorgestrel, um progestágeno de segunda

geração, mais indicado para usuárias com fatores de risco e histórico de doenças tromboembólicas (BLONDON, 2020).

Ao longo dos anos foram feitas várias observações acerca do perfil celular de usuárias de contraceptivos orais combinados relacionadas à ação dos progestágenos. Já é de conhecimento que a função plaquetária pode ser alterada pela composição do contraceptivo hormonal utilizado (ROELL *et al.*, 2007).

Em um estudo comparativo entre as variações nos parâmetros hematológicos de diferentes contraceptivos, os anticoncepcionais orais apresentaram uma alteração significativa com níveis de hemoglobina altos, podendo ser justificado pela regulação do ciclo menstrual promovida pelos contraceptivos hormonais, assim fazendo com que a usuária perca menos sangue na menstruação. Considerando este fato, os contraceptivos hormonais podem ser uma boa alternativa às mulheres em condição anêmica. Também, notou-se um pequeno aumento na quantidade total de leucócitos e plaquetas, sendo estes os principais marcadores de inflamação e agregação plaquetária (JAMIL *et al.*, 2014). Um outro estudo recente apontou uma relação entre o uso de contraceptivos orais e um aumento nos níveis de micropartículas plaquetárias, que são marcadores de condições delicadas como síndromes coronarianas agudas e acidente vascular cerebral, levantando assim a hipótese de que micropartículas plaquetárias podem contribuir para a formação de coágulos (PAPADAKIS *et al.*, 2020).

As funções dos estrogênios sintéticos estão relacionadas ao controle do sangramento vaginal durante a menstruação, inibição da secreção do hormônio folículo estimulante para impedir a ovocitação, e também repor o estradiol perdido por conta da supressão ovulatória (KLUFT *et al.*, 2017). Desde os primeiros contraceptivos orais, o estrogênio foi considerado o principal fator responsável pelos eventos tromboembólicos causados pelo seu uso (BELICOVÁ *et al.*, 2015). O uso de contraceptivos pode aumentar em até 4 vezes o risco do desenvolvimento de trombose, em comparação com não usuárias, contudo, a estimativa ainda é de que 7 a cada 10.000 mulheres por ano desenvolva a condição em decorrência do uso de contraceptivos hormonais (HEIT *et al.*, 2016; SITRUK-WERE, 2016). A associação da trombose com o uso de contraceptivos está ligada principalmente ao uso do EE, um estrógeno que tem efeito positivo em uma série de fatores pró-coagulantes,

sendo eles a trombina, fatores VII, VIII, X, XI, XII, XIII e fibrinogênio, além disso, ainda podem diminuir os fatores anticoagulantes PS e antitrombina, o que causa um efeito pró-trombótico ainda maior (LOBO & ROMÃO, 2011; BRAGA & VIEIRA, 2013; DOUXFILS *et al.*, 2020).

Também já foi descrita a atuação do EE na redução dos inibidores naturais da coagulação. O EE é capaz de causar uma menor ativação da PC, o que acaba gerando uma resistência adquirida. Em contraponto, há evidências de que os contraceptivos podem causar um ligeiro aumento na atividade e concentração da PC, contudo, este aumento é suprimido pela indução de atividade dos inibidores α 1-antitripsina e α 2-macroglobulina, juntamente com o decréscimo do cofator PS (HORNE *et al.*, 1971; FERREIRA *et al.*, 2000; TCHAIKOVSKI & ROSING, 2010; KHALANI *et al.*, 2020; DOUXFILS *et al.*, 2020). A PS possui atividade anticoagulante dependente da vitamina K, com ação inibitória dos fatores de coagulação Va, VIIa e Va, funcionando como cofator da PC (CASTOLDI & HACKENG, 2008). A antitrombina, inibidor primário da trombina e fatores IIa, IXa, Xa, XIa e XIIa, impede a associação do fator VIIa com o fator tecidual (FRANCO, 2001), também tendo seus níveis afetados pelos contraceptivos.

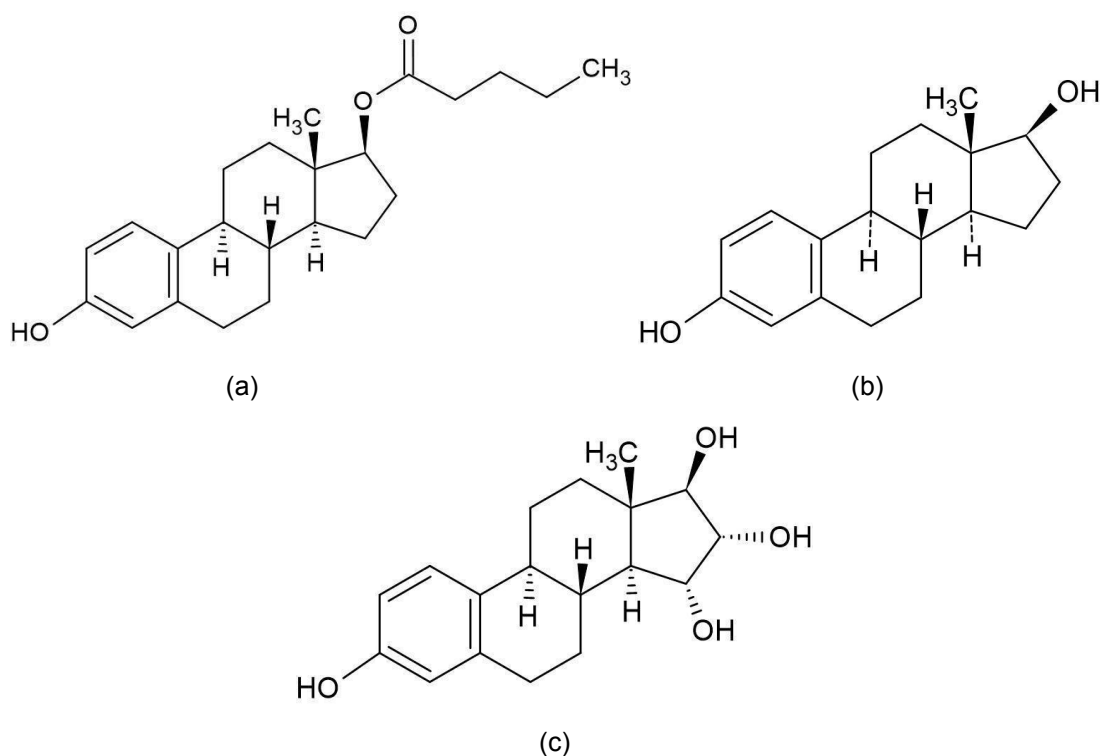
O EE ainda pode aumentar a atividade fibrinolítica do plasma sanguíneo. Há evidências de que o EE induz aumento do plasminogênio, também do ativador tecidual do plasminogênio, além de complexos plasmina-antiplasmina e de produtos de degradação da fibrina, com efeito antitrombótico, embora isto não esteja associado a atividade de fibrinólise (KLUFT & LANSINK, 1997; TCHAIKOVSKI & ROSING, 2010; KHALANI *et al.*, 2020). Todos os efeitos pró-coagulantes associados ao EE podem estar associados ao forte efeito estrogênico causado pelo mesmo na função hepática e endotélio-vascular, podendo esta ser a base do risco aumentado do desenvolvimento de condições tromboembólicas associadas a este estrogênio (KLUFT *et al.*, 2017).

