



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**JAMYLLA ROMERO**

**O USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS E OS MECANISMOS  
ASSOCIADOS AO RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

**ARIQUEMES-RO**

**2021**

**JAMYLLA ROMERO**

**O USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS E OS MECANISMOS ASSOCIADOS AO RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do Grau em Bacharel em Farmácia apresentado à Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA.

Orientadora: Prof. Ms. Keila de Assis Vitorino.

**ARIQUEMES-RO**

**2021**

**JAMYLLA ROMERO**

**O USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS E OS MECANISMOS ASSOCIADOS AO RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

Trabalho de Conclusão de Curso para a obtenção do Grau em Bacharel em Farmácia apresentado à Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA.

**Banca examinadora**

---

Prof. Ms. Keila de Assis Vitorino  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

---

Prof. Ms. Vera Lúcia Matias Gomes Geron  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Profº. Ms. Jociel Honorato de Jesus  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

R763u Romero, Jamylla.

O uso de contraceptivos hormonais orais e os mecanismos associados ao risco de tromboembolismo venoso. / Jamylla

Romero. Ariquemes, RO: Faculdade de Educação e Meio Ambiente, 2021. 46 f. ; il.

Orientador: Prof. Ms. Keila de Assis Vitorino.

Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Farmácia – Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes RO, 2021.

1. Contraceptivos hormonais orais. 2. Hemostasia. 3. Pílulas anticoncepcionais. 4. Trombose. 5. Tromboembolismo Venoso. I. Título. II. Vitorino, Keila de Assis.

CDD 615

**Bibliotecária Responsável**  
Herta Maria de Açucena do N. Soeiro  
CRB 1114/11

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me concedido a vida, saúde e forças para realizar todos os meus sonhos. Agradeço a minha família por todo apoio em mim depositado durante esse processo, em especial aos meus avós Maria e Venâncio, minha mãe Juliana e minha tia Luciana.

Ao meu companheiro de vida e melhor amigo, Luiz Mezzaroba por sempre segurar minha mão durante essa caminhada e nunca medir esforços para me ajudar. À meus amigos, em especial a Alana Kristina e Esther Neres por toda cumplicidade e o enorme vínculo de afeto que criamos, à Daiane Guimarães e Karolaine Aguiar pelo companheirismo e nosso laço de amizade.

À minha orientadora, Ms. Keila Vitorino, por toda troca de conhecimento durante esse período, por suas aulas inspiradoras e principalmente, por sempre se preocupar tanto com a qualidade do ensino de seus alunos. Agradeço também aos professores, pela tamanha construção de conhecimento compartilhada no decorrer desses anos, suas experiências e conselhos, sendo pessoas que a todo momento nortearam os nossos caminhos.

## RESUMO

O uso de contraceptivos hormonais orais compostos por estrogênio e progesterona são amplamente empregados no planejamento familiar e em suas indicações secundárias. Esse método se configura como a alternativa mais utilizada, com cerca de 100 milhões de usuárias. Seu uso está associado ao risco elevado de eventos trombóticos, principalmente em usuárias que apresentam fatores de risco genéticos ou adquiridos para essa patologia. Esses efeitos adversos são decorrentes da capacidade que esse fármaco possui em exercer ação sobre o sistema hemostático, de modo a favorecer um estado pró-trombótico e reduzir a atividade anticoagulante natural. Como consequência disso, a ocorrência de trombose e suas caracterizações mais graves acometem cerca de 8-10 casos a cada 10.000 mulheres ao ano. Mediante isso, o presente estudo tem como objetivo evidenciar a relação do uso de contraceptivos hormonais orais e os mecanismos associados ao risco de tromboembolismo venoso. O atual estudo trata-se de uma revisão de literatura com levantamento de dados através de artigos, livros, teses e monografias, disponíveis em diferentes idiomas, português, espanhol e inglês. Os dados obtidos indicaram que os riscos de eventos trombóticos se elevam com o uso de CHO quando comparado a não usuárias do método, principalmente em pacientes que fazem o uso de pílulas pertencentes à terceira geração.

**Palavras-chave:** Contraceptivos hormonais orais, Hemostasia, Trombose, Tromboembolismo.

## ABSTRACT

The use of oral hormonal contraceptives composed of estrogen and progesterone are expanded in family planning and its secondary indications. This method is configured as the most used alternative, with about 100 million users. Its use is associated with a high risk of thrombotic events, especially in users who have genetic or acquired risk factors for this pathology. These adverse effects are due to the ability of this drug to exert action on the hemostatic system, in order to favor a pro-thrombotic state and reduce the natural anticoagulant activity. As a result, the occurrence of thrombosis and its more severe characterizations affect approximately 8-10 cases per 10,000 women per year. Through this, the present study aims to demonstrate the relationship between the use of oral hormonal contraceptives and the mechanisms associated with the risk of venous thromboembolism. The current study is a literature review with data collection through articles, books, theses and monographs, available in different languages, Spanish, Spanish and English. The data collected indicate that the risks of thrombotic events increase with the use of CHO when compared to non-users of the method, especially in patients who use pills belonging to the third generation.

**Keywords:** Oral hormonal contraceptives, Hemostasis, Thrombosis, Thromboembolism.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sequência de eventos na hemostasia .....	20
Figura 2 - Tríade de Virchow.....	23
Figura 3 - Formação de um trombo em veia profunda dos membros inferiores.....	23
Figura 4 - Risco do desenvolvimento de trombose (TEV) de diferentes progestágenos.....	32



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de acordo com a dose de estrogênio e o progestágeno utilizado. ....	17
Tabela 2 - Notificações de eventos trombóticos no Brasil. ....	24
Tabela 3 - Fatores de risco para TEV. ....	27
Tabela 4 - Efeito dos COH na cascata de coagulação. ....	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ADP	Difosfato de adenosina
CHO	Contraceptivo hormonal oral
EE	Etilenoestradiol
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Agência Federal do Departamento de Saúde
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
LH	Hormônio Luteinizante
mg	Miligrama
µg	Micrograma
OMS	Organização Mundial da Saúde
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombose venosa profunda

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	14
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>15</b>
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
4.1 MÉTODOS CONTRACEPTIVOS .....	16
4.1.2 CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS .....	16
4.2 REVISÃO DA HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO .....	19
4.3 TROMBOSE .....	21
4.4 TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	25
4.5 FATORES DE RISCOS ASSOCIADOS AO USO DE CHO COM EVENTOS DE TEV .....	27
4.6 PAPEL DO FARMACÊUTICO NO USO SEGURO DE CHO.....	33
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Os contraceptivos hormonais orais (CHO) foram introduzidos no mercado com a finalidade de proporcionar planejamento familiar às mulheres. Esses medicamentos contém uma associação de estrogênio e progesterona, hormônios sintéticos que são semelhantes aos produzidos pelo ovário da mulher (CRUZ, LUSVARGHI *et al.*, 2019). Sampaio *et al* (2019) aponta que essa classe de medicamento é utilizado por mais de 100 milhões de usuárias, dentre 15 e 49 anos.

Entretanto, com seu uso, algumas mulheres passaram a manifestar eventos trombóticos, principalmente aquelas que possuíam fatores de risco para essa patologia. Devido a esses efeitos adversos dos anticoncepcionais no sistema circulatório, no decorrer dos anos novas formulações desse fármaco foram desenvolvidas e colocadas no mercado com o objetivo de reduzir esses riscos e melhorar sua segurança, caracterizados por uma redução da dose de estrogênio seguido da introdução de novos componentes progestágenos, permitindo serem classificados em primeira, segunda, terceira e quarta geração. (BENETTI-PINTO *et al.*, 2017; BRANDT; OLIVEIRA; BURCI, 2018).

A trombose é caracterizada pela formação de um trombo no interior de um vaso ou artéria, essa patologia possui uma incidência de 2/10.000 pessoas ao ano, e esse número sofre aumento com o uso de CHO. Por meio de estudos epidemiológicos, sabe-se que em usuárias de CHO o risco é, de aproximadamente, 4 vezes maior quando comparado com não usuárias. Apontando um risco absoluto de 8-10 casos a cada 10.000 mulheres/ano (BRASILEIRO FILHO, 2019; MONTEIRO; SANTOS; HEINEN, 2018; SITRUK-WARE, 2016).

Essa relação se dá através do componente estrogênico presente nos contraceptivos promover hipercoagulabilidade e outras alterações na hemostasia, de modo a favorecer os efeitos pró-trombóticos nas vias anticoagulantes, bem como, os componentes progestágenos afetarem de forma independente e variável os fatores hemostáticos de usuárias detentoras de fatores de risco hereditários ou adquiridos. Apesar disso, os CHO apresentam diversos benefícios, o que contribui significativamente para seu uso. (SAMPAIO *et al.*, 2019; STECKERT; NUNES; ALANO, 2016).

Souza, *et al*, (2018), em sua pesquisa apresentou como resultados que os contraceptivos hormonais orais se categorizavam como a classe mais prescrita, como

também, a classe mais utilizada sem prescrição médica, levando em consideração a influência de familiares e amigas acerca da utilização do contraceptivo.

