

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Luiza Justini de Freitas

Natália de Carvalho Maffei

USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS E SEUS POTENCIAIS

EFEITOS TROMBÓTICOS:

Análise comparativa entre diferentes formas farmacêuticas

São Paulo

2017

Luiza Justini de Freitas
Natália de Carvalho Maffei

USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS E SEUS POTENCIAIS
EFEITOS TROMBÓTICOS:
Análise comparativa entre diferentes formas farmacêuticas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a. Dra Ana Yára Serrano Gomes, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo
2017

Luiza Justini de Freitas
Natália de Carvalho Maffei

USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS E SEUS POTENCIAIS
EFEITOS TROMBÓTICOS:
Análise comparativa entre diferentes formas farmacêuticas

São Paulo, 30 de outubro de 2017

Profª Dra. Ana Yára Serrano Gomes
Professora Orientadora

Profº Me. Fredson Torres Silva
Professor Examinador

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Freitas, Luiza Justini de

Uso de contraceptivos hormonais e seus potenciais efeitos trombóticos: análise comparativa entre diferentes formas farmacêuticas / Luiza Justini de Freitas, Natália de Carvalho Maffei. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2017.

99 p.

Orientação de Ana Yára Serrano Gomes

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2017.

1. Anticoncepcionais – efeitos adversos 2. Fatores de risco
3. Tecnologia farmacêutica 4. Trombose I. Maffei, Natália de Carvalho II.
Gomes, Ana Yára Serrano III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 615.7045

*Dedicamos este trabalho aos nossos pais, Meire e Renato, e
Érica e Janio, afinal, vocês foram os nossos primeiros
professores, e ensinaram-nos princípios que sala de aula
nenhuma seria capaz de ensinar*

AGRADECIMENTOS

Quero iniciar agradecendo a minha parceira de TCC, Natália, pela parceria e confiança em fazer esse trabalho comigo. Cada minuto contigo, seja fazendo este trabalho, ou tendo que ouvir música sertaneja, foram valiosos e sei que esta parceria durará por muito tempo ainda. E estendo meus agradecimentos aos pais dela, Renato e Meire, pelas inúmeras noites que me acolheram em prol do fim deste trabalho. Muito obrigada!

Meus sinceros agradecimentos a minha companheira de TCC, Luiza, pelas inúmeras risadas ao longo de todo esse processo que fizeram com que tudo se tornasse no mínimo mais leve e mais fácil de encarar. Obrigada pela confiança e cumplicidade para a realização deste trabalho. Levarei você no meu coração sempre.

Agradecemos a cada um dos nossos colegas de classe, pela maravilhosa companhia e aprendizado que nos proporcionaram ao longo desses quatro anos de curso. Levaremos conosco sempre cada um de vocês e o valor que vocês representaram. Foi o apoio, paciência, risadas, piadas, sofrimentos, bares, festas, provas, discussões, paródias, IDs e barracos que fizeram com que tudo se tornasse mais leve e divertido. Obrigada a todos!

Agradecemos as pessoas com quem convivemos nos estágios em que estivemos, na FMUSP, no CEPIC e na CPCLIN. Vocês contribuíram enormemente para nosso crescimento intelectual e profissional, e o aprendizado que adquirimos ultrapassaram o âmbito profissional: amadurecemos, aprendemos a lidar melhor com os nossos erros, e vimos, na prática, a essência de um bom trabalho em equipe. Seremos eternamente gratas a cada um de vocês!

Agradecemos a todo o corpo docente e coordenação do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, pelo conhecimento que transmitiram ao longo desses anos. Foi com vocês que aprendemos a nos desafiar mais, a confiar mais em nós mesmas, e a valorizar e buscar sempre o bem estar do nosso semelhante por meio do nosso trabalho. A cada um de vocês, muito obrigada!

À nossa querida orientadora, Ana Yára Serrano Gomes, não somente pelo árduo trabalho em nos orientar ao longo deste ano, como também por ter nos desafiado incessantemente desde o terceiro semestre, até o presente momento. Você plantou em nós o gosto pela Farmacologia, e nos fez acreditar que sempre podemos nos superar cada vez mais. Levaremos conosco doces lembranças suas. Muito obrigada!

Faltam-me palavras para agradecer as minhas tias Mara, Rosana e Fabiana, meus tios Mauro, Raul e Cláudio, meu primo Rodrigo, e a pessoa que construiu com tanta dedicação esta bela família: minha avó, Valdomira. Vocês me forneceram a mais sólida base para que eu me desenvolvesse saudável e feliz, e, portanto, preparada para enfrentar esse curso. Desde as acirradíssimas partidas de Uno e fartos almoços, até os mais difíceis e introspectivos momentos, vocês me ensinaram que as dificuldades também vêm como lição, e que por isso toda jornada deve ser respeitada e encarada com coragem e determinação. Por isso, espero poder, um dia, retribuí-los à altura.

Um agradecimento especial destino ao meu pai, Janio, que mesmo muito distante sempre me forneceu todas as condições para que eu me formasse. Mas, mais importante, por ter acreditado no meu potencial e na minha capacidade. Tenha certeza que senti toda a sua torcida e amor e, mesmo biomédica formada, vou continuar sendo sua pitoca e bichodoido sempre. Aproveito para agradecer a minha madrastra, Cibele, que sempre me tratou com tanto carinho e doçura, e jamais permitiu que eu ficasse sem maquiagem. Nada como ter de volta um pouco da dignidade que os anos de faculdade me tiraram.

Ao meu irmão, Gabriel, que sempre me fez rir. Entre um parágrafo escrito e outro, você me distraía com cócegas insuportáveis e isso me irritava às vezes. Mas, sem isso, é bem provável que o estresse seria muito maior. Obrigada por estar sempre presente e me proteger da seriedade em excesso, irmão.

Agradeço a minha amada mãe, Erica. Sabemos que esse ano foi o maior teste de paciência, resistência, e coragem que você teve que enfrentar, mas que conseguiu, ainda tento entender como, emanar-me palavras de carinho e de fé. Você foi, e é, fonte inesgotável de amor, afeto, inspiração, doçura, garra e resiliência. Um dia você pegou em minhas mãos para guiar meus primeiros passos, e hoje você está me vendo caminhar com cada vez mais autonomia. Mas saiba que o grude que eu fui contigo quando criança vai nos acompanhar para sempre, você querendo ou não. Obrigada por você ser você: essa inteligência pura, esse sossego, essa pessoa que ama um Domingo de Manhã, que ama dormir no meio dos seriados, e por ser, sempre, minha querida mamai mamai.

Luiza Justini

Agradeço aos meus avós, tios e primas, por todo o apoio que sempre me deram em todos os momentos da vida, por sempre torcerem por mim e por estarem ao meu lado para tudo o que eu precisasse. Obrigada por cada momento em família, por todas as risadas, nossas viagens inesquecíveis e por fazerem com que cada momento ao lado de vocês

fossem incríveis e valessem cada minuto. Vocês foram e sempre serão essenciais em cada passo da minha vida. Amo muito vocês todos, obrigada, de coração!

E finalmente, agradeço imensamente aos meus pais, Renato e Meire, que sempre me deram todo o suporte necessário para que pudesse seguir os meus sonhos. Sem vocês eu nada seria. Obrigada por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos, me guiando e sempre me mostrando o melhor caminho para alcançar meus objetivos. Obrigada por todo o carinho, dedicação, paciência, por cada aprendizado ao longo de todos esses anos, por tudo que fazem por mim, e por me serem parte fundamental da pessoa que eu sou hoje. Agradeço por estarem sempre ao meu lado, vocês são tudo para mim. Amo muito vocês!

Natália Maffei

"Você não pode simplesmente pular para o final. O caminho é a melhor parte"

(Robin Scherbatsky – How I Met Your Mother)

FREITAS, Luiza Justini de; MAFFEI, Natália de Carvalho. **USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS E SEUS POTENCIAIS EFEITOS TROMBÓTICOS: Análise comparativa entre diferentes formas farmacêuticas.** 2017. 99f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

As mulheres representam a maioria da população residente no Brasil (51,9%) e, com o aumento da independência feminina e da autonomia em relação ao próprio corpo, o interesse no uso de contraceptivos hormonais cresceu consideravelmente desde sua inserção no mercado, em 1960. Dentre as formas farmacêuticas de contraceptivos hormonais existentes, estão os orais, os injetáveis e os transdérmicos. Os efeitos indesejados relacionados ao uso desses fármacos dependem de uma série de fatores, e um dos que mais têm levantado interesse popular e científico nos últimos anos é a trombose. O objetivo deste trabalho foi abordar os efeitos colaterais associados ao uso dos contraceptivos hormonais, principalmente os relacionados ao sistema cardiovascular. Para tanto, foi realizada uma revisão da literatura em livros especializados e artigos científicos. Foi visto que as principais alterações no organismo são o aumento na produção de fatores da cascata de coagulação, aumento de LDL e redução de HDL, os quais propiciam maiores riscos de trombose. Além disso, os diferentes efeitos colaterais estão associados à ampla distribuição dos receptores de estrógeno, progesterona e outros receptores androgênicos no organismo e, por mais que os contraceptivos hormonais apresentem certo aumento de risco trombótico, este passa a ser muito mais significativo quando associado a outros fatores de risco pró-trombóticos, como idade e hábito de fumar, independentemente da forma farmacêutica utilizada.

Palavras-chave: Anticoncepcionais – efeitos adversos. Fatores de risco. Tecnologia farmacêutica. Trombose.

FREITAS, Luiza Justini de; MAFFEI, Natália de Carvalho. **USE OF HORMONAL CONTRACEPTIVES AND THEIR POTENTIAL THROMBOTIC EFFECTS: Comparative analysis among different pharmaceutical forms.** 2017. 99f. Term paper (Bachelor degree in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

Women represent the majority of the population living in Brazil (51.9%) and, with the increase of female independence and autonomy in relation to their own body, the interest in the use of hormonal contraceptives has grown considerably since its insertion in the market in 1960. Among the pharmaceutical forms of existing hormonal contraceptives are oral, injectable and transdermal. The unwanted effects related to the use of these drugs depend on a number of factors, and one that has raised the most popular and scientific interest in recent years is thrombosis. The objective of this study was to address the side effects associated with the use of hormonal contraceptives, especially those related to the cardiovascular system. For that, a review of the literature was carried out in specialized books and scientific articles. It has been seen that the main changes in the organism are the increase in the production of factors of the coagulation cascade, increase of LDL and reduction of HDL, which propitiates greater risks of thrombosis. In addition, the different side effects are associated with the wide distribution of estrogen, progesterone and other androgen receptors in the body, and although hormonal contraceptives may present a certain increase in thrombotic risk, it becomes much more significant when associated with other prothrombotic risk factors, such as age and smoking habits, regardless of the pharmaceutical form used.

Keywords: Hormonal contraceptives – adverse effects. Risk factors. Pharmaceutical technology. Thrombosis.

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Linha do tempo mostrando a inserção dos diferentes métodos contraceptivos no mercado.....	21
Figura 2 - Representação ilustrativa do ovário em corte coronal.....	26
Figura 3 - Diagrama ilustrando o tamanho e organização histológica do folículo primordial em desenvolvimento precoce durante o período de foliculogênese independente da gonadotrofina.....	27
Figura 4 - Diagrama ilustrando o tamanho e organização histológica do folículo primário em desenvolvimento precoce durante o período de foliculogênese independente da gonadotrofina.....	27
Figura 5 - Diagrama ilustrando o tamanho e organização histológica do folículo secundário em desenvolvimento precoce durante o período de foliculogênese independente da gonadotrofina.....	28
Figura 6 - Diagrama ilustrando o tamanho e organização histológica do folículo terciário em desenvolvimento precoce durante o período de foliculogênese independente da gonadotrofina.....	29
Figura 7 - Representação esquemática do processo de maturação folicular, no qual apenas um folículo é selecionado para atingir a ovulação.....	30
Figura 8 - Diagrama da arquitetura de um típico folículo de Graaf de classe 8.....	31
Figura 9 – Estrutura química do estradiol, hormônio esteroide produzido pelas células da granulosa e da teca.....	32
Figura 10 – Esquema do mecanismo de feedback negativo na fase folicular.....	34
Figura 11 – Esquema do mecanismo de feedback positivo na ovulação.....	35
Figura 12 – Estrutura química da progesterona, hormônio importante para a manutenção da gravidez.....	36
Figura 13 – Esquema do mecanismo de feedback negativo na fase lútea.....	37
Figura 14 - Diagrama da via de transdução de sinal da hormônio folículo-estimulante (FSH) em células da granulosa de um folículo dominante.....	39
Figura 15 - Diagrama mostrando os mecanismos reguladores da produção de andrógenos pelas células intersticiais da teca (TIC).....	41
Figura 16 - Correlação dos níveis hormonais e seus efeitos no sistema reprodutor feminino mostrado nessa linha do tempo dos ciclos ovariano e menstrual.....	44

Figura 17 – Estrutura química do etinilestradiol e do mestranol, estrogênios sintéticos utilizados em contraceptivos hormonais.....	46
Figura 18 - Estruturas químicas da 19-Nortestosterona (A), da 17- α -hidroxiprogesterona (B), da 19-Norprogesterona (C) e da espironolactona (D).....	47
Figura 19 – Estrutura química da noretindrona e do acetato de noretindrona, progestinas derivadas da 19-Nortestosterona.....	47
Figura 20 – Estrutura química de um estrano (A), que contém 18 carbonos, e de um gonano (B), com 17 carbonos.....	48
Figura 21 – Estrutura química da progesterona com a numeração dos carbonos. Alterações realizadas nos carbonos 13, 17 e 19 influenciam no grau da atividade da progestina pelos diferentes receptores.	48
Figura 22 – Organograma da classificação das gerações dos contraceptivos orais baseados na origem da progestina e na dosagem do etinilestradiol.....	49
Figura 23 – Esquema ilustrando importante mecanismo para a manutenção da homeostase óssea.	55
Figura 24 – Ilustração dos possíveis mecanismos indutores de neoplasias malignas desencadeadas pelo estrogênio.....	56
Figura 25 – Estrutura química da testosterona e das principais progestinas, separadas por geração.....	58
Figura 26 – Modelo da cascata de coagulação sanguínea in vivo baseado em superfície celular, que culmina na formação de fibrina.....	60
Figura 27 – Porcentagem do uso de métodos contraceptivos no mundo e por região. De modo geral, existe uma preferência pelo uso de contraceptivos orais e esterilização feminina como método contraceptivo de escolha.....	65
Figura 28 – Esquema representativo do sistema hemostático.....	67
Figura 29 - Gráfico da concentração sérica de DMPA em decorrência do tempo após injeção única.	70
Figura 30 – Gráfico da incidência de mulheres com níveis de hormônios associados a ovulação.....	72
Figura 31 - Gráfico da concentração plasmática de etinilestradiol.....	74

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Efeito do estrógeno em diferentes tecidos onde estão localizados seus receptores α e β	52
Tabela 2 - Valores comparativos dos analitos bioquímicos entre mulheres que utilizam ou não COCs.....	53
Tabela 3 – Exemplos de contraceptivos orais monofásicos.....	61
Tabela 4 – Exemplos de contraceptivos orais bifásicos e trifásicos.....	62
Tabela 5 – Destacado no retângulo vermelho, número de casos e incidência de trombose venosa a cada 100.000 mulheres utilizando contraceptivo transdérmico ou contraceptivo oral combinado com norgestimato (NGM-OC).....	75
Tabela 6 – Risco trombótico de acordo com diferentes progestinas em comparação ao levonorgestrel.....	79
Tabela 7 – Relação do aumento do risco estimado para uma série de fatores de risco pró-trombóticos sem o uso de COCs e em combinação com o uso de COCs.....	83

Lista de Siglas

17 β -HSD	17 β -hidroxiesteroide desidrogenase
3 β -HSD	Enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
AT	Antitrombina III
ATP	Adenosina trifosfato
AVE	Acidente Vascular Encefálico
COC	Contraceptivo oral combinado
CRE	Elementos de resposta ao AMPc
CREB	Elemento de ligação a resposta de AMPc
CREM	Elemento responsivo modulador de AMPc
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DHEA	Desidroepiandrosterona
DIU	Dispositivo intrauterino
DMPA	Acetato de medroxiprogesterona
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EE	Etinilestradiol
EP	Embolia pulmonar
ER	Receptor de estrógeno
ER	Receptor de estrógeno tipo alfa
ER	Receptor de estrógeno tipo beta
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	Hormônio folículo-estimulante
FT	Fator tecidual
FvW	Fator de von Willebrand
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GDP	Guanosina difosfato
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas

GTP	Guanosina trifostato
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
MAO	Monoaminoxidase
NET-EN	Enantato de noretisterona
NFB	Fator nuclear kappa B
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPG	Osteoprotegerina
P450AROM	Enzima P450 aromatase
P450c17	Enzima 17- α -hidroxilase/17,20-liase
P450scc	Enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol
PAI	Inibidor do ativador de plasminogênio
PC	Proteína C
PGE2	Prostaglandina E2
PGF2 α	Prostaglandina 2 α
PKA	Proteínas cinases A
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
POP	Pilulas apenas de progesterona
PR	Receptor da progesterona
PRA	Receptor da progesterona A
PRB	Receptor da progesterona B
PS	Proteína S
PTK	Proteínas tirosina cinases
RANK	Receptor de ativação de NFB

RANK-L	Ligante do receptor RANK
ROCK	Proteínas cinases associadas à Rho S
HBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
SNC	Sistema nervoso central
StAR	Proteína reguladora aguda esteroide
TEV	Tromboembolismo venoso
TIC	Células intersticiais tecais
TNF	Fator de necrose tumoral
t-PA	Ativador do plasminogênio tissular
TV	Trombose venosa
VEGF	Fator de crescimento de endotélio vascular
αG_s	Subunidade alfa da proteína G

Lista de Símbolos

cm^2	centímetros quadrados
kg	quilogramas
mg	miligramas
mg/dL	miligramas por decilitro
ng/L	nanogramas por litro
ng/mL	nanogramas por mililitro
pg/mL	picograma por mililitro
UI/L	unidade internacional por litro
mUI/dL	mili unidade internacional por decilitro
α	alfa
β	beta
γ	gama
κ	kappa
g	microgramas
g/L	microgramas por litro
μm	micrômetro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
2	OBJETIVOS.....	23
2.1	Objetivos gerais.....	23
2.2	Objetivos específicos.....	23
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
4	DESENVOLVIMENTO.....	25
4.1	Ovários e o ciclo ovariano.....	25
4.1.2	Foliculogênese.....	26
4.2	Controle hormonal do ciclo ovariano: o eixo hipotálamo-hipófise-ovário.....	31
4.3	Mecanismo de ação do LH e FSH.....	37
4.4	Modelo duas células – dois hormônios.....	41
4.5	Ciclo menstrual.....	42
4.6	Mecanismo de ação dos contraceptivos hormonais.....	45
4.6.1	Receptores para estrógeno.....	51
4.6.2	Receptores para progesterona.....	57
4.7	Evolução dos contraceptivos hormonais.....	61
4.8	Formas farmacêuticas.....	64
4.8.1	Contraceptivos orais.....	65
4.8.2	Contraceptivos injetáveis: Mensais e Trimestrais.....	69
4.8.3	Contraceptivos transdérmicos.....	71
4.9	Contraceptivos hormonais e efeitos trombóticos.....	76
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
	REFERÊNCIAS.....	87
	ANEXO.....	99

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2013), as mulheres representam a maioria da população residente no Brasil (51,9%) e, com o aumento da independência feminina, da autonomia em relação ao próprio corpo e ao planejamento familiar, o uso de contraceptivos orais cresceu consideravelmente desde sua inserção no mercado em 1960 (LOBO; ROMÃO, 2011). Considerando as mulheres sexualmente ativas de 18 a 49 anos de idade e que ainda menstruavam, 61,1% fizeram uso de métodos para evitar a gravidez, segundo o IBGE (2013).

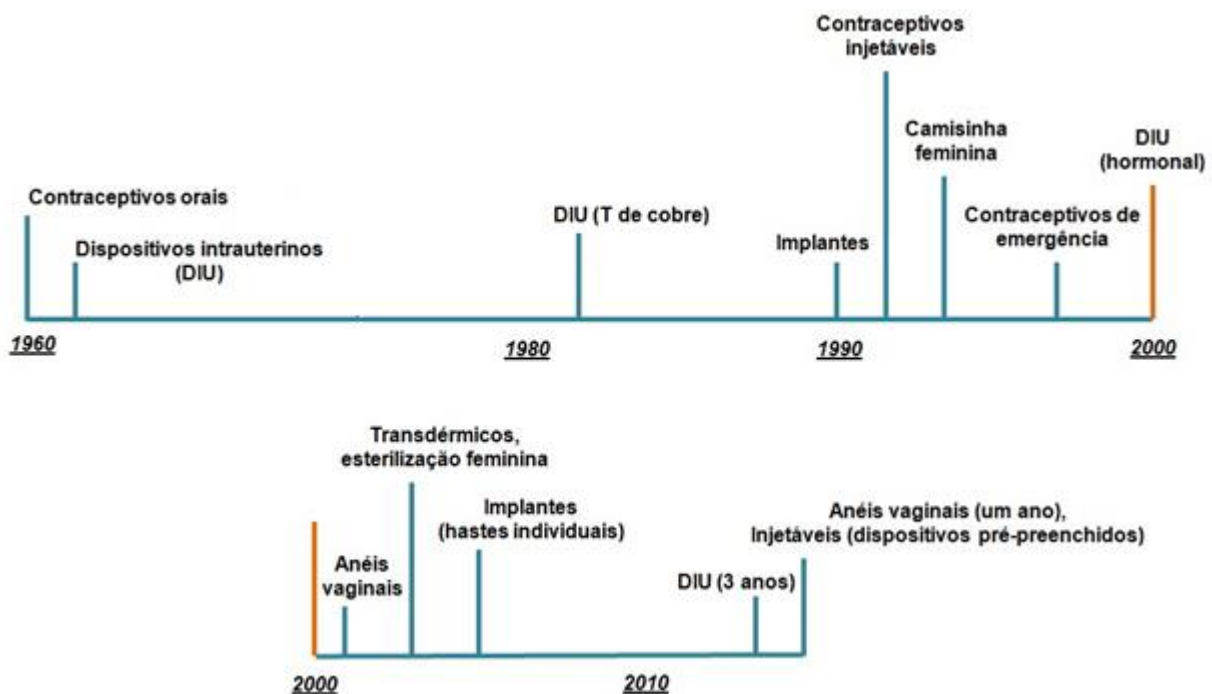
Estudos têm sido realizados para se conhecer a utilização dos métodos contraceptivos nas populações. No Brasil, segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2006, 81% das mulheres faziam uso de algum método para o planejamento familiar, sendo que a laqueadura e a histerectomia foram relatadas como as mais comuns (29%), seguida do contraceptivo oral (25%). Ainda há, no Brasil, poucos estudos sobre a prevalência do uso dos métodos contraceptivos, ainda que os poucos dados existentes apontem para os anticoncepcionais orais, comumente conhecidos como pílula, como um dos mais frequentes (CORRÊA, 2012).

Os contraceptivos hormonais consistem da associação entre um composto estrogênico, normalmente o etinilestradiol - EE - e um progestagênio, sendo neste caso denominado contraceptivo oral combinado (COC), ou em apresentações de progestagênio isolado sem o componente estrogênico. Eles agem com a finalidade de bloquear a ovulação ao inibir a secreção dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), tornando o endométrio não receptivo à implantação, alterando a secreção e peristalse das tubas uterinas e, tratando-se especificamente da progesterona, espessando o muco cervical, dificultando a passagem dos espermatozoides (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

Dentre as opções de contraceptivos existentes inseridas no mercado, existem os orais, os injetáveis e os adesivos (também conhecidos como transdérmicos), sendo classificados como contraceptivos reversíveis, uma vez que a mulher pode decidir

quando interromper e retomar seu uso. O dispositivo intrauterino (DIU) também é considerado um método reversível, ainda que necessite de um médico para colocação e retirada do mesmo. Já como método irreversível, enquadra-se a laqueadura e método de esterilização definitiva, a histerectomia. (AIRES, 2012; UNITED NATIONS, 2011). Além destes, inúmeros outros contraceptivos foram sendo inseridos no mercado ao longo dos anos, como mostrado na Figura 1.

Figura 1 – Linha do tempo mostrando a inserção dos diferentes métodos contraceptivos no mercado. Após a inserção dos contraceptivos orais em 1960, vários outros métodos foram surgindo no mercado, como os implantes e os contraceptivos injetáveis ao redor de 1990, e o DIU hormonal em 2000.



Fonte: Adaptado de (HATCHER et al., 2011).

Os efeitos colaterais relacionados ao uso dos contraceptivos hormonais dependem diretamente da dosagem, tempo de uso, estrutura da progestina (compostos que possuem ação progestagênica) bem como as próprias pré-disposições individuais. Os efeitos mais conhecidos referentes ao uso constituem náuseas, vômitos, tonturas, oscilações de humor, dores nas mamas, aumento do apetite, queda de cabelo,

alterações da libido, e o mais preocupante: a trombose (BOUZAS; PACHECO; EISENSTEIN, 2004).

À medida que os mecanismos de coagulação do sangue se tornaram mais claros e maiores registros de casos de trombose foram relatados, inúmeros estudos passaram a avaliar o risco trombótico atribuído ao estrogênio na contracepção hormonal ou na terapia de reposição. Em 1995, vários artigos relataram um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) com os COCs (TRENOR et al., 2011). Os efeitos dos hormônios sexuais femininos sobre o sistema cardiovascular vêm sendo tema de numerosos estudos científicos, devido os vasos sanguíneos serem alvo dos efeitos desses hormônios, uma vez que existem receptores de estrogênio e de progesterona em todas as camadas que constituem os vasos sanguíneos, assim como no fígado, responsável pela produção dos fatores de coagulação (PADOVAN; FREITAS, 2015). A incidência de trombose aumenta lentamente com a idade, em cerca de 160 por 100.000 habitantes. Foi visto que esta incidência é aumentada em indivíduos do sexo feminino, sobretudo na gravidez, mas também em utilizadoras de COC e de terapêutica hormonal para tratamento da menopausa. O risco de morte súbita associado a essas complicações são de, aproximadamente, 20% por embolia pulmonar (EP) e de 1-2% por trombose venosa (TV) (LOBO; ROMÃO, 2011).