A ação pró-coagulante do EE motivou pesquisas para o desenvolvimento de novos estrogênios sintéticos, sendo assim desenvolvidos e estradiol valerato (E2V, Figura 12a) e 17β estradiol (17β -E2, Figura 12b), usando estradiol (estrogênio natural) na sua composição no lugar do EE. Há estudos que sugerem que essas formulações carregam o mesmo risco ao desenvolvimento de TEV que o EE,

causando alterações nos mesmos parâmetros hemostáticos observados pelo estrogênio tradicional (RAPS *et al.*, 2013; DINGER *et al.*, 2016; KHALANI *et al.*, 2020). Contudo, também há resultados que apontam que, em comparação com o EE e associado a um progestágeno atual, os impactos nos parâmetros hemostáticos são significativamente menores do que os causados pelo etinilestradiol convencional (ALHENC-GELAS *et al.*, 2011).

Outro estrogênio mais atual é o esteroide sintético (E4, Figura 12c), que tem efeito estrogênico nos tecidos das gônadas, já apresenta efeitos reduzidos nos padrões de hemostasia (KLUFT *et al.*, 2017), embora haja evidências de de relação com o aumento do plasminogênio e fragmento 1 + 2 da protrombina (DOUXFILS *et al.*, 2020), ainda representa um impacto muito fraco nos marcadores de fibrinólise. A mínima interferência desse estrogênio na maioria dos parâmetros hemostáticos está relacionado principalmente a sua neutralidade no fígado, onde ocorre a síntese dos fatores de coagulação e anticoagulantes (ABOT *et al.*, 2014; DOUXFILS *et al.*, 2020).

Figura 12. Estruturas químicas dos estrogênios sintéticos E2V (a), 17 β -E2 (b), E4 (c).



4.3 FORMULAÇÕES ATUAIS DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS E TEV

Os contraceptivos hormonais orais causam alterações nos parâmetros hemostáticos, fatores coagulantes da cascata de coagulação (Figura 13), no sistema fibrinolítico (Figura 14) e nos fatores anticoagulantes (Figura 15) que promovem a regulação da cascata. Ao final da década de 90, acreditava-se que o agente responsável pelo aumento do risco trombotico nos contraceptivos combinados era o estrogênio e não o progestágeno. Contudo, houveram estudos que apontaram um aumento significativo na incidência de trombose em usuárias de contraceptivos combinados com baixa dosagem de estrogênio e progestágenos de terceira geração (KLUFT & LANSINK, 2000; MIDDELDORP *et al.*, 2000; KEMMEREN *et al.*, 2002; WIEGRATZ *et al.*, 2004; DOUXFILS *et al.*, 2020). Tal incidência foi associada com um aumento induzido no efeito dos estrogênios causado por baixos efeitos androgênicos dos progestágenos de terceira geração (BELICOVÁ *et al.*, 2015). Tal fato fundamenta resultados que apontam que usuárias de contraceptivos orais de terceira geração apresentam risco duas vezes maior de desenvolverem condição tromboembólica comparadas à usuárias de contraceptivos orais de segunda geração (WHO, 1995; BELICOVÁ *et al.*, 2015). Atualmente defende-se que as alterações hemostáticas causadas pelos contraceptivos hormonais no sangue podem causar efeitos sinérgicos ou antagônicos, podendo afetar tanto a fibrinólise quanto as vias dos agentes anticoagulantes (GIALERAKI *et al.*, 2018).

Os contraceptivos orais combinados, contendo etinilestradiol associado a um progestágeno, representam menores riscos de desenvolvimento de uma condição tromboembólica quando comparados à contraceptivos compostos apenas de progesterona. Progesteronas possuem ação androgênica, as pílulas contendo EE associadas a um progestágeno como levonorgestrel, com maior efeito androgênico, são capazes de neutralizar a estimulação causada pelo EE nas proteínas hepáticas por conta da metabolização no fígado, assim diminuindo as alterações nos equilíbrios pró-coagulante, anticoagulante e fibrinolítico causadas pelo estrogênio. Contudo, progestágenos menos androgênicos, como drospirenona e desogestrel, promovem uma ação contrária no efeito do EE, resultando assim em um aumento no

risco de desenvolvimento de TEV (WIEGRATZ & KUHL, 2006; KHALANI *et al.*, 2020).

Em relação às novas formulações com estrogênios alternativos, existem poucas análises disponíveis até o momento a respeito da interação com os progestágenos em comparação com o EE. Há evidências de um risco menor de desenvolvimento de TEV em usuárias de contraceptivos orais com E2V na formulação em comparação com EE (DINGER *et al.*, 2016; FRUZZETTI & CAGNACCI, 2018). Foi encontrado um efeito menos potente na coagulação sanguínea em uma associação de 17β -E2 com acetato de nomegestrol (NOMAC) como progestágeno, além de estabilidade nos demais parâmetros de fibrinólise, em comparação com EE associado ao levonorgestrel, possibilitando assim a hipótese de um menor risco ao desenvolvimento de condições tromboembólicas nessa formulação mais atual (ÁGRAN *et al.*, 2011; ALHENC-GELAS *et al.*, 2011). Uma associação de E4 com drospirenona também não mostrou efeitos negativos sob os parâmetros dos fatores de coagulação e anticoagulantes, mesmo em diferentes concentrações (REGIDOR *et al.*, 2016; KLUFT *et al.*, 2017), mostrando assim que os estrogênios alternativos representam uma boa perspectiva em relação à contracepção associada a eventos tromboembólicos.