Portanto, como essa alternativa contraceptiva costuma ser utilizada por um longo período, além de, ter um alto índice de consumo, é de suma importância que obtenham conhecimento acerca de indicações, contraindicações, modo correto de uso e fatores de risco associados à sua condição de saúde de forma individualizada (DO CARMO SOUZA; BORGES; MOURÃO, 2018).

Mediante o exposto, o risco da manifestação de eventos trombóticos em mulheres que utilizam CHO sem acompanhamento médico se configura como uma problemática acerca dessa abordagem, gerando a necessidade de que estudos sobre essa temática sejam desenvolvidos, para melhorar o perfil de segurança e eficácia em seu uso. O presente trabalho objetiva evidenciar a relação do uso de CHO e os mecanismos associados ao risco de tromboembolismo venoso em mulheres, tratando os aspectos fisiopatológicos e epidemiológicos em relação ao uso desses hormônios exógenos.

## 2. OBJETIVOS

### 1.1 OBJETIVO GERAL

Evidenciar a relação do uso de contraceptivos hormonais orais e os mecanismos associados à incidência de tromboembolismo venoso.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Descrever o método de contracepção hormonal oral;
- Abordar os fatores de riscos associados ao uso de CHO com eventos de TEV;
- Explicar a ação dos contraceptivos diante do sistema hemostático e as alterações dos fatores de coagulação;
- Discorrer sobre o papel do farmacêutico no uso de CHO.

### 3. METODOLOGIA

Para a elaboração do trabalho em questão, realizou-se uma revisão bibliográfica com o objetivo de evidenciar a relação de uso dos contraceptivos hormonais orais ao risco de tromboembolismo venoso, através de uma pesquisa de natureza básica. A base de dados foram estudos disponíveis no Google Acadêmico, SciELO (*Scientific Electronic Library On-line*), Lilacs (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), biblioteca virtual Júlio Bordignon, PubMed, BMJ (*British Medical Journal*) e BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*).

As publicações utilizadas foram restritas ao período de 10 anos, sendo de 2011 a 2021, para que desta forma a pesquisa trouxesse informações atualizadas sobre a abordagem. Através dos descritores (trombose, tromboembolismo, contraceptivos hormonais orais, anticoncepção, hemostasia, fatores de risco para tromboembolismo), que auxiliaram e filtraram os conteúdos.

Como critério de inclusão, foram selecionados artigos, livros, monografias e teses que iam de acordo com o objetivo do trabalho acadêmico, como também, encontravam-se no intervalo determinado, podendo ser de diferentes idiomas. Para o critério de exclusão, trabalhos postados fora do prazo determinado, não possuir textos na íntegra, ou, após a análise, leitura e tradução, era constatado que não iam de acordo com o tema.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

A contracepção pode ocorrer por diferentes mecanismos com base nos métodos disponíveis, podendo ser realizada de forma reversível e não reversível (ALMEIDA; ASSIS, 2017). Os classificados como reversíveis abrangem os hormonais (que correspondem as pílulas, os injetáveis, os adesivos transdérmicos, os implantes subcutâneos, os anéis vaginais, dispositivos intrauterinos com progestágenos, e as pílulas de emergência), os comportamentais (sendo a tabela de controle do período fértil) dispositivos intrauterinos não hormonais e de barreira (como o preservativo masculino e feminino). E dentre os não reversíveis, englobam os procedimentos que necessitam de intervenção cirúrgica, a vasectomia para homens e laqueadura para mulheres (MOREIRA, 2011).

#### 4.1.2 CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS

A contracepção hormonal oral corresponde em um dos métodos mais utilizados no mundo, o qual propicia o exercício do planejamento familiar e conseqüente controle na taxa de natalidade. A principal propriedade desses fármacos consiste no emprego de hormônios dosados adequadamente que atuam no controle de fecundidade, no entanto, em seu surgimento, na década de 60, a indústria farmacêutica lançou ao mercado os contraceptivos hormonais orais (CHO) promovendo-os como medicamentos que além de evitarem gestações, também atuam no tratamento de acne, redução do fluxo menstrual, distúrbios do humor inerentes ao ciclo menstrual e entre outros (FEBRASGO, 2015; NUCCI, 2012).

Os CHO exercem sua ação mediante o bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, por meio do mecanismo de *feedback* negativo. O estrógeno inibe a secreção do hormônio folículoestimulante (FSH), anulando o crescimento do folículo ovariano. O progestágeno, impede a secreção/pico do hormônio luteinizante (LH), que é o responsável por desencadear a ovulação e geram-se ciclos anovulatórios ao inibir a produção do corpo lúteo. Esse efeito é denominado de bloqueio gonadotrófico, cujo caracteriza-se como o principal mecanismo de ação dos contraceptivos hormonais orais, além disso, existem os efeitos secundários, os quais agem no espessamento do muco cervical para conter a passagem dos espermatozoides, tornando o



endométrio não receptivo à implantação/fecundação e, alteram a secreção e peristalse das trompas de falópio (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011; FINOTTI, 2015).

As pílulas quando lançadas, continham 150 µg de estrogênio e 10 mg de progestagênio, e essa alta dosagem somadas às promoções terapêuticas deliberadas do medicamento que influenciavam o seu uso irracional, culminaram em frequentes efeitos colaterais. Com a finalidade de reduzir tais efeitos e garantir a segurança do método, os componentes hormonais foram submetidos a reduções e, atualmente, os CHO são compostos por menos de 50 µg de estrogênio e 1,5 mg de progestagênio (ALMEIDA; ASSIS, 2017).

As alterações realizadas no decorrer dos anos em sua dosagem e da época que foram introduzidas ao mercado, possibilitaram classificar os CHO em gerações. Sendo a primeira, compostas por um estrogênio, o etinilestradiol (EE) e progestágenos (mestranol+noretisterona), que expressavam muitos efeitos colaterais e entraram em desuso. As de segunda geração já continham concentrações hormonais mais baixas, de 30 a 50 µg de estrogênio, somados ainda ao componente progestágeno, que por sua vez, ainda são utilizadas. As que compõem a terceira geração, que possuem doses com 30 µg ou concentrações menores de estrogênios, associados a progestágenos mais modernos. E por fim, as de quarta geração, que são compostas por 20 µg de estrogênio e o componente progestágeno, na tabela 1 é possível observar suas classificações (BRANDT; OLIVEIRA; BURCI, 2018). Quanto à composição hormonal dos CHO, são categorizados em método combinado (estrógeno + progesterona), e método isolado, contendo apenas o componente progestágeno. (STECKERT; NUNES; ALANO, 2016).

Tabela 1 - Classificação de acordo com a dose de estrogênio e o progestágeno utilizado.

<b>Geração</b>	<b>Dose de Etinilestradiol</b>	<b>Componente progestágeno</b>
<b>1ª geração</b>	0,150 µg de EE	linesterol, noretindrona ou acetato de noretindrona.
<b>2ª geração</b>	0,050 µg de EE	levonorgestrel ou norgestrel
<b>3ª geração</b>	0,030 µg de EE	desogestrel, gestodeno, acetato de citoproterona ou norgestimato
<b>4ª geração</b>	0,020 µg de EE	drospiperona, dienogeste ou acetato de nomegestrol

Fonte: Adaptado de HAN JENSEN (2015) e MATTOS (2012).

Com os avanços que ocorreram em sua composição desde sua introdução ao mercado até a sua última apresentação, a dose de estrogênio foi progressivamente sendo reduzida numa tentativa de diminuir os riscos associados, tais como os tromboembólicos, e na mesma proporção, foram realizadas alterações na composição do progestagênio com a finalidade de diminuir os efeitos colaterais androgênicos (CIRNE, 2014).

Os CHO também apresentam outros benefícios além da concepção, e são amplamente empregados no tratamento de hirsutismo, controle da dismenorreia, síndrome do ovário policístico, síndrome pré-menstrual, endometriose, dentre outros. Em contrapartida, esses medicamentos podem manifestar efeitos adversos em usuários que detenham fatores de risco, tais como, causarem uma moderada elevação na pressão arterial, eventos cardiovasculares, diabetes mellitus, tromboembolismo e alterações na libido (BENETTI-PINTO *et al.*, 2017).

Considerando, a sua facilidade de acesso, os CHO é um dos métodos mais utilizados no Brasil. Em um estudo epidemiológico transversal quantitativo realizado por Stecker, *et al.* (2016), 197 mulheres participaram, as quais tinham entre 18 e 43 anos, 76.65% faziam o uso de CHO. Neste mesmo estudo, 80,13% consultaram um médico ao iniciarem o CHO, apesar disso, 19,87% das mulheres utilizam esse método por contra própria sem considerar se os benefícios dos CHO estão superando os seus riscos.

Lima, *et al.* (2015), aponta em seus resultados como método de contracepção mais utilizados os anticoncepcionais hormonais orais, apresentando também que, 36% das mulheres participantes fazem o uso contínuo desse método por mais de 5 anos consecutivos.

Um terceiro estudo, realizado por SOUZA, *et al.* (2018), em sua pesquisa apresentou como resultados que os contraceptivos hormonais orais se categorizavam como a classe mais prescrita, como também, a classe mais utilizada sem prescrição médica, levando em consideração a influência de familiares e amigas acerca da utilização do contraceptivo.