Posteriormente, levantou-se o questionamento sobre se os contraceptivos transdérmicos também poderiam conferir um maior risco de TEV, ainda que dados conflitantes tenham sido publicados (TRENOR et al., 2011), visto que sua forma de aplicação favorece elevação dos níveis séricos de estrógeno e progesterona; porém, por não sofrer metabolismo de primeira passagem no fígado, não promove tanta alteração nos níveis séricos dos fatores de coagulação - que estão diretamente relacionados aos processos trombóticos (MILANES-SKOPP; NELSON, 2009).

Existem relatos na literatura de que contraceptivos hormonais injetáveis contendo apenas progestina também apresentam riscos para o desenvolvimento de TEV e que, portanto, merecem atenção ao indicá-la como opção para a contracepção (MANTHA et al., 2012).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

- Abordar os efeitos colaterais associados ao uso dos contraceptivos hormonais, principalmente os relacionados ao sistema cardiovascular.

2.2 Objetivos específicos

- Explanar sobre o mecanismo fisiológico da manutenção do ciclo ovariano e menstrual;
- Apresentar a composição dos hormônios presentes nos anticoncepcionais hormonais, detalhando seu mecanismo de ação, bem como abordar os efeitos colaterais associados ao uso dos mesmos, enfatizando o tecido ósseo, sistema nervoso central e glândulas mamárias;
- Detalhar a patogênese do processo trombótico relacionada ao uso desses medicamentos, apontando seu impacto no estado fisiológico do organismo;
- Abordar as formas farmacêuticas dos contraceptivos hormonais disponíveis atualmente, realizando uma análise comparativa dos contraceptivos hormonais quanto à eficácia e efeitos colaterais, com enfoque em contraceptivos hormonais orais, injetáveis e transdérmicos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica feita de janeiro a agosto de 2017, por meio de consultas em livros especializados da Biblioteca Pe. Inocente Radrizzani, do Centro Universitário São Camilo (*campus* Ipiranga), e também de artigos científicos selecionados nos bancos de dados PubMed e Medline, na biblioteca eletrônica Scielo e ferramenta de buscas Google Acadêmico. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), utilizando as palavras-chave relacionadas ao tema, como “contraceptivos hormonais”, “trombose”, “eventos adversos” e formas farmacêuticas”, tanto em português como em inglês.

Foi dada preferência aos artigos que abordavam com maior profundidade a relação entre o uso de contraceptivos hormonais e eventos trombóticos. Posteriormente, buscou-se compreender o mecanismo fisiológico de regulação hormonal hipofisária e ovariana para, assim, poder descrever a farmacodinâmica dos contraceptivos hormonais, suas principais reações adversas nos ossos, mamas e sistema nervoso central, e tentar esclarecer sobre sua possível relação causal com a trombose. A análise comparativa entre as diferentes formas farmacêuticas, especificamente, foi realizada de forma a abordar, além das diferenças do modo de administração dos contraceptivos hormonais, a relação entre cada forma estudada e o surgimento de eventos tromboembólicos.

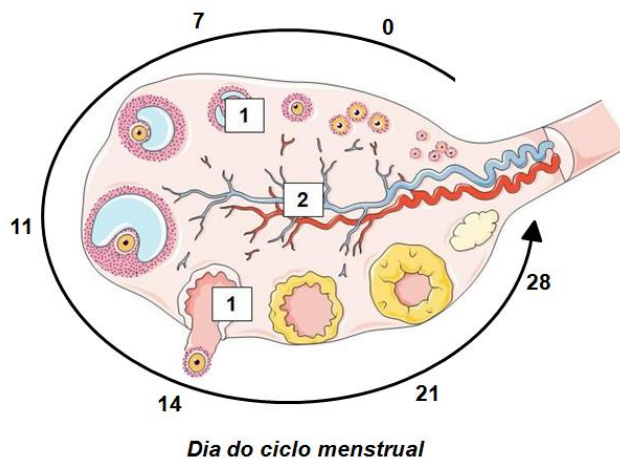
4 DESENVOLVIMENTO

A compreensão acerca da ação dos contraceptivos hormonais no organismo está diretamente relacionada ao mecanismo e regulação hormonal do ponto de vista fisiológico. Logo, é essencial que, a princípio, o estado normal do ciclo ovariano e menstrual estejam claros.

4.1 Ovários e o ciclo ovariano

O sistema reprodutor feminino tem como função, basicamente, produzir gametas e hormônios reprodutivos, visando a concepção de uma futura gestação. Os ovários são as estruturas que compõe esse sistema, responsáveis pela produção dos hormônios sexuais e dos gametas, denominados oócitos secundários. É no córtex ovariano (Figura 2) que ocorre o desenvolvimento dos oócitos, por fornecê-los sustentação e nutrição proveniente do estroma presente nessa região, composto em sua maior parte de tecido conjuntivo. Esses gametas são envolvidos por células especializadas (células foliculares) e, juntos são denominados folículos (OPENSTAX COLLEGE, 2013). O conjunto de mudanças que ocorrem nos oócitos e nos folículos em padrão cíclico é denominado ciclo ovariano e pode ser correlacionado, porém não sendo o mesmo que ciclo menstrual, que será abordado mais adiante. Um dos processos que ocorre dentro do ciclo ovariano responsável pelo desenvolvimento do folículo é chamado foliculogênese, sendo essencial para a regulação hormonal feminina (AIRES, 2012; HALL, 2011; OPENSTAX COLLEGE, 2013).

Figura 2 - Representação ilustrativa do ovário em corte coronal. (1): Região cortical, onde ocorre o desenvolvimento dos folículos; (2) Região medular.

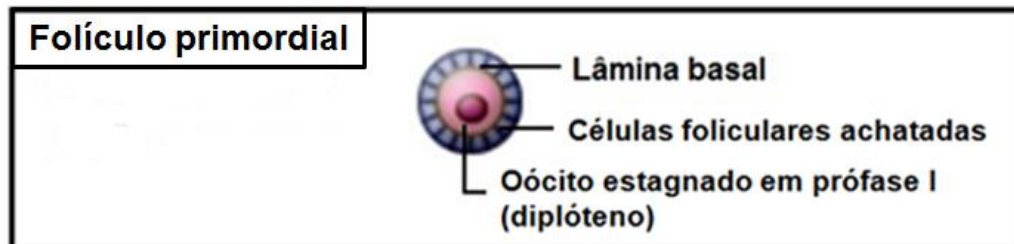


Fonte: Adaptado de (SERVIER, 2014).

4.1.2 Foliculogênese

O resultado do desenvolvimento e crescimento de um folículo é a ovulação, ou seja, a expulsão do óócito secundário contido dentro das diversas camadas de células foliculares. A foliculogênese se inicia com folículos que não estão em desenvolvimento, em estado de repouso, conhecidos como folículos primordiais, compostos de um óócito estagnado em prófase I (diplóteno) rodeado por uma única camada de células foliculares achatadas, que se formam ao redor da 24ª semana da vida intrauterina (Figura 3). Neste estágio, aproximadamente 5 milhões de folículos primordiais são formados. Parte desses folículos primordiais sofrem atresia, ou seja, degeneração, ao longo da vida fetal e da infância, de forma que apenas 400 mil deles estarão presentes no ovário na fase da puberdade. O processo atrético é contínuo ao longo da vida reprodutiva da mulher, sendo que somente de 400 a 500 folículos primordiais terão seu desenvolvimento completo até a ovulação (AIRES, 2012).

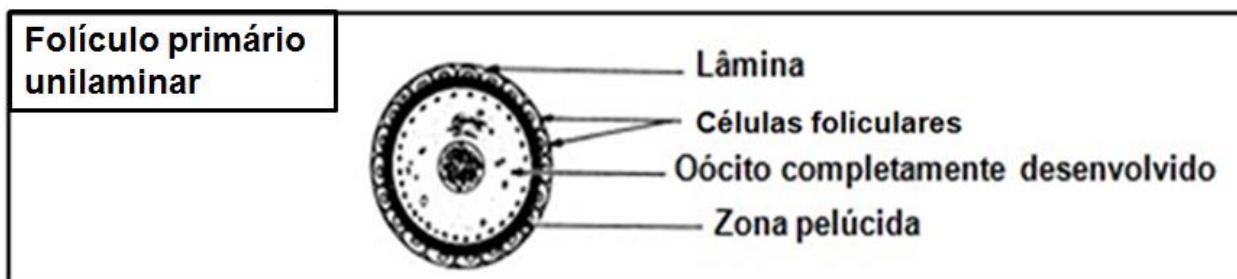
Figura 3 - Diagrama ilustrando o tamanho e organização histológica do folículo primordial em desenvolvimento precoce durante o período de foliculogênese independente da gonadotrofina. Folículo composto por um oócito estagnado em meiose I, lâmina basal e uma camada de células da granulosa.



Fonte: Adaptado de (RICHARDS; PANGAS, 2010).

Ainda de acordo com Aires (2012), quando um folículo primordial recebe sinal para iniciar seu desenvolvimento, o oócito sofre aumento de tamanho, as células foliculares se diferenciam e, simultaneamente, começam a se proliferar. Pouco a pouco, uma camada de glicoproteína começa a se formar entre as células da granulosa e o oócito, denominada zona pelúcida. Esta formação caracteriza o *folículo primário unilaminar*, cujo desenvolvimento é dado de forma *independente de gonadotrofinas* (KIERSZENBAUM, 2012) (Figura 4).

Figura 4 - Diagrama ilustrando o tamanho e organização histológica do folículo primário unilaminar em desenvolvimento precoce durante o período de foliculogênese independente da gonadotrofina. Este folículo desenvolve-se a partir do folículo primordial e é composto de um oócito rodeado pela zona pelúcida e por uma única camada de células foliculares.

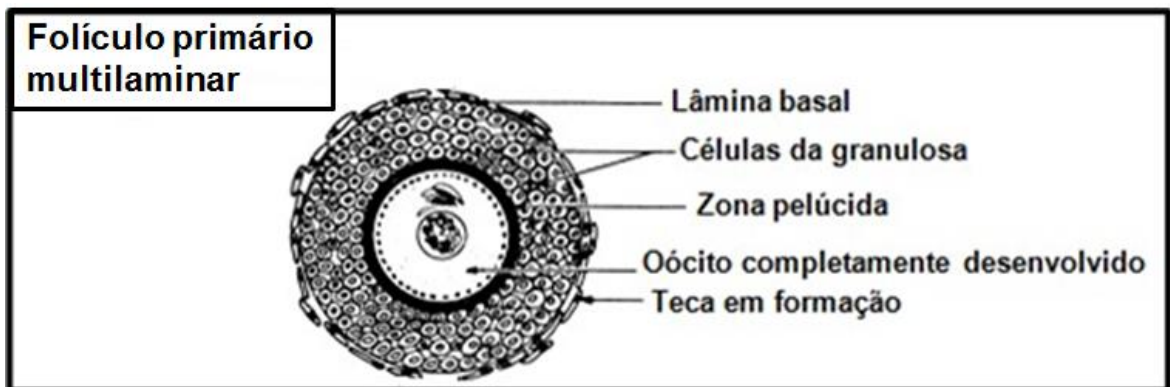


Fonte: Adaptado de (ERICKSON, 2004).

Nesse ponto, ocorre transição de folículo primário unilaminar para *folículo primário multilaminar*, caracterizado por intensa proliferação das células foliculares, que se

organizam em inúmeras camadas que rodeiam a zona pelúcida, constituindo a camada granulosa. Por esse motivo, essas células passam a ser denominadas células da granulosa (KIERSZENBAUM, 2012) (Figura 5).

Figura 5 - Diagrama ilustrando o tamanho e organização histológica do folículo primário multilaminar, em desenvolvimento precoce, durante o período de foliculogênese independente da gonadotrofina. Neste ponto do desenvolvimento, ocorre intensa proliferação das células foliculares, que se organizam em múltiplas camadas (camada granulosa), com início da formação da teca interna.

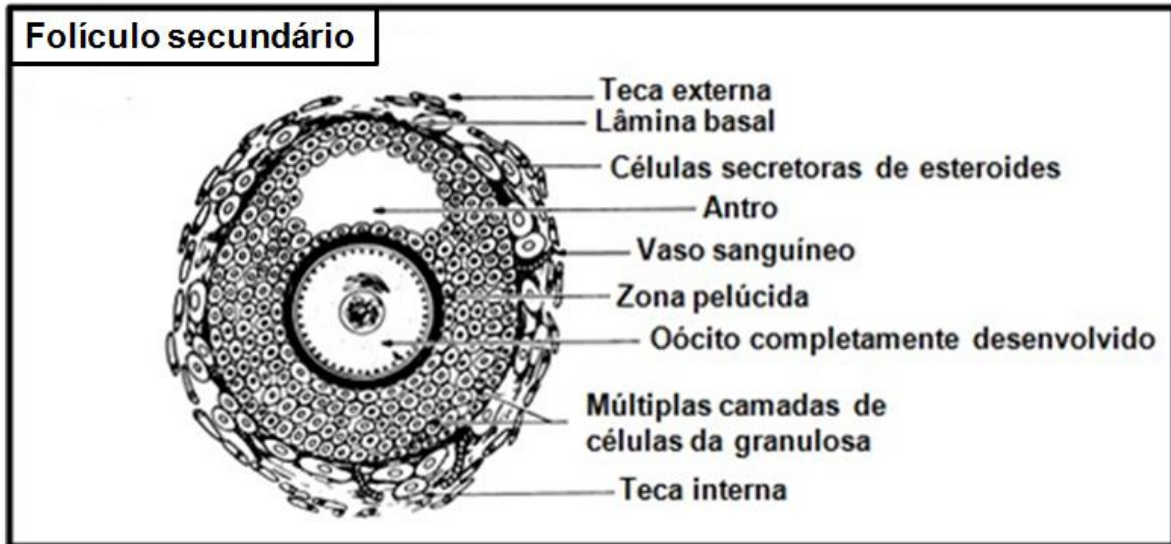


Fonte: Adaptado de (ERICKSON, 2004).

Ao redor das células da granulosa em crescimento, desenvolve-se uma membrana basal e, em sua porção mais externa, as células da teca se originam. Estas células são denominadas teca interna onde se dá o processo de angiogênese provendo suprimento sanguíneo ao folículo e, mais superficialmente associados a esta, desenvolve-se a teca externa, composta por tecido conjuntivo fibroso e células de musculatura lisa (CURI; ARAÚJO FILHO, 2009). Tais folículos primários multilaminares já maduros passam a ser denominados *folículos secundários*, marcado, inclusive, pela formação inicial do antro, um vacúolo preenchido por fluido originado por entre as camadas das células da granulosa (KIERSZENBAUM, 2012). Por este motivo, os folículos secundários também são nomeados *folículos antrais* (Figura 6), enquanto que os folículos anteriores, devido à ausência do antro, são também nomeados *folículos pré-antrais*. Neste momento, os folículos secundários já atingiram um grau de complexidade morfológica cujas alterações celulares e fisiológicas os tornaram competentes para responder às gonadotrofinas, ou seja, aos hormônios folículo

estimulante (FSH) e luteinizante (LH) (CURI; ARAÚJO FILHO, 2009). Inicia-se, então, uma onda de desenvolvimento folicular.

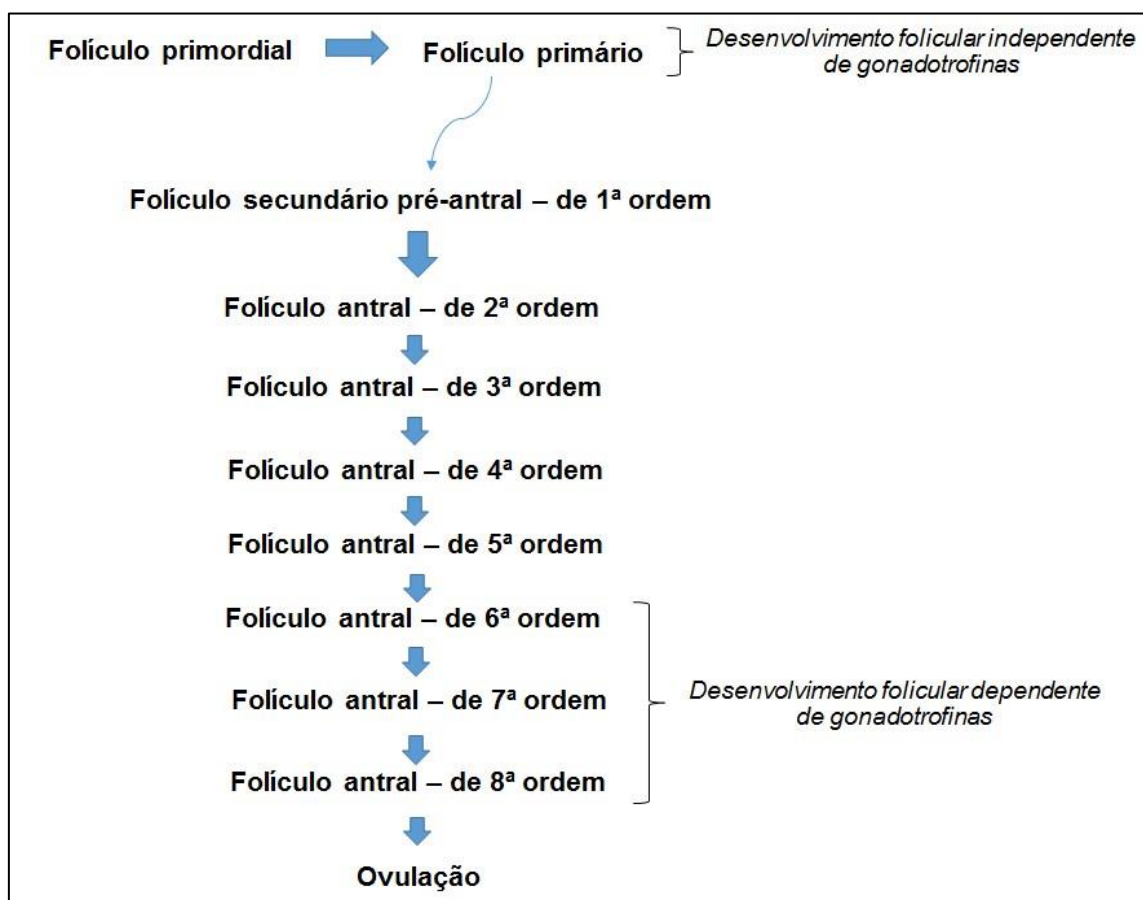
Figura 6 - Diagrama ilustrando o tamanho e organização histológica do folículo secundário em desenvolvimento precoce durante a foliculogênese. O final do desenvolvimento do folículo é marcado pela formação inicial do antro e da teca externa.



Fonte: Adaptado de (ERICKSON, 2004).

Na primeira etapa da onda de desenvolvimento folicular, os folículos primários multilaminares, também conhecidos como *folículos secundários pré-antrais de primeira ordem* (formados após os primários unilaminares), se transformam em *folículos antrais de segunda, terceira, quarta e quinta ordem*, sempre acompanhado pelo contínuo processo atrésico de várias dessas estruturas. Neste momento, ocorre um processo de recrutamento em que apenas alguns folículos de quinta ordem são selecionados. Logo, do *pool* de folículos antrais de quinta ordem formado apenas alguns deles conseguirão passar para a segunda etapa de desenvolvimento. Nela, os folículos selecionados passam por seleção, dominância e maturação, que os transformam em *folículos de sexta, sétima e oitava ordem*. Esta última fase é extremamente dependente de FSH e LH (AIRES, 2012). Um esquema simplificado do processo de maturação dos folículos está representado na Figura 7.

Figura 7 - Representação esquemática do processo de maturação folicular no qual apenas um folículo é selecionado para atingir a ovulação. Na mulher em menacme (em período fértil), vários folículos primordiais iniciam seu desenvolvimento, de modo que são encontrados folículos em diferentes estágios de desenvolvimento. A duração da sequência de eventos desde o folículo secundário até a ovulação é em torno de 85 dias, ou seja, o folículo que atinge a ovulação em um determinado ciclo foi recrutado três ciclos antes.

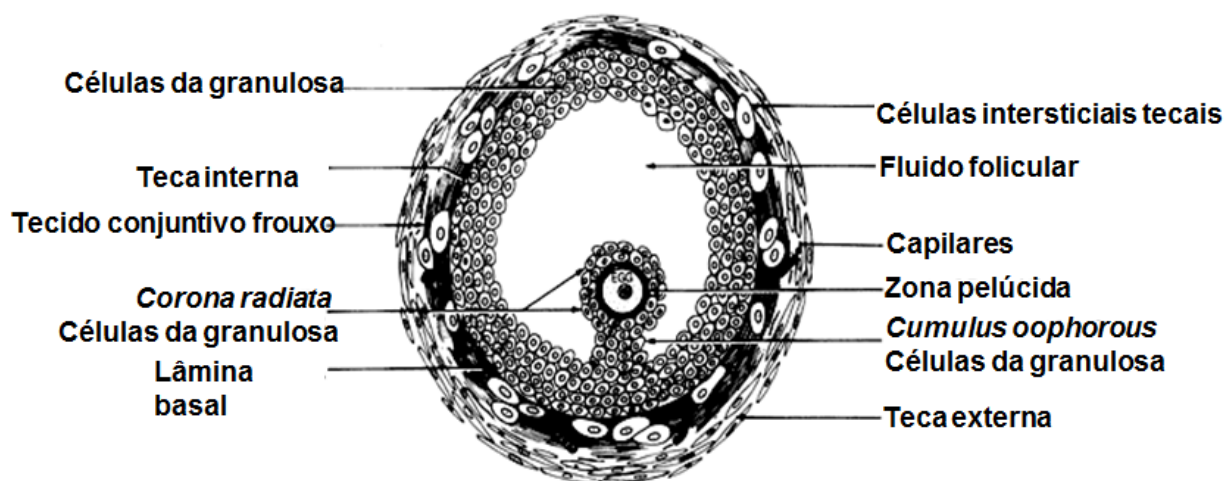


Fonte: Adaptado de (AIRES, 2012).

Assim, no final do desenvolvimento folicular, somente um único folículo será selecionado para a ovulação, por apresentar crescimento maior que o demais: ele manifesta maior capacidade proliferativa das células da granulosa e posterior produção de estrogênio, tem maior sensibilidade ao FSH, expressa receptores para LH nas células granulares, além dos já presentes na teca interna, e produz outros fatores, como o fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF) (CURI; ARAÚJO FILHO, 2009), que será abordado mais adiante. Este folículo é denominado *folículo antral de oitava ordem*, conhecido como *folículo de Graaf*, ou ainda como

folículo terciário. O folículo de Graaf é, então, composto por um antro central volumoso, rodeado por várias camadas de diferentes tipos celulares (ERICKSON, 2004), conforme mostrado na Figura 8.

Figura 8 - Diagrama da arquitetura de um típico folículo de Graaf de classe 8. Existem seis componentes histológicos distintos nesse folículo, incluindo a teca externa, a teca interna, a lâmina basal, as células da granulosa, o oócito e o antro.



Fonte: Adaptado de (ERICKSON, 2004).

Em folículos de Graaf as células da teca interna passam a expressar receptores de LH, sendo um evento essencial e definidor para a fertilidade das mulheres. As células da granulosa, por sua vez, são as únicas células no ovário que além de expressarem receptores de LH, expressam também receptores de FSH, sendo, portanto, essencial para o desenvolvimento folicular e formação do folículo dominante (CURI; ARAÚJO FILHO, 2009).

4.2 Controle hormonal do ciclo ovariano: o eixo hipotálamo-hipófise-ovário

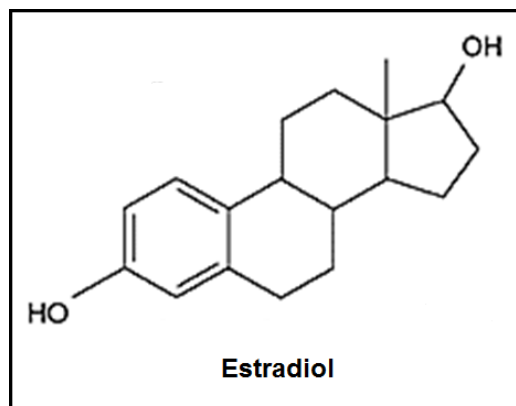
O processo de desenvolvimento descrito anteriormente, do folículo primordial até o primeiro folículo antral formado, tem duração aproximada de 2 meses, em humanos. Os estágios finais de desenvolvimento de uma coorte de folículos de quinta ordem, terminando na ovulação de apenas um folículo, ocorre em um curso de aproximadamente 28 dias. Todas essas mudanças são desencadeadas,

essencialmente, pelo LH, FSH e pelo hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (FERNANDES; FORTUNATO; CORREIA-PINTO, 2017).

O LH e o FSH são gonadotrofinas produzidas pela adenohipófise, de natureza glicoproteica, cuja função é regular o crescimento, maturação pubertária, processos reprodutivos e secreção de esteroides sexuais pelas gônadas de ambos os sexos. A secreção destes hormônios, por sua vez, é estimulada pelo GnRH, um decapeptídeo produzido no hipotálamo (FERNANDES; FORTUNATO; CORREIA-PINTO, 2017).

O hipotálamo produz GnRH, que é liberado de forma pulsátil e sinaliza para a hipófise anterior produzir FSH e LH. Essas gonadotrofinas, uma vez secretadas pela hipófise, realizam sinalização endócrina, atingindo os ovários, onde se ligam aos receptores localizados nas células da granulosa e na teca interna dos folículos. O FSH, basicamente, estimula os folículos a crescerem, justificando sua denominação de hormônio folículo estimulante, fazendo com que os folículos antrais, ou terciários, aumentem de tamanho. A liberação do LH também estimula as células da granulosa e da teca a produzirem o hormônio esteroide sexual chamado **estradiol** (Figura 9), um tipo de estrogênio. Esta fase do ciclo do ovário, quando os folículos terciários estão crescendo e secretando o estrogênio, é conhecida como fase folicular (MEDEIROS; MEDEIROS, 2007).