Estudos comparativos de formulações progestagênicas de segunda e terceira geração enfatizam diferenças nos parâmetros de hemostasia, consequentemente influenciando no risco de desenvolvimento de TEV, quando o componente estrogênico é EE. Contudo, estudos comparativos com as formulações estrogênicas apresentam diferenças significativamente baixas nos parâmetros hemostáticos relacionadas às novas formulações. Inclusive referente ao progestágeno tanto de segunda quanto de terceira geração, indicando assim que o efeito hipercoagulável induzido pelos contraceptivos orais é mais mediado pelo estrogênio utilizado na formulação (DOUXFILS *et al.*, 2020).

Figura 13. Esquema das alterações nos fatores coagulantes da cascata de coagulação.

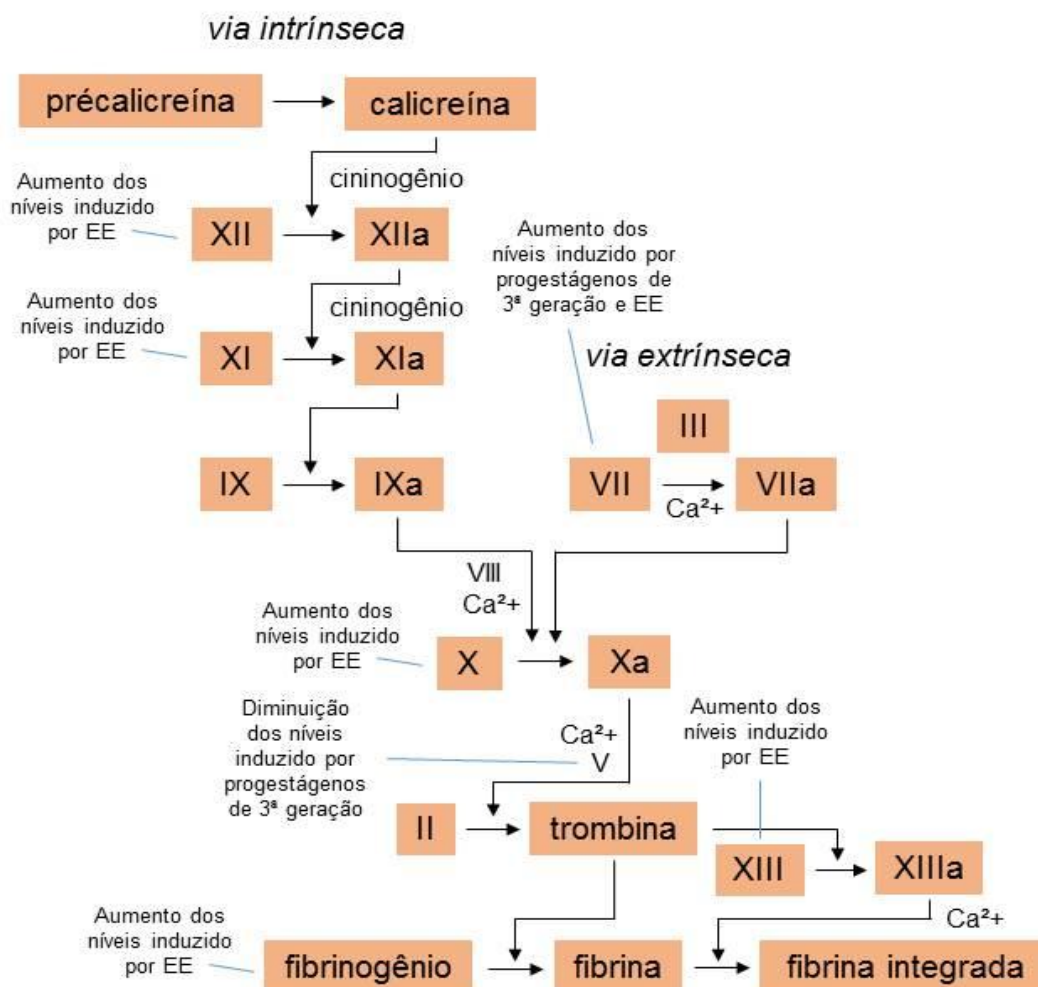


Figura 14. Esquema das alterações no sistema fibrinolítico.