Olsen, *et al.* (2018) também expôs em seus resultados os contraceptivos hormonais orais como o método mais utilizado pelas mulheres participantes, compreendendo 30,8% da pesquisa, obtendo também como segundo método mais utilizado os injetáveis, com um percentual de 28,9% dos estudos.

Tendo em vista, que esses medicamentos costumam ser ingeridos pelas

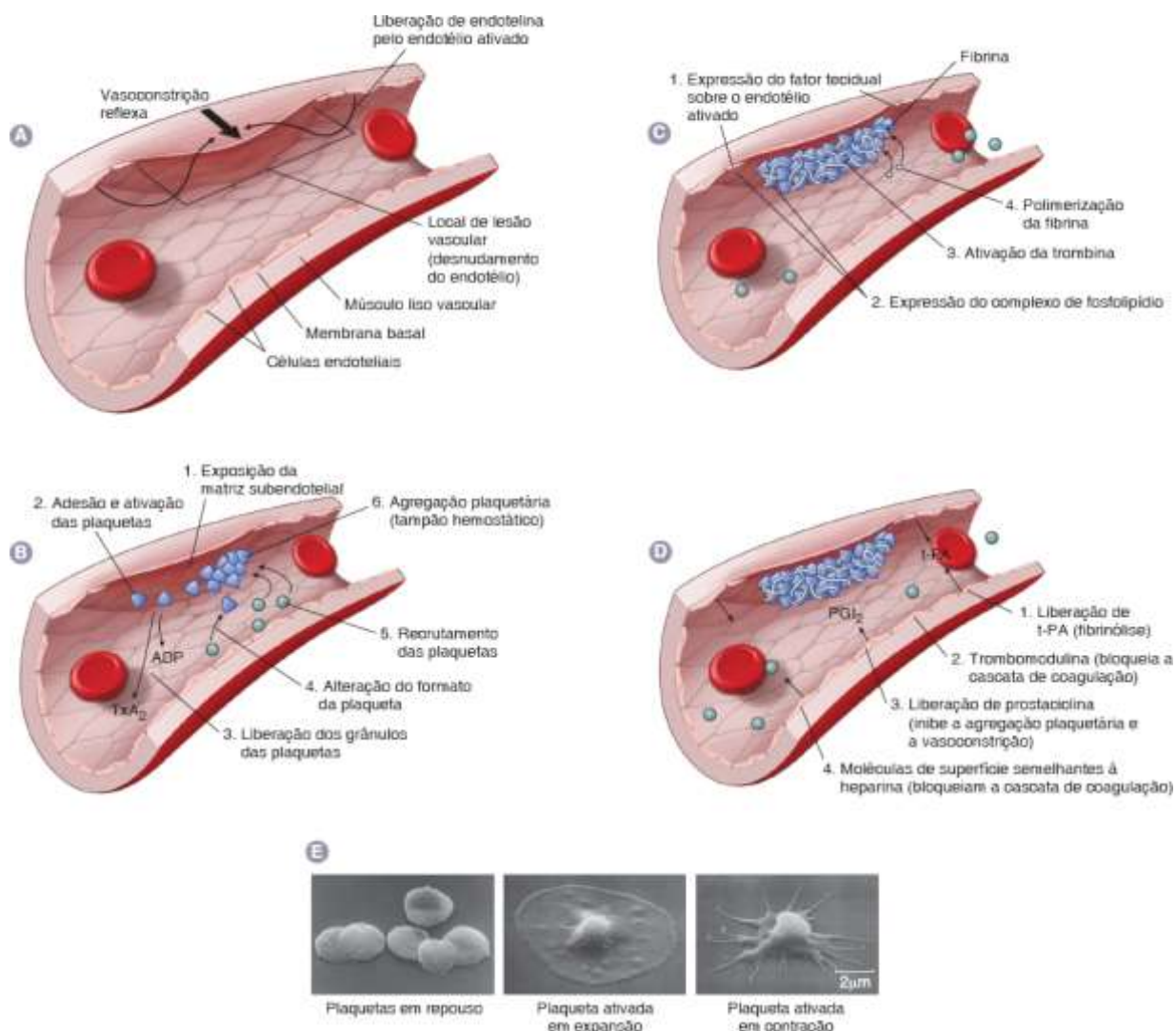
mulheres por um longo período, além de, ter um alto índice de consumo, é de suma importância que obtenham conhecimento acerca de indicações, contraindicações, modo correto de uso e fatores de risco associados à sua condição de saúde de forma individualizada (DO CARMO SOUZA; BORGES; MOURÃO, 2018).

#### 4.2 REVISÃO DA HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO

A hemostasia consiste num processo regulado que preserva a circulação sanguínea em estado líquido no interior dos vasos, de modo que, com suas condições fisiológicas normais mantenha o fluxo cilíndrico e laminar, evitando a formação de coágulos e permitindo a formação de um tampão hemostático no local de uma lesão (SOUZA; ÁLVARES, 2018). Fisiologicamente, as hemácias se deslocam pelo centro do vaso, bem como, as plaquetas à margem, de maneira que, não haja contato com o endotélio, ademais, os componentes presentes no sangue não se configuram como reativos ao endotélio dos vasos. Esse estado de funcionamento descrito caracteriza o equilíbrio da fluidez sanguínea e que, os mecanismos dos fatores anticoagulantes estão exercendo uma leve dominância sobre os fatores coagulantes e sistema fibrinolítico (FREITAS, GONÇALVES, 2015; LIMA, 2017).

O tampão hemostático em seu mecanismo promove o controle do sangramento sobre a lesão vascular, com a finalidade de se evitar eventos hemorrágicos e a formação de coágulos. Quando há o rompimento ou dano em algum vaso, o sistema hemostático desencadeia mecanismos para promover o controle, como, as plaquetas irão promover a liberação de serotonina que permitirá a contração da musculatura lisa e conseqüentemente aproximará as paredes danificadas do vaso, no ponto da lesão ocorre a absorção de proteínas presentes no plasma e plaquetas, que liberarão indutores de agregação plaquetária promovendo o início de um efeito cascata que formará um tampão hemostático primário e secundário, seguido de, formação de um coágulo e síntese de tecido fibroso, o qual, irá proporcionar uma proteção ao tecido lesado até seu reparo (GOLAN, 2014; MONTEIRO; SANTOS; HEINEN, 2018; SOUZA; ÁLVARES, 2018). A figura 1 evidencia a sequência desses eventos descritos.

Figura 1 - Sequência de eventos na hemostasia



Fonte: GOLAN (2014).

Na figura 1 acima, está ilustrado os quatro estágios do processo hemostático – vasoconstrição, processo de hemostasia primária, processo hemostasia secundária e resolução –. **A.** Etapa inicial que a lesão vascular causa desnudamento do endotélio. A endotelina, são peptídeos liberados através do endotélio ativado, e fatores neuro-humorais estimulam uma vasoconstrição temporária. **B.** Com a exposição da matriz subendotelial (1) provocada pela lesão, concede um substrato para iniciar a aderência e ativação das plaquetas (2). Em seguida há a liberação dos grânulos e as plaquetas já ativadas inicialmente secretam tromboxano  $A_2$  e  $ADP$  (3). Ambos, induzem as plaquetas adjacentes a serem ativadas, as quais sofreram uma mudança de formato (4) e migrarão para o local da lesão. **C.** O fator tecidual expresso sobre as células

endoteliais ativadas (1) dão início as etapas da cascata de coagulação, que resulta na ativação da trombina (3). Essa trombina ativa o fibrinogênio para haver formação de fibrina, a qual será polimerizada no local da lesão, culminando na formação do tampão hemostático secundário, ou seja, definitivo. **D.** Nessa etapa os fatores anticoagulantes e trombolíticos naturais irá limitar o processo hemostático no local lesado (1), incluindo a trombomodulina, essa proteína ativará os inibidores da cascata de coagulação (2), seguido da prostaciclina, responsável por inibir a ativação plaquetária e a vasoconstrição (3) bem como, as moléculas semelhantes a heparina, que irão acelerar a inativação dos fatores de coagulação expressados (4). **E.** Micrografias eletrônicas de varredura com as plaquetas em repouso (1), seguinte, uma plaqueta sofrendo o processo de expansão após ser ativada (2) e por fim, uma plaqueta totalmente ativada, com feixes formados e ligação por filamentos de actina e a contração da miosina (3).

O uso de CHO interfere diretamente no sistema circulatório, devido as camadas que constituem os vasos sanguíneos possuir receptores de estrôgenio e progesterona, o que conseqüentemente torna o endotélio reativo aos componentes existentes no sangue, além de, serem capaz de inibir fatores anticoagulantes naturais e estimular os coagulantes (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

Além disso, o sistema hemostático apresenta variações de acordo com o ciclo reprodutivo feminino, e não obstante, com o uso de CHO matém-se altos os níveis de estrôgenio e progesterona disponível no sangue, favorecendo uma desregulação destas variações e principalmente contribuindo com a hipercoagulabilidade, a qual se configura como um dos fatores relevantes da tríade de Virchow para a patogênese da trombose (DA SILVA; HAYD, 2017).