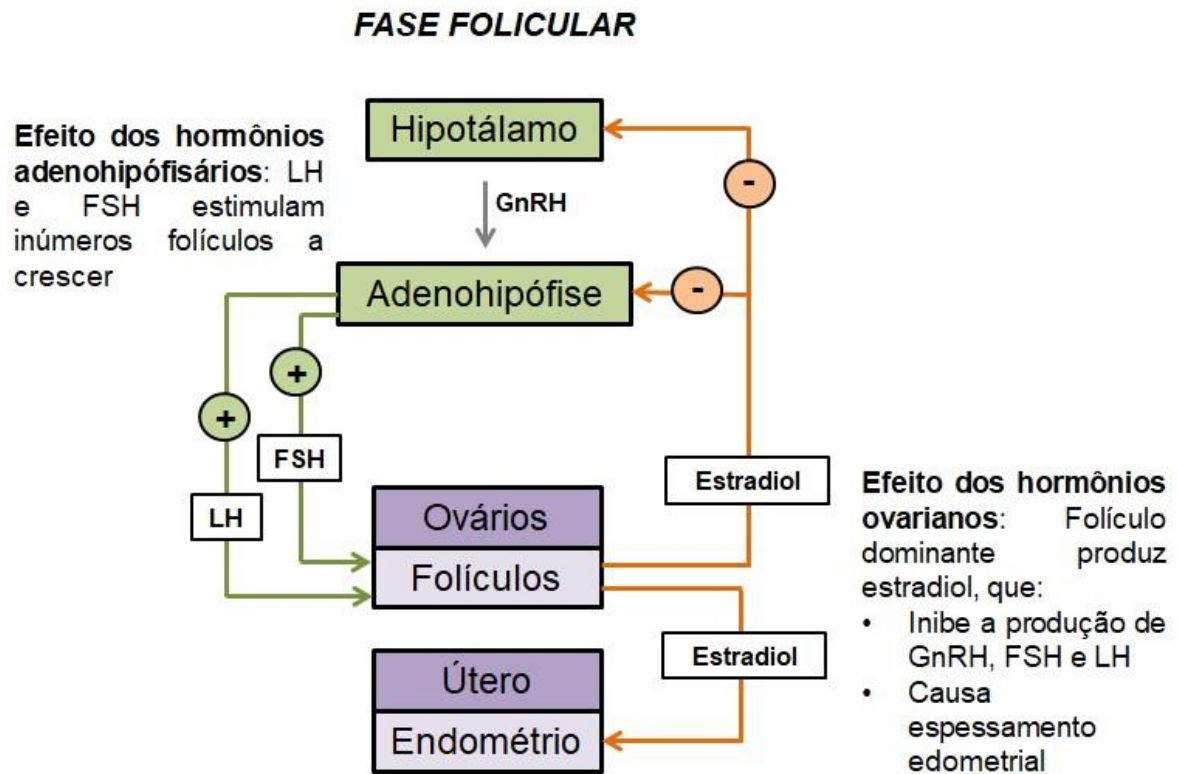
Figura 9 – Estrutura química do estradiol, hormônio esteroide produzido pelas células da granulosa e da teca.



Fonte: Adaptado de (HALBE et al., 2017)

Quanto mais células da granulosa e da teca interna um folículo tem, sendo este então maior e mais desenvolvido que os outros, mais estrogênio produzirá em resposta à estimulação do LH e FSH. Como resultado desses grandes folículos produzindo grandes quantidades de estrogênio, ocorre aumento das concentrações plasmáticas de estrogênio, e como consequência ocorre o clássico processo de **feedback negativo, ou retroalimentação negativa**, em que as altas concentrações de estrogênio estimulam o hipotálamo e a hipófise a reduzirem a produção de GnRH, LH e FSH (OPENSTAX COLLEGE, 2013) (Figura 10). Isso se deve ao fato da ação dos hormônios esteroides sob os neurônios-GnRH ocorrerem principalmente pelos neurônios gabaérgicos. A maioria dos neurônios gabaérgicos encontrados na área pré-óptica do hipotálamo possuem receptores para os hormônios esteroides. Deste modo, como o GABA (ácido gama-aminobutírico) é um neurotransmissor inibitório, uma vez que há ligação dos hormônios esteroides com seus receptores, ocorre o estímulo desses neurônios gabaérgicos que, conseqüentemente, exercem seus efeitos inibitórios, sendo então a causa parcial da retroalimentação negativa da secreção de GnRH. Neste cenário, como a forma pulsátil de secreção do GnRH foi alterada, a adenohipófise passa a ser exposta a este hormônio de forma reduzida, porém contínua. Esta exposição contínua induz à dessensibilização dos receptores para GnRH na adenohipófise, tornando essa estrutura menos responsiva a esse hormônio, o que leva à diminuição também na produção do LH e do FSH (MEDEIROS; MEDEIROS, 2007). Como os grandes folículos terciários exigem FSH para crescerem e sobreviverem, neste ponto, tal declínio do FSH causado pelo *feedback* negativo leva a maioria deles a degenerar. Tipicamente, apenas um folículo, agora chamado de folículo dominante, sobreviverá a essa redução do FSH, sendo este o responsável pela liberação do oócito durante a ovulação (OPENSTAX COLLEGE, 2013). Acredita-se que muitos fatores influenciem na seleção de um folículo dominante, como seu tamanho (maior que os demais), maior capacidade proliferativa das células da granulosa, aumento da sensibilidade ao FSH pelo seu superior número de receptores, além de sua maior capacidade de produção de VEGF, relacionado a angiogênese, levando a um aumento de aporte sanguíneo a este folículo, o que favorece seu acesso às gonadotrofinas mais do que os outros folículos (AIRES, 2012).

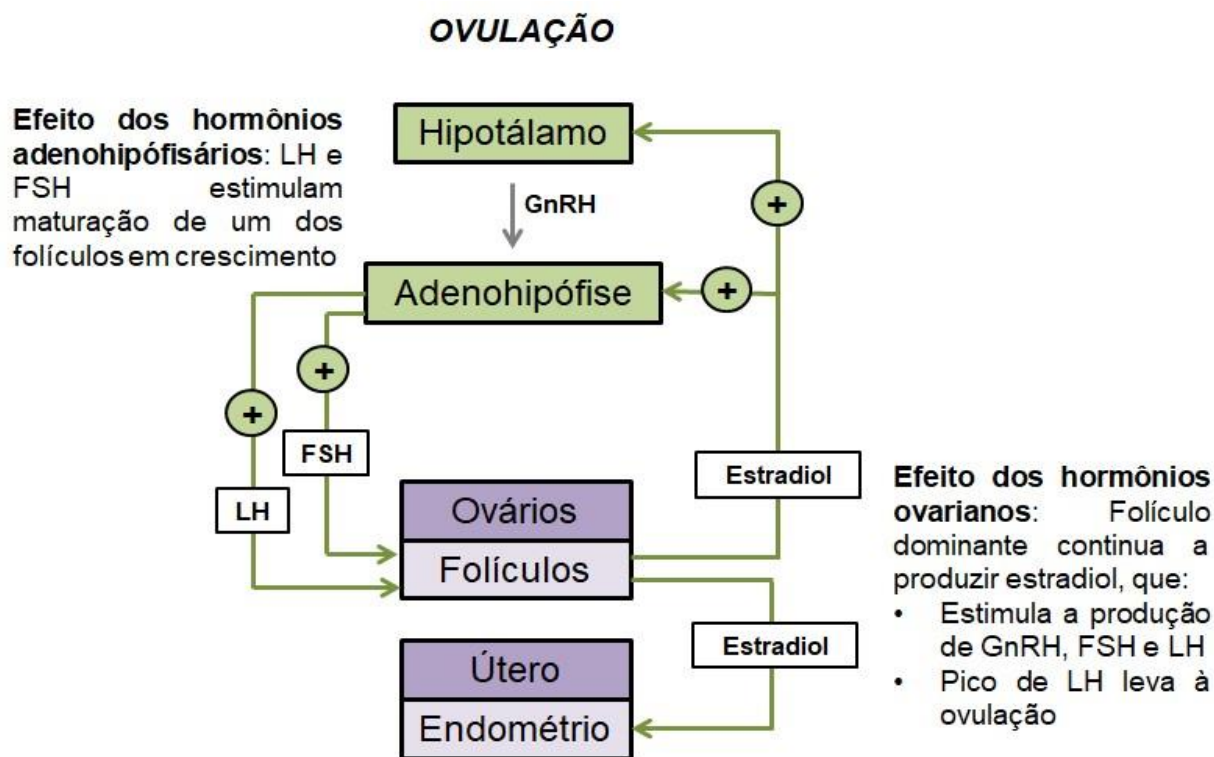
Figura 10 – Esquema do mecanismo de feedback negativo na fase folicular. O hipotálamo e a adenohipófise regulam o ciclo ovariano e a ovulação. O GnRH estimula a adenohipófise a produzir LH e FSH, que por sua vez induz à síntese de estradiol e progesterona pelos ovários.



Fonte: Adaptado de (OPENSTAX COLLEGE, 2013).

Quando apenas o folículo dominante permanece no ovário, ele novamente começa a secretar o estrogênio, produzindo-o mais do que todos os folículos em desenvolvimento juntos antes do *feedback* negativo. A produção deste hormônio é tamanha que o *feedback* negativo normal não ocorre neste momento. Ao invés disso, as altíssimas concentrações plasmáticas desse composto induzem a hipófise anterior a responder secretando grandes quantidades de LH e FSH na corrente sanguínea (Figura 11). Tal ciclo de **feedback positivo, ou retroalimentação positiva**, pelo qual mais estrogênio desencadeia a liberação de mais LH e FSH somente ocorre neste ponto do ciclo (ANSELMO; SZAWKA, 2005).

Figura 11 – Esquema do mecanismo de feedback positivo na ovulação. O hipotálamo e a adenohipófise regulam o ciclo ovariano e a ovulação. O GnRH estimula a a adenohipófise a produzir LH e FSH, que por sua vez induz à síntese de estradiol e progesterona pelos ovários.

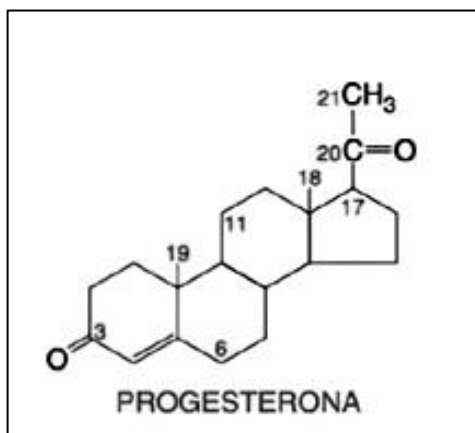


Fonte: Adaptado de (OPENSTAX COLLEGE, 2013).

É justamente essa grande carga de LH liberado para a corrente sanguínea, fenômeno denominado pico de LH, que leva à ovulação do folículo dominante (Figura 11). O pico de LH ocasiona muitas mudanças neste folículo, dentre elas a retomada do processo meiótico do oócito que estava estagnado na prófase I, e a estimulação de proteases que lisam proteínas estruturais da parede do ovário, próximo a superfície do folículo. Esta degradação, juntamente com a grande pressão exercida pelo antro, resulta na expulsão do oócito secundário já em meiose II (metáfase II). Este processo denomina-se ovulação (ANSELMO; SZAWKA,2005).

O aumento do LH também estimula uma importante modificação nas células da teca e da granulosa que permanecem no folículo após o oócito ter sido expulso: ele transforma o folículo remanescente em uma nova estrutura endócrina chamada corpo lúteo. Esse processo de adaptação das células restantes é denominado luteinização. Em vez de estrogênio, o corpo lúteo começa a produzir grandes quantidades do hormônio esteroide sexual **progesterona** (Figura 12), um hormônio crítico para o estabelecimento e manutenção da gravidez. A progesterona desencadeia um *feedback* negativo no hipotálamo e na hipófise, que mantém as secreções de GnRH, LH e FSH baixas (ANSELMO; SZAWKA, 2005). Logo, nenhum novo folículo dominante se desenvolve neste momento.

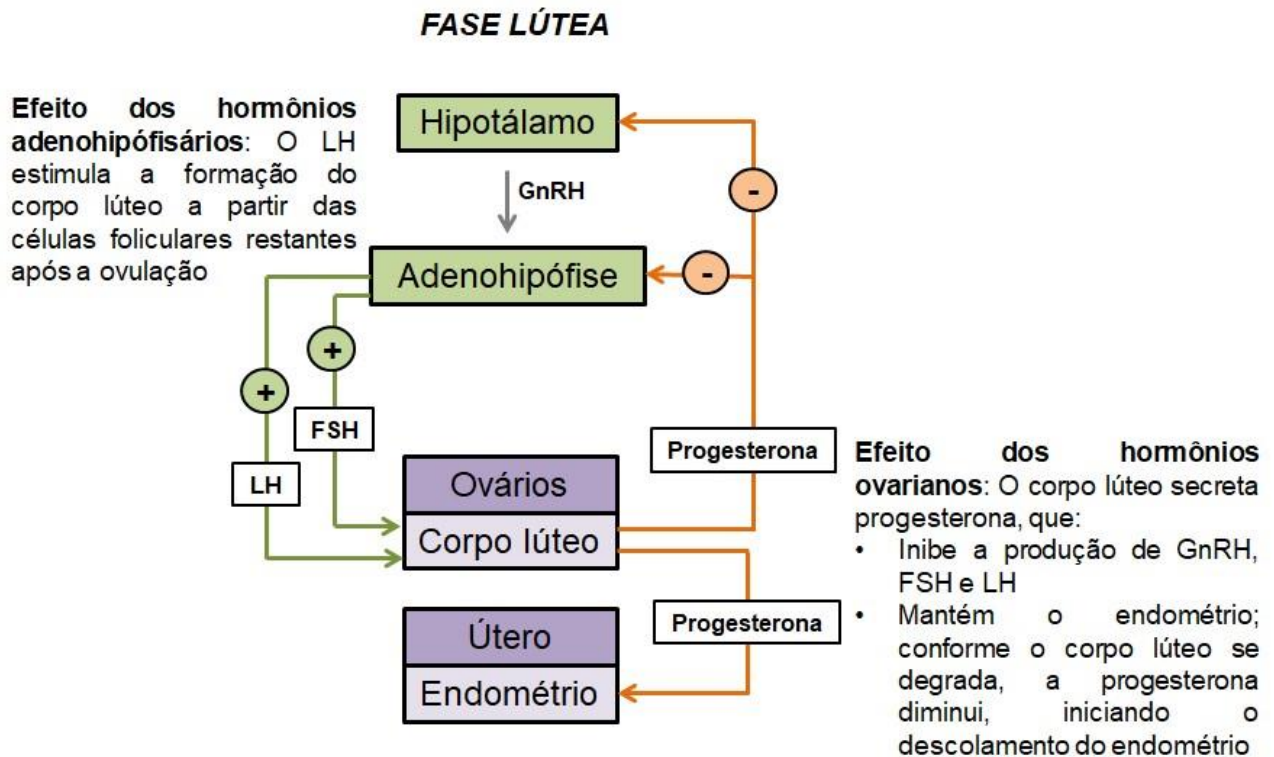
Figura 12 – Estrutura química da progesterona, hormônio importante para a manutenção da gravidez.



Fonte: (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012)

A fase pós-ovulatória, onde há secreção de progesterona, é conhecida como a fase lútea do ciclo ovariano (Figura 13). Se a gravidez não ocorrer dentro de 10 a 12 dias, aproximadamente, o corpo lúteo deixará de secretar progesterona e irá degradar-se em *Corpus albicans*, componente não funcional que se desintegrará no ovário. Durante este tempo de secreção reduzida de progesterona, o FSH e o LH são mais uma vez estimulados, e a fase folicular começa novamente com uma nova coorte de folículos terciários que crescem e passam a secretar estrogênio (ANSELMO; SZAWKA, 2005).

Figura 13 – Esquema do mecanismo de feedback negativo na fase lútea. O hipotálamo e a adenohipófise regulam o ciclo ovariano e a ovulação. O GnRH estimula a a adenohipófise a produzir LH e FSH, que por sua vez induz à síntese de estradiol e progesterona pelos ovários.



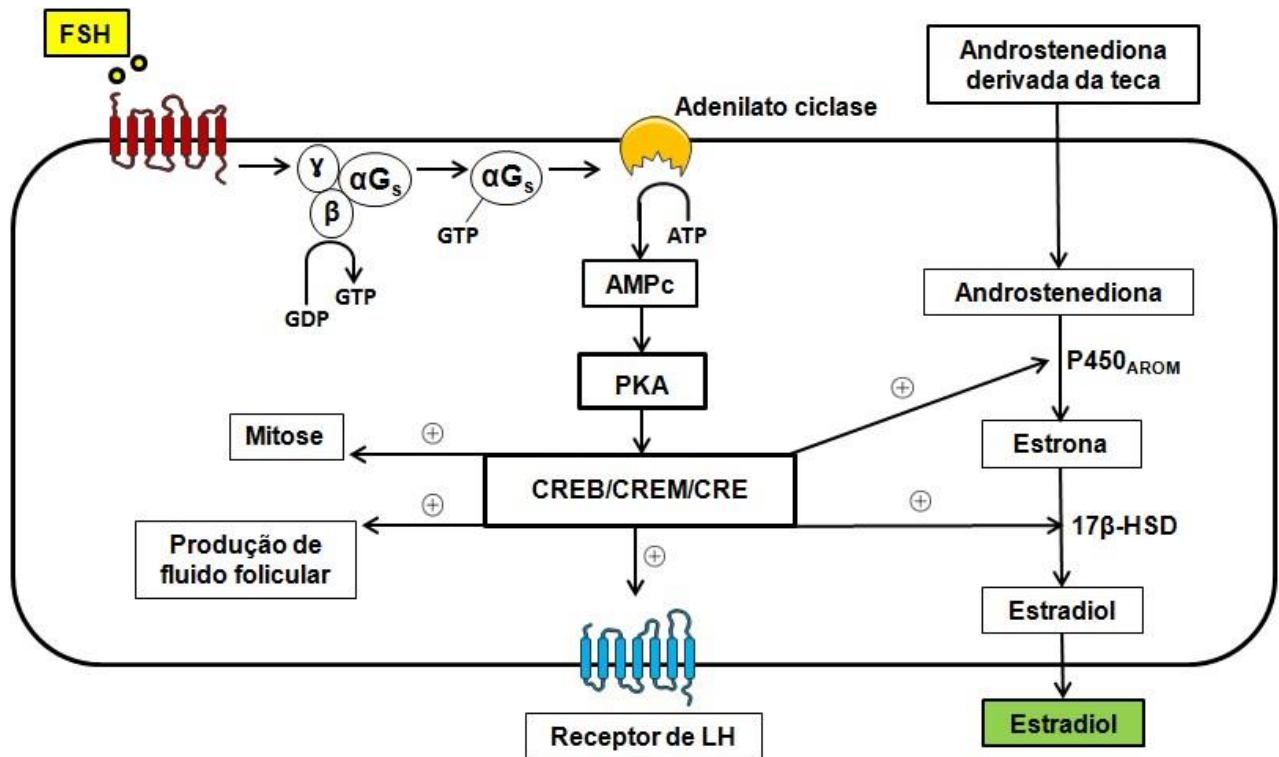
Fonte: Adaptado de (OPENSTAX COLLEGE, 2013).

4.3 Mecanismo de ação do LH e FSH

O receptor de FSH humano faz parte de uma grande família de receptores transmembranares que regulam as proteínas G heterotriméricas. A cascata de sinalização FSH é ilustrada na Figura 14: O FSH interage com o seu receptor com elevada afinidade, iniciando uma alteração conformacional no receptor, que ativa a proteína G. A guanosina difosfato (GDP) ligado à subunidade alfa da proteína G, αG_s , é trocada por guanosina trifostato (GTP) e o complexo αG_s -GTP recentemente ativo dissocia-se do complexo $\beta\gamma$. O αG_s -GTP, agora livre, interage com a enzima transmembranar adenilato ciclase, que por sua vez converte adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPc). A AMPc liga-se às subunidades

reguladoras (R) das proteínas cinases A (PKA), fazendo com que elas se dissociem em dímero R₂ e duas subunidades catalíticas livres (C). As subunidades C podem, por sua vez, fosforilar os resíduos de serina e de treonina das proteínas de elemento de ligação a resposta de AMPc (CREB) e elemento responsivo modulador de AMPc (CREM) e, após a fosforilação, podem se ligar a elementos reguladores do ácido desoxirribonucleico (DNA) chamados de elementos de resposta ao AMPc (CRE), onde estimulam a transcrição dos genes que codificam para os seguintes compostos: enzima P450 aromatase (P450_{AROM}), responsável pela aromatização de andrógenos (androstenediona e testosterona) em estrógenos (estrone e estradiol); 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase (17 β -HSD), responsável pela desidrogenação de 17 β -hidroxiesteroides, incluindo a conversão de desidroepiandrosterona (DHEA) em androstenediol, androstenediona em testosterona, e estrone em estradiol (**Anexo A**); receptor do hormônio luteinizante (LH), além de ativarem a mitose e a formação de fluido folicular. Logo, as interações do FSH dentro de um folículo dominante induzem três respostas principais nas células da granulosa: estimulação da divisão das células da granulosa, aquisição de potencial esteroidogênico e indução de expressão de receptores de LH (ERICKSON, 2004).

Figura 14 - Diagrama da via de transdução de sinal da hormônio folículo-estimulante (FSH) em células da granulosa de um folículo dominante. ATP: adenosina trifosfato; AMPc: adenosina monofosfato cíclico; P450_{AROM}: P450 aromatase; 17 β -HSD: 17 β - hidroxisteroide desidrogenase; LH: hormônio luteinizante; CREB: proteínas de elemento de ligação a resposta de AMPc; CREM: elemento responsivo modulador de AMPc; CRE: elementos de resposta ao AMPc.



Fonte: Adaptado de (ERICKSON, 2004)

Em virtude da expressão da P450_{arom} e da 17 β -HSD, as células da granulosa têm a capacidade de metabolizar a androstenediona derivada da teca para estradiol, aumentando, assim, a concentração deste durante os dias 7 a 12 do ciclo menstrual. (ERICKSON, 2004).

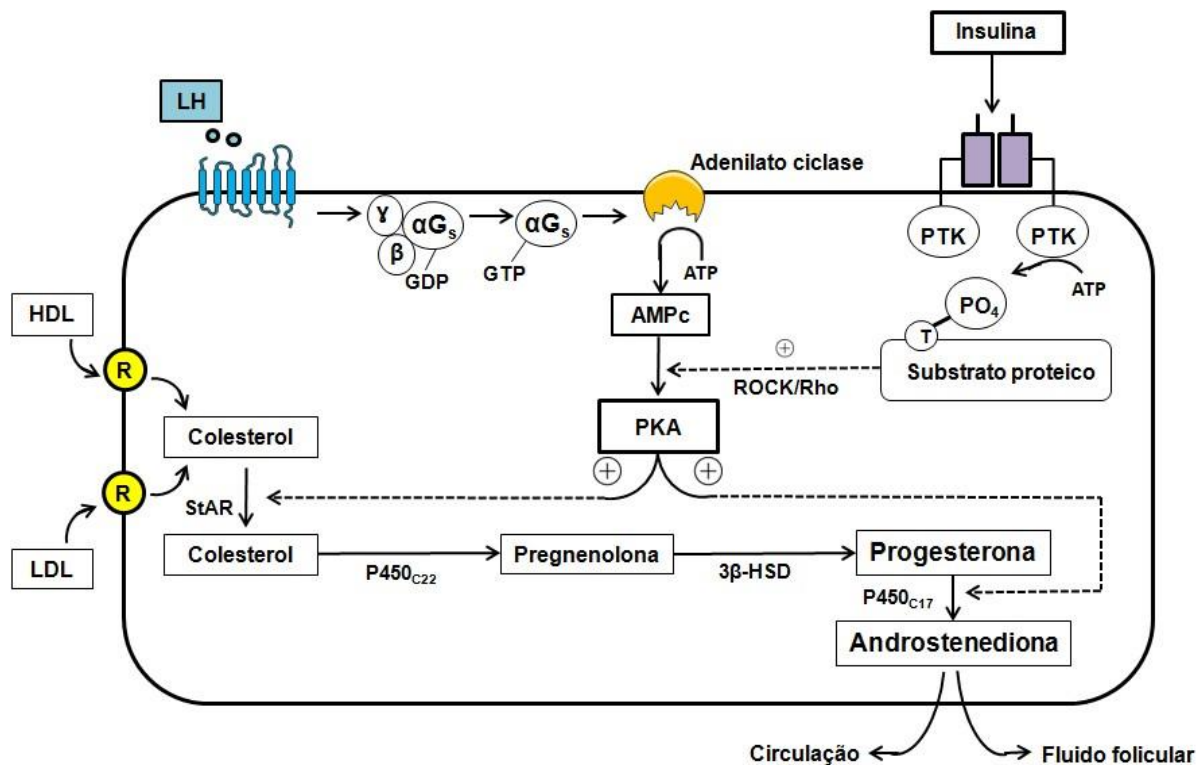
As células da granulosa em um folículo dominante expressam uma concentração relativamente alta de receptores de LH. Este evento dependente do FSH ocorre essencialmente no final da fase folicular, quando um folículo dominante atinge o estágio de oitava ordem (Figura 7). A indução do receptor de LH na fase folicular tardia tem grande significado fisiológico, pois confere ao folículo dominante a capacidade única de responder ao impulso ovulatório induzido pelo

LH. A expressão de receptores de LH implica que, quando o ligante de LH entra no microambiente do folículo dominante, na fase folicular tardia, ele pode atuar sobre as células da granulosa para regular sua função e desenvolvimento, auxiliando na produção de estradiol, conforme já ilustrado na Figura 14 (ERICKSON, 2004).

As células intersticiais tecais, TIC, começam a expressar seu estado diferenciado quando o folículo atinge o estágio antral de segunda ordem, ou seja, quando sofre cavitação. Este processo de citodiferenciação é acompanhado pela expressão de uma série de genes específicos, incluindo aqueles para receptores de LH, receptores de insulina, receptores de lipoproteína de alta densidade (HDL) e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (P450_{scc}), 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD), que oxida um grupo hidroxila (OH) a uma cetona no carbono 3, e transfere a ligação dupla do carbono 5 para o carbono 4, e P450_{c17}, que converte progestágenos de 21 carbonos nos pré-hormônios de andrógenos, sendo uma enzima única com duas atividades: 17 α - hidroxilase e 17,20-liase (**Anexo A**). Em virtude da expressão destes genes, as TIC passam a apresentar a capacidade de produção regulada de androstenediona. O LH é o efector mais importante da citodiferenciação de TIC, mas a insulina e as lipoproteínas podem amplificar a ação do LH em TIC humanas (ERICKSON, 2004).