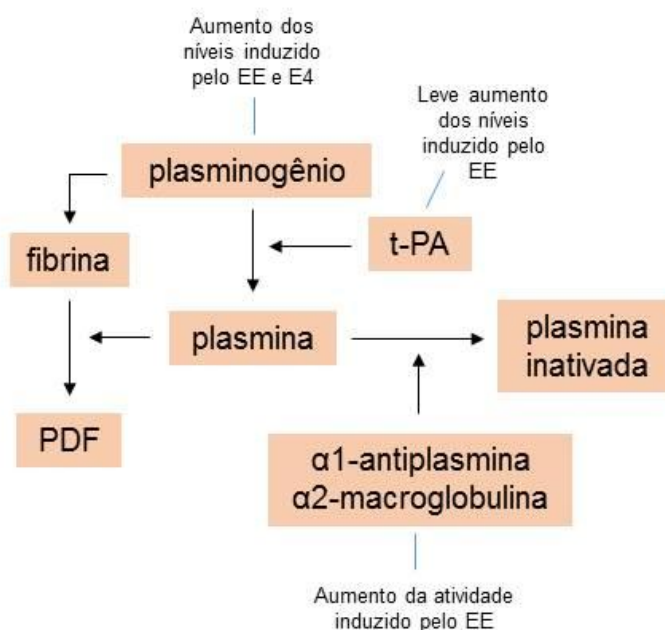
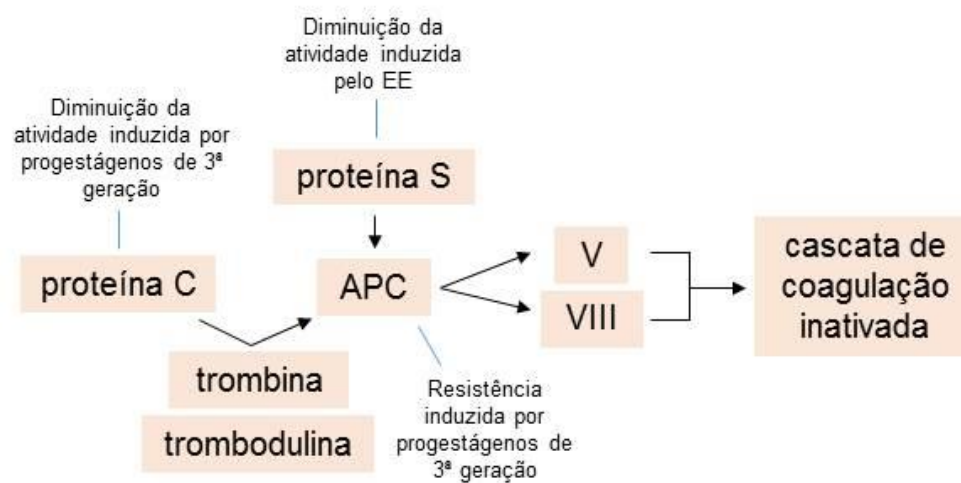
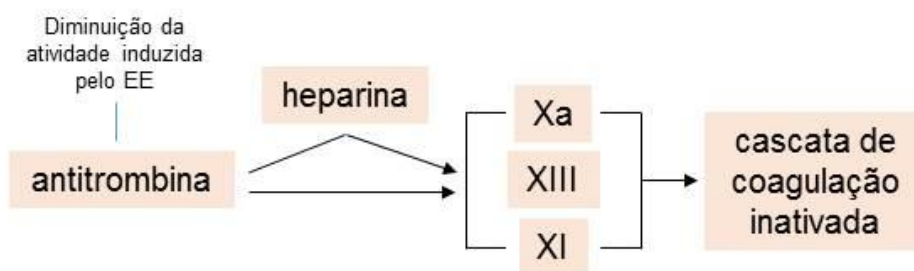


Figura 15. Esquema das alterações nos fatores anticoagulantes, na PC e PS (a) e antitrombina (b).



(a)



(b)

4.4 FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE TEV E CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS

Os contraceptivos hormonais orais estão associados ao risco de desenvolvimento de TEV por induzirem diversas alterações nos parâmetros hemostáticos (Tabela 3), contudo, o uso associado à algumas predisposições congênitas e adquiridas pode ser multiplicado (MARIANO *et al.*, 2015). O desenvolvimento de condições tromboembólicas muitas vezes está associado com fatores de risco e/ou trombofilias hereditárias. Idade, obesidade, e tabagismo são fatores marcantes relacionados ao desenvolvimento de TEV, assim como condições crônicas e agudas, como imobilizações de membros, cirurgias e hospitalizações. Contudo, os fatores etiopatogênicos principais para o desenvolvimento de TEV são a estase sanguínea e a hipercoagulabilidade (BRAGA & VIEIRA, 2013; CALLAI *et al.*, 2017). A genética familiar é um importante fator associado ao desenvolvimento de TEV, sendo responsável por uma faixa de 35 a 60% dos casos (HEIT *et al.*, 2004), surgindo como resultado de um desequilíbrio hemostático entre proteínas coagulantes e anticoagulantes (KATE & MEER, 2008).

O Fator V de Leiden (FVL) é uma trombofilia leve causada por uma mutação gênica do fator V da cascata de coagulação sanguínea que diminui a sensibilidade à inativação proteolítica da PC ativada, causando resistência, o que acaba ocasionando um aumento de oito vezes no risco de desenvolvimento de uma condição tromboembólica (HELMERHORST *et al.*, 1997; BELICOVÁ *et al.*, 2015). Outra trombofilia leve é a mutação da protrombina G20210A, que acarreta altos níveis de protrombina (fator II) no sangue e conseqüentemente aumenta o risco para o desenvolvimento de TEV pelo estado hipercoagulável (HERKENHOFF *et al.*, 2012), e quando associada ao uso de contraceptivos, esse risco aumenta em até três vezes (ROSENDAAL, 2005; BRAGA *et al.*, 2013). Esses fatores genéticos são particularmente importantes para a escolha do contraceptivo hormonal. Um estudo apontou um risco 6 vezes maior de desenvolvimento de TEV em usuárias de contraceptivos portadoras de mutação da protrombina e FVL (VAN VLIJIMEN *et al.*, 2016). Em mulheres que possuem o FVL e fazem uso do contraceptivo hormonal oral, o risco de desenvolvimento de doença tromboembólica se multiplica podendo

chegar a trinta vezes, aumentando de forma drástica o estado hipercoagulável congênito (HELMERHORST *et al.*, 1997; BELICOVÁ *et al.*, 2015). Também, a deficiência da PS, PC e antitrombina hereditárias em indivíduos sintomáticos ocasionam casos de TEV recorrentes, em virtude das alterações nos níveis ideais dos fatores anticoagulantes, sendo o uso de anticoncepcionais um fator agravante para usuárias (KATE & MEER, 2008; MORAIS *et al.*, 2021).

Tabela 3. Ação dos contraceptivos hormonais orais na hemostase coagulativa (ZAKHAROVA *et al.*, 2011, adaptada).

Sistema coagulante/anticoagulante	Biomarcador sanguíneo	Efeito
Ação coagulante	Fator VII	Aumento
	Fator VIII	Aumento
	Fator IX	Aumento
	Fator X	Aumento
	Fibrinogênio	Aumento
	Protrombina	Aumento
Atividade plaquetária	Agregação plaquetária	Aumento
Ação anticoagulante	Antitrombina	Diminuição
	TFPI	Diminuição
	Proteína S	Diminuição
	Resistência à proteína C	Aumento
Sistema fibrinolítico	Ativação fibrinolítica	Aumento
	Atividade do plasminogênio	Aumento

De forma geral, é desaconselhada a procura por trombofilias genéticas em exames de rotina somente para a prescrição dos contraceptivos hormonais. Contudo, usuárias que apresentem casos de tromboembolismo por antecedentes familiares antes dos 45 anos precisam ser informadas dos riscos dos métodos contraceptivos hormonais, a princípio sendo recomendados somente progestágenos (DOYLE & MONGA, 2004; MACHADO & LIMA, 2008; MOREIRA *et al.*, 2016).