#### 4.3 TROMBOSE

A trombose trata-se de uma alteração circulatória, que gera uma ativação inadequada dos processos hemostáticos normais, sendo conseqüência de uma falha dos mecanismos homeostáticos, que resulta na formação de coágulos (trombos) no interior dos vasos sanguíneos. Esses trombos, por sua vez, consistem em massas sólidas compostas por fibrinas, glóbulos vermelhos, plaquetas e leucócitos, que podem causar obstrução parcial ou oclusão do vaso, acarretando à casos de isquemia por obstrução vascular ou embolia à distância, dando origem a trombose arterial ou

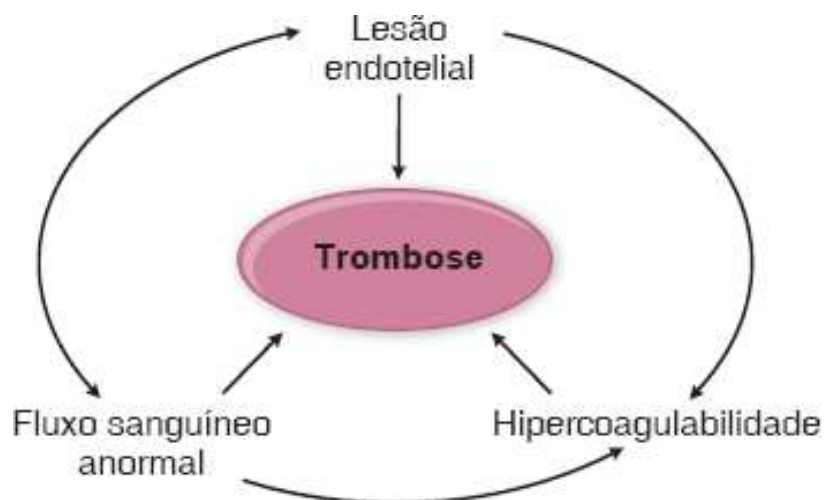
venosa. A trombose venosa, por sua vez, possui maior incidência de casos comparada a arterial (FAUSTO MIRANDA, *et al.*, 2015; OKUHARA, *et al.*, 2014).

A base fisiopatológica da trombose venosa é descrita por meio da tríade de Virchow. Em 1856, Virchow descreveu que a trombose venosa era favorecida por três componentes relevantes, sendo eles, as alterações no fluxo sanguíneo (estase), lesões no endotélio vascular e a hipercoagulabilidade sanguínea (herdada ou adquirida) e que, através desses mecanismos surgem os sinais e sintomas manifestando os diferentes quadros clínicos do evento trombótico (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

O primeiro fator possui relação com as alterações que ocorrem na parede vascular/endotelial, resultantes de uma exposição da matriz extracelular subendotelial, bem como, do fator tecidual e da adesão plaquetária. O segundo fator, por sua vez, refere-se a alterações no fluxo sanguíneo normal, quando o fluxo sanguíneo passa de laminar (seu estado fisiológico normal) para um estado de estase ou fluxo turbulento, as plaquetas passam a ter contato direto com o endotélio e acabam contendo a remoção ou diluição dos fatores de coagulação operante e promove a ativação das células endoteliais, culminando em um estado protrombótico (COSTA, 2017; HOFFBRAND; MOSS, 2018).

O aumento da coagulabilidade sanguínea, como consequência de condições genéticas ou adquiridas promove o aumento de plaquetas no organismo, o favorecimento de fatores pró-coagulantes e a redução expressiva dos inibidores da coagulação, favorecendo a ocorrência de trombose. As condições genéticas incluem mutação no gene do fator V Leiden, mutação no gene da protombina, elevação dos níveis do fator VII, IX, XI ou deficiência da proteína G, proteína S e defeitos na fibrinólise. Já as adquiridas são situações que também induzem ao aumento da coagulação sanguínea e consequente, o risco de trombose, sendo, pacientes com certos tipos de câncer, o uso de contraceptivos hormonais orais, bem como, na gravidez e no período pós-parto (BRASILEIRO FILHO, 2019; ZANLUCA; DAMHA. TOREGANI, 2016). Na figura 2, mostra que os mecanismos da tríade agem de forma independente ou se combinam para desencadear a formação do trombo.

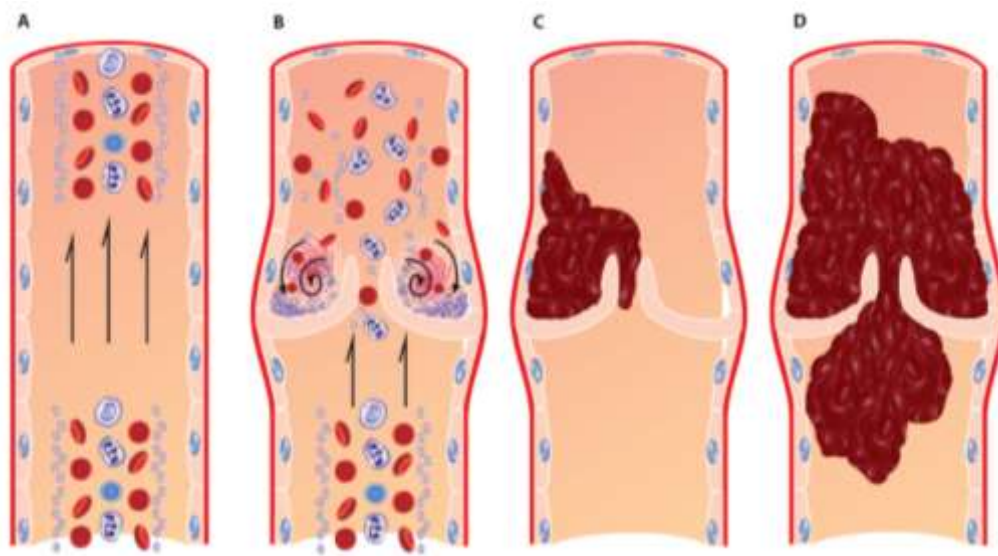
Figura 2 - Tríade de Virchow



Fonte: HOFFBRAND; MOSS (2018).

Lesão endotelial, fluxo sanguíneo anormal e hipercoagulabilidade constituem os três fatores que predispõem à formação de trombo. Eles estão interrelacionados; a lesão endotelial predispõe ao fluxo sanguíneo anormal e à hipercoagulabilidade, enquanto o fluxo sanguíneo anormal pode causar tanto lesão endotelial quanto hipercoagulabilidade.

Figura 3 - Formação de um trombo em veia profunda dos membros inferiores.



Fonte: BRASILEITO FILHO (2019).

A. Componentes celulares do fluxo sanguíneo inalterados. B. Como as veias dessa região possuem valvas, em seu recesso o fluxo sanguíneo passa de laminar para turbilhonado. Entretanto, em condições normais, esse turbilhonamento não é significativo, e nessa condição as plaquetas se mantêm longe do endotélio. Em casos de hiperemia passiva, ocorre vasodilatação e a velocidade do sangue é reduzida resultando em aumento do turbilhonamento do sangue no recesso valvar e, conseqüentemente, aumentando o choque das plaquetas contra a parede endotelial no local. C. Ao se chocarem com o endotélio, as plaquetas iniciam o processo de ativação, agregam-se e começam a formar o trombo, por ativação da coagulação sanguínea. D. O desenvolvimento do trombo é acelerado devido à velocidade reduzida do fluxo sanguíneo na região. O trombo cresce na direção do fluxo como também em modo retrógrado, devido à diminuição na velocidade do sangue em relação ao local onde o trombo começou a ser formado.

Na seguinte tabela 2 está reportado os dados epidemiológicos referentes aos eventos trombóticos no Brasil, notificados entre os anos de 2013 a 2015, de acordo com o Ministério da Saúde (GUIMARÃES, 2016).

Tabela 2 - Notificações de eventos trombóticos no Brasil.

<b>Ano</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
<b>Homens</b>	26.257	26.330	27.702
<b>Mulheres</b>	33.443	32.764	34.081
<b>Total de casos</b>	59.700	59.094	61.783

Fonte: Guimarães (2016).

Perante a esses dados, é possível observar que a incidência de eventos trombóticos no Brasil é alta, principalmente com relação às mulheres, dado que sofrem maior acometimento.

A primeira ocorrência de trombose relacionada ao uso de CHO foi registrada em 1961 com uma paciente que fazia o uso de mestranol 100 µg para auxiliar no tratamento de endometriose. Pouco menos de um ano após esse primeiro caso notificado, o FDA registrou cerca de 6 óbitos e 20 graves de 57 casos de tromboembolismo (CHRISTIN-MAITRE, 2013).