Tal como o FSH, os mecanismos de sinalização intracelular dos receptores de LH são acoplados a proteínas G, e sofrem os mesmo processos iniciais pela via CREB/CREM/CRE. Toda a cascata de sinalização do LH está envolvida na ativação dos genes que, eventualmente, conduzem à biossíntese da androstenediona. Além disso, quando a insulina estimula seus receptores presentes nas TIC, substratos proteicos sofrem fosforilação por intermédio das proteínas tirosina cinases (PTK) acoplados ao receptor de insulina. O mesmo inicia uma cascata de sinalização mediada provavelmente pela via das proteínas cinases associadas à Rho (ROCK), conhecida como via ROCK/Rho, que contribui para a ativação da P450_{c17}, importante enzima para a produção de androstenediona (Figura 15) (TEE; DONG; MILLER,2008).

Figura 15 – Diagrama mostrando os mecanismos reguladores da produção de andrógenos pelas células intersticiais da teca (TIC). Os principais reguladores endócrinos da produção de androstenediona são o hormônio luteinizante (LH), a insulina e as lipoproteínas. A via de sinalização do AMPc/proteína cinase A do receptor de LH (PKA) conduz à indução de genes específicos (linhas pontilhadas) na via de biossíntese da androstenediona. A sinalização do receptor de insulina/proteína tirosina cinase (PTK) pode causar acentuados aumentos nesta resposta por intermédio da via ROCK/Rho. As lipoproteínas são potentes estimuladores da produção de andrógenos em virtude da sua capacidade de aumentar o colesterol intracelular que, por sua vez, é transferido para a P450_{C22} por meio da proteína reguladora aguda esteroide (StAR).



Fonte: Adaptado de (ERICKSON, 2004).

4.4 Modelo duas células – dois hormônios

Os dois tipos de células foliculares – células da granulosa e tecais – têm participação importante na síntese de esteroides. É na fase folicular do ciclo menstrual que há um aumento na síntese de estrogênios, de receptores de FSH nas células da granulosa e de receptores de LH na teca interna, tornando essas células sensíveis às gonadotrofinas. Este evento é crucial para a manutenção do

ciclo já que, neste momento, os folículos são altamente dependentes do controle hormonal, além de tornar as células da granulosa continuamente capazes de responder ao FSH, que apresenta queda contínua na concentração plasmática a partir de então (ANSELMO; SZAWKA, 2005).

Agora, sob influência do LH, as células da teca interna irão produzir o androgênio androstenediona, que originará o androgênio testosterona (**Anexo A**). Os androgênios, hormônios esteroides responsáveis pelo desenvolvimento de características masculinas, se difundem à camada granulosa e, aqui, esses são convertidos em estrogênios. Isso só é possível porque o FSH, além de promover a proliferação das células da granulosa, induzem à síntese da enzima aromatase neste local, fazendo com que tal conversão ocorra extensivamente na camada granulosa e não na teca interna. O estrogênio atua de forma autócrina, induzindo então à proliferação celular e à síntese de receptores de FSH. Se existe uma maior quantidade desses receptores, os folículos estarão mais propensos à ação do FSH, o que aumenta ainda mais seu tamanho, a atividade da aromatase e a produção de estrogênios, como já mostrado na Figura 14 (CURI; ARAÚJO FILHO, 2009).

4.5 Ciclo menstrual

A secreção de hormônios ovarianos e de gonadotrofinas de forma cíclica e sincronizada garantem, dessa forma, 1) o crescimento do folículo e a ovulação, 2) o preparo para a recepção dos espermatozoides e 3) o preparo do sistema reprodutor para a gestação. A criação de uma condição basal necessária do ambiente intra-uterino para uma futura gestação é particularmente importante, uma vez que o encontro do oócito com o espermatozoide, que normalmente ocorre nas tubas uterinas, deve ser favorecido, facilitando, por exemplo, a migração dos espermatozoides ao longo de todo o trato genital feminino. O zigoto resultante dessa fecundação segue para implantação na parede interna do útero (endométrio) e, por isso, o útero também deve ser devidamente preparado para receber o concepto (AIRES, 2012).

Nesse sentido, o ciclo menstrual, ou ciclo uterino, é extremamente importante. Ele pode ser definido como um conjunto de alterações que ocorrem no tecido endometrial, ou seja, no revestimento mais superficial do útero. Este período compreende três fases:

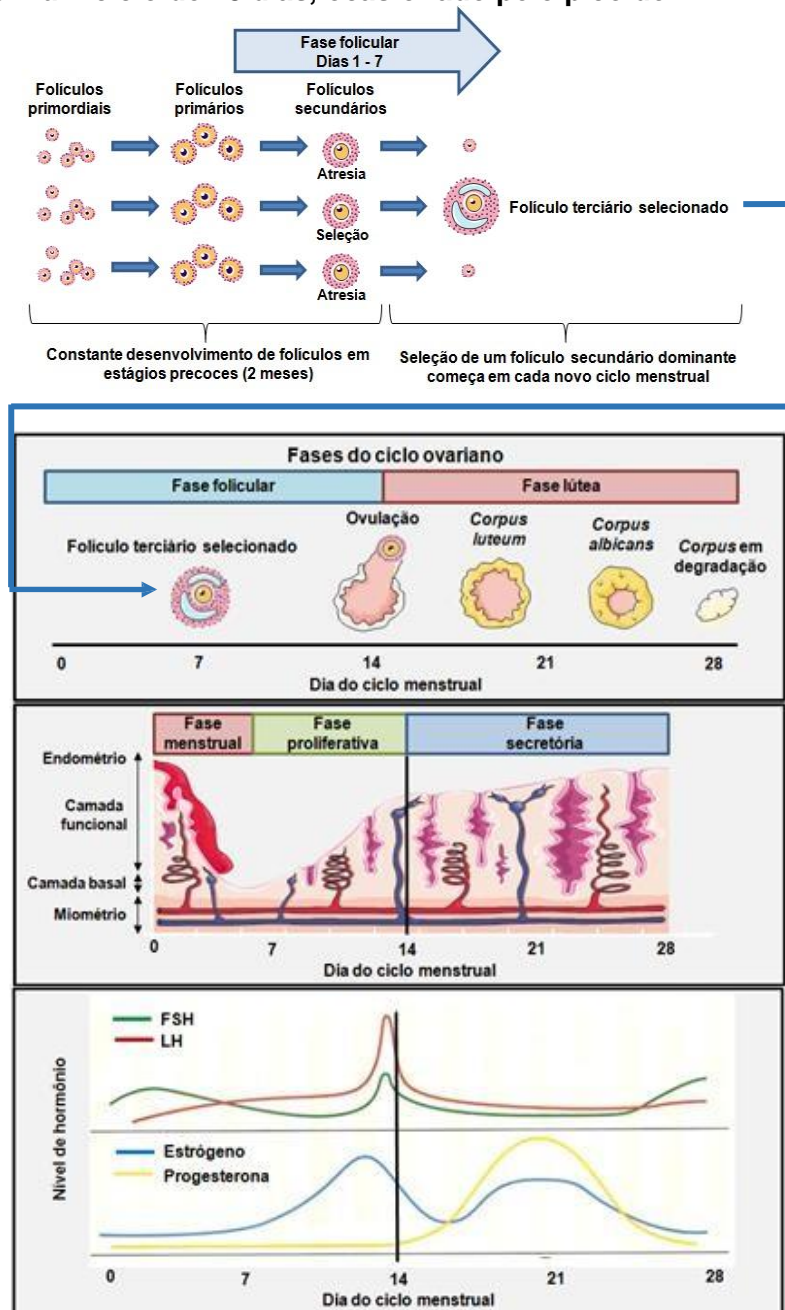
1) Fase menstrual: Fase na qual ocorre a descamação do endométrio propriamente dita, a menstruação. Ocorre durante os primeiros dias da fase folicular do ciclo ovariano, quando os níveis de progesterona, FSH, e LH estão baixos. Isso porque, como já dito, as concentrações de progesterona diminuem como resultado da degeneração do corpo lúteo, marcando o fim da fase lútea (OPENSTAX COLLEGE, 2013). Esse declínio na progesterona desencadeia um aumento da prostaglandina endometrial do tipo PGF₂, de efeito vasoconstritor dos vasos que irrigam o endométrio, levando o tecido a isquemia e necrose. Além disso, a PGF₂ promove contração uterina e, juntamente com a PGE₂, favorece a motilidade e peristaltismo (FRIZZO, 2002). A descamação deste revestimento acompanhada de sangue constitui a menstruação, cujo fluxo pode variar de 2 a 8 dias;

2) Fase proliferativa: Momento em que o endométrio começa a se proliferar novamente. Ela ocorre quando as células da granulosa e da teca interna começam a sintetizar grandes quantidades de estrogênio. É este estrogênio que leva as células endometriais a se proliferarem. É válido lembrar que as altas concentrações de estrogênio levarão eventualmente a uma diminuição do FSH como resultado de um *feedback* negativo, resultando em atresia de todos exceto de um dos folículos antrais em desenvolvimento. A mudança para *feedback* positivo, que ocorre com a elevação da produção de estrogênio do folículo dominante, estimula o aumento de LH que desencadeará na ovulação. Em um ciclo menstrual típico de 28 dias, a ovulação ocorre no 14º dia. A ovulação marca o fim da fase proliferativa, bem como o fim da fase folicular (OPENSTAX COLLEGE, 2013);

3) Fase secretória: No útero, a progesterona do corpo lúteo inicia a fase de secreção do ciclo menstrual, em que o revestimento endometrial se prepara para a implantação do futuro zigoto. Durante os próximos 10 a 12 dias, as glândulas endometriais secretam um fluido rico em glicogênio. Se a fertilização ocorrer,

este fluido irá nutrir o zigoto que está se desenvolvendo. Ao mesmo tempo, artérias se desenvolvem para fornecer sangue ao endométrio espessado (OPENSTAX COLLEGE, 2013) (Figura16).

Figura 16 - Correlação dos níveis hormonais e seus efeitos no sistema reprodutor feminino mostrado nessa linha do tempo dos ciclos ovariano e menstrual O ciclo menstrual tem início no dia um com a menstruação (fase menstrual). A ovulação ocorre por volta do dia 14 em um ciclo de 28 dias, ocasionado pelo pico de LH.



Fonte: Adaptado de (OPENSTAX COLLEGE, 2013; VISCONTI, 2001).

Alguns pesquisadores mostraram que se o contraceptivo hormonal oral for administrado durante a fase secretória do ciclo menstrual, a qual coincide com a fase lútea do ciclo ovariano, aumenta-se o risco de desenvolvimento de trombose. Isso ocorre por haver uma maior ativação plaquetária na fase lútea, em decorrência de um discreto aumento do fator de von Willebrand em resposta a ação do estrógeno e da progesterona (FEURING et al., 2002; BLOMBACK et al., 2007).

Logo, o ciclo menstrual pode ser definido como uma série de mudanças no ambiente intrauterino em que a camada endometrial se desfaz, reconstitui e se prepara para uma possível implantação novamente. A contagem do período do ciclo menstrual se inicia no primeiro dia de menstruação e termina no dia em que ocorre a próxima menstruação. Normalmente, um ciclo menstrual dura 28 dias, porém esse período pode ser muito variável desde 21 até 32 dias (OPENSTAX COLLEGE, 2013).

Caso a implantação do óvulo fecundado ocorra, a secreção de progesterona por parte do corpo lúteo será contínua, levando à manutenção do endométrio para a nutrição do zigoto e futuro feto. Isso ocorre porque tal implantação leva ao surgimento das células trofoblásticas, que darão origem a placenta e que, por sua vez, produzem o hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG), responsável por manter o corpo lúteo durante a gestação (ANSELMO; SZAWKA, 2005).

4.6 Mecanismo de ação dos contraceptivos hormonais

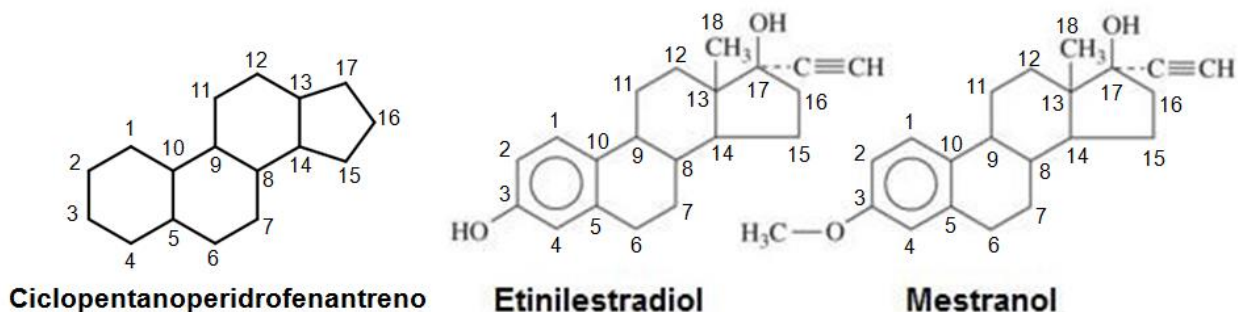
O principal mecanismo de ação dos contraceptivos hormonais baseia-se na prevenção da ovulação, realizada principalmente por meio da supressão do pico de LH (GOLOBOF; KILEY, 2016).

Os contraceptivos hormonais possuem em sua formulação um composto originário da progesterona ou de substâncias androgênicas, que podem ou não estar em associação com um composto derivado do estrogênio (HALL, 2011).

Os compostos estrogênicos produzidos de forma endógena são o 17β -estradiol, ou somente estradiol (conforme mostrado previamente na Figura 9), a estrona e o estriol,

sendo este último apenas um subproduto do metabolismo da estrona. Como o estradiol é o componente base para a síntese de estrogênios sintéticos, é popularmente referido apenas como estrógeno. Já dentre as progestinas existentes, que são compostos com atividade progestagênica, a progesterona é a única produzida endogenamente (Figura 12), existindo inúmeras delas sintéticas utilizadas na preparação de anticoncepcionais hormonais (MARIOTTI, 2015). Dentre os estrogênios sintéticos utilizados, encontra-se o etinilestradiol e o mestranol, sendo este um pró-fármaco do primeiro composto (Figura 17). Todos os compostos esteroides possuem a mesma estrutura básica, com 17 átomos de carbono organizados em quatro ciclos, sendo três ciclos de 6 carbonos e um deles de 5 carbonos. Essa estrutura é denominada ciclopentanoperidrofenantreno, também mostrada na Figura 17.

Figura 17 – Estrutura química do ciclopentanoperidrofenantreno (estrutura básica encontrada em todos os esteroides), do etinilestradiol e do mestranol, estrogênios sintéticos utilizados em contraceptivos hormonais.



Fonte: Adaptado de (MARIOTTI, 2015).

Para a produção das progestinas, utilizam-se compostos cujas estruturas químicas e ação nos receptores se assemelham à ação observada da progesterona e da testosterona. Assim sendo, as progestinas podem originar-se da 17- α -hidroxiprogesterona, da espironolactona, da 19-norprogesterona, ou da 19-Nortestosterona (Figura 18), que podem apresentar formas acetiladas e não-acetiladas, ou seja, presença ou não do grupo acetil (Figura 19). A acetilação é capaz de modificar a biodisponibilidade do pró-fármaco, uma vez que o torna mais lipofílico,

favorecendo que ultrapasse a membrana celular, e possa então sofrer ação de esterases, que vão fazer com que o pró-fármaco se torne ativo (FRANCO et al, 2015).

Figura 18 – Estruturas químicas da 19-Nortestosterona (A), da 17- α -hidroxiprogesterona (B), da 19-Norprogesterona (C) e da espironolactona (D).

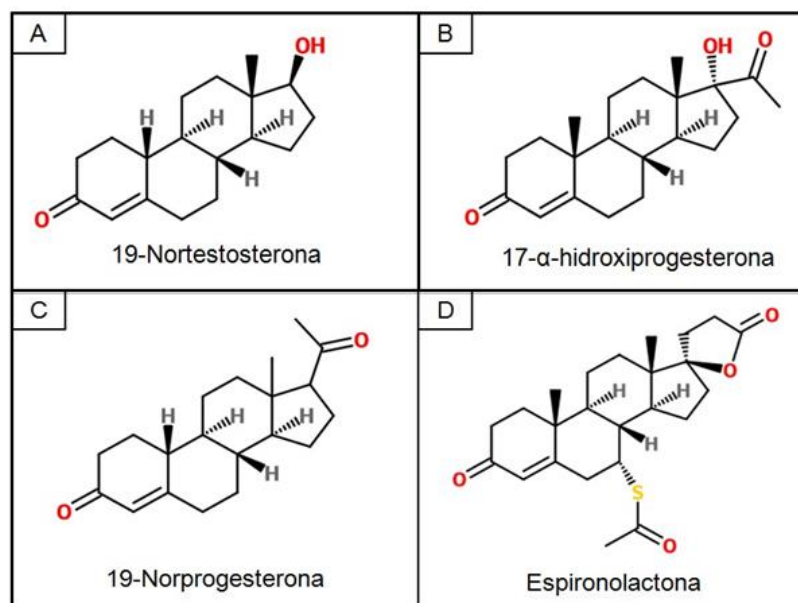
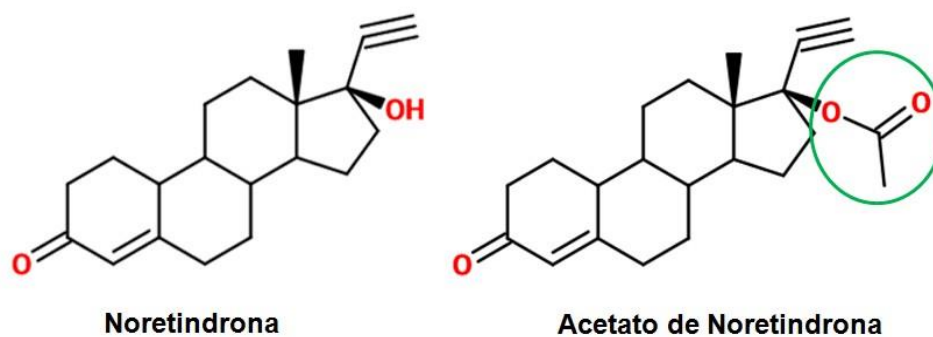


Figura 19 – Estrutura química da noretindrona e do acetato de noretindrona, progestinas derivadas da 19-Nortestosterona. O acetato de noretindrona apresenta o grupo acetil em sua composição, destacado pelo círculo verde.



As progestinas derivadas da 19-Nortestosterona são subdivididas ainda em estranos, que contém 18 carbonos (Figura 20A) e gonanos, com 17 carbonos (Figura

20B) (PADOVAN; FREITAS, 2015). De modo geral, os gonanos apresentam maior atividade progestagênica que os estranos, e estes, por possuírem um grupo metil no carbono 13, tornam-se mais androgênicos. Em suma, o que determina o espectro de atividade dos contraceptivos para cada tipo de receptor são as modificações realizadas em sua estrutura, principalmente nos carbonos 13, 17 e 19 (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (Figura 21).

Figura 20 – Estrutura química de um estrano (A), que contém 18 carbonos, e de um gonano (B), com 17 carbonos. Ambos são derivados da 19-nortestosterona.

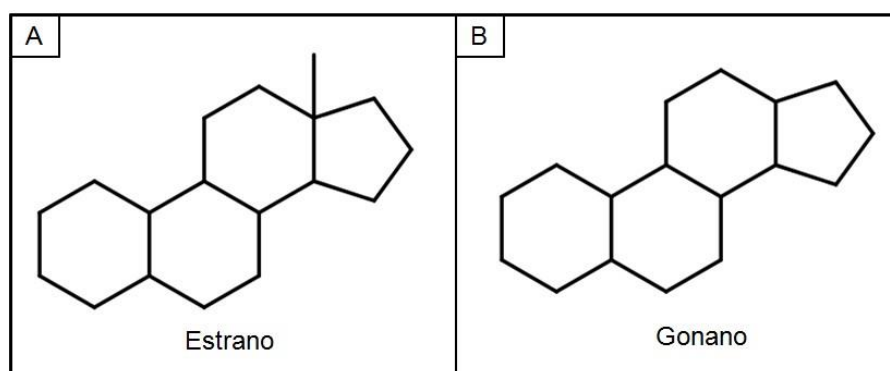
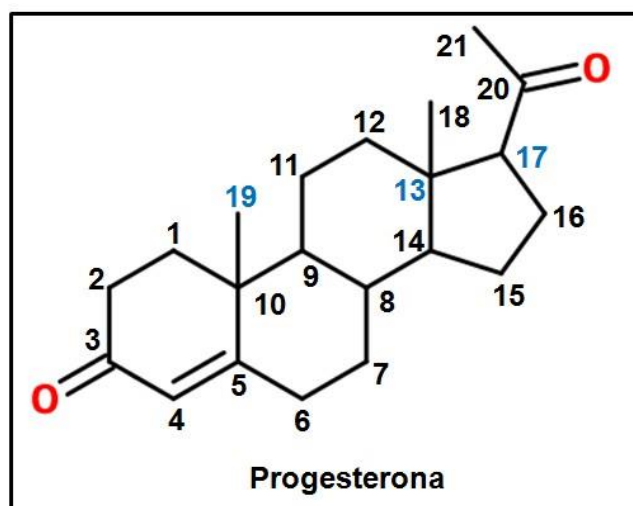
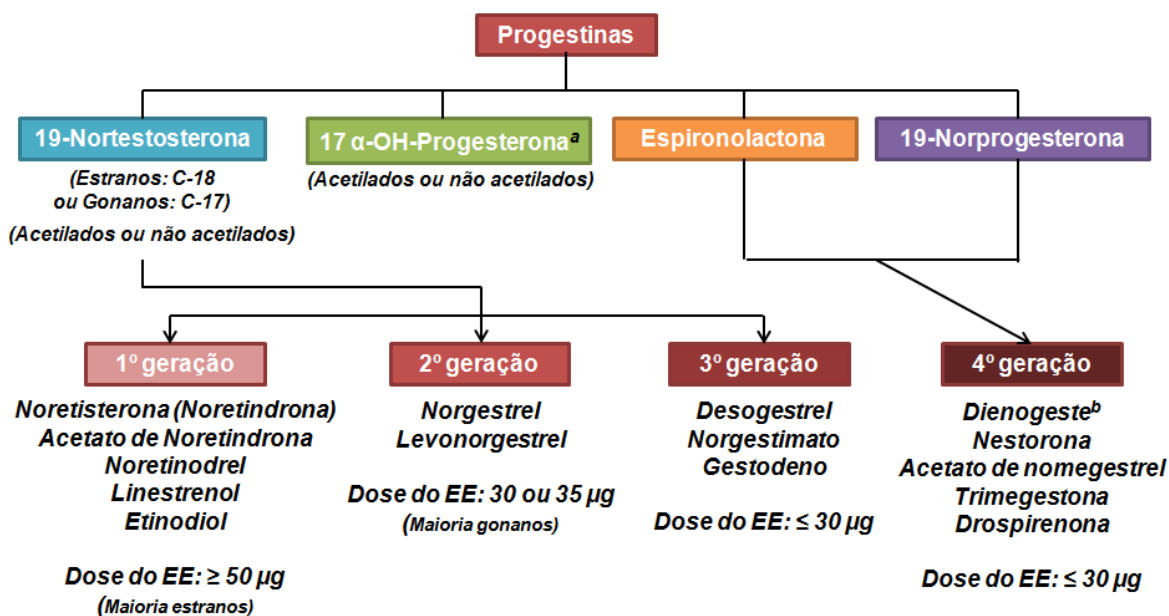


Figura 21 – Estrutura química da progesterona com a numeração dos carbonos. Alterações realizadas nos carbonos 13, 17 e 19 influenciam no grau da atividade da progestina pelos diferentes receptores.



Os anticoncepcionais hormonais são classicamente divididos em gerações, não existindo, porém, um consenso quanto à esta classificação. Isso porque inúmeros autores consideram a estrutura química para a classificação (CHRISTIN-MAITRE, 2013; PLU-BUREAU et al., 2013), enquanto outros baseiam-se na dosagem de etinilestradiol presente no contraceptivo oral (SALVAGGIO; ZAENGLEIN, 2010). Contudo, o método de classificação mais encontrado é pela junção da origem da progestina com a dosagem de etinilestradiol, como mostrado no organograma da Figura 22.

Figura 22 – Organograma da classificação das gerações dos contraceptivos orais baseados na origem da progestina e na dosagem do etinilestradiol. Compostos originados da 19-Nortestosterona são encontrados, na maioria das vezes, nas progestinas de 1ª, 2ª e 3ª geração, enquanto que os oriundos da espironolactona e da 19- Norprogesterona nas de 4ª geração. As progestinas citadas podem ser encontradas tanto em associação com etinilestradiol, quanto nas formulações apenas com progestágenos.



a: Acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, acetato de megestrol são exemplos de derivados da 17-α-OH-Progesterona, porém não sofrem classificação.

b: Apesar de ser considerado de 4ª geração, o dienogeste é derivado da 19-Nortestosterona.

Fonte: Adaptado de (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011)

Os dois hormônios utilizados na composição do anticoncepcional são sintéticos, fazendo com que não ocorra um intenso metabolismo de primeira passagem, como

é o caso dos hormônios endógenos, possibilitando sua administração via oral e tenham ação no organismo (HALL, 2011; ARAÚJO et al., 2016).

Cada um destes compostos possuem um mecanismo de ação que, juntos, favorecem um eficaz efeito terapêutico. Ambos também são comumente utilizados na reposição hormonal durante a menopausa. A indicação terapêutica é diferenciada pela composição e a dose (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

As progestinas sintéticas, assim como as endógenas, atuam especificamente e diretamente no bloqueio do GnRH que (seguindo o mecanismo de *feedback* negativo), conseqüentemente, leva a inibição do pico de LH, fazendo com que não haja ovulação. Justamente por possuir uma ação direta na inibição da ovulação, as progestinas são consideradas o principal componente dos contraceptivos hormonais (GOLOBOF; KILEY, 2016).

O componente estrogênico, por sua vez, tem o papel de potencializar a ação das progestinas, uma vez que seu foco de ação é a supressão do FSH. Quando ocorre então essa supressão, não há recrutamento para dominância de folículo. Sua utilização nos contraceptivos hormonais favorece a um melhor controle do ciclo menstrual e evita um sangramento de escape (NELSON, 2011).

De modo geral, quando no uso de contraceptivo hormonal oral, há uma inibição tanto do LH quanto do FSH, fato este que reflete a ação anovulatória dos contraceptivos hormonais.