5 CONCLUSÕES

O advento da contracepção fez parte das inúmeras mudanças na vida das mulheres que ocorreram nas últimas décadas, possibilitando o planejamento familiar e a liberdade sexual feminina, contudo, esses medicamentos possuem sérios efeitos adversos a curto e a longo prazo que, quando na ausência de acompanhamento médico, podem trazer consequências à saúde.

Os compostos presentes nos contraceptivos hormonais orais estão relacionados com alterações nas proteínas que promovem a coagulação sanguínea, tanto aumentando os fatores de coagulação, quanto diminuindo os fatores anticoagulantes, podendo induzir um estado hipercoagulável no sangue e conseqüentemente ocasionar eventos tromboembólicos nas usuárias destes medicamentos.

Tais estudos foram essenciais para a melhora na condição da prática médica na prescrição de contraceptivos hormonais orais. Contudo, são necessárias maiores investigações acerca da ação dos contraceptivos na cascata de coagulação. Variáveis como a geração e composto do contraceptivo, tempo de uso e fatores como histórico familiar, idade e predisposição genética influenciam para um estado de hipercoagulabilidade sanguínea. Mulheres que apresentam condição trombofílica devem evitar contraceptivos com progestágenos de terceira geração, considerando as alterações nos parâmetros hemostáticos promovidas pelos mesmos, causando um estado hipercoagulável mais intenso. Ainda, os contraceptivos hormonais são uma escolha favorável para mulheres anêmicas, pela regulação do ciclo menstrual promovida e, conseqüentemente, diminuindo a perda de sangue pela menstruação.

Formulações de estrogênios mais atuais como o esterol e novos derivados do estradiol apresentam alterações mais brandas nos parâmetros hemostáticos, apresentando um risco de desenvolvimento de TEV significativamente menor, combinado tanto com progestágenos de segunda quanto de terceira geração. Este fato afirma que o principal componente envolvido no desenvolvimento das condições tromboembólicas é o estrogênio, sendo assim, as novas formulações alternativas representam uma boa perspectiva para a contracepção segura.

REFERÊNCIAS

ABOT, Anne; FONTAINE, Coralie; BUSCATO, Mélissa *et al.* The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. **Embo Molecular Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 1328-1346, 11 set. 2014. EMBO. <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201404112>.

ACHILLES, Sharon L.; MEYN, Leslie A.; MHLANGA, Felix G. *et al.* Zim CHIC: a cohort study of immune changes in the female genital tract associated with initiation and use of contraceptives. **American Journal Of Reproductive Immunology**, [S.L.], v. 84, n. 3, p. 1-13, 25 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.13287>.

ÅGREN, Ulla M.; ANTTILA, Marjatta; MÄENPÄÄ-LIUKKO, Kristiina *et al.* 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**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 444-457, 8 nov. 2011. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/13625187.2011.604450>.

AKERMAN, Marco; FREITAS, Osvaldo de. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM): avaliação dos serviços de atenção farmacêutica primária. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 51, n. 2, 22 set. 2017. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.201705100supl2ed>.

ALHENC-GELAS, Martine; THOMAS, Jean-Louis; BACHELOT-LOZA, Christilla; REMONES, Veronique *et al.* Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 β -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 105, n. 03, p. 560-567, 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1160/th10-05-0327>.

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**, v. 5, n. 5, p. 85-93, 2017.

BANKS, W. J. *Histologia Veterinária Aplicada*, 2 ed. São Paulo: Manole. 1991.

BARUZZI, Antonio Claudio do Amaral *et al.* Trombose venosa profunda. Profilaxia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 67, n. 3, p. 215-218, 1996.

BELICOVÁ, Margita; LUKÁČ, Bohdan; DVORSKÝ, Ján *et al.* Thromboembolic Disease and Present Oral Contraception. **Clinical And Applied**

Thrombosis/Hemostasis, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 45-51, jan. 2003. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/107602960300900106>.

BLONDON, Marc. Update On Oral Contraception And Venous Thromboembolism. **HemaSphere**, v. 4, p. 1-3, 2020.

BONAN, Claudia; TEIXEIRA, Luiz Antonio; NAKANO, Andreza Rodrigues. Absorção e metabolização dos hormônios sexuais e sua transformação em tecnologias contraceptivas: percursos do pensamento médico no brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 107-116, jan. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017221.26532016>.

BORGES, Ana Luiza Vilela *et al.* Descontinuidades contraceptivas no uso do contraceptivo hormonal oral, injetável e do preservativo masculino. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 1-13, 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00014220>.

BRANDÃO, Elaine Reis. Métodos contraceptivos reversíveis de longa duração no Sistema Único de Saúde: o debate sobre a (in)disciplina da mulher. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 875-879, mar. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018243.10932017>.

BRITO, Milena Bastos; NOBRE, Fernando; VIEIRA, Carolina Sales. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 96, n. 4, p. 81-89, abr. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000022>.

CAGNOLATI, D. *et al.* Hemostasia e distúrbios da coagulação. Disponível em: <https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf>. Acesso em 30 de Setembro de 2021.

CALLAI, Tássia; DARONCO, Francieli; KONRAD, Nicolas Lauxen *et al.* Tabagismo e uso de anticoncepcionais orais relacionados a fenômenos tromboembólicos: relato de caso e revisão de literatura. **Reprodução & Climatério**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 138-144, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2016.11.004>.

CAMARGO, Érica Cristina Sá de; BACHESCHI, Luiz Alberto. Trombose venosa cerebral: como identificá-la?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 47, n. 4, p. 278-278, dez. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302001000400011>.

CASTLE, Sarah; ASKEW, Ian. Contraceptive discontinuation: reasons, challenges, and solutions. *Family Planning* 2020, 2015. Disponível em: <<http://ec2-54-210-230-186.compute-1.amazonaws.com/wp-content/uploads/2015/12>>

/FP2020_ContraceptiveDiscontinuation_SinglePage_Final_12.08.15.pdf>. Acesso em 01 de Dezembro de 2021

CASTOLDI, Elisabetta; HACKENG, Tilman M. Regulation of coagulation by protein S. **Current Opinion In Hematology**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 529-536, set. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/moh.0b013e328309ec97>.