Em mulheres que utilizam CHO, a ocorrência de trombose é de 1 a 3 casos por 10.000/ano, tendo esse risco aumentado em 4 vezes em mulheres que utilizam



estrógeno de baixa dose de terceira geração e em 3 vezes naquelas que utilizam estrógeno de baixa dose de segunda geração. Esse risco se expressa de forma aumentada no primeiro ano de uso da medicação, e inerentemente susceptível a se agravar frente a outros fatores de risco da paciente, tais como cirurgias, imobilidade e trombofilias. E quanto a mulheres que realizam terapia de reposição hormonal com estrógeno, o risco é de 2 a 4 vezes maior se comparado a mulheres que não fazem uso desse método, além disto, considera-se também risco elevado em casos que a paciente já possui histórico prévio de tromboembolismo (BURIHAN *et al.*, 2019; DUARTE, 2017).

#### 4.4 TROMBOEMBOLISMO VENOSO

O Tromboembolismo venoso (TEV) corresponde a dois eventos clínicos, a trombose venosa profunda (TVP) que se configura como a manifestação mais prevalente de TEV, e sua consequência mais grave, que é o tromboembolismo pulmonar (TEP). A TVP é causada pela formação de trombos em veias profundas (no meio de músculos e órgãos) causando obstrução parcial ou total do vaso e em geral acometendo os membros inferiores, já o TEP ocorre quando o trombo que se formou nas veias se desprende e migra até as artérias pulmonares, formando uma oclusão embólica nos vasos sanguíneos. Ambos episódios estão correlacionados com um processo de progressão da doença, dado que, a maioria dos êmbolos pulmonares se origina em veias profundas inferiores. (CRUZ, LUSVARGHI *et al.*, 2019; SAMPAIO *et al.*, 2019).

A incidência global dessa doença é de 1 em cada 1000 pessoas/ano, com uma proporção de mortalidade estimada em 370.000 mortes/ano em seis países europeus. (STAM-SLOB *et al.*, 2015). Segundo dados norte-americanos, os eventos de TEV é responsável por 300.000 a 600.000 hospitalizações/ano nos EUA e está ligado a 50.000 casos de óbitos por embolia pulmonar (BURIHAN *et al.*, 2019) No Brasil, os estudos sobre eventos de tromboembolismo venoso são escassos, contudo, estima-se que haja uma incidência de 0,6 casos por 1000 pessoas/ano (SANTOS *et al.*, 2017) e a taxa de mortalidade brasileira por TEV ao ano é de 2,09 por 100.000 habitantes/ano (VITOR *et al.*, 2016). Dados levantados no ano de 2013 reportam um quantitativo de 47.294 internações por TEV no Brasil e 2.315 óbitos notificados (SANTOS *et al.*, 2017). Ademais, TEV se classifica como a terceira doença

cardiovascular mais preeminente, após infarto e acidente vascular cerebral (BURIHAN *et al.*, 2019).

Apesar de, o TEV também acometer muitos homens, ainda assim é mais comum entre mulheres em idade fértil, devido a exposição a pílula anticoncepcional e as alterações hormonais que sofrem durante o período gestacional e no pós-parto. (CROUS-BOU, HARRINGTON, KABRHEL, 2016). O primeiro evento de TEV ligado aos CHO foi relatado pela primeira vez em 1961, e desde então, a analogia entre o uso desses medicamentos e a incidência da doença tem sido estudada (SUGIURA *et al.*, 2015). Por meio de estudos epidemiológicos, sabe-se que em usuárias de CHO o risco é, de aproximadamente, 4 vezes maior quando comparado com não usuárias. No entanto, embora tenha esse aumento, o risco absoluto mostra-se baixo, sendo de 8 a cada 10.000 mulheres/ano (SITRUK-WARE, 2016). Esse percentual aumenta em casos de gravidez, com a incidência de TEV sendo de 20 a cada 10.000 mulheres/ano, bem como, no pós-parto, chegando em 65 a cada 10.000 mulheres/ano. Ademais, sabe-se que, o uso prolongado, a alta concentração de estrógeno e as formulações contendo progesteronas de terceira e quarta gerações estão relacionadas a um risco maior de desenvolver a doença.

O termo trombofilia, por sua vez, é usado para denominar uma condição de aumento da predisposição para a ocorrência de trombose, expressada quando há um desequilíbrio do sistema hemostático, condicionando o organismo a um estado de hipercoagulabilidade mediados pela ação de fatores genéticos ou adquiridos, como puerpério, idade, cirurgias, imobilização prolongada e uso de CHO (FEBRASGO 2016). Na tabela 3, é possível observar esses fatores de risco.

Tabela 3 – Fatores de risco para TEV.

<b>FATOR DE RISCO</b>	<b>RISCO RELATIVO ESTIMADO</b>
<b>Condições hereditárias</b>	
Deficiência de Antitrombina	25
Deficiência de Proteína C	10
Deficiência de Proteína S	10
Mutação no fator V de Leiden – Heterozigoto	5
Mutação no fator V de Leiden – Homozigoto	50
<b>Condições Adquiridas</b>	
Grande cirurgia ou trauma	5 – 200
Histórico de TEV	50
Câncer	5
Doença grave com hospitalização	5
Idade > 50 anos	5
Idade > 70 anos	10
Gestação	7
Contraceptivos orais	5
Tabagismo	2
Terapia de reposição hormonal	2
Obesidade	1 – 3
Hiper-hemocisteinímia	3

Fonte: FEBRASGO, 2016.

#### 4.5 FATORES DE RISCOS ASSOCIADOS AO USO DE CHO COM EVENTOS DE TEV

O estrogênio provoca alterações na cascata de coagulação, resultando no aumento da formação de trombina. Nesse contexto, esse hormônio é responsável por causar uma elevação entre 30 e 50% nas atividades que envolvem os fatores de coagulação, favorecendo assim, um estado pró-trombotico por meio dele expressar aumento de fibrinogênio, de protrombina e dos fatores VII, VIII, IX, X E XI, (MAGALHAES; MORATO, 2017; SILVA *et al.*, 2018) como também, causar a diminuição dos níveis dos fatores anticoagulantes, sendo, a proteína S e a antitrombina, além da resistência adquirida à proteína C Ativada, que sofre uma

menor ativação culminando em um desequilíbrio da hemostasia (FEBRASGO, 2016). Na tabela 4 é possível observar os efeitos dos CHO nos biomarcadores sanguíneos da coagulação. De um modo geral, este desequilíbrio tende a ocorrer assim que se inicia o consumo da pílula, passível de permanecer desta forma de 8 até 12 semanas após sua interrupção do uso (SILVA *et al*, 2018).

Tabela 4 - Efeito dos COH na cascata de coagulação.

Sistema Coagulante/Anticoagulante	Biomarcador Sanguíneo	Usuárias da pílula versus não usuárias
Coagulação	D-dímero	Aumento
	Protrombina	Aumento
	Fator VII	Aumento
	Fator VIII	Aumento
	Fator IX	Aumento
	Fator X	Aumento
	Fibrinogênio	Aumento
Plaquetas	Agregação plaquetária	Aumento
Anticoagulante	Resistência à proteína C	Aumento
	PS	Diminuição
	TFPI	Diminuição
	AT	Diminuição
Sistema fibrinolítico	Atividade do plasminogênio	Aumento
	Ativação fibrínolítica	Aumento

Fonte: ZAKHAROVA *et al.*, (2011).

Quando lançaram as primeiras pílulas, elas continham uma dose estrogênica bem alta, compostas por 150 µg de etinilestradiol (EE) (estrogênio mais utilizado) ou mestranol associadas à ao acetato de noretindrona ou a noretindrona (progesterona) (MELO *et al.*, 2020). Considerava-se, entretanto, que o estrogênio era o causador da elevação do risco de TEV e, então, houve uma redução gradual em sua dose, passando de 150 – 100 µg para 50 µg na década de 60 e, reduzido novamente de 30-35 µg para 20 µg na década de 70 (STEGEMAN, 2013). Através dessas mudanças, foi possível estabelecer estudos acerca da concentração e seus efeitos, verificando que, as usuárias dos contraceptivos com > 50 µg de EE possuíam um aumento de risco em 10 vezes, se comparadas às não usuárias do método, de modo que, as que

utilizavam o contraceptivo com < 50 µg possuíam um risco elevado em 4 vezes, passível de ser elevado em casos de predisposição genética. Apesar disso, a alteração nas doses usuais não implicou a sua efetividade de ação contraceptiva (BRITO; NOBRE; VIEIRA *et al.*, 2011; HOFFBRAND *et al.*, 2017; LOBO; ROMÃO, 2011).

O estrogênio inicialmente parecia ser o único fator presente nos contraceptivos contribuinte para os efeitos pró-trombóticos, entretanto, com o reajuste das doses usuais e a permanência da incidência dos casos de TEV que continham a mesma dosagem de estrogênio associado a progestágenos distintos, foi possível então descobrir que o derivado da progesterona empregado nas formulações também desempenhava influência nos eventos de TEV. Após isso, os componentes progestágenos passaram a serem estudados e foi possível verificar que determinadas progestinas desempenham efeitos importantes e similares aos estrogênios (DUARTE, 2017; STOCCO *et al.*, 2015).