Além das ações específicas de cada componente, indiretamente, os contraceptivos hormonais fazem com que haja um espessamento do muco cervical, fato este que dificulta a passagem dos espermatozoides, alteram a motilidade das tubas uterinas (dificultando o trânsito do óócito nessa região) e, ainda, modificam a histologia uterina, deixando um ambiente pouco favorável à nidação (ARAÚJO et al., 2016; GOLOBOF; KILEY, 2016). Estes eventos só acontecem por tais tecidos apresentarem receptores para estrógeno e progesterona em suas membranas. No entanto, esses receptores não estão restritos somente aos órgãos do sistema reprodutor: eles também estão

localizados em diversos órgãos e tecidos do organismo, favorecendo uma resposta celular específica dependendo não somente da localização, como também do subtipo de receptor presente.

Tanto os receptores para o estrógeno quanto os para a progesterona pertencem a superfamília de fatores de transcrição nuclear, receptores citoplasmáticos que são translocados até o núcleo quando estimulados pelo ligante, seja endógeno ou exógeno.

Por conta desta classificação, não é possível estabelecer uma localização fixa dos receptores, uma vez que estão em constante trânsito entre o citoplasma e o núcleo (TECALCO-CRUZ et al. 2017; DANIEL, HAGAN, LANGE, 2011). O hormônio esteroidal consegue facilmente atravessar a membrana plasmática, se ligar ao receptor localizado no citoplasma e finalmente chegar ao núcleo. Uma vez ocorrido isso, o complexo migra em direção ao DNA, se liga a ele e então ativa os fatores de transcrição que levarão a expressão de proteínas e a proliferação celular (HELDRING et al., 2007)

4.6.1 Receptores para estrógeno

Os receptores para estrógeno são encontrados em diversos sistemas do organismo, tais como reprodutor, cardiovascular, esquelético e sistema nervoso central (SNC). Os receptores para estrógenos (ER) são divididos em dois subtipos: 1) alfa (ER), encontrado principalmente em: glândulas mamárias, útero, ovário (células da teca), ossos, testículos, epidídimo, estroma prostático, fígado e tecido adiposo e 2) beta (ER), encontrado principalmente: no epitélio prostático, na bexiga, células granulosas do ovário, cólon, ossos, pulmão e sistema imune. Tanto o ER quanto o ER são expressos igualmente no sistema cardiovascular e no SNC (PATERNI et al., 2014) (Tabela 1). Assim, quando o estrógeno se liga a um desses receptores, que estão distribuídos tanto nas células endoteliais quanto nas células da musculatura vascular lisa, ele é capaz de promover um efeito vascular protetor por favorecer vasodilatação decorrente do estímulo à produção de prostaciclina e de óxido nítrico, principalmente.

Assim, o potencial trombótico decorrente do estrogênio está associado ao seu metabolismo de primeira passagem no fígado, o que faz com que haja alteração nos fatores de coagulação. Por isso, esse quadro não está propriamente associado a ação do estrogênio nos receptores do endotélio vascular. No SNC, o estrogênio é capaz de promover indiretamente o aumento de determinados neurotransmissores, como a serotonina, que está diretamente relacionada à manutenção e estabilização do humor nas mulheres (ROSA E SILVA; SÁ, 2006; PEDROSA et al., 2014).

Tabela 1 - Efeito do estrogênio em diferentes tecidos onde estão localizados seus receptores α e β

ER- α		ER- β	
Localização	Efeito	Localização	Efeito
Útero	Proliferação endometrial	Sistema imune	Deprime imunidade celular e aumenta produção de anticorpos
Ovário	Auxílio na foliculogênese (proliferação folicular), manutenção do fenótipo feminino das células somáticas	Pulmão	Auxilia na manutenção da capacidade respiratória
Vagina	Mantém a lubrificação e o espessamento da parede vaginal	Ovário	Auxílio na foliculogênese (diferenciação dos folículos), manutenção do fenótipo feminino das células somáticas
Mamas	Desenvolvimento das mamas na puberdade e preparação das glândulas mamárias para futura produção de leite	Ossos	Preservação da densidade óssea
Fígado	Regula a produção de colesterol e aumenta produção de fatores de coagulação	Cólon	Crescimento e regeneração da mucosa colônica normal

Fonte: Adaptado de (MILLER DUCKLES, 2008; BRITT, FINDLAY, 2002; BARKHEM, NILSSON, GUSTAFSSON, 2004.)

Por mais que os receptores estejam presentes em diferentes tecidos, o subtipo α tem um papel extremamente importante na glândula mamária, útero, tecido ósseo e regulação do metabolismo lipídico. Especificamente no metabolismo lipídico, o componente estrogênico dos COCs, ao sofrerem metabolismo de primeira passagem, alteram o perfil lipídico de modo a reduzir os níveis séricos de LDL e aumentar os de HDL enquanto que o componente progestagênico apresenta efeito contrário (ALMEIDA; ASSIS, 2017). Um estudo em 2008 comparou os níveis de analitos bioquímicos, entre usuáries de diferentes formulações de COCs e não usuáries, cujo resultado mostrou um aumento significativo na concentração plasmática de colesterol total e triglicérides nas mulheres que usavam COCs (SANTOS et al. 2008) (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores comparativos dos analitos bioquímicos entre mulheres que utilizam ou não COCs. Dentre as formulações de COCs que as mulheres utilizavam estão: etinilestradiol/gestodeno (desogestrel), etinilestradiol/acetato de ciproterona ou etinilestradiol/drospirenona.

<i>Variáveis</i>	<i>Não usuáries de COCs</i>	<i>Usuáries de COCs</i>
Glicose (mg/dL)	84	81,5
Ácido úrico (mg/dL)	4	4
Creatinina (mg/dL)	0,6	0,7
Colesterol total (mg/dL)	156	219
Triglicérides (mg/dL)	74	148
Estradiol (pg/dL)	73,1	25
Progesterona (ng/dL)	1	2,8
LH (mUI/dL)	2,45	1
FSH (mUI/dL)	2,83	0,43

Fonte: Adaptado de (SANTOS et al., 2008)

Essa alteração acarreta em maiores níveis de colesterol circulante que, caso haja condição favorável – como lesão endotelial ou estase sanguínea -, se deposita na camada subendotelial, favorecendo um processo inflamatório local, com

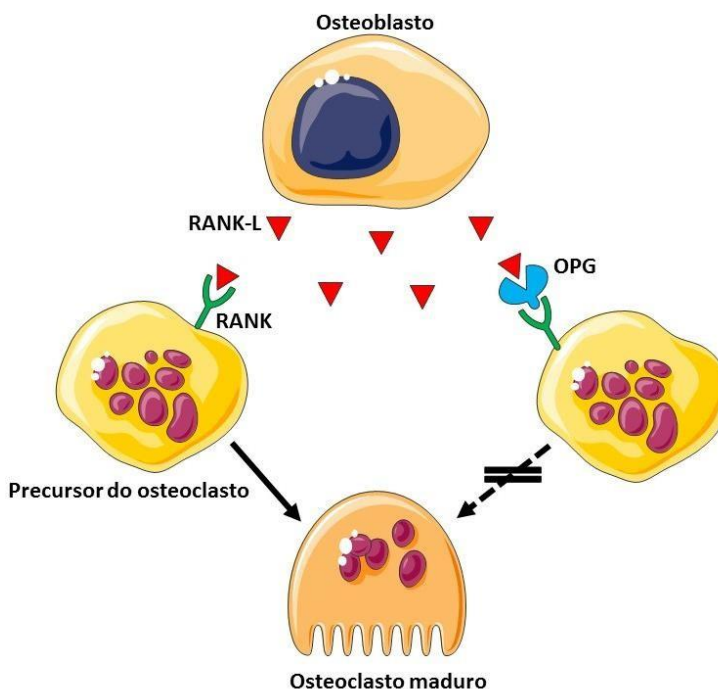
acúmulo de LDL-colesterol oxidada e macrófagos, consolidando a formação de uma placa ateromatosa. Se houver ruptura da placa, inicia-se o processo de coagulação no local da ruptura, o que promove a formação de um trombo (DE CARVALHO et al., 2010).

Por outro lado, o subtipo β aparenta ter maior atividade no sistema imune, além de ter um significativo papel na neutralização da atividade hiperproliferativa das células promovida pelo ER α em tecidos como mama e útero (HELDRING, 2007).

Uma das indicações utilizadas para a terapia de reposição hormonal é na prevenção de perda óssea. Isso acontece porque o estrógeno possui um papel fundamental para a manutenção da massa óssea, uma vez que foi evidenciado que, quando há diminuição ou até mesmo ausência deste hormônio, há diminuição da massa óssea, podendo levar a osteoporose (COMPSTON, 2001).

Eriksen et al. (1988) foram os primeiros a descrever a presença de receptores de estrógeno nos osteoblastos humanos. Para a modulação e homeostase do tecido ósseo, destaca-se de forma importante o sistema RANK/RANK-L/OPG. O receptor de ativação de NFB (RANK) está localizado na superfície celular dos precursores dos osteoclastos e dos osteoclastos maduros. O ligante do receptor RANK (RANK-L), por sua vez, é uma citocina secretada por osteoblastos pertencente à família do fator de necrose tumoral (TNF). A ligação RANK–RANK-L promove a diferenciação e ativação dos osteoclastos. No entanto, a osteoprotegerina (OPG), receptor solúvel pertencente à superfamília de receptor TNF produzida pelos osteoblastos, cuja produção é aumentada com a presença de estrógeno, é capaz de se ligar no RANK-L, inibindo sua ligação com o RANK, e exercendo assim um papel antagônico ao RANK-L (STEEVE et al., 2004). Logo, por inibição indireta da atividade dos osteoclastos, o estrógeno possui um importante papel protetor sobre o tecido ósseo (Figura 23).

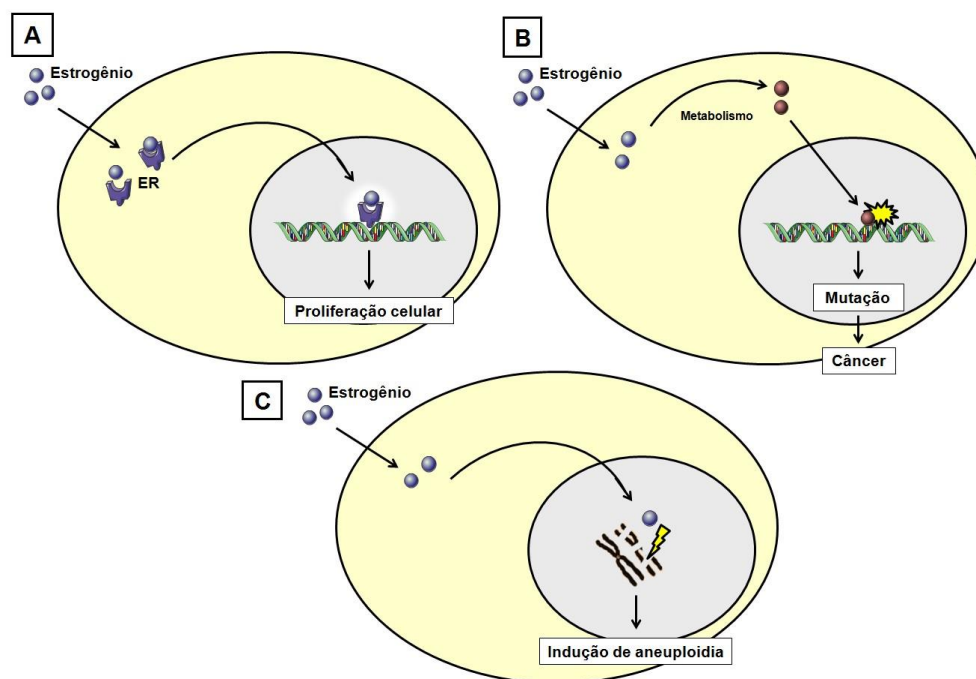
Figura 23 – Esquema ilustrando importante mecanismo para a manutenção da homeostase óssea. Os osteoblastos secretam RANK-L que, ao se ligarem ao receptor RANK dos precursores de osteoclastos, promovem diferenciação a osteoclastos maduros. A OPG, cuja produção é aumentada pelo estrogênio, impede a ligação RANK – RANK-L, que conseqüentemente inibe a formação de novos osteoclastos. RANK: receptor de ativação de NFκB; RANK-L: ligante do receptor RANK; OPG: osteoprotegerina.



Já foi visto também que os estrogênios possuem ação no sistema nervoso central (SNC), podendo interagir tanto com receptores nucleares, quanto com os de membrana. Quando a ação é nuclear, eles podem acarretar em ativação ou inibição de certos fatores de transcrição (MCEWEN; ALVES, 1999). Já quando agem sobre os receptores de membrana, há comprometimento na síntese, liberação e no metabolismo de neurotransmissores, como a serotonina, a noradrenalina, a dopamina e a acetilcolina (STAHL, 2001). Além disso, a monoaminoxidase (MAO), enzima que atua na oxidação das monoaminas - sendo os três primeiros compostos citados - também é inibida pelos estrogênios (ROSA E SILVA; SÁ, 2006). Por ter interferência na degradação destes neurotransmissores, sugere-se que quadros de alteração de humor podem ser minimizados com a administração de estrogênio (SÁ et al., 1999).

No que se diz respeito à presença de receptores para estrogênio nas glândulas mamárias, há uma forte correlação positiva entre a estimulação destes receptores e câncer de mama. No entanto, deve-se levar em consideração que o risco no desenvolvimento de câncer depende da dose de estrogênio e por quanto tempo o organismo está exposto a ele (CAULEY et al., 1999). Apesar de se saber que o estrogênio promove proliferação celular tanto de células saudáveis quanto das neoplásicas, não é conhecido o mecanismo o estrógeno pode levar a formação de neoplasias, uma vez que três vias já foram estudadas: 1) estimulação para proliferação dependente da ligação entre ligante e receptor, 2) genotoxicidade não dependente da ligação entre ligante e receptor, devido a metabólitos do estrogênio formados que podem se ligar e lesar o DNA, e 3) indução de aneuploidia, ou seja, alteração no número de cromossomos (BOCCHINFUSO et al. 1999; RUSSO, RUSSO, 2005; CAVALIERI, ROGAN, CHAKRAVARTI, 2004) (Figura 24).

Figura 24 – Ilustração dos possíveis mecanismos indutores de neoplasias malignas desencadeadas pelo estrogênio. Tal formação pode ser decorrente da estimulação para a proliferação celular após a ligação do estrogênio com seu receptor (A), da genotoxicidade gerada por metabólitos do estrogênio, que levam à mutação e tardiamente ao câncer (B), ou pela indução direta de aneuploidias (C). Ambos os receptores podem estar envolvidos nesses processos, apesar do subtipo ter maior predomínio nas glândulas mamárias. ER: receptores de estrogênio.



4.6.2 Receptores para progesterona

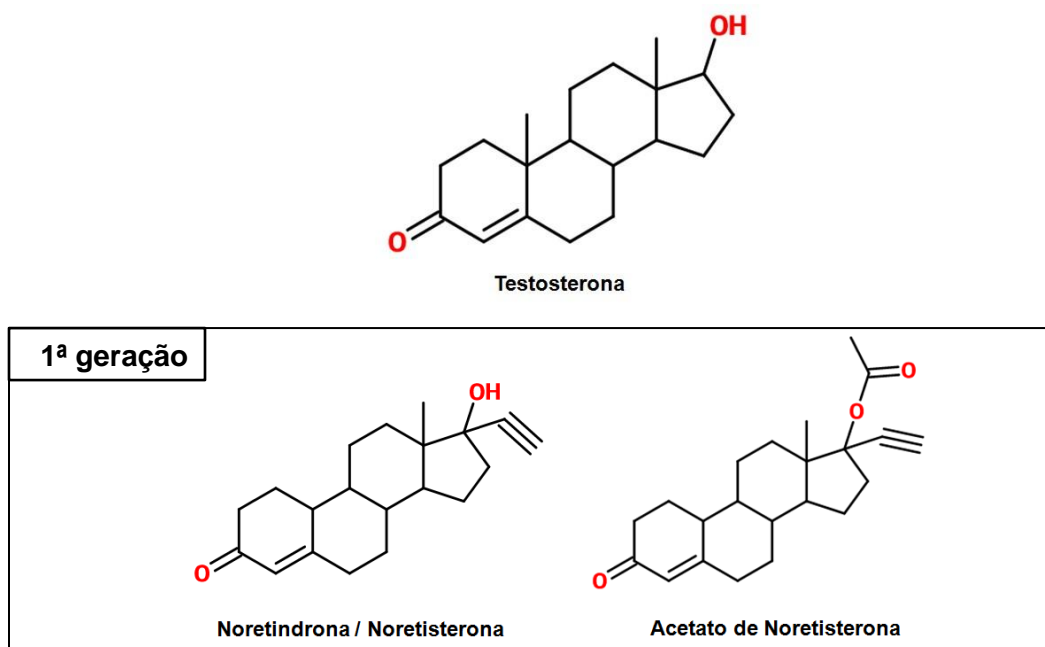
O efeito progestagênico, tanto da progesterona natural quanto das progestinas, é mediado pelo receptor para progesterona (PR), por meio de suas duas isoformas: PRA e PRB. Apesar das inúmeras dúvidas sobre a real atuação de cada um desses receptores nos diferentes órgãos-alvo, sabe-se que o PRA e o PRB têm funções distintas. O PRA é fundamental para a função ovariana e uterina, e não é necessário para o desenvolvimento mamário. Por outro lado, o PRB é essencial para o desenvolvimento mamário, sendo pouco importante para útero e ovários (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011).

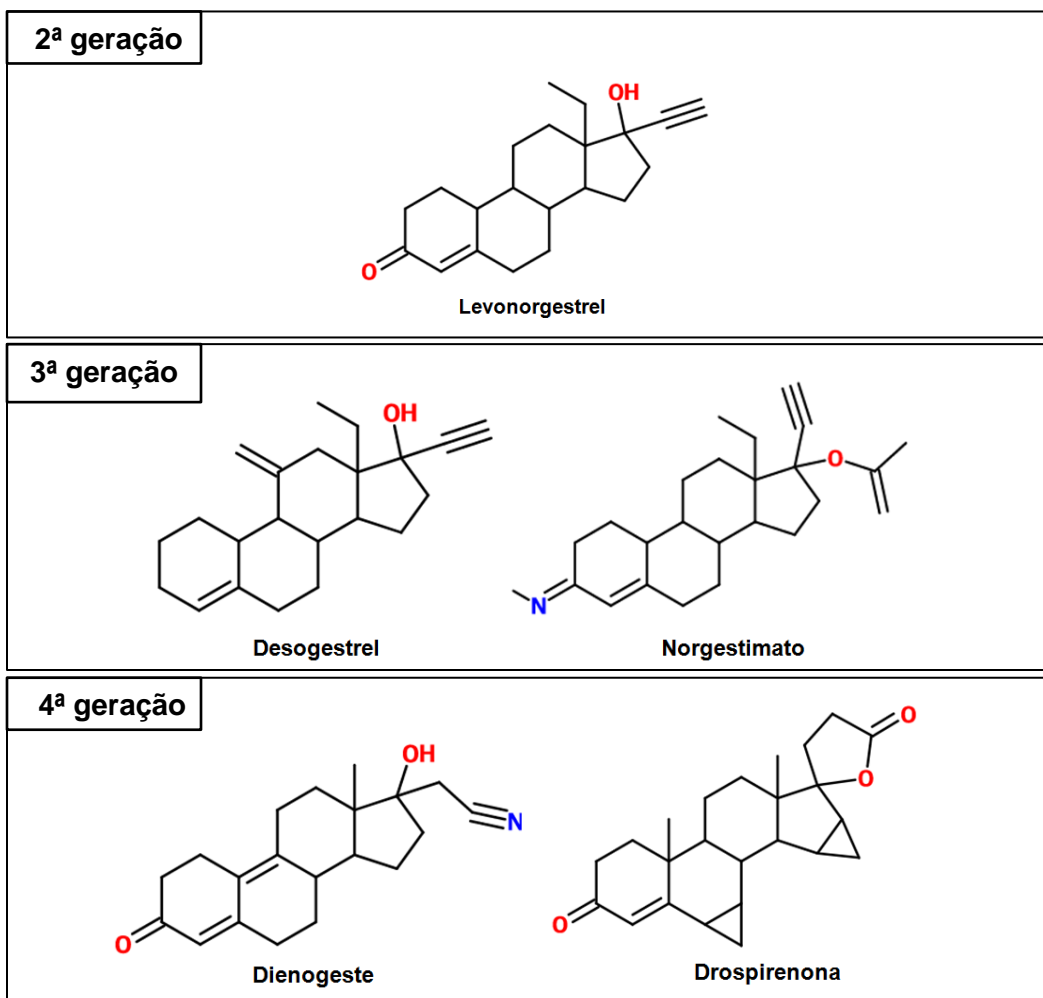
De acordo com a estrutura química, além de ações progestagênicas, as progestinas podem ter ações androgênicas, como aumento da acne, alteração do perfil lipídico (como descrito anteriormente), hirsutismo (crescimento de pelos de padrão masculino), podendo ainda ter ação antiandrogênica e/ou antimineralocorticoide (diminuição da retenção hídrica). Essas funções se baseiam na capacidade das progestinas de se acoplarem aos receptores dos outros esteroides, devido a grande similaridade estrutural compartilhada entre eles. Desta forma, sua interação com um receptor pode produzir efeitos antagonistas, agonistas ou nenhum efeito (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011).

As progestinas derivadas da 19-nortestosterona (Figura 18A) exercem algum tipo de atividade androgênica, e apenas algumas apresentam efeito estrogênico. Entre as derivadas da 17- α -hidroxiprogesterona (Figura 18B), o acetato de ciproterona é um potente antiandrogênico, e o acetato de medroxiprogesterona apresenta leve efeito androgênico e exerce efeito glicocorticoide quando em altas doses. A drospirenona, derivada da espironolactona (Figura 18D) - composto diurético conservador de potássio que antagoniza as ações da aldosterona -, é essencialmente antimineralocorticoide e exerce algumas funções antiandrogênicas (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011).

As progestinas têm diferentes propriedades farmacológicas dependentes de sua molécula originária. Variações estruturais mínimas induzem diferenças importantes na atividade. As progestinas de primeira geração, por focarem na ação contraceptiva, foram formuladas com altas dosagens, pois acreditava-se que era isso que estava diretamente relacionada com sua eficácia, ou seja, resposta máxima que pode ser conseguida com uma droga; as seguintes formulações tiveram como objetivo diminuir os efeitos androgênicos; enquanto as de quarta geração foram projetadas para não apresentarem ação androgênica ou estrogênica, tendo efeitos fisiológicos similares aos da progesterona endógena, porém com uma melhor biodisponibilidade (quantidade que a substância atinge a circulação e torna-se disponível para ação no sítio alvo e apresentar efeito terapêutico). Em relação às ações cardiovasculares, as progestinas menos androgênicas têm menor impacto sobre o perfil lipídico, entretanto, têm maiores alterações no sistema de coagulação (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011). A estrutura química da testosterona (principal androgênio), bem como dos principais representantes de cada geração de progestina, está representada na Figura 25.

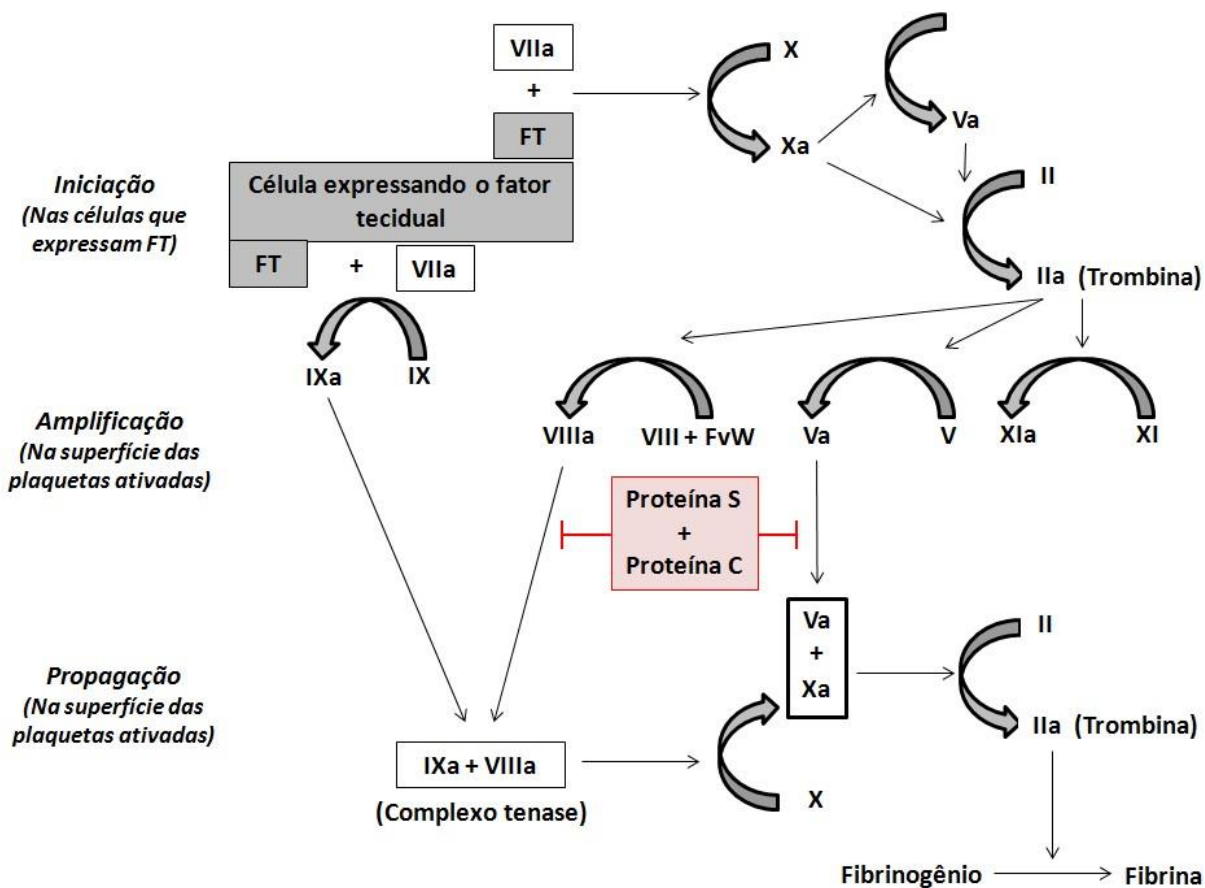
Figura 25 – Estrutura química da testosterona e das principais progestinas, separadas por geração. Pequenas alterações na estrutura influenciam diretamente em sua afinidade pelos receptores, alterando o grau de atividade androgênica, estrogênica, progestagênica e mineralocorticoide.