CHRISTO, Paulo Pereira; CARVALHO, Gustavo Martins de; GOMES NETO, Antonio Pereira. Trombose de seios venosos cerebrais: estudo de 15 casos e revisão de literatura. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 288-292, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302010000300011>.

COELHO, Vanessa Gregorin; CAETANO, Loeni Fátima; LIBERATORE JÚNIOR, Raphael del Roio *et al.* Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes de medicina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 85, n. 1, p. 57-62, jul. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2005001400011>.

CONTRAN, R. S.; MITCHEL, R. N. Distúrbios hemodinâmicos, trombose e choque. In: CONTRAN, R. S; KUMAR, V.; COLLINS, T. R.: *Patologia Estrutural e Funcional*, 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000.

DIELIS, A. W. J. H.; CASTOLDI, E.; SPRONK, H. M. H. *et al.* Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 125-131, 6 nov. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02824.x>.

DINGER, Jürgen; MINH, Thai do; HEINEMANN, Klaas. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. **Contraception**, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 328-339, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2016.06.010>.

DOUXFILS, Jonathan; KLIPPING, Christine; DUIJKERS, Ingrid *et al.* Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. **Contraception**, [S.L.], v. 102, n. 6, p. 396-402, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.015>.

DOYLE, Nora M; MONGA, Manju. Thromboembolic disease in pregnancy. **Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 319-344, jun. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2004.03.008>.

EVANS, J.; SALAMONSER, L. A. Inflammation, leukocytes and menstruation. **Rev Endocrine Metabolic Disorders**. v. 13, n. 4, p. 88-277, 2012.

FARIAS, Marení Rocha; LEITE, Silvana Nair; TAVARES, Noemia Urruth Leão *et al.* Use of and access to oral and injectable contraceptives in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 1-10, 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006176>.

FERNANDES, César Eduardo; POMPEI, Luciano de Melo. *Endocrinologia Feminina*. Editora Manole, 2016.

FERREIRA, Ana C. P. Efeitos do contraceptivo oral contendo 20 µg de etinilestradiol e 150 µg de desogestrel sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 22, p. 77-87, maio, 2000. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842000000200004>.

FERREIRA, Bruna Barbosa Riemma; DA PAIXÃO, Juliana Azevedo. A relação entre o uso da pílula anticoncepcional e o desenvolvimento da trombose venosa profunda no Brasil. **Revista Artigos. Com**, v. 29, p. e7766-e7766, 2021.

FRANCO, Rendrik F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina**, v. 34, p. 229-237, 2001.

FRUZZETTI, Franca; CAGNACCI, Angelo. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptives?. **Open Access Journal Of Contraception**, [S.L.], v. 9, p. 75-79, nov. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/oajc.s179673>.

GIALERAKI, Argyri; VALSAMI, Serena; PITTARAS, Theodoros *et al.* Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. **Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 217-225, 4 jan. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029616683802>.

GUERRA, C. C. C.; ROSENFELD, L. G. M. Fisiologia da Coagulação. **Mafei FHA. Doenças Vasculares Periféricas**, v. 3, p. 233-38, 2002.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. *Tratado de fisiologia médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

HAERTEL, Juliana Costa; GUEDES, Ariane da Cruz; CASARIN, Sidnéia Tessmer *et al.* Saberes e práticas sobre o uso do contraceptivo hormonal oral por mulheres em idade fértil / Knowledge and practices on the use of oral hormonal contraceptives by women of childbearing age. **Journal Of Nursing And Health**, [S.L.], v. 10, n. 1, 22 maio 2020. Universidade Federal de Pelotas. <http://dx.doi.org/10.15210/jonah.v10i1.18472>.

HEIT, J. A.; PHELPS, M. A.; WARD, S. A. *et al.* Familial segregation of venous thromboembolism. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 2, n. 5, p. 731-736, maio 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7933.2004.00660.x>.

HEIT, John A.; SPENCER, Frederick A.; WHITE, Richard H.. The epidemiology of venous thromboembolism. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 3-14, jan. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>.

HELMERHORST, F. M.; BLOEMENKAMP, K. W. M.; VANDENBROUCKE, J. P. Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. **Thrombosis and haemostasis**, v. 78, n. 07, p. 327-333, 1997.

HERKENHOFF, Marcos Edgar; GAULKE, Rodrigo; SOUZA, Jaqueline Godinho de *et al.* Análise da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II) em pacientes com suspeita de trombofilia no sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 48, n. 2, p. 85-89, abr. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442012000200003>.

HORNE, C. H. W. *et al.* Effects of oestrogen and progesterone on serum levels of 2-macroglobulin, transferrin, albumin, and IgG. **Journal Of Clinical Pathology**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 464-466, 1 jul. 1971. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.24.5.464>.

HUANG, Qingling *et al.* Um relato de caso de uso indevido de anticoncepcional oral induziu trombose do seio venoso cerebral e fístula arteriovenosa dural. **Medicine**, v. 98, n. 33, 2019.

IBRAHIM, Noha Mohamed AbdelMaboud; EL-SHAHAWY, Al-Shymaa Zakareya; ELSHABACY, Abeer. Risco de trombose venosa cerebral em usuárias de pílulas anticoncepcionais orais. **O Jornal Egípcio de Radiologia e Medicina Nuclear**, v. 49, n. 3, p. 727-731, 2018.

JAMIL, Subia *et al.* Haematologic Variations Associated With the Long Term Use of Contraceptives in Young Females. *International Journal of Medical Research and Review*, v. 2, p. 580-586, 2014.

JICK, S. S.; HERNANDEZ, R. K.. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using united states claims data. **Bmj**, [S.L.], v. 342, n. 212, p. 2151-2151, 21 abr. 2011. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2151>.

JORDAN, W. M.; ANAND, J. K.. Pulmonary Embolism. **The Lancet**, [S.L.], v. 278, n. 7212, p. 1146-1147, nov. 1961. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(61\)91061-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(61)91061-3).

KATE, M. K. Ten; MEER, J. van Der. Protein S deficiency: a clinical perspective. **Haemophilia**, [S.L.], p. 1222-1228, 12 maio 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x>.