Em um estudo de caso controle, realizado em 2009 foi possível demonstrar que o risco de TEV está associado à dose de EE, bem como, aos diferentes progestágenos. Na pesquisa, obteve-se os seguintes resultados: levonorgestrel eleva o risco de eventos trombóticos em quatro vezes (OR 3,6, IC95% 2,9 - 4,6), com o gestodene, 5,6 vezes (OR 5,6, IC95% 3,7 - 8,4), com desogestrel eleva em 7,3 (OR 7,3, IC95% 5,3 - 10,0), já com o acetato de ciproterona o risco é de 6,8 (OR 6,8, IC95% 4,7 - 10,0), e por fim, com a drospirenona aumenta em 6,3 vezes (OR 6,3, IC95% 2,9 - 13,7) com relação às não usuárias (VAN HYLCKAMA VLIEG *et al.*, 2009) apud (SIQUEIRA, SATO, SANTIAGO, 2017).

Dessa forma, os contraceptivos que contém os progestágenos de quarta geração (drospirenona) e terceira geração (gestodeno, acetato de ciproterona ou desogestrel) estão associados com um maior risco trombótico, quando comparado aos demais compostos desse hormônio (SIDNEY, CHEETHAM, CONNELL *et al.*, 2013). A terceira classe apresenta um risco de 1,5 a 3 vezes maior de desenvolver trombose, do que os CHO que possui levonorgestrel ou outras progesteronas de segunda geração (BERGENDAL, BREMME, HEDENMALM *et al.*, 2012; GUIMARÃES, 2016; SAMPAIO *et al.*, 2019).

O efeito hipercoagulante é dependente tanto da dose de estrogênio presente, quanto da estrogenicidade total dos componentes da medicação. (STOCCO, 2011). Acerca disso, sabe-se também que quanto maior se configurar o potencial

androgênico da pílula, menor é o seu poder estrogênico, e conseqüentemente, menor será o risco de trombose. Em razão disso, os CHO que contém levonorgestrel possui um risco considerado menor do que os contendo desostrel ou gestodeno, pois os de terceira geração são menos androgênicos (BASTOS *et al.*, 2014; LIMA, 2017). Essa diferença de progestinas androgênica e não androgênicas, contudo, é a maior responsável pelo diferente nível de associação a eventos tromboembólicos (SOUZA, ÁLVARES, 2018).

Isso é esclarecido pelo fato dos progestágenos de terceira geração estarem relacionados a uma resistência adquirida à proteína C ativada e por exercerem influência na coagulação, expressando aumento em seus fatores e provocando redução dos níveis de anticoagulantes naturais. (GIALERAKI *et al.*, 2018; GUIMARÃES, 2016). Uma vez que, a resistência à proteína C ativada promove redução da atividade anticoagulante dessa proteína. (BASTOS *et al.*, 2014).

Bastos *et al.*, (2014) em seu estudo no ano de 2012 a 2013 guiou um levantamento de 3110 publicações, sendo 25 selecionadas que abordavam sobre o uso de CHO e TEV. O parâmetro comparativo usado foi a incidência de TEV em usuárias e não usuárias do método, e acerca das análises, as estimativas obtidas foram as seguintes: o risco de TEV em usuárias de CHO de primeira geração é de 3.2 (2.0 – 4.1), reduzindo a 2.8 (2.0 – 5.4) para as de segunda geração e, se elevando novamente com um risco de 3.8 (2.7 – 5.4) para terceira geração. Portanto, o risco de TEV se expressa maior em contraceptivos que contém progestinas terceira geração.

Rahhal *et al.*, (2020) em seu estudo de caso, uma mulher de 35 anos, cuja não apresentava fatores de risco cardiovascular, desenvolveu infarto agudo do miocárdio (IAM), em virtude da trombose, foi acometida por essa complicação 6 meses após o uso de CHO de baixa dosagem, pertencentes à classe de terceira geração, o Marvelon (etinilestradiol 30 mcg e desogestrel 150 mcg). Diante desse efeito colateral grave evidencio que, mesmo na ausência de outros fatores de risco, as pílulas contraceptivas combinadas são capazes de manifestar trombose em mulheres jovens, e susceptíveis a sofrerem evolução para um infarto, bem como, outros agravos e, inclusive, contribuir para a mortalidade. Contudo, essa é uma ocorrência rara, havendo poucos relatos de casos publicados, já tendo ocorrido com uma jovem de 20 anos, a qual fazia o uso da medicação há um mês.

Portanto, de acordo com um terceiro estudo de Stegeman *et al.*, (2013), a expressão dos efeitos trombogênico é dependente do progestágeno que o compõe e

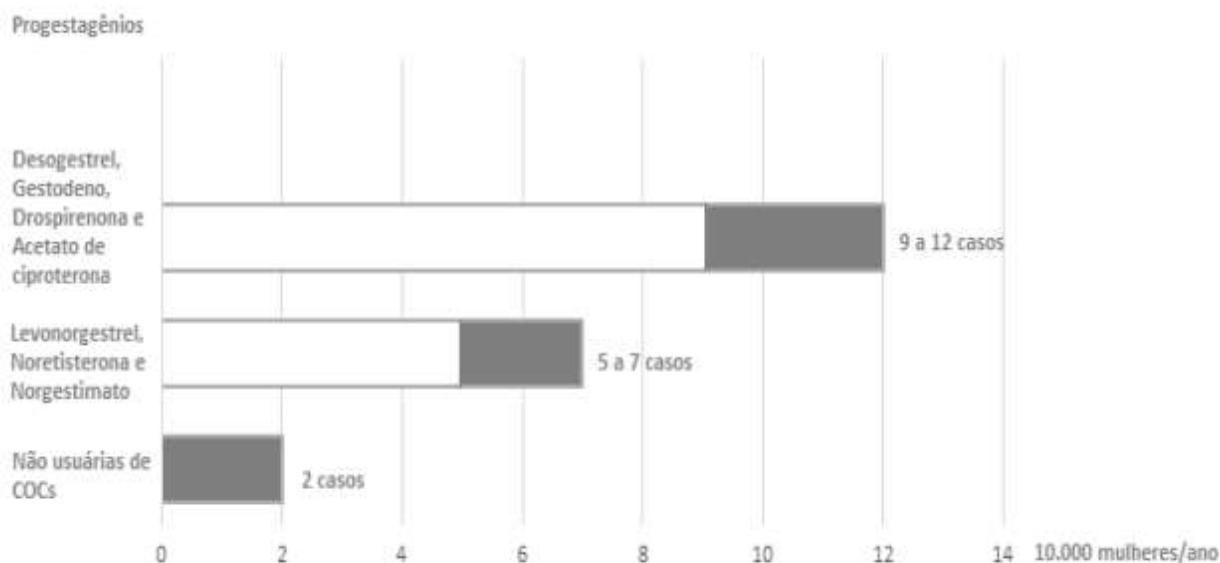
da dose de etinilestradiol. Assim como Malhotra, Garg e Agrawal (2013) abordam, é de suma importância compreender que quanto maior a dose de EE empregada, maior será o risco, bem como, que baixas doses não possam manifestar esse efeito, já que há um relato de caso no qual uma mulher de 25 anos, não apresentando histórico familiar de TEV e não fumante, desenvolveu trombose após dois meses utilizando um CHO de segunda geração, uma associação de levonorgestrel 0,15 mg + etinilestradiol 0,03 µg.

Outro ponto importante é que, o uso de CHO quanto mais precoce ser iniciado, maior será a chance do desenvolvimento de trombose, tendo em vista que, a literatura aponta um maior relato de TEV em mulheres que utilizavam as pílulas contraceptivas a mais tempo (SAMPAIO *et al.*, 2019). Esse risco se expressa maior nos primeiros meses de uso, independente do tipo de formulação prescrita (BRAGA; VIEIRA, 2013; TABARES, 2020), sendo mais precisamente nos 6 a 12 meses iniciais, principalmente se nunca foi feito o uso de nenhum CHO anteriormente. Após o primeiro ano, esse risco tende a diminuir, podendo desaparecer 3 meses após a suspensão do uso (GUMPEL, 2018).

Sugiura *et al.*, (2021) em sua pesquisa acerca da frequência dos eventos tromboembólicos que se desenvolveram desde o início de uso dos CHO, analisou 425 casos de TEV ocorridos entre 2009 a 2013 em alguns hospitais no Japão, tendo como resultado uma incidência de 35,2% em 30 dias a partir do uso da medicação, se elevando para 53,8% em 90 dias, 66,9% em 180 dias e 78,2% em 360 dias, independentemente do tipo de progesterona. (SUGIURA; KOBAYASHI; OJIMA, 2021).

A Agência Europeia de Medicamentos (AEM) realizou um levantamento sobre o risco do desenvolvimento de TEV em decorrência do uso de alguns progestágenos no ano de 2014. A análise demonstrou que os CHO que mais causam trombose são os que contêm gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona e drospiperona (9-12 por ano). Considerando também, que os mais seguros seriam as formulações com levonorgestrel, norestisterona e o norgestimato (5-7 por ano) (AEM, 2014) apud (MONTEIRO, SANTOS, HEINEN, 2018).

Figura 4 - Risco do desenvolvimento de trombose (TEV) de diferentes progestágenos.



Fonte: Agência Europeia de Medicamentos (2014) apud Monteiro, Santos, Heinen, (2018).