Quanto à cascata de coagulação, trata-se de um modelo que consiste na ativação de inúmeros fatores, em sequência, que visam a ativação da trombina que, por sua vez, converte fibrinogênio em fibrina. A fibrina constituirá o tampão hemostático, juntamente com as plaquetas no local da lesão vascular, a fim de impedir a continuidade da perda sanguínea. Assim sendo, esses fatores são considerados pró-coagulantes, enquanto que, endogenamente, existem outros componentes, como a proteína S e proteína C, cuja função é inibir os fatores de coagulação Va e VIIIa. Por isso, essas proteínas evitam a formação descontrolada de trombos. O modelo da cascata de coagulação está ilustrado na Figura 26. (FERREIRA, 2010).

Figura 26 – Modelo da cascata de coagulação sanguínea *in vivo* baseado em superfície celular, que culmina na formação de fibrina. O processo é iniciado pela exposição do fator tecidual devido à lesão endotelial, que inicia o processo de ativação dos fatores de coagulação. Qualquer interferência na produção dos fatores pró-coagulativos e das proteínas S e C interfere na formação de coágulos. FT: Fator tecidual; FvW: Fator de von Willebrand.



Fonte: Adaptado de (FERREIRA, 2010)

Além disso, a progesterona possui ainda ação sob o SNC. Contrariamente aos estrogênios, a progesterona atua aumentando a atividade da MAO, diminuindo assim os níveis de monoaminas, como a serotonina, neurotransmissor responsável pela manutenção do humor. Por conta dessa diminuição, observa-se um efeito depressivo em algumas mulheres usuárias dos anticoncepcionais. Estudos demonstraram que isso se deve ao fato dos receptores para progesterona se encontrarem em células de região relacionadas principalmente ao humor (ROSA E SILVA; SÁ, 2006).

4.7 Evolução dos contraceptivos hormonais

O fato dos anticoncepcionais orais terem apresentado efeitos sistêmicos indesejados, desde seu primeiro lançamento no mercado, fez com que houvesse especial preocupação quanto ao seu uso. O Enovid®, primeira pílula anticoncepcional lançada em 1960, continha 5 mg de noretinodrel e 75 µg de mestranol, e passou a demonstrar os primeiros efeitos tromboembólicos pouco depois do seu lançamento. Com este cenário, pesquisadores passaram a introduzir novos contraceptivos hormonais com doses gradativamente menores de ambos os compostos, ao perceberem que isso não acarretava em perda da eficácia, iniciando com a produção de pílulas monofásicas, ou seja, com uma única dose administrada dos dois compostos ao longo do ciclo menstrual (Tabela 3). Tal redução foi associada a menos efeitos colaterais, como sensibilidade nas mamas e edema. Entretanto, mesmo com doses inferiores, os contraceptivos hormonais ainda exerciam efeitos trombóticos (DHONT, 2010).

Tabela 3 – Exemplos de contraceptivos orais monofásicos. EE: Etinilestradiol

<i>Estrógeno</i>	<i>Progestina</i>
Mestranol 50 µg	Noretindrona 1,0 mg
Alta dosagem	
EE 50 µg	Noretindrona 1,0 mg
EE 50 µg	Norgestrel 0,5 mg
EE 50 µg	Diacetato de etinodiol 1,0 mg
Baixa dosagem	
EE 35 µg	Diacetato de etinodiol 1,0 mg
EE 35 µg	Noretindrona 1,0 mg
EE 35 µg	Noretindrona 0,5 mg
EE 35 µg	Noretindrona 0,4 mg
EE 35 µg	Norgestimato 0,25 mg
EE 30 µg	Desogestrel 0,15 mg
EE 30 µg	Drospirenona 3 µg
EE 30 µg	Levonorgestrel 0,15 mg
EE 30 µg	Acetato de noretindrona 1,5 mg
EE 30 µg	Norgestrel 0,3 mg

<i>Estrógeno</i>	<i>Progestina</i>
Ultrabaixa dosagem	
EE 20 µg	Levonorgestrel 0,1 mg
EE 20 µg	Acetato de noretindrona 1,0 mg
Somente progestágeno	
-	Norgestrel 0,075 mg
-	Noretindrona 0,35 mg

Fonte: Adaptado de (RICE, 2006).

Para tentar solucionar esse problema, procurou-se, dessa vez, encontrar novos esquemas de administração desses fármacos: os pesquisadores passaram a focar em diferentes combinações e doses de estrógenos e progestinas, a fim de mimetizar as oscilações hormonais fisiológicas durante o ciclo menstrual, reduzindo até possíveis sangramentos de escape (DHONT, 2010). Isso levou ao lançamento das pílulas multifásicas, que se dividem em bifásicas e trifásicas, as quais variam a dose de estrógenos, progesterona ou ambos ao longo do ciclo menstrual. Os contraceptivos bifásicos apresentam-se em duas doses diferentes ao longo de sua administração nesse período, enquanto que os trifásicos apresentam-se em três doses distintas. Exemplos de pílulas bifásicas e trifásicas são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4 – Exemplos de contraceptivos orais bifásicos e trifásicos. Os contraceptivos bifásicos apresentam-se em duas doses diferentes ao longo dos dias do ciclo menstrual, enquanto que os trifásicos apresentam-se em três doses. EE: Etinilestradiol.

<i>Estrógeno</i>	<i>Dia</i>	<i>Progestina</i>
Bifásico		
EE 20 µg	1 - 21	Desogestrel 0,15 mg
EE 10 µg	22 - 26	
EE 35 µg	1 - 7	Noretindrona 0,5 mg 1,0 mg
EE 35 µg	8 - 21	
EE 35 µg	1 - 10	Noretindrona 0,5 mg 1,0 mg
EE 35 µg	11 - 21	

Trifásico		
EE 30 µg	1 - 6	Levonorgestrel 0,05 mg
EE 40 µg	7 - 11	0,075 mg
EE 30 µg	12 - 21	0,125 mg
EE 35 µg	1 - 7	Norgestimato 0,18 mg
EE 35 µg	8 - 14	0,215 mg
EE 35 µg	15 - 21	0,25 mg
EE 35 µg	1 - 7	Noretindrona 0,5 mg
EE 35 µg	8 - 14	0,75 mg
EE 35 µg	15 - 21	0,125 mg
EE 35 µg	1 - 7	Noretindrona 0,5 mg
EE 35 µg	8 - 14	1,0 mg
EE 35 µg	15 - 21	0,5 mg
EE 25 µg	1 - 7	Norgestimato 0,18 mg
EE 25 µg	8 - 14	0,215 mg
EE 25 µg	15 - 21	0,25 mg
EE 35 µg	1 - 7	Desogestrel 1,1 mg
EE 35 µg	8 - 14	0,125 mg
EE 35 µg	15 - 21	0,150 mg
EE 20 µg	1 - 5	Noretindrona 1,0 mg
EE 30 µg	6 - 12	1,0 mg
EE 35 µg	13 - 21	1,0 mg

Fonte: Adaptado de (RICE, 2006).

O esquema de administração de pílulas bifásicas e trifásicas permitiu uma diminuição da dose total de estrógenos e progestinas administradas por ciclo. Entretanto, com o advento das pílulas combinadas monofásicas de baixa dose (até 15 µg de etinilestradiol), ele passou a não ser tão vantajoso. De acordo com Dhont (2010), as pílulas bifásicas e trifásicas passaram a ser apenas um argumento comercial, sendo hoje pouco utilizada, já que as progestinas, mesmo em doses muito pequenas, conseguem exercer significativa ação no endométrio. Alguns estudos (VAN VLIET et al., 2011; VAN VLIET et al., 2002; SZABO; SCHAFF, 2013) demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa em termos de ocorrência de amenorreia, sangramento de escape, ocorrência de gravidez e eficácia das pílulas bifásicas e trifásicas em comparação com as monofásicas.

As progestinas, então, foram sofrendo modificações em sua estrutura, categorizando os contraceptivos orais em primeira, segunda, terceira e quarta geração. No entanto, no final dos anos 90, alguns estudos demonstraram que os eventos de TEV associados às pílulas de terceira geração eram duas vezes mais importantes do que os de segunda geração, e que até mesmo os de quarta geração continuavam a ter relação com eventos trombóticos (THACKER, 2014).

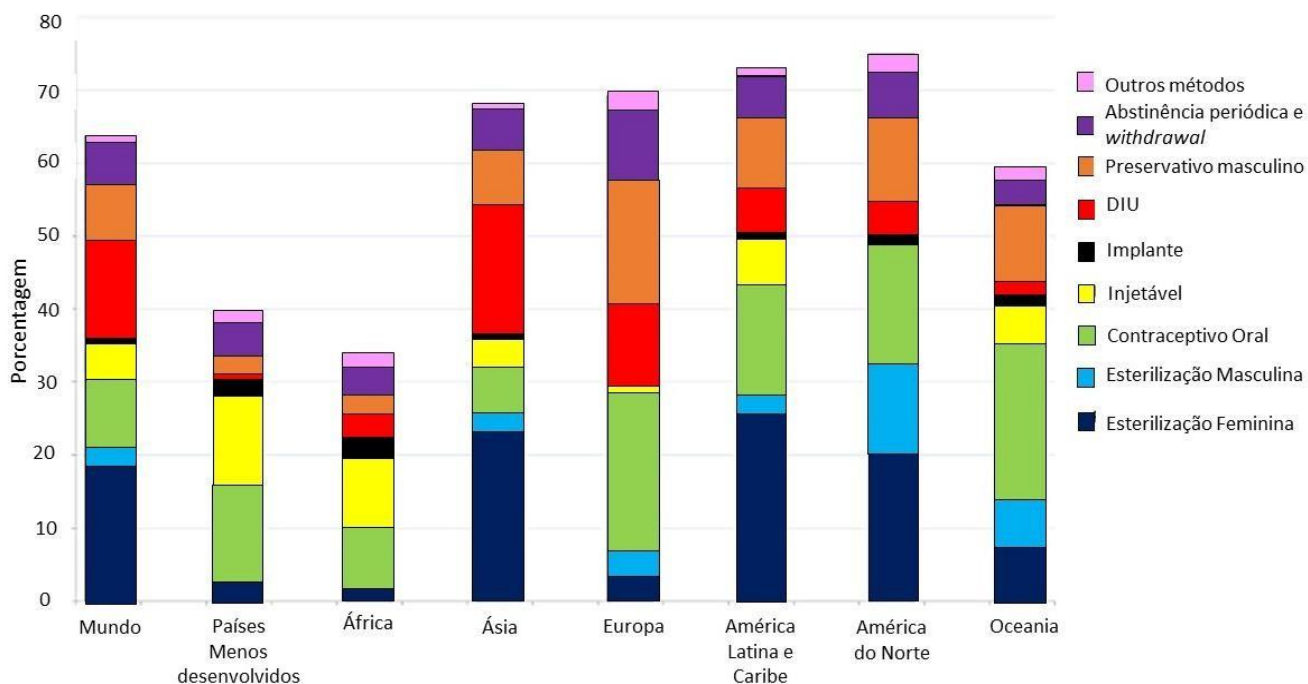
Por fim, alguns pesquisadores procuraram investigar novas vias de administração dos contraceptivos, como as vias parenterais, na esperança de que isso reduzisse a ocorrência de TEV e de outros efeitos colaterais (DHONT, 2010). Assim, qualquer alteração na absorção e no metabolismo desses fármacos podem afetar diretamente sua biodisponibilidade, influenciando sua participação em eventos sistêmicos, tanto terapêuticos quanto colaterais. Essas diferentes formas físicas de medicamentos que permite, inclusive, que as mulheres optem por maneiras que julguem mais convenientes e confortáveis de administração de seu contraceptivo, denominam-se formas farmacêuticas.

4.8 Formas farmacêuticas

Os anticoncepcionais hormonais apresentam-se em várias formas farmacêuticas. Entretanto, três delas possuem maior relevância quanto ao maior uso entre as mulheres, sendo: contraceptivos orais, injetáveis (mensais e trimestrais) e transdérmicos (adesivos, ou ainda *patches*).

Em 2015, as Nações Unidas mostraram uma relação de quais são os métodos contraceptivos mais utilizados no mundo e por cada região. Observa-se então que, considerando apenas o uso de anticoncepcionais, os contraceptivos orais são os mais utilizados, com aproximadamente 10% das mulheres no mundo, seguido dos contraceptivos injetáveis, com aproximadamente 5% da população feminina. Infelizmente não há estatísticas de quantas mulheres estão em uso de contraceptivos transdérmicos (Figura 27).

Figura 27 – Porcentagem do uso de métodos contraceptivos no mundo e por região. De modo geral, existe uma preferência pelo uso de contraceptivos orais e esterilização feminina como método contraceptivo de escolha.



Fonte: (UNITED NATIONS, 2015)

4.8.1 Contraceptivos orais

Existem os contraceptivos orais combinados (COC) e os contraceptivos apenas de progesterona, conhecido também como minipílulas ou POP (*progestogen-only pills*). Os COCs são compostos tanto por um progestágeno quanto por um estrógeno, e conseguem inibir a ovulação por meio de *feedback* negativo, além de promover espessamento do muco cervical, como abordado anteriormente (páginas 30 e 47) (POWELL, 2017). Acredita-se que, quando utilizadas sozinhas, as progestinas tenham maior ação contraceptiva criando um ambiente cervical hostil ao espermatozoide, devido ao espessamento do muco e à atrofia endometrial, o que dificulta a mobilidade dos espermatozoides e a implantação do blastocisto, do que por inibição do pico de LH e posterior ovulação. Isso porque as doses de progestina das minipílulas, de modo

geral, são significativamente mais baixas quando comparadas com as dos produtos de combinação (RICE, 2006).

A eficácia de ambos os tipos depende, na sua maior parte, da aderência. Com o uso correto, incluindo tanto uso diário quanto administração sempre no mesmo horário, faz com que a taxa de falha seja de 0,3%. Caso o uso não seja correto, essa taxa pode subir para até 8% (CURTIS et al., 2016).

As formulações orais diferem quanto à dose, bem como à combinação de progestina e estrogênio. As formulações mais recentes de contraceptivos orais contêm aproximadamente 1/5 da quantidade de estrogênio e 1/10 da quantidade de progestágeno em comparação com preparações mais antigas. Atualmente, os produtos contraceptivos de combinação oral contêm etinilestradiol em doses que variam desde preparações em altas doses, com 50 µg, até formulações de dose ultra-baixa, contendo 20 µg (RICE, 2006).

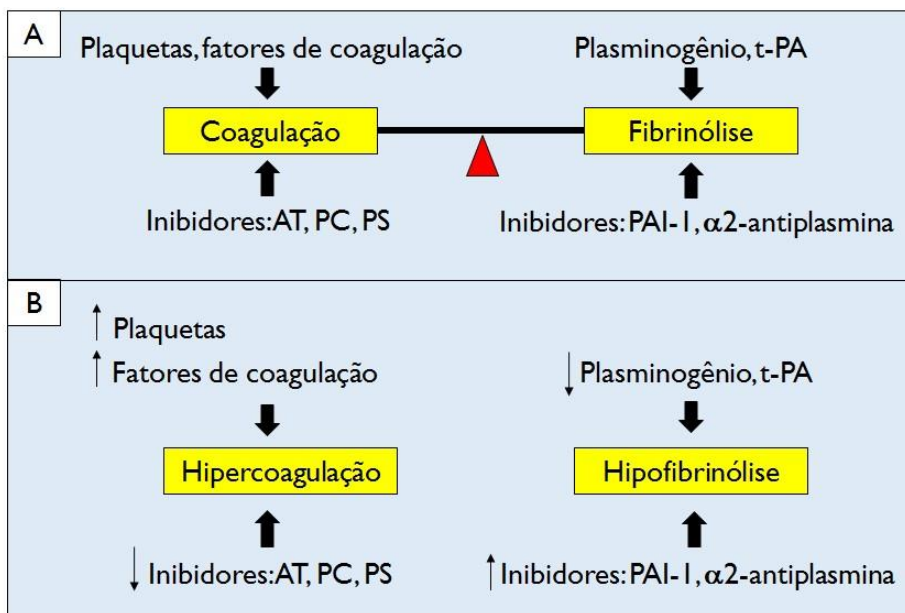
Inúmeros estudos já conseguiram correlacionar o uso de COCs com o aumento da ocorrência de TEV, principalmente quando associado a outros fatores de risco (DRAGOMAN, 2014; TRENOR et al., 2011). Para entender esta relação, é importante compreender como a alteração de determinados componentes envolvidos na coagulação podem favorecer a formação de trombos.

A hemostasia é o conjunto de mecanismos que faz cessar um sangramento, mantendo o sangue no interior do vaso, sem coagular nem extravasar. Os componentes do sistema hemostático incluem as plaquetas, os vasos sanguíneos, o fator de von Willebrand - FvW - os fatores da coagulação, os anticoagulantes endógenos e o sistema fibrinolítico. Quando ocorre qualquer tipo de lesão vascular, esses componentes são ativados, com o objetivo de manter a integridade do endotélio e evitar a perda excessiva de sangue, além de remover o tampão hemostático à medida que a cicatrização ocorre (STASSEN; ARNOUT; DECKMYN, 2004).

A formação do tampão de plaquetas e fibrina deve-se manter restrita ao local de lesão endotelial, de forma a evitar uma coagulação descontrolada que se dissemina

para outras regiões, nas quais uma perda sanguínea não é observada, evitando o aparecimento de doenças tromboembólicas, como é o caso do TEV. Para evitar esse cenário, existem anticoagulantes endógenos, cujos principais representantes são a antitrombina III e as proteínas C e S, que atuam principalmente por meio da proteólise dos fatores da coagulação. Já o sistema fibrinolítico atua sobre a fibrina formada no local da lesão vascular, hidrolisando o coágulo e evitando que o mesmo aumente demasiadamente (Figura 28) (STASSEN; ARNOUT; DECKMYN, 2004).

Figura 28 – Esquema representativo do sistema hemostático. Em uma situação normal (A), a formação de um coágulo é controlada pelo processo fibrinolítico, mantendo-se equilibrado até que a lesão esteja controlada e estabilizada. Quando ocorre aumento de qualquer um dos componentes pró-coagulativos, há favorecimento de hipercoagulabilidade que, quando não controlado devido a diminuição de anticoagulantes, pode favorecer a gênese da trombose (B). Desta forma, ao elevar a concentração de fatores de coagulação, o componente estrogênico dos contraceptivos é capaz de favorecer a formação de fibrina, componente essencial para a formação do coágulo. O mesmo ocorre com a diminuição de fatores anti-coagulantes, como a proteína C e S. FT: fator tecidual; FvW: Fator de von Willebrand. AT: antitrombina III; PC: proteína C; PS: proteína S; t-PA: ativador do plasminogênio tissular; PAI: inibidor do ativador de plasminogênio.



Fonte: Adaptado de (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007).

Já foi demonstrado que o uso de COCs com alta dosagem de etinilestradiol ($\geq 50 \mu\text{g}$) está associado a um aumento de duas vezes no risco de TEV,

quando comparada à baixa dosagem deste hormônio (<50 µg). Porém as formulações com ultra-baixa dose de EE (15 e 20 µg), curiosamente, não mostraram redução significativa de risco para TEV (ROSENDAAL et al., 2003). Logo, doses muito superiores ou muito inferiores do componente estrogênico apresentam um risco de TEV similar.

O etinilestradiol induz alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com o aumento da geração de trombina, que culmina na geração de fibrina. Ocorre também aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores endógenos da coagulação (proteína S e antitrombina III), produzindo um efeito pró-coagulante (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007). Em estudo conduzido por Rosendaal (2005), foi visto, inclusive, que mulheres que faziam uso de COCs mostraram ter resistência adquirida à proteína C - marcador de resistência à ação do anticoagulante endógeno - e aumento de geração de trombina.

Inicialmente, acreditava-se que a trombose era resultado apenas da dose de estrogênio utilizado. Porém, em 1995, foi visto que COCs contendo progestagênios de terceira geração (gestodeno e desogestrel) associavam-se a um risco duas vezes maior de trombose do que os COCs que continham progestagênios de segunda geração (levonorgestrel) (POULTER et al., 1995; FARLEY, 1995). Esse resultado estimulou pesquisas e debates que tentavam explicar se o risco elevado para TEV era devido à ação dos progestagênios envolvidos, às características das usuárias, ou se era devido às limitações associadas a esses estudos. Posteriormente, um outro estudo avaliou os COCs contendo progestagênios de terceira geração e o risco para TEV, confirmando que esses progestagênios associavam-se a um risco de 1,7 vezes maior de TEV que o risco dos progestagênios de segunda geração (KEMMEREN; ALGRA; GROBBEE, 2001). Com isso, o tipo de progestagênio associado ao estrogênio, e não só a dose deste último, foi motivo de incentivo para compreender melhor o papel dos progestagênios na hemostasia e na determinação da trombose.

As pílulas só de progestina fornecem uma alternativa oral para mulheres lactantes, uma vez que elas, ao contrário dos COC, não diminuem a produção de

leite. As POP também são boas opções para mulheres com contraindicações aos contraceptivos contendo estrogênio e para as mulheres que gostariam de engravidar no futuro próximo, já que os POP não impedem a ovulação tão eficientemente. A aderência ao tempo certo de dosagem diária é necessária com pílulas só de progestina devido ao efeito diminuído da progesterona na mucosa cervical 22 horas após a administração da dose (RICE, 2006).

4.8.2 Contraceptivos injetáveis: Mensais e Trimestrais

Dentre as características que trazem a popularidade desde forma farmacêutica temos eficácia, reversibilidade e efeitos relativamente prolongados (KEITH, 2011). Tradicionalmente, existem dois regimes de aplicação: os mensais e os trimestrais.

Os contraceptivos injetáveis mensais possuem em sua composição basicamente 25 mg de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol, requerendo administração intramuscular ou subcutânea a cada mês (BAHAMONDES, 1997). Por atingir um pico de concentração capaz de inibir a ovulação após 24 horas da injeção, faz com que este método tenha uma eficiência muito maior mesmo aplicado na primeira semana da menstruação, ou seja, na fase menstrual, quando comparado aos contraceptivos orais (MISHELL, 1996).

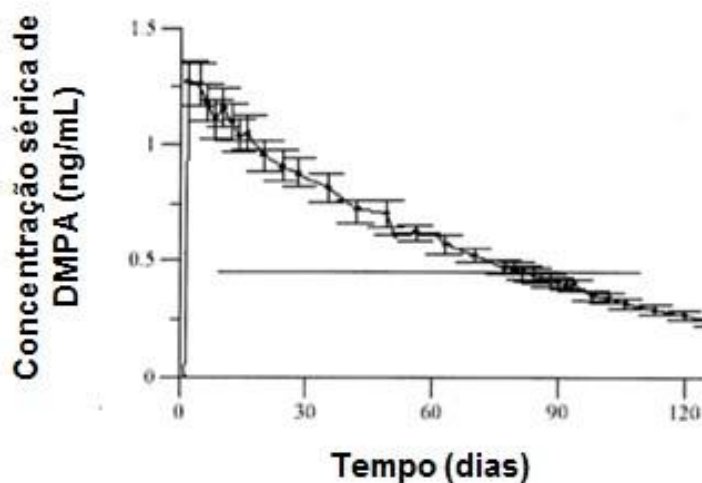
Já os contraceptivos injetáveis trimestrais, que também são conhecidos como anticoncepcionais injetáveis apenas de progesterona, possuem duas formulações referenciadas pela OMS. As que contém acetato de medroxiprogesterona (DMPA) pode ser administrada via intramuscular ou subcutânea, sendo necessário aplicação a cada três meses. Por outro lado, com a composição de enantato de noretisterona (NET-EN), a aplicação é feita a cada dois meses (KAUNITZ et al., 2009).

Independente da escolha ser um contraceptivo injetável mensal ou trimestral, algumas considerações devem ser levadas em conta, como a preocupação de novas formulações que apresentam uma concentração menor de estrógenos, o que acarretaria em uma redução de eficiência, especialmente em mulheres que tenham um elevado índice de massa corpórea (IMC), já que o tecido adiposo constitui um

importante reservatório do fármaco após a absorção, acarretando na redução da sua biodisponibilidade. Além disso, por serem contraceptivos de duração prolongada, fica a incerteza na facilidade de reversibilidade e no retorno à fertilidade após cessado o uso (JAIN et al., 2004).

Apesar das incertezas em relação à segurança e eficácia deste contraceptivo, Jain e colaboradores (2004) mostraram que, após uma única aplicação, seja ela intramuscular ou subcutânea, o contraceptivo trimestral mantém-se em concentração sérica superior a 0,2 ng/mL por 90 dias (Figura 29), concentração esta que é considerada suficiente para ser considerado um contraceptivo eficiente. Por mais que seja usado a cada três meses, esta forma farmacêutica permite que a mulher tenha um intervalo de até 4 semanas para a nova aplicação, uma vez que são poucas as evidências que concentrações menores que 0,2 ng/mL não sejam eficazes na contracepção (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008).

Figura 29 - Gráfico da concentração sérica de DMPA em decorrência do tempo após injeção única.



Fonte: Adaptado de (JAIN et al., 2004).

Os principais efeitos colaterais incluem irregularidades na menstruação, sendo visto que, após 2 anos de uso, ocorre amenorreia - ausência de fluxo menstrual - em 71% das mulheres, além de já ter sido demonstrado também ganho de peso devido sua ação orexígena e/ou devido a retenção hídrica, demora no retorno da

fertilidade e perda de densidade óssea (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005), devido à sua participação no *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise, que leva à diminuição da secreção das gonadotrofinas e, conseqüentemente, da produção de estrógeno, que possui grande importância na preservação da matriz óssea (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2014). Esta situação é revertida após cessar o uso do anticoncepcional, exceto se a mulher já estiver na menopausa (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Uma maneira de se verificar se uma determinada forma farmacêutica, ou até mesmo a formulação do contraceptivo pode aumentar ou não o risco de desenvolvimento de trombose, é a utilização de biomarcadores. Assim, em 2002, a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) passou a ser considerada um marcador tanto de estrogenicidade dos componentes dos contraceptivos hormonais, quanto um marcador de risco de trombose (ODLIND et al, 2002). A SHBG é uma proteína produzida no fígado e que possui a capacidade de se ligar ao estrogênio e a testosterona (GARDNER, 2007). Com isso, sugere-se que os níveis aumentados de estrogênio ou testosterona induzem uma maior produção dose-dependente de SHBG para suprir a demanda de hormônio para se ligar, ao passo que os níveis aumentados de progestina, induzem uma diminuição na produção de SHBG, sendo que este último está relacionado a dose e ao tipo da progestina, uma vez que uma progestina que possui mais propriedades estrogênicas, também podem aumentar os níveis de SHBG (KEMMEREN et al., 2004).