KEMMEREN, J. M.; ALGRA, J.; MEIJERS, J. C. M. *et al.* Effects of Second and Third Generation Oral Contraceptives and their Respective Progestagens on the Coagulation System in the Absence or Presence of the Factor V Leiden Mutation. **Thrombosis And Haemostasis**. Ga Utrecht, p. 199-205. nov. 2002.

KHIALANI, Deeksha; ROSENDAAL, Frits; VLIEG, Astrid van Hylckama. Hormonal Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [S.L.], v. 46, n. 08, p. 865-871, 5 out. 2020. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715793>.

KLUFT, C. Effects on Haemostasis Variables by Second and Third Generation Combined Oral Contraceptives A Review of Directly Comparative Studies. **Current Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 585-591, 1 maio 2000. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/0929867003374994>.

KLUFT, C; LANSINK, M. Effect of Oral Contraceptives on Haemostasis Variables. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 78, n. 01, p. 315-326, 1997. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1657546>.

KLUFT, Cornelis; ZIMMERMAN, Yvette; MAWET, Marie *et al.* Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. **Contraception**, [S.L.], v. 95, n. 2, p. 140-147, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2016.08.018>.

KOSTER, T.; ROSENDAAL, F. R.; REITSMA, P. H. *et al.* Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. **Thrombosis and haemostasis**, v. 71, n. 06, p. 719-722, 1994.

KUHL, Herbert. Effects of progestogens on haemostasis. **Maturitas**, [S.L.], v. 24, n. 1-2, p. 1-19, maio 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122\(96\)00994-2](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(96)00994-2).

LANSKY, Sônia; FRICHE, Amélia Augusta de Lima; SILVA, Antônio Augusto Moura da *et al.* Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v.

30, n. 1, p. 192-207, ago. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00133213>.

LIMA, Adman Câmara Soares; MARTINS, Larissa Castelo Guedes; LOPES, Marcos Venícios de Oliveira *et al.* Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 70, n. 3, p. 647-655, jun. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0056>.

LOBO, Rita Ataíde; ROMÃO, Fátima. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, v. 7, n. 4, p. 208-214, 2011.

LUZ, Amanda Letícia Rodrigues; BARROS, Lissandra de Sousa Rocha; BRANCO, Alessandra Camillo da Silveira Castello. Métodos contraceptivos: Principais riscos e efeitos adversos. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e24112-e24112, 2021.

MACHADO, Ana Isabel; LIMA, Jorge. Trombofilias e contracepção. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, p. 84-95, 2008.

MARIANO, Giordana Zeferino; SCHMIDT, Márcia Moura; MATURANA, Maria Augusta *et al.* Impacto do uso de anticoncepcional oral nas características e na evolução clínica de mulheres submetidas à intervenção coronariana percutânea primária. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 190-194, jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbc.2016.02.001>.

MARTÍNEZ, Francisca; RAMÍREZ, Isabel; PÉREZ-CAMPOS, Ezequiel *et al.* Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. **The European Journal Of Contraception & Reproductive Health Care**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 7-29, 12 jan. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/13625187.2011.643836>.

MELO, Ricardo Eugenio Varela Ayres; SILVA, Claudia Orlando; SILVA, Luar de Oliveira *et al.* Trombose Venosa Profunda. **International journal of dentistry**, v.2, n.1, p. 73-79, 2006.

MIDDELDORP, S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013?. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 11, p. 180-191, jun. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12266>.

MIDDELDORP, Saskia; MEIJERS, Joost C. M.; ENDE, Abraham E. van Den *et al.* Effects on Coagulation of Levonorgestrel- and Desogestrel-containing Low Dose Oral Contraceptives: a Cross-over Study. **Thrombosis And Haemostasis**. Amsterdam, v. 84, n. 07, p. 4-8. abr. 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Assistência em planejamento farmacêutico - anticoncepção hormonal oral, 2017. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0102assistencia2.pdf>> . Acesso em 20 de Agosto de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual técnico para profissionais da saúde - DIU com cobre T Cu 380 A, 2018. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/12/manual_diu_08_2018.pdf> . Acesso em 29 de Novembro de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher PNDS 2006, Dimensões do Processo Reprodutivo e da Saúde da Criança. Ministério da Saúde, Brasília - DF, 2006. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf> Acesso em 14 de Novembro de 2021.

MOHAMED, Abdulrahman B. O.; KELCHTERMANS, Hilde; KONINGS, Joke *et al.* The effects of oral contraceptive usage on thrombin generation and activated protein C resistance in Saudi women, with a possible impact of the body mass index. **Plos One**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 1-10, 25 out. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0206376>.

MORAIS, Liévrrê Xiol; SANTOS, Letícia Pereira; CARVALHO, Ilma Fábria Firmino Resende. Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente de anticoncepcionais orais combinados. **Revista Eletrônica de Ciências Humanas, Saúde e Tecnologia**, v. 8, n. 1, p. 85-109, 2019.

MOREIRA, Fernanda Ferreira Bicalho; FERNANDES, Marcos Vinícius de Oliveira; PAES, Natalia Fernandes *et al.* A eficácia do rastreamento de trombofilias antes da prescrição de métodos contraceptivos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. v. 15, n. 1, p. 91-95, 2016.

MORIARTY, K.; KIM, K. H.; BENDER, J. R. Minireview: Estrogen Receptor-Mediated Rapid Signaling. **Endocrinology**. v. 147, n. 12, p. 5557-5563, 2006.

PADOVAN, Fabiana Tavares; FREITAS, Geyse. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 9, n. 1, p. 73-77, 2015.

PAPADAKIS, Efstathios; SARIGIANNI, Maria; TZIOMALOS, Konstantinos *et al.* Oral contraceptives increase platelet microparticle levels in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. **Hormones**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 565-571, 20 fev. 2020.

Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s42000-020-00182-1>.

PARKIN, Lianne *et al.* Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on uk general practice research database. **Bmj**, [S.L.], v. 342, n. 212, p. 2139-2139, 21 abr. 2011. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2139>.

RAPS, M.; ROSENDAAL, F.; BALLIEUX, B. *et al.* Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: a randomized controlled trial. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 855-861, maio 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12172>.

REGIDOR, Pedro Antonio; COLLI, Enrico; SCHINDLER, Adolf E. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24+4 cycle with desogestrel 75 µg per day. **Gynecological Endocrinology**, [S.L.], v. 32, n. 9, p. 749-751, 30 mar. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2016.1161743>.