Nesse contexto, Sampaio *et al.*, (2019) destaca que a prescrição de CHO cuja composição contenha os progestágenos ciproterona, drospiperona, desogestrel ou gestodeno, detém maior potencial de risco, do que os com levonorgestrel e noretisterona.

O risco elevado de TEV associados às pilulas de 3 e 4 geração entre os anos de 2012 e 2013 na França, resultou numa maior seletividade de contraceptivo no país. O mercado de anticoncepcionais sofreu uma queda de 5,1%, como também, houve alterações nas prescrições médicas, culminando numa queda de 45% na venda dos contraceptivos que pertenciam a terceira e quarta gerações. Com isso, houve um aumento expressado em 30% na procura por pílula que continham progestágenos de segunda geração com baixa dosagem de EE (EMMERICH, THOMASSIN, ZUREIK, 2014). Nesse mesmo ano, o medicamento Diane 35 (2 mg acetato de ciproterona + 0,035 mg EE) da Bayer S.A. teve sua autorização de venda proibida na França pela ANSM (Agência de Segurança Nacional de Medicamento e Produtos de Saúde) devido a morte de quatro jovens francesas nos últimos anos (GONZÁLEZ-HERNANDO *et al.*, 2013).

Estima - se que em todo o mundo, mais de 100 milhões de mulheres fazem o uso desses contraceptivos, tornando assim, mais que necessário que medidas instrutivas acerca dos riscos e que os critérios de escolha envolvam medicações com



menor potencial trombogênico, tendo visto que, a trombose pode manifestar sérias complicações (BRITO, NOBRE, VIEIRA, 2011). No Brasil, entre os anos de 2011 e 2015 a ANVISA recebeu 200 notificações de reações adversas a medicamentos, os quais continham drospiperona, gestodeno e etinilestadiol. Da mesma forma, outras agências reguladoras de outros países encontram-se monitorando os riscos e benefícios das formulações de 3ª e 4ª gerações (BRASIL, 2015). Isto posto, os efeitos colaterais sempre devem ser levados em consideração e notificados, contribuindo para os estudos que visam compreender os impactos que esses medicamentos causam sobre a hemostasia, principalmente com os contraceptivos de quarta geração, que são mais recetes no mercado (STOCCO, 2011).

#### 4.6 PAPEL DO FARMACÊUTICO NO USO SEGURO DE CHO.

Quando se reporta a uso seguro de anticoncepcionais, deve-se levar em consideração a avaliação de todos riscos x benefícios recomendados pela OMS, ponderando se, as doenças pré-existentes, histórico familiar e outras contraindicações não estão superando os benefícios. O rastreio de trombrofilias, por exemplo, é um ponto crucial, e se positivo, o uso de de CHO não é recomendado (COUTO *et al.*, 2020).

Oedingen, Scholz e Razun (2018), em seu estudo demonstra que, o uso das menores doses de EE aponta ser uma forma eficaz de diminuir as incidências de TEV. Além disso, Couto et al. (2020) enfatiza em seu estudo que as doses que detêm menor concentração de EE apresentam a mesma eficácia em sua ação contraceptiva com relação às composições com maior dosagem, além de, concederem maior segurança devido apresentar riscos menores e conseqüentemente menos efeitos colaterais.

Desse modo, para poder selecionar um método anticoncepcivo adequado a cada usuária é necessário que os fatores de risco sejam avaliados minuciosamente e de forma individualizada, como também, interromper o uso do método se apontar contraindicação à paciente ou diante de manifestações clínicas indicativas de TEV. (MENDEZ, NÚÑES, 2016). Brito, Nobre e Vieira (2011) apontam a importância de realizar uma anamnese, com a coleta de dados relevantes acerca do estado de saúde da paciente, como, histórico familiar, pois eleva em 2,5 vezes o risco, obesidade, cuja aumenta o risco em 2,7 a 4,6 vezes, doenças cardiovasculares, tabagismo, alcoolismo e idade.

Considerando que o uso de CHO sem prescrições médicas contribui significativamente para a incidência de efeitos colaterais, o profissional farmacêutico possui um papel importante no que implica o uso seguro, através de conversas educativas e orientações, pontuando os prós e contras do método (MELO, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atraves dessa revisão de literatura, pôde-se evidenciar que os contraceptivos hormonais orais elevam o risco de eventos trombóticos, e são susceptíveis a evoluir para ocorrências mais graves. A expressão desse efeito adverso é decorrente de seu componente EE exercer ação sobre os parâmetros hemostáticos, promover a elevação dos fatores de coagulação e reduzir a ativação dos fatores anticoagulantes, bem como, alguns progestágenos favorecer um estado de hipercogulabilidade sobre a hemostasia.

Esse risco se matém associado aos contraceptivos de terceira geração e passível de manifestar-se em pacientes que possuem maior exposição aos fatores de riscos genéticos ou adquiridos. No entanto, os eventos adversos apresentados por esses medicamentos não superam seus benefícios, principalmente se estes forem analisado antes de sua inserção como método contraceptivo.

E nisso, recai a importancia de uso sob indicação médica, respaldado nos critérios de elegibilidade de uso e segurança. A orientação farmacêutica também se configura como importante e necessário nesse contexto, um vez que, o contato deste profissional com as usuárias oportunizam instruções e medidas educativas, melhorando a adesão e o perfil de segurança com o acesso dessas mulheres à informações fundamentais.

## REFERÊNCIAS

Agência Europeia de Medicamentos. **Os benefícios dos contraceptivos hormonais combinados (CHC) continuam a ser superiores aos riscos.** Londres: AEM, jan., 2014. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500160277.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/European_Commission_final_decision/WC500160277.pdf)>. Acesso em 02 out. 2021.

ALMEIDA, Ana Paulo Ferreira de; ASSIS, Marianna Mendes de. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. **Rev Eletron Atualiza Saúde**, v. 5, n. 5, p. 85-93, 2017. Disponível em: <<http://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2017/01/efeitos-colaterais-e-altera%C3%A7%C3%B5es-fisiol%C3%B3gicas-relacionadas-ao-uso-cont%C3%ADnuo-de-anticoncepcionais-hormonais-orais-v-5-n-5.pdf>>. Acesso em: 05 jun. 2021.

ASRM - American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. **Fertility and Sterility**, v.107, n.1, p.43-51, jan. 2017. Disponível em: <<https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2816%2962847-9>> Acesso em: 25 set. 2021.

BASTOS, Marcos et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2014. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010813.pub2/full>>. Acesso em: 03 out. 2021.

BENETTI-PINTO, Cristina Laguna et al. Sangramento uterino anormal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, n. 7, p. 358-368, 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/tysBfKQtwPhzQJRnLQ4GryQ/?lang=en&format=pdf>>. Acesso em: 07 jul 21.

BERGENDAL Annica, BREMME Katarina, HEDENMALM Karin, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pre-and postmenopausal women. **Thrombosis research**, v. 130, n. 4, p. 596-601, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384812002460>>. Acesso em: 01 out. 2021.

BRAGA, Giordana Campos et al. Contracepção hormonal e tromboembolismo. **Revista Brasília Médica**, v. 50, n. 1, p. 58-62, 2013. Disponível em: < <http://rbm.org.br/details/85/pt-BR/contracepcao-hormonal-e-tromboembolismo>>. Acesso em: 06 out. 2021.

BRANDT, Gabriela Pinheiro; OLIVEIRA, Ana Paula Rodrigues de; BURCI, Lígia Moura. Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. **Revista Gestão e Saúde**, v. 18, n. 1, p. 54-62, 2018. Disponível em: <<http://www.herrero.com.br/files/revista/fileffb43b6252282b433e193bacf91d43f7.pdf>>

Acesso em: 06 jul. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anticoncepcionais orais combinados: risco de eventos tromboembólicos**. Informações aos prescritores – 01 junho de 2015. Disponível em: < [http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p\\_p\\_id=101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_groupId=33868&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_urlTitle=anticoncepcionais-orais-combinados-risco-de-eventos-tromboembolicos-informacoes-aos-prescritores-&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_assetEntryId=2912539&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_type=content](http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=anticoncepcionais-orais-combinados-risco-de-eventos-tromboembolicos-informacoes-aos-prescritores-&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=2912539&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content)>. Acesso em: 07 out. 2021.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. Bogliolo - **Patologia Geral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Grupo GEN, 6 ed, 2019. 9788527733243. Disponível em: < [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527733243/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright\]!/4/8/22/1:25\[om.%2Cbr\]](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527733243/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright]!/4/8/22/1:25[om.%2Cbr])>. Acesso em: 23 set. 2021.

BRITO, Milena Bastos; NOBRE, Fernando; VIEIRA, Carolina Sales. Hormonal contraception and cardiovascular system. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 96, p. e81-e89, 2011. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abc/a/sNXqJVmRWLyWdQrRV78GjXC/?format=pdf&lang=en>>. Acesso em: 05 jul. 2021.

BURIHAN, Marcelo Calil et al. Consenso e atualização na profilaxia e no tratamento do tromboembolismo venoso. 1. ed. - Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2019. Disponível em: < <https://sbacv.org.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso-e-atualizacao-no-tratamento-do-tev.pdf>>. Acesso em: 24 set. 2021.