Deste modo, as concentrações plasmáticas de SHBG resulta da combinação do efeito estrogênico do EE e do efeito antiestrogênico da progestina, o que acarreta na estrogenicidade total do contraceptivo hormonal, a qual pode servir de marcador de trombose venosa (VAN HYLCKAMA VLIEG et al., 2009).

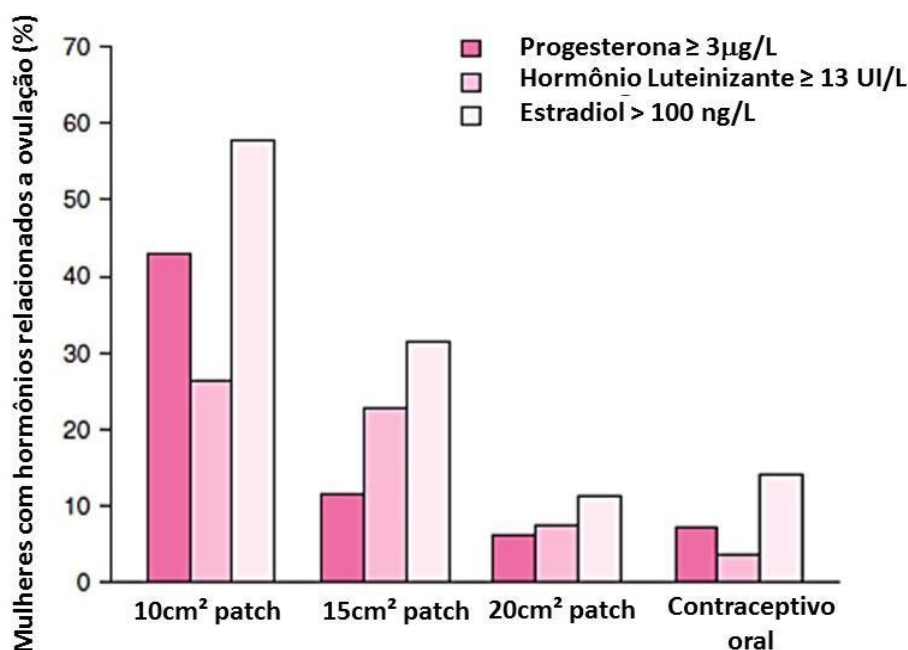
4.8.3 Contraceptivos transdérmicos

Aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2001, com inserção no mercado em 2002, o sistema contraceptivo transdérmico consiste em uma

formulação que combina 6 mg de norelgestromina com 0,75mg de etinilestradiol, em um *patch* de 20 cm² (COLE et al., 2007). O sistema libera, aproximadamente, 20 g de etinilestradiol e 150 g de norelgestromina diariamente (ABRAMS et al., 2000).

O tamanho padrão do *patch* foi estabelecido por meio de um estudo que comparou a supressão dos níveis de progesterona, estradiol e LH, dependente da área do *patch*, em comparação com o COC. (Figura 30). Desta forma, um *patch* (adesivo) de 20 cm² possui supressão semelhante ao COC (GOA et al, 2003).

Figura 30 – Gráfico da incidência de mulheres com níveis de hormônios associados a ovulação, em relação ao tamanho do patch do contraceptivo: 10cm² (10/75 g), 15 cm² (15/112,5 g) e 20 cm² (20/150 g)



Fonte: Adaptado de (GOA et al., 2003)

A aplicação deve ser feita a cada semana, por três semanas consecutivas e, na quarta semana, sem a utilização do adesivo, ocorre a menstruação. Assim, esse método apresenta um ciclo de 28 dias (ABRAMS et al., 2002).

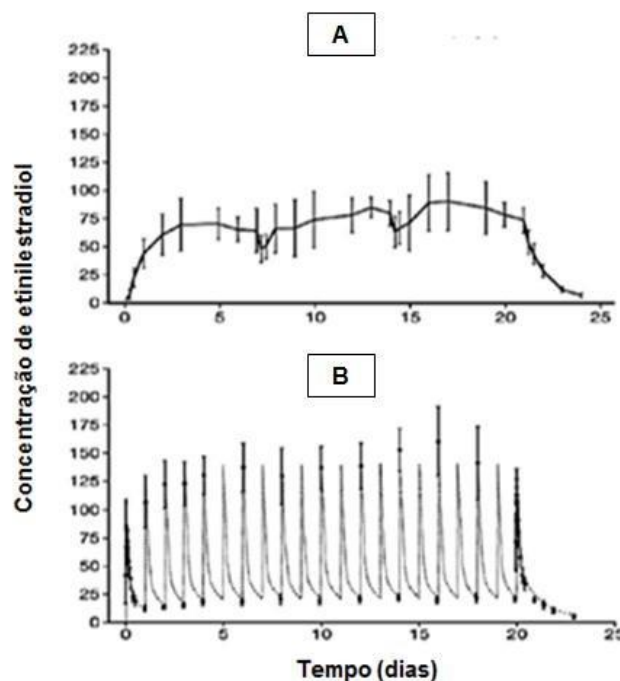
Esta forma farmacêutica possui, como uma de suas contraindicações, a não utilização por mulheres com peso acima ou igual que 90kg, uma vez que é fortemente sugerido redução na eficácia nesta população (SMALLWOOD et al., 2001).

Os locais para aplicação do *patch* incluem o abdome, o dorso ou membros superiores, possibilitando uso discreto deste dispositivo (ABRAMS et al., 2000). Foi visto que o abdome possui uma menor absorção que nos demais locais, mas apesar disso a absorção possui eficácia terapêutica equivalente aos outros locais (Ortho- McNeil Pharmaceuticals Inc., 2001).

Entretanto, um estudo mostrou ainda que o local de aplicação do *patch* não interfere na absorção e consequente concentração plasmática. Independentemente do local de aplicação, a concentração média de norelgestromina e etinilestradiol foi de 0,6–1,2 ng/mL e 25–75 pg/mL, respectivamente (ABRAMS et al., 2002). Uma das vantagens em seu uso, é que a capacidade adesiva não sofre interferência de umidade, exercícios físicos e calor, não sendo um inconveniente nas atividades diárias da mulher (GOA et al., 2003).

Os efeitos adversos que são observados nos contraceptivos orais apresentam menor incidência com os contraceptivos transdérmicos, uma vez que por estar em constante contato com a pele, favorece uma manutenção na concentração sérica dos hormônios, tendo uma menor variação durante o dia (Figura 31) (VAN DEN HEUVEL et al., 2005).

Figura 31 - Gráfico da concentração plasmática de etinilestradiol. (A) concentração plasmática com utilização de contraceptivo transdérmico e (B) concentração plasmática utilizando contraceptivo oral combinado.



Fonte: Adaptado de (VAN DEN HEUVEL et al., 2005)

Apesar do método apresentar maior adesão, efeitos adversos como reação no local de aplicação (1,9%), instabilidade emocional (1,5%), dores de cabeça (1,1%) e desconforto nas mamas (1,0%) acabam levando ao abandono dessa forma farmacêutica (SMALLWOOD et al., 2001).

Como a aplicação é transdérmica, o metabolismo de primeira passagem pelo sistema gastrointestinal é evitado. No entanto, ainda existe o metabolismo hepático da norelgestromina, o que resulta na formação do primeiro metabólito ativo, o norgestimato, o qual possui alta afinidade pela SHBG, diminuindo então sua biodisponibilidade (MCGUIRE et al., 1990; GOA et al., 2003).

Cole et al. (2007) demonstraram que o uso do contraceptivo transdérmico traz maior risco de trombose venosa que os COCs com norgestimato, apresentando uma incidência de 40,8/100.000 mulheres contra 18,3/100.000 mulheres, respectivamente, como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Destacado no retângulo vermelho, número de casos e incidência de trombose venosa a cada 100.000 mulheres utilizando contraceptivo transdérmico ou contraceptivo oral combinado com norgestimato (NGM-OC). TEV: Tromboembolismo venoso; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; AVE: Acidente Vascular Encefálico; EP: Embolia Pulmonar; IC: Intervalo de confiança.

	Uso de Sistema de Contraceptivo Transdérmico		Uso de NGM-OC		Razão da Taxa de Incidência**	95% IC
	Casos	Taxa de Incidência (Por 100.000 WY*)	Casos	Taxa de Incidência (Por 100.000 WY*)		
TEV	20	40,8	37	18,3	2,2	1,3 – 3,8
IAM	3	6,1	7	3,5	1,8	0,5 – 6,8
AVE	0	0,0	10	4,9	-	-
IAM, AVE	3	6,1	17	8,4	0,7	0,2 – 2,5
IAM, AVE, EP	12	24,5	33	16,3	1,5	0,8 – 2,9
IAM, AVE, TEV	23	46,9	54	26,7	1,8	1,1 – 2,9

*WM: "Woman-Years", um ano na vida reprodutiva de uma mulher sexualmente ativa

**Razão da taxa de incidência ajustado de acordo com a idade

Fonte: Adaptado de (COLE et al, 2007)

A alteração nos níveis de lipídios, HDL e LDL é similar quando se faz uso de contraceptivo transdérmico em comparação ao uso de COCs (CREASY et al., 2003), inclusive em seu efeito no painel de coagulação (GOA et al., 2003).

Os níveis séricos do pico de etinilestradiol com o *patch* são aproximadamente dois terços da observada com uma pílula de 35 µg. No entanto, como a liberação de hormônio é constante, a exposição de estrogênio, medida a partir dos níveis séricos, com a utilização do *patch* é 60% maior do que com a pílula (MILANES-SKOPP; NELSON, 2009).

Uma vez que as pílulas de maior dose apresentaram um risco de TEV aumentado com pílulas de EE de 50 µg do que com pílulas de EE de 35 µg, havia a preocupação de que o *patch* (que gera níveis séricos de estrogênio semelhantes aos da pílula de 50 µg) poderia colocar as mulheres em maior risco de eventos trombóticos do que as pílulas comuns, mais utilizadas atualmente. No entanto, alguns autores defendem que é a quantidade de exposição hepática ao estrogênio que determina o grau de impacto que um método tem sobre a produção de fatores de coagulação. Os níveis séricos de estrogênio podem servir como parâmetro

comparativo para a estimulação hepática – por ocasionar aumento de HDL e redução de LDL - apenas quando se comparam dois métodos que usam o mesmo sistema de *delivery*, como por exemplo duas pílulas que sofrem efeitos hepáticos de primeira passagem. No entanto, ao comparar um método oral a um método transdérmico, utilizando este raciocínio, é possível inferir que os níveis séricos mais elevados observados com o método transdérmico não tenham maior impacto hepático do que os níveis séricos mais baixos de estrogênio observados com a pílula (MILANES-SKOPP; NELSON, 2009).

De uma forma ou de outra, o surgimento de todas essas formas farmacêuticas de contraceptivos hormonais emerge uma preocupação em comum e que vem ganhando destaque nos últimos anos: sua relação com a ocorrência de eventos trombóticos.

4.9 Contraceptivos hormonais e efeitos trombóticos

A patogênese da trombose venosa pode ser explicada pela tríade de Virchow, que sugere três mecanismos envolvidos no aumento do risco trombótico: 1) Ruptura endotelial, por inserção de catéteres, traumas, cirurgias, queimaduras, toxinas e placas ateromatosas; 2) Estase venosa, por imobilização prolongada, compressão externa demasiada ou insuficiência cardíaca, e 3) Alteração da concentração das proteínas de coagulação. A ocorrência de trombose devido à este último fator pode, ainda, resultar do aumento de proteínas pró-coagulantes, diminuição de anticoagulantes endógenos e/ou diminuição da atividade fibrinolítica (TRENOR et al., 2011).

Como já mencionado anteriormente, a cascata de coagulação tem como finalidade a formação de uma rede de fibrina por meio da ativação de sucessivos fatores de coagulação, cujo processo é controlado pela ação de anticoagulantes endógenos, como as proteínas C e S (Figura 26). Desta forma, os efeitos dos hormônios sexuais femininos sobre o sistema cardiovascular, em particular, têm despertado bastante interesse científico. O estrogênio está associado a numerosas alterações pró-trombóticas nas proteínas envolvidas na coagulação. As usuárias de COCs apresentam várias mudanças pró-coagulantes no sangue, incluindo níveis aumentados

de fatores II, VII, VIII e X e fibrinogênio, diminuição dos níveis de anti-trombina III (responsável por inibir a trombina) (RANG et al., 2016), e de proteína S (cofator da proteína C que, juntos, inativam os fatores Va e VIIIa) (HAMMER; McPHEE, 2016) (Figura 26). O metabolismo hepático de primeira passagem do estrogênio oral leva ao aumento da síntese hepática dos fatores VII, VIII, IX, X, XII e XIII e do fibrinogênio (TRENOR et al., 2011).

Os progestagênios, apesar de possuírem a característica comum de se ligarem aos receptores de progesterona, têm efeitos sistêmicos diferentes e que são mediados não só pela afinidade aos próprios receptores de progesterona, mas principalmente pela capacidade de ligação com os receptores de outros esteroides, tais como estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides. Essa capacidade de se ligarem a outros receptores de esteroides, bem como o perfil de afinidade por cada um desses receptores, podem resultar em efeitos sistêmicos indesejados, como é o caso de alterações no processo de coagulação intravascular (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

Os riscos de preparações hormonais relacionadas ao TEV variam de acordo com a dose de estrogênio, tipo de progestina, idade, histórico familiar, presença de trombofilia, ou seja, propensão a desenvolver trombose, entre outros fatores. O risco relativo de trombose em pacientes que tomam COCs é de três a cinco vezes maior do que a de não usuárias. Embora os TEVs possam ocorrer a qualquer momento, o risco trombótico é máximo durante os primeiros 12 meses, particularmente nos primeiros 3 meses de uso de COCs, pelo fato do indivíduo ser exposto a um novo fator de risco, especialmente se outros fatores de risco também estiverem presentes. O risco de trombose também é aumentado com COCs com alto teor de estrogênio em relação às formulações de estrogênio padrão e de baixa dose. Ainda, existem alguns COCs com 50 µg de EE ou 50 µg de mestranol (que é bioequivalente a 35 µg de EE) (TRENOR et al., 2011).

A maioria das progestinas usadas em COCs são derivadas da 19-nortestosterona, com diferentes propriedades estrogênicas, antiestrogênicas, progestacionais, antiandrogênicas e androgênicas. Estas progestinas incluem

noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato, dienogeste e gestodeno. O norgestrel é uma mistura racêmica de dextronorgestrel e levonorgestrel, ou seja, uma mistura de quantidades iguais desses dois enantiômeros¹. O levonorgestrel é o isômero ativo (assim, 0,3 mg de norgestrel pode ser considerado equivalente a 0,15 mg de levonorgestrel). A drospirenona é uma progestina sintética quimicamente relacionada com a espironolactona com atividade antimineralocorticoide e antiandrogênica. Os resultados de 2 estudos recentes contêm dados epidemiológicos indicando que os progestágenos, como o levonorgestrel, noretindrona e provavelmente o norgestimato, apresentam menor risco trombótico do que o desogestrel e a drospirenona (HEINEMANN et al., 2010). Tais resultados também puderam ser vistos no estudo conduzido por Lidegaard et al. (2009), conforme resumidos na Tabela 6. Como é possível observar, em comparação com as usuárias em atual uso de contraceptivos orais contendo levonorgestrel, utilizando a mesma dose de estrogênio e após o ajuste quanto à duração de uso, as proporções de ocorrência de TEV em mulheres usando contraceptivos orais contendo noretisterona e norgestimato foram menores, enquanto que esta proporção mostrou-se maior entre as mulheres que usaram contraceptivos orais contendo gestodeno e acetato de ciproterona.

¹ Isso significa dizer que o levonorgestrel e o dextronorgestrel apresentam o mesmo número de átomos e na mesma quantidade, diferenciando-se apenas pela disposição espacial de seus átomos. Sendo enantiômeros, os dois compostos são a imagem especular do outro, mas suas imagens especulares não se sobrepõem.

Tabela 6 – Risco trombótico de acordo com diferentes progestinas em comparação ao levonorgestrel. Todas as preparações continham de 30 a 40 µg de estrógeno.

Progestina	Razão da Taxa de Trombose comparado com Levonorgestrel
Levonorgestrel	1,00
Noretisterona (noretindrona)	0,98 (0,71 – 1,37)
Norgestimato	1,19 (0,96 – 1,47)
Drospirenona	1,64 (1,27 – 2,10)
Desogestrel	1,82 (1,49 – 2,22)
Gestodeno	1,86 (1,59 – 2,18)
Acetato de ciproterona	1,88 (1,47 – 2,42)

Fonte: Adaptado de (LIDEGAARD et al., 2009)

Outro método que acabou sendo utilizado foram os progestagênios de forma isolada. Os progestagênios orais administrados isoladamente afetam de forma mínima o sistema de coagulação. Um aumento modesto e não significativo no risco para TEV tem sido relatado em usuárias de pílulas contraceptivas somente de progestagênio. Os anticoncepcionais com progestagênios isolados não estão associados a alterações marcantes nos parâmetros de coagulação e fibrinólise, podendo, por isso, ser indicados para pacientes com alto risco para TEV (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007).

Um estudo comparando contraceptivos orais compostos apenas de progestagênios de baixa ação estrogênica (norgestrel *versus* levonorgestrel) avaliou os efeitos desses sobre os fatores de coagulação, anticoagulantes endógenos e sistema fibrinolítico em 78 mulheres saudáveis, mostrando que ambos apresentaram efeito favorável sobre a hemostasia, reduzindo de forma significativa a atividade do fator VII. Além disso, o norgestrel também provocou um aumento significativo na concentração da proteína S, auxiliando na contenção da formação trombótica (WINKLER et al., 1998). Dessa forma, os efeitos negativos dependentes do tipo de progestagênio - sendo este provavelmente com grande atividade estrogênica - provocados pelos COCs sobre os parâmetros de coagulação e anticoagulação não

foram observados com o uso de pílulas somente de progestagênio, seja de levonorgestrel ou de norgestrel. Estudos posteriores, como os de Tchaikovski e Rosing (2010), comprovaram este cenário, demonstrando que progestinas de terceira geração, por possuírem alta atividade estrogênica, aumentam o risco trombótico em comparação aos de segunda geração.

Em resumo, o uso de contraceptivos hormonais apenas com progestagênio afeta em menor magnitude a hemostasia de forma a gerar um padrão pró-trombótico e apresenta risco para TEV reduzido, sendo, desta forma, indicados para contracepção em pacientes de alto risco para TEV ou com história prévia de trombose.

Quanto ao uso de contraceptivos hormonais transdérmicos, já foi relatado que mulheres que utilizam tal forma farmacêutica também estão expostas ao risco de acometimentos cardiovasculares, embora ainda não exista um consenso acerca da magnitude do risco trombótico neste caso. Em um levantamento realizado na Dinamarca, no período de 2001 a 2010, foi visto que mulheres usuárias de contraceptivos transdérmicos apresentaram quase 8 vezes mais risco de desenvolverem TEV em comparação às não usuárias da mesma idade que não usavam qualquer tipo de contraceptivo hormonal (LIDEGAARD et al., 2012).

Os dados dos estudos do *patch* Ortho-Evra® (etinilestradiol + norelgestromina) foram conflitantes. O risco trombótico reportado até o momento era acima dos níveis do de COCs, provavelmente devido à maior liberação total de estrogênio, apesar de apresentar níveis dos picos mais baixos. No entanto, estudos subsequentes não revelaram risco aumentado em comparação com COCs de 35 µg de EE/norgestimato e de levonorgestrel (TRENOR et al., 2011). Por conta disso, levantaram-se questões sobre se os grupos de referência utilizados nos estudos prévios eram adequados. Os autores de dois estudos posteriores chegaram a diferentes conclusões: Jick, Hagberg e Kaye (2010) não demonstraram aumento do risco de trombose de modo geral, enquanto que Dore et al. (2010) relataram um risco duas vezes maior.

Desta forma, de modo geral, nota-se que os contraceptivos combinados, independente da forma farmacêutica utilizada, apresentam maior risco de desenvolvimento de quadros tromboembólicos em comparação com as formulações contendo apenas progestinas.

De qualquer maneira, inúmeros fatores são capazes de potencializar a ocorrência de trombose em usuárias de contraceptivos hormonais. A incidência de trombose em adolescentes, de 1-10 por 100.000 indivíduos por ano, e mulheres adultas em idade fértil, de 10-46 por 100.000 por ano, é baixa em comparação com mulheres próximas à menopausa que consideram terapia de reposição hormonal (83-123 por 100.000 por ano). Nota-se, assim, que a idade é um parâmetro importante a se analisar quanto à indicação de contraceptivos hormonais: a incidência de TEV aumenta 10 vezes a cada 20 anos, mantendo o mesmo risco à partir dos 75 anos (TRENOR et al., 2011). Conforme o risco absoluto de TEV aumenta com o passar dos anos de vida, as opções de contraceptivos de menor efeito trombótico devem ser escolhidas.

Outro importante fator a se atentar é em relação ao histórico familiar. Existe uma infinidade de trombofilias genéticas que podem interferir ainda mais no processo de coagulação de usuárias de contraceptivos hormonais. De todas as trombofilias hereditárias, acredita-se que a mutação do fator V Leiden, mutação de caráter hereditário que interfere na atuação da proteína C, seja a causa mais comum de casos de hipercoagulabilidade congênita e pode ser responsável por cerca de metade de todos os casos de trombose venosa familiar. Aproximadamente 5% de todas as mulheres brancas carregam a mutação do fator V Leiden. Mulheres que são heterozigotas e, especialmente, as homozigotas para a mutação do fator V Leiden apresentam maior risco trombótico ao usar qualquer preparação de contraceptivo hormonal (THACKER, 2014). De acordo com Vandenbroucke et al. (1994), em mulheres na pré-menopausa (15 – 49 anos), o risco de ocorrência de TEV em portadoras heterozigóticas da mutação do fator V Leiden e que utilizam COCs aumenta 35 vezes em comparação com mulheres sem ambos os fatores de risco.

Estudos posteriores de Bergendal et al. (2014) e Zöller et al. (2015) confirmaram tal aumento de risco.

O uso de cigarros de nicotina parece também ser um hábito que contribui para a ocorrência de trombose. Sambola et al. (2003) demonstraram que, duas horas após o consumo de dois cigarros, há um aumento na concentração sérica de fator tecidual, responsável pelo início da cascata de coagulação no modelo de superfície celular, sugerindo uma forte conexão entre o fumo e o TEV. Em um estudo realizado por Pomp, Rosendaal e Doggen (2008) com mulheres de 18 a 39 anos, foi evidenciado que, entre as não usuárias de COCs, o cigarro por si só foi capaz de aumentar em duas vezes o risco da ocorrência de TEV, e que o risco dentre as que não fumavam e que utilizavam algum COC chegou a ser quase quatro vezes superior em comparação às não usuárias. Agora, quando associado os dois fatores (fumo + COC), o risco de TEV aumentou em quase 9 vezes em comparação com mulheres que não fumam e não usam nenhum COC, mostrando ainda que a quantidade de cigarros utilizados é diretamente proporcional ao risco de TEV. O estudo reforçou ainda que, devido a ação combinada destes dois fatores, o mecanismo causador do episódio trombótico iniciado pelo cigarro é similar ao do contraceptivo, ou seja, ambos aumentam os níveis de fatores pró-coagulantes. De fato, uma série de estudos comprovam esta mesma relação entre o hábito de fumar e a gênese de trombose (AGENO et al., 2008; HUERTA et al., 2007; POMP et al., 2007).

Além dos fatores de risco supracitados outros fatores também já demonstraram ter participação importante em eventos cardiovasculares. A Tabela 7 resume alguns fatores de risco e qual o risco que cada um apresenta no desenvolvimento de eventos trombóticos, com e sem a associação com uso de COCs.

Tabela 7 – Relação do aumento do risco estimado para uma série de fatores de risco pró- trombóticos sem o uso de COCs e em combinação com o uso de COCs. Para todos os fatores listados, há um aumento notável do risco do desenvolvimento de trombose com o uso de COCs.

Fator de Risco	Risco estimado	Risco estimado em combinação com COCs
Fator V Leiden (Heterozigoze)	4 – 8 vezes	28 – 35 vezes
Viagens	2 – 4 vezes	14 – 20 vezes
Trauma/cirurgia	2 – 5 vezes	5 – 12,5 vezes
Obesidade	1,7 – 2,4 vezes	10 – 24 vezes
Hábito de fumar	1,4 – 3,3 vezes	8,8 vezes

Fonte: Adaptado de (TRENOR et al., 2011)

Os contraceptivos injetáveis também geraram resultados conflitantes quanto ao seu risco de causar TEV. Foi relatado que o uso de contraceptivo injetáveis contendo DMPA apenas de progestina foi capaz de aumentar quase quatro vezes as chances de trombozes venosas, considerando grupos comparáveis quanto ao índice de massa corporal (IMC), idade, hábito de fumar e histórico familiar. Entretanto, os próprios autores relataram que poucas mulheres no estudo utilizavam contraceptivo injetável de DMPA, que poderia ser considerado uma limitação do estudo. De acordo com os mesmos autores, um levantamento feito pela OMS, em 1998, mostrou baixo risco de TEV associado ao uso de tais contraceptivos; porém, o estudo também esteve limitado ao baixo número de pacientes avaliados (VAN HYLCKAMA VLIEG; HELMERHORST; ROSENDAAL, 2010). Um outro estudo colaborativo conduzido por Poulter et al. (1998), envolvendo 21 centros da África, Europa, Ásia e América Latina, de 1989 a 1993, visou avaliar o risco de acometimentos cardiovasculares, tais como derrame cerebral, TEV e infarto agudo do miocárdio, associados ao uso de minipílulas, contraceptivos injetáveis apenas contendo progestagênio e contraceptivos injetáveis combinados. O resultado demonstrou que não foi possível relacionar de forma significativa o risco de derrame cerebral e infarto agudo do miocárdio associados aos contraceptivos em questão, mas houve um discreto aumento no risco de TEV em pacientes que faziam uso de minipílulas ou de contraceptivos injetáveis apenas contendo progestagênio.