REZENDE, Suely Meireles. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 20, n. 4, p. 534-53, 2010.

RIBEIRO, Cristiane Crisp Martins *et al.* Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 71, n. 3, p. 1453-1459, 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0317>.

ROCHA, Leonardo Soares Ribeiro Alves da; VIEIRA, Maria Eduarda Barres; DOMINATO, Angélica Augusta Grigoli. Trombose venosa cerebral e o uso de anticoncepcionais orais: uma revisão integrativa. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 1-8, 14 jul. 2021. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17428>.

ROELL, A.; SCHUELLER, P.; SCHULTZ, A. *et al.* Effect of oral contraceptives and ovarian cycle on platelet function. **Platelets**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 165-170, jan. 2007. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09537100600936224>.

ROSENDAAL, Frits R. Venous Thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. **Hematology**, [S.L.], v. 2005, n. 1, p. 1-12, 1 jan. 2005. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.1>.

ROSS, G. T. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In Willians-textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders. 1985.

SAADAT, Payam; MOHSENI-AHANGAR, Reza. Oral contraceptive-related transverse sinus thrombosis as an initial manifestation of antiphospholipid syndrome in the absence of systemic lupus erythematosus. **Caspian Journal Of Internal Medicine**. Babol, p. 26-29. jan. 2016.

SALLES, Isabelle I.; FEYS, Hendrik B.; ISERBYT, Brecht F. *et al.* Inherited traits affecting platelet function. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 155-172, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2007.11.002>.

SANTOS, Karen Loraine Macena; BARBOSA, Arthur Heynnis Diniz. Utilização de anticoncepcionais orais associado ao risco de trombose venosa profunda. **II Congresso Brasileiro de Ciência da Saúde**, 2017.

SHOUBE, D., MISHEL Jr, D. Oral Contraceptives - History, Pharmacology, Metabolic Effects, Side Effects, and Health Benefits. In *Courrent Clinical Practice: The Handbook of Contraception: A Guide for Pratical Management*. New Jersey: Humana Press. 2006.

SITRUK-WARE, Regine. Hormonal contraception and thrombosis. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 106, n. 6, p. 1289-1294, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.039>.

SOUSA, Ismael Carlos de Araújo de; ÁLVARES, Alice da Cunha Morales. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, [s. /], v. 1, n. 7, p. 54-65, jun. 2018.

STANFIELD, Cindy L. *Fisiologia Humana*. 5 ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2013.

SWENSON, M. J. *Circulação sanguínea e sistema cardiovascular*. In: SWENSON, M. J.; REECE, . O. *Dukes fisiologia dos animais domésticos*, 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

TANS, Guido; VLIEG, Astrid van Hylckama; THOMASSEN, M. Christella L. G. D. *et al.* Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 122, n. 3, p. 465-470, 23 jul. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04443.x>.

TCHAIKOVSKI, Svetlana N.; ROSING, Jan. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 126, n. 1, p. 5-11, jul. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2010.01.045>

TCHAIKOVSKI, Svetlana; VAN VLIET, Huib; THOMASSEN, M.Christella *et al.* Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 98, n. 12, p. 1350-1356, 2007. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1160/th07-07-0439>.

THEME-FILHA, Mariza Miranda; BALDISSEROTTO, Marcia Leonardi; FRAGA, Ana Claudia Santos Amaral *et al.* Maria do Carmo. Factors associated with unintended pregnancy in Brazil: cross-sectional results from the birth in brazil national survey, 2011/2012. **Reproductive Health**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 236-265, out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12978-016-0227-8>.

VAN VLIJMEN, E. F. W. *et al.* Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 14, n. 7, p. 1393-1403, 16 jun. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13349>.

VEIGA, Alessandro Gabriel Macedo *et al.* Tromboembolismo venoso. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 70, n. 10, p. 335-341, 2013.

VIEIRA, Carolina Sales; OLIVEIRA, Luciana Correa Oliveira de; SÁ, Marcos Felipe Silva de. Hormônios femininos e hemostasia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 29, n. 10, p. 538-547, out. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032007001000008>.

VITOR, Daniela Nunes. Parecer Técnico-Científico - Anticoncepcionais Oraís Combinados. Disponível em: <http://www.iats.com.br/uploads/especializacao/29_arquivo.pdf>. Acesso em: 20 de Novembro de 2021.

WIEGRATZ, I; LEE, J.H; KUTSCHERA, E *et al.* Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. **Contraception**, [S.L.], v. 70, n. 2, p. 97-106, ago. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2004.03.004>.

WIEGRATZ, Inka; KUHL, Herbert. Metabolic and clinical effects of progestogens. **The European Journal Of Contraception & Reproductive Health Care**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 153-161, jan. 2006. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13625180600772741>.

WINKLER, Ulrich H. Effects on hemostatic variables of desogestrel- and gestodene-containing oral contraceptives in comparison with

levonorgestrel-containing oral contraceptives: a review. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 179, n. 3, p. 51-61, set. 1998. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/ob.1998.v179.a92633>.

WINKLER, Ulrich H. Blood Coagulation and Oral Contraceptives. **Contraception**, [S.L.], v. 57, n. 3, p. 203-209, mar. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(98\)00020-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(98)00020-1).

World Health Organization Collaborative Study Of Cardiovascular Disease And Steroid Hormone Contraception. A multinational case-control study of cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives. **Journal Of Clinical Epidemiology**, [S.L.], v. 48, n. 12, p. 1513-1547, dez. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00516-1](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(95)00516-1).

XU, Feng; LIU, Cuifang; HUANG, Xiaobo. Contraceptivos orais causaram trombose do seio venoso complicada com infarto da artéria cerebral e convulsões epilépticas secundárias: relato de caso e revisão da literatura. **Medicina**, v. 96, n. 51, 2017.

YEN, S. S. C. The human menstrual cycle. In: YEN, S. S. C.; JAFFE, R. B. (ed). *Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management*. Philadelphia: N. B. Saunders. 1986.

ZAKHAROVA, Marina Y.; MEYER, Rachel M.; BRANDY, Kyle R. *et al.* Risk Factors for Heart Attack, Stroke, and Venous Thrombosis Associated With Hormonal Contraceptive Use. **Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 323-331, 7 jun. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029610368670>.