Ao analisar o uso de anticoncepcionais como fator de risco isoladamente, ou seja, sem nenhum outro fator presente, percebe-se que existe um consenso de que os contraceptivos hormonais, de modo geral, aumentam o risco de surgimento de trombose. Entretanto, inúmeros trabalhos registrados na literatura demonstraram um aumento bem mais modesto desse risco, variando entre duas e quatro vezes mais (VAN HYLCKAMA VLIEG et al., 2009; CUSHMAN et al., 2004). Assim, o uso de contraceptivos deve ser cuidadosamente monitorado, podendo utilizar-se, por exemplo, exames periódicos para acompanhar a performance coagulatória ao longo do tratamento, ou a devida atenção no momento das anamneses médicas para detecção de eventuais efeitos colaterais que possam estar associados ao uso dos contraceptivos, além de, evidentemente, atentar-se às mulheres que apresentam um ou mais fatores de risco adquirido ou genético associados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente trabalho possibilitou uma maior compreensão acerca do ciclo menstrual e ovariano, bem como a participação e importância dos hormônios sexuais para o sistema reprodutor feminino. Foi observado que o processo de ovulação corresponde a uma sequência de eventos composta por várias etapas que culminam na seleção de um único oócito secundário destinado a fertilização. No decorrer dos anos, com a finalidade de maior controle de natalidade e até mesmo regulação do ciclo menstrual, os contraceptivos hormonais, compostos de progesterona em combinação ou não de estrógeno, foram introduzidos no mercado. Estes compostos possuem principalmente a capacidade de interferir na concentração plasmática de gonadotrofinas, LH e FSH, que impedem o desenvolvimento do folículo, evitando assim a ovulação. Por esses hormônios poderem atuar em diferentes receptores presentes em tecidos do organismo, é possível que as mulheres apresentem efeitos indesejados e potencialmente nocivos, como formação de neoplasias mamárias, depressão, alteração no perfil lipídico, perda da densidade óssea e, o que vem despertando especial interesse nos últimos anos, o tromboembolismo venoso. A relação do uso dos contraceptivos hormonais com eventos tromboembólicos vem despertando cada vez mais interesse científico, uma vez que a procura por esses fármacos tem crescido muito entre as mulheres.

Na tentativa de reduzir esses efeitos, inúmeras formulações e diferentes vias de administração foram introduzidas no mercado. O presente trabalho permitiu concluir que, independente da via de administração escolhida, há uma correlação positiva entre o uso de contraceptivos hormonais e a ocorrência de eventos trombóticos, principalmente pela sua interferência na cascata de coagulação. Entretanto, tal relação está fortemente ligada à característica estrogênica dos compostos do contraceptivo hormonal e apresenta ainda mais importância quando associado a fatores de risco que a mulher venha a apresentar, como o consumo de cigarro, trombofilias e obesidade. Quanto aos progestagênios, isoladamente, não apresentam forte associação ao risco de TEV, exceto se possuírem característica estrogênica

importante. Via de regra: os contraceptivos combinados tendem a ser menos seguros quando comparado aos isolados.

A magnitude da atividade dos contraceptivos hormonais nos receptores estrogênicos, progestagênicos, androgênicos e mineralocorticoides, que estão diretamente relacionados ao surgimento de efeitos indesejáveis, depende extensivamente da alteração na estrutura química das progestinas, que podem ser derivadas da 19-nortestosterona, 19-norprogesterona, 17 α -hidroxiprogesterona e espironolactona.

Foi visto, ainda, que não há diferença significativa entre os contraceptivos combinados orais, transdérmicos e injetáveis quanto ao risco trombótico, uma vez que todos alteram, de forma similar, os níveis de HDL e LDL circulantes, bem como interferem nos fatores de coagulação produzidos no fígado.

Nesse contexto, é muito importante considerar as preferências individuais quanto à forma que cada mulher se sente mais confortável e confiante de administração do contraceptivo hormonal, avaliando atentamente o estilo de vida das pacientes, juntamente com o seu comprometimento para a correta administração ao longo do tratamento.

Portanto, as informações apresentadas permitem compreender que, ao optar pelo uso de contraceptivos hormonais, os benefícios alcançados são maiores que os riscos associados, desde que sejam avaliados os fatores de riscos trombóticos aos quais a paciente está exposta, sejam eles adquiridos ou genéticos, e baseado nisso, estabelecer qual a melhor opção, além de considerar as preferências individuais, conscientizando-as quanto às medidas preventivas necessárias para seu bem-estar.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, L.S. et al. Bioavailability of 17-deacetylnorgestimate (17d-NGM) and ethinyl estradiol (EE) from a contraceptive patch. In: **FASEB Journal**. 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 20814-3998 USA: FEDERATION AMER SOC EXP BIOL, 2000. p. A1479-A1479.

ABRAMS, L.S. et al. Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra™/Ortho Evra™) containing norelgestromin and ethinyloestradiol at four application sites. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53. n. 2. p. 141-146. 2002.

AGENO, W. et al. Risk factors for venous thromboembolism in the elderly: results of the master registry. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 19. n. 7. p. 663-667. 2008.

AIRES, M.M. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. v. 1. 1352 p.

ALMEIDA, A.P.F; ASSIS, M.M. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. **Ver. Elet. Atualiza Saúde**, v. 5. n. 5. p. 85-93. 2017.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS et al. Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. Committee opinion no. 602. **Obstetrics & Gynecology**, v. 123. n. 6. p. 1398-1402. 2014.

ANSELMO F.J.A.; SZAWKA, R.E. Controle neuroendócrino da reprodução feminina. In Antunes-Rodrigues JA (ed.). **Neuroendocrinologia Básica e Aplicada**, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2005.

ARAUJO, A.B.R et al. **Anticoncepcionais hormonais contando apenas progestágenos e seus principais efeitos**. 2016. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/6688>> Acesso em jun 2017.
BAHAMONDES, L. et al. Self-administration with UniJect® of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem®. **Contraception**, v. 56. n. 5. p. 301-304. 1997.

BARKHEM, T.; NILSSON, S.; GUSTAFSSON, J.Å. Molecular mechanisms, physiological consequences and pharmacological implications of estrogen receptor action. **American Journal of Pharmacogenomics**, v. 4. n. 1. p. 19-28. 2004.

BERGENDAL, A. et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. **Obstetrics & Gynecology**, v. 124. n. 3. p. 600-609. 2014.

BLOMBÄCK, M. et al. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 5. n. 4. p. 855-858. 2007.

BOCCHINFUSO, W.P. et al. A mouse mammary tumor virus-Wnt-1 transgene induces mammary gland hyperplasia and tumorigenesis in mice lacking estrogen receptor- α . **Cancer Res**, v. 59. n. 8. p. 1869-1876. 1999.

BOUZAS, I.; PACHECO, A.; EISENSTEIN, E. Orientação dos principais contraceptivos durante a adolescência. **Adolescência e Saúde**, v. 1. n. 2. p. 27-33. 2004.

BRITO, M.B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C.S. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 96 n. 4. p. 81-9. 2011.

BRITT, K.L.; FINDLAY, J.K. Estrogen actions in the ovary revisited. **Journal of Endocrinology**, v. 175. n. 2. p. 269-276. 2002.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. 2079 p.

CAULEY, J.A. et al. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. **Annals of Internal Medicine**, v. 130. n. 4. p. 270-277. 1999.

CAVALIERI, E.; ROGAN, E.; CHAKRAVARTI, D. The role of endogenous catechol quinones in the initiation of cancer and neurodegenerative diseases. **Methods in Enzymology**, v. 382. p. 293-319. 2004.

CHRISTIN-MAITRE, S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 27. n. 1. p. 3-12. 2013.

COLE, A.J. et al. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. **Obstetrics & Gynecology**, v. 109. n.2. Part 1. p. 339-346. 2007.

COMPSTON, J.E. Sex steroids and bone. **Physiological Reviews**, v. 81. n. 1. p. 419-447. 2001.

CORRÊA, D.A.S. **Uso de contraceptivos orais entre mulheres de 18 a 49 anos: inquérito populacional telefônico**. 2012. 95f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. Belo Horizonte: 2012.

CREASY, G.W. et al. Transdermal contraceptive patch delivering norelgestromin and ethynil estradiol. Effects on the lipid profile. **The Journal of Reproductive Medicine**. v. 48. n.3. p. 179 – 186. 2003.

CURY, R.; ARAÚJO FILHO, J.P. **Fisiologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.804 – 826. 2009.

CURTIS M. et al. US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. **MMWR. Recommendations and Reports**, v. 65. 2016.

CUSHMAN M. et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. **JAMA**. v.13. n. 292. p. 1573–1580. 2004.

DANIEL, A.R.; HAGAN, C.R.; LANGE, C.A. Progesterone receptor action: defining a role in breast cancer. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, v. 6. n. 3. p. 359-369. 2011.

DE CARVALHO, A.C.A. et al. Desenvolvimento de placas de ateroma em pacientes diabéticos e hipertensos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9. n. 1. p. 73-77. 2010.

DHONT, M. History of oral contraception. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 15. n. 2. p. S12-S18. 2010.

DORE, D.D. et al. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. **Contraception**, v. 81. n. 5. p. 408-413. 2010.

DRAGOMAN, M.V. The combined oral contraceptive pill-recent developments, risks and benefits. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v.28. n. 6. p. 825-834. 2014.

ERICKSON, G.F. **Chapter 12: Follicle Growth and Development**. 2004. Disponível em: <<https://www.glowm.com/resources/glowm/cd/pages/v5/v5c012.html>>. Acesso em: 14 fev. 2017.

ERIKSEN, E.F. et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblas-like cells. **Science**, v. 24. p. 84-86. 1988.

FARLEY, T.M.M. et al. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. **The Lancet**, v. 346. n. 8990. p.1582. 1995.

FERNANDES, J.S.; FORTUNATO, J.M.S.; CORREIA-PINTO, J. **Fisiologia do Sistema Reprodutor Feminino**. Universidade do Minho. Disponível em: <<http://www.uff.br/WebQuest/downloads/FisiolApRepFem.pdf>>. Acesso em: 15 jun. 2017.

FERREIRA, C.N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo. v. 32. n. 5. p. 416-421. 2010.

FEURING, M. et al. Alterations in platelet function during the ovarian cycle. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 13. n. 5. p. 443-447. 2002.

FRANCO, L.L. et al. SÍNTESE DE N-GLICOSILSULFONAMIDAS DERIVADAS DE D-GLICOSE E N-ACETILGLICOSAMINA. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 38. n. 8. p. 1044-1052. 2015. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422015000801044&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 25 nov 2017.

FRIZZO, A. **As Prostaglandinas na Reprodução**. Seminário apresentado na disciplina Endocrinologia da Reprodução no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS. 2002. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/PG_reprod.pdf>. Acesso em 20 Jun 2017.

GARDNER, D.G.S. et al. **Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology**. McGraw-Hill Medical, 2007.

GOA, K.L.; WARNER, G.T.; EASTHOPE, S.E. Transdermal Ethinylestradiol/Norelgestromin. **Treatments in Endocrinology**, v. 2. n. 3. p. 191-206. 2003.

GOLOBOF, A.; KILEY, J. The Current Status of Oral Contraceptives: Progress and Recent Innovations. In: **Seminars in Reproductive Medicine**. Thieme Medical Publishers, p. 145-151. 2016.

HÄGGSTRÖM, M. et al. Diagram of the pathways of human steroidogenesis. **WikiJournal of Medicine**, v.1. n. 1. p. 5. 2014.

HALBE et al. **Fitoestrógenos e osso**. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2833&fase=imprime>. Acesso em: 4 set. 2017.

HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAMMER, G.D.; McPHEE S.J. **Fisiopatologia da Doença: Uma introdução à Medicina Clínica**. 7ed. São Paulo: AMGH, 2016. 768 p.

HATCHER, R.A. et al. **Contraceptive Technology**, 20 ed. Georgia: Ardent Media, Inc. 2011.

HEINEMANN, L.A.J. et al. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation “pill scare”. **Contraception**, v. 81, n. 5, p. 401-407, 2010.

HELDRING, N. et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. **Physiological Reviews**, v. 87. n. 3. p. 905-931. 2007.

HUERTA, C. et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. **Archives of Internal Medicine**, v. 167. n. 9. p. 935-943. 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2013: Ciclos de Vida: Brasil e grandes regiões**. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. 92 p. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94522.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2016.

JAIN, J. et al. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera®. **Contraception**, v. 70. n. 1. p. 11-18. 2004.

JICK, S.S.; HAGBERG, K.W.; KAYE, J.A. Ortho EVRA® and venous thromboembolism: an update. **Contraception**, v. 81. n. 5. p. 452-453. 2010.

KAUNITZ, A.M. et al. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. **Contraception**, v. 80. n. 1. p. 7-17. 2009.

KEITH, B.M. Home-based administration of depo-subQ provera 104 in the Uniject Injection System: A literature review. 2011.

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

KEMMEREN, J.M.; ALGRA, A.; GROBBEE, D.E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. **BMJ**, v. 323. n. 7305. p. 131. 2001.
KIERSZENBAUM, A.L. **Histologia e Biologia Celular: uma Introdução à Patologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 636 – 637. 2012.

LIDEGAARD, Ø. et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. **BMJ**, v. 339. p. b2890. 2009.

LIDEGAARD, Ø. et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. **BMJ**, v. 344. p. e2990. 2012.

LOBO, R.A.; ROMÃO, F. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. **Angiologia e Cirurgia Vascul**, v. 7. n. 4. p. 208-2014. 2011.

MANTHA, S. et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 345. p. e4944. 2012.

MARIOTTI, A.J. **Steroid Hormones of Reproduction and Sexual Development.**

Disponível em: <<https://pocketdentistry.com/37-steroid-hormones-of-reproduction-and-sexual-development/>>. 05 jan. 2015. Acesso em: 18 jul. 2017.

MCEWEN, B.S.; ALVES, S.E. Estrogen actions in the central nervous system. **Endocrine Reviews**, v. 20. n. 3. p. 279-307. 1999.

MCGUIRE, J.L. et al. Pharmacologic and pharmacokinetic characteristics of norgestimate and its metabolites. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.163. n. 6. p. 2127-2131. 1990.

MEDEIROS, S.F; MEDEIROS, M.M.W.Y. Modificações dos níveis de gonadotrofinas durante a vida reprodutiva. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29. n. 1. p. 48-55. 2007.

MILANES-SKOPP, R.; NELSON, A.L. Transdermal contraceptive patches: current status and future potential. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 2. n. 6. p. 601-607. 2009.

MILLER, V.M.; DUCKLES, S.P. Vascular actions of estrogens: functional implications. **Pharmacological Reviews**, v. 60. n. 2. p. 210-241. 2008.

MISHELL JR, D.R. Pharmacokinetics of depot medroxyprogesterone acetate contraception. **The Journal of reproductive medicine**, v. 41. n. 5 Suppl. p. 381-390. 1996.

UNITED NATIONS, Population Division. **World Contraceptive Use 2011.** 2011. Disponível em:

<http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2011/wallchart_front.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2017.

UNITED NATIONS. **Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015**. Nova Iorque, 2015. Disponível em: <<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendsContraceptiveUse2015Report.pdf>> Acesso em 27 jun 2017.

NELSON, A.L. Combined oral contraception. In:Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, eds. **Contraceptive Technology**. New York: Ardent Media, p. 193–270. 2011.

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

OPENSTAX COLLEGE, **Anatomy & Physiology**. OpenStax College. 25 abr. 2013. Disponível em: <<http://cnx.org/content/col11496/latest/>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use 2008 Update**. Geneva, Switzerland: WHO; 2008. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_RHR_08.17_eng.pdf> Acesso em 16 jun 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). WHO statement on hormonal contraception and bone health = Déclaration de l'OMS concernant la contraception hormonale et l'état osseux. **Weekly Epidemiological Record**, v. 80. n. 35. p. 302-304. 2005. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_2005/80_297-304%28no35%29.pdf>. Acesso em 16 jun 2017.

Ortho-McNeil Pharmaceuticals Inc. **Ortho Evra™ (norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system) prescribing information**. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021180s026lbl.pdf>. 2001. Acesso em 19 de Junho de 2017.

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

PEDROSA, D.F. et al. Efeitos benéficos do estrogênio no sistema cardiovascular. **PerspectivasOnLine 2007-2010**, v. 3. n. 12. 2014.

PLU-BUREAU, G. et al. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 27. n. 1. p. 25-34. 2013.

POMP, E.R. et al. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. **British Journal of Haematology**, v. 139. n. 2. p. 289-296. 2007.

POMP, E.R.; ROSENDAAL, Frits R.; DOGGEN, Carine JM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. **American Journal of Hematology**, v. 83. n. 2. p. 97-102. 2008.

POULTER, N.R. et al. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international multicenter case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. **Contraception**, v. 57. n. 5. p. 315-24. 1998.

POULTER, N.R. et al. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. **The Lancet**, v. 346. n. 8990. p. 1575. 1995.

POWELL, A. Choosing the Right Oral Contraceptive Pill for Teens. **Pediatric Clinics**, v. 64. n. 2. p. 343-358. 2017.

RANG, H.P. et al. **Rang e Dale: Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 298 p.

RICE, C. Selecting and Monitoring Hormonal Contraceptives: An Overview of Available Products. **U.S.Pharmacist**. 2006. Disponível em: <<https://www.uspharmacist.com/article/selecting-and-monitoring-hormonal-contraceptives-an-overview-of-available-products>>. Acesso em: 16 fev. 2017.

RICHARDS, J.S.; PANGAS, S.A. The ovary: basic biology and clinical implications. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120. n. 4. p. 963. 2010.

ROSA E SILVA, A.C.J.S.; SÁ, M.F.S. Efeitos dos esteróides sexuais sobre o humor e a cognição. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 33. n. 2. p. 60-67. 2006.
ROSENDAAL, F.R. et al. Estrogens, progestogens and thrombosis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 1. n. 7. p. 1371-1380. 2003.

ROSENDAAL, F.R. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. **ASH Education Program Book**, v. 2005. n. 1. p. 1-12. 2005.

RUSSO, J.; RUSSO, I.H. The role of estrogen in breast cancer. In: **Molecular Basis of Breast Cancer**. Springer Berlin Heidelberg, 2005. p. 89-135.

SÁ, M.F.S. et al. Estrogênios e o sistema nervoso central. In: Fernandes, C.E.; Melo, N.R.; Wehba, S. (eds.). **Climatério Feminino**. São Paulo: Lemos, p 141-54. 1999.

SALVAGGIO, H.L.; ZAENGLEIN, A.L. Examining the use of oral contraceptives in the management of acne. **International Journal of Women's Health**, v. 2. p. 69. 2010.

SAMBOLA, A. et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. **Circulation**, v. 107. n. 7. p. 973-977. 2003.

SANTOS, M.C.S. et al. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. v. 12. n. 3. 2008.

SERVIER. **Slide kit: Reproduction**. Disponível em:
<<http://servier.com.br/content/slide-kit?item=43>>. 2014. Acesso em: 01 set. 2017.

SMALLWOOD, G.H. et al. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. **Obstetrics & Gynecology**, v. 98. n. 5. p. 799-805. 2001.

STAHL, S.M. Effects of estrogen on the central nervous system. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 62. n. 5. p. 317-318. 2001.

- STASSEN, J.M.; ARNOUT, J.; DECKMYN, H. The hemostatic system. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11. n. 17. p. 2245-2260. 2004.
- STEEVE, K.T. et al. IL-6, RAnKL, TnF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. **Citokine Growth Factor Reviews**, v. 15. p. 49-60. 2004
- SZABO, K.A.; SCHAFF, E.A. Oral contraceptives: Does formulation matter? **Journal of Family Practice**, v. 62. n. 10. p. E1-E12. 2013.
- TCHAIKOVSKI, S.N.; ROSING, J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. **Thrombosis research**, v. 126. n. 1. p. 5-11. 2010.
- TECALCO-CRUZ, A.C. et al. Nucleo-cytoplasmic transport of estrogen receptor alpha in breast cancer cells. **Cellular Signalling**, 2017.
- TEE, M.K.; DONG, Q.; MILLER, W.L. Pathways leading to phosphorylation of p450c17 and to the posttranslational regulation of androgen biosynthesis. **Endocrinology**, v. 149. n. 5. p. 2667-2677. 2008.
- THACKER, H.L. **Hormone Therapy and the Risk of Venous Thromboembolism**. The Cleveland Clinic Foundation. Disponível em: <<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/womens-health/risk-of-venous-thromboembolism/>>. 2014. Acesso em: 05 ago. 2017.
- TRENOR, C.C. et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. **Pediatrics**, v. 127. n. 2. p. 347-357. 2011.
- VAN DEN HEUVEL, M.W. et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. **Contraception**, v. 72. n. 3. p. 168-174. 2005.
- VAN HYLCKAMA VLIEG, A. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. **BMJ**, v. 339. p. b2921. 2009.

VAN HYLCKAMA Vlieg, A.; HELMERHORST, F.M.; ROSENDAAL, F.R. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot– medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device.

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, v. 30. n. 11. p. 2297 – 2300. 2010.

VAN VLIET, H.A.A.M. et al. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception: a Cochrane review. **Human Reproduction**, v. 17. n. p. 870-873. 2002.

VAN VLIET, H.A.A.M. et al. Birth control pills with three phases versus one phase. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2011.

VANDENBROUCKE, J.P. et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. **The Lancet**, v. 344. n. 8935. p. 1453-1457. 1994.

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

VIGO, F.; LUBIANCA, J.N.; VON EYE CORLETA, H. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. **Femina**, v. 39. n. 3. 2011.

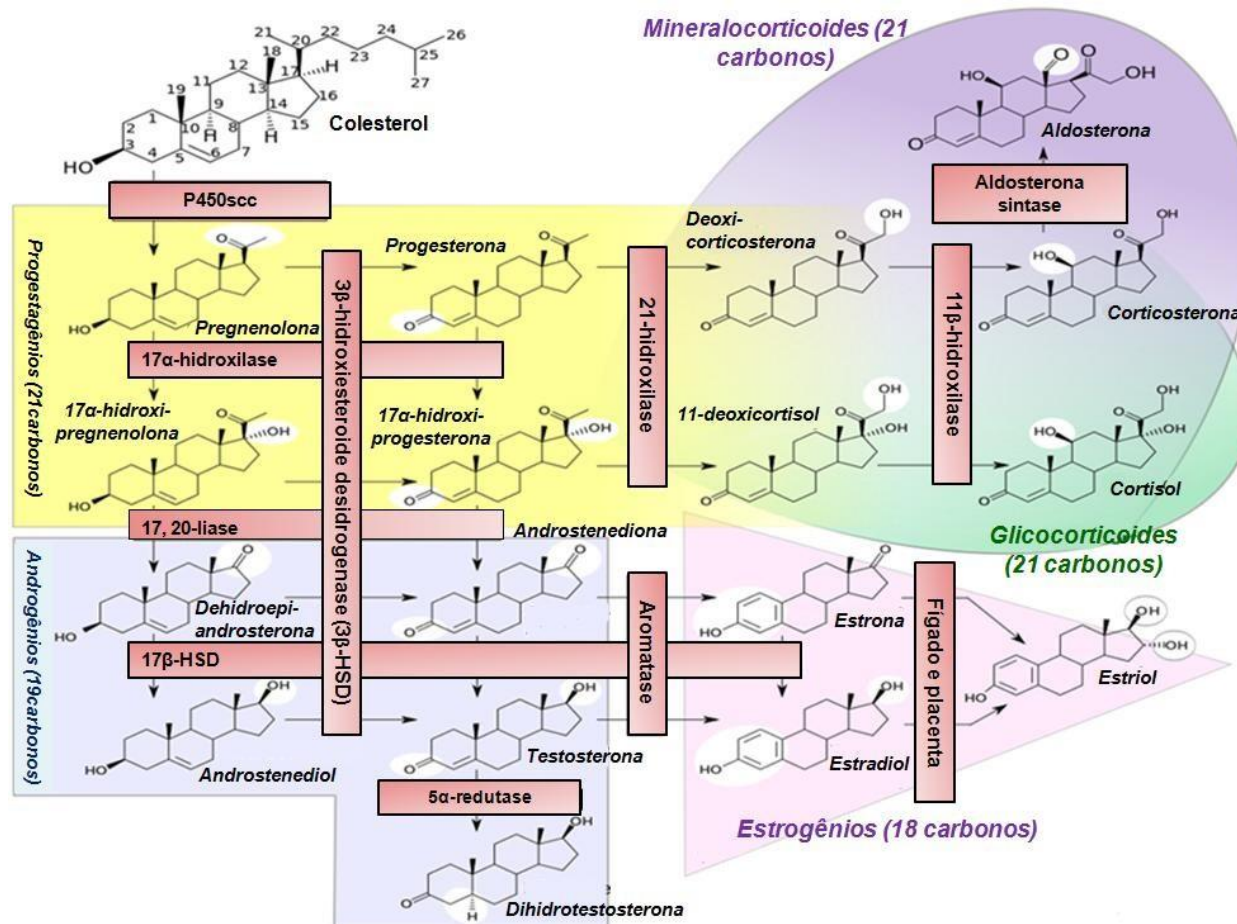
VISCONTI, M.A. **Hormônios: os mensageiros do sexo**. In: Sexualidade: corpo, desejo e cultura. Ciência Hoje na Escola. v.2. 2001.

WINKLER, U.H. et al. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 µg desogestrel or 30 µg levonorgestrel. **Contraception**, v. 57. n. 6. p. 385-392. 1998.

ZÖLLER, B. et al. Family history of venous thromboembolism is a risk factor for venous thromboembolism in combined oral contraceptive users: a nationwide case- control study. **Thrombosis Journal**, v. 13. n. 1. p. 34. 2015.

ANEXO

ANEXO A – Esquema da formação de progestagênios (em amarelo), androgênios (em azul), estrogênios (em rosa), mineralocorticoides (em roxo) e glicocorticoides (em verde) à partir do colesterol, e as enzimas envolvidas em cada um desses processos.



Fonte: Adaptado de (HÄGGSTRÖM et al., 2014)