CIRNE, J.C.F. **Contraceptivos orais e risco trombótico**. Dissertação (Mestrado)- Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2014. Disponível em: < <https://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/76540/2/32671.pdf>>. Acesso em: 07 jul 2021.

COSTA, Bagnólia Araújo et al. **Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão de literatura**. 2017. Disponível em: < <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/3542/1/JSL17072017.pdf>>. Acesso em: 27 set. 2021.

COUTO, Pablo Luiz Santos et al. Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres: uma revisão integrativa. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 4, 2020. Disponível em: < <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/3196>>. Acesso em: 08 out. 2021.

CHRISTIN-MAITRE, Sophie. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. **Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism**, v. 27, n. 1, p. 3-12, 2013. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X12001169>>. Acesso em: 30 set. 2021.

CROUS-BOU, Marta; HARRINGTON, Laura B .; KABRHEL, Christopher. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v.42, n.8, p.808-820, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5146955/pdf/nihms833028.pdf>>. Acesso em: 25 set. 2021.

CRUZ, Carolina dos Santos; LUSVARGHI, Isabella Lopes et al. Relevância do rastreamento de fenômenos tromboembólicos venosos no uso de anticoncepcionais. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 28, n.1, pp. 35-41, 2019. Disponível em: <[https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190905\\_224724.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190905_224724.pdf)>. Acesso em: 04 out. 2021.

DA SILVA, Kimberli Rodrigues; HAYD, Ramão Luciano Nogueira. Risco de trombose relacionada ao uso de hormonas e evidenciada pela quebra de hemostasia: Uma breve revisão. **Mens Agitat**, v. 12, p 11-15, 2017. Disponível em: <<http://mensagitat.org/data/documents/V-12-p-11-15.pdf>> Acesso em: 27 set. 2021.

DO CARMO SOUZA, Reinan; BORGES, Grasiely Faccin; MOURÃO, Denise Machado. Contraceção oral e fatores de risco em mulheres brasileiras: revisão integrativa. **Academus Revista Científica da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 92-105, 2018. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Grasiely-Borges/publication/324809815\\_Contracecao\\_oral\\_e\\_fatores\\_de\\_risco\\_em\\_mulheres\\_brasileiras\\_revisao\\_integrativa/links/5b0d5279aca2725783ee407e/Contracecao-oral-e-fatores-de-risco-em-mulheres-brasileiras-revisao-integrativa.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Grasiely-Borges/publication/324809815_Contracecao_oral_e_fatores_de_risco_em_mulheres_brasileiras_revisao_integrativa/links/5b0d5279aca2725783ee407e/Contracecao-oral-e-fatores-de-risco-em-mulheres-brasileiras-revisao-integrativa.pdf)>. Acesso em: 07 jul 2021.

DUARTE, Ana Jayne Vieira Gonçalves. **Os anticoncepcionais orais como fatores de risco para a trombose venosa profunda**. 2017. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11698/1/21458873.pdf>>. Acesso em 24 set. 2021.

EMMERICH, J; THOMASSIN, C.; ZUREIK, M. Contraceptive pills and thrombosis: effects of the French crisis on prescriptions and consequences for medicine agencies. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 12, n. 9, p. 1388-1390, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.12661>> Acesso em: 06 out. 2021.

FAUSTO MIRANDA, J. R. et al. **TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**. 2015. Disponível em: <<https://sbacvsp.com.br/wp-content/uploads/2016/05/trombose-venosa-profunda.pdf>>. Acesso em: 24 ago. 2021.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO. **Manual de Anticoncepção**. São Paulo, 2015. Disponível em: <<https://central3.to.gov.br/arquivo/494569>>. Acesso em: 20 set. 2021.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO. **Tromboembolismo Venoso e Contraceptivos Hormonais Combinados**. São Paulo, v.4, n.1, 2016. Disponível em: <[https://www.febRASGO.org.br/media/k2/attachments/04-TROMBOEMBOLISMO\\_VENOSO\\_E\\_CONTRACEPTIVOS\\_HORMONAIIS\\_COMBINADOS.pdf](https://www.febRASGO.org.br/media/k2/attachments/04-TROMBOEMBOLISMO_VENOSO_E_CONTRACEPTIVOS_HORMONAIIS_COMBINADOS.pdf)>. Acesso em: 20 set. 2021.

FINOTTI, Marta. Manual de anticoncepção. In: **Manual de anticoncepção**. 2015. p. 281-281. Disponível em: <<https://central3.to.gov.br/arquivo/494569>>. Acesso em: 06 jul. 2021.

FREITAS, Elisângela.Oliveira. D.; GONÇALVES, Thayanne.Oliveira.de. F. Imunologia, Parasitologia e Hematologia Aplicadas à Biotecnologia. **Editora Saraiva**, 2015. Disponível em:<<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536521046/>>. Acesso em: 25 set. 2021.

GIALERAKI, Argyri et al. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 2, p. 217-225, 2018. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1076029616683802>>. Acesso em: 04 out. 2021.

GOLAN, David E. **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia**, 3ª edição. Grupo GEN, 2014. 978-85-277-2600-9. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2600-9/>>. Acesso em: 27 set. 2021.

GONZÁLEZ-HERNANDO, Carolina et al. La píldora anticonceptiva a debate. **Enfermería universitaria**, v. 10, n. 3, p. 98-104, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.org.mx/pdf/eu/v10n3/v10n3a5.pdf>>. Acesso em: 07 out. 2021.

GUMPEL, C. G. Anticoncepción en la mujer con TEV o con trombofilia sin TEV previo. In: **Hematologia**, v. 22, p. 110-116, sep, 2018. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=vxuDDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA110&dq=Anticoncepci%C3%B3n+en+la+mujer+con+TEV+o+con+trombofilia+sin+TEV+pr%C3%A9vio.&ots=Pjuw2c1fWh&sig=Ulqg3EGVG4DKJAXI7mCrFrP3UV0#v=onepage&q=Anticoncepci%C3%B3n%20en%20la%20mujer%20con%20TEV%20o%20con%20trombofilia%20sin%20TEV%20pr%C3%A9vio.&f=false>>. Acesso em: 07 out. 2021.

GUIMARÃES, M.A. **Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: revisão de literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação). 2016. 34 f. Centro Universitário de Brasília – UNICEUB, Brasília, 2016. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/9053/1/21352214.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2021.

HAN, Leo; JENSEN, Jeffrey T. Does the progestogen used in combined hormonal contraception affect venous thrombosis risk?. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 42, n. 4, p. 683-698, 2015. Disponível em: <

[https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545\(15\)00078-9/abstract](https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545(15)00078-9/abstract)>. Acesso em: 01 out. 2021.

HEINEN, Renata Correa. ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E O SURGIMENTO DE EVENTOS TROMBÓTICOS. **Revista Saúde Física & Mental-ISSN 2317-1790**, v. 6, n. 1, p. 41-58, 2018. Disponível em: <<https://revista.uniabeu.edu.br/index.php/SFM/article/view/2737>>. Acesso em: 26 set. 2021.

HOFFBRAND, AV; MOSS, PAH **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand**. Artmed Editora. 7 ed. 2018. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582714515/pageid/320>>. Acesso em: 23 set. 2021.

LIMA, Jade Silva e. **Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão de literatura**. 2017. 76f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. Disponível em: <[https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/3542?locale=pt\\_BR](https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/3542?locale=pt_BR)>. Acesso em: 26 set. 2021.

LIMA, Patrícia et al. **Uso de métodos contraceptivos por usuárias de uma unidade básica de saúde**. REUFPI 2015; 4 (1): 11-18. Disponível em: <<https://www.ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/1715/pdf>>. Acesso em: 28 set. 2021.

LOBO, Rita Ataíde; ROMÃO, Fátima. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. **Angiologia e Cirurgia Vasculuar**, v. 7, n. 4, p. 208-214, 2011. Disponível em: <[https://scielo.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1646-706X2011000400003&lng=pt&nrm=iso?script=sci\\_arttext&pid=S1646-706X2011000400003&lng=pt&nrm=iso](https://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2011000400003&lng=pt&nrm=iso?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2011000400003&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 28 set. 2021.

MAGALHÃES, Amanda Valéria Pires de; MORATO, Cléssia Bezerra Alves; SANTOS, Giglielli Modesto Rodrigues. Anticoncepcional oral como fator de risco para trombose em mulheres jovens. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 2, n.3, p.681-691, out/dez 2017. Disponível em: <<https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/6415>>. Acesso em: 29 set. 2021.

MALHOTRA, Jaideep.; AGRAWAL, Pratbhat.; GARG, Ruchika. Deep vein thrombosis due to oral contraceptive use in a young female. **Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology**, v. 5, n. 3, p. 161-162, sep-dec, 2013. Disponível em: <[https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/43987722/Deep\\_Vein\\_Thrombosis\\_due\\_to\\_Oral\\_Contrac20160322-12464-39zhwj.pdf?1458649574=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DDeep\\_Vein\\_Thrombosis\\_due\\_to\\_Oral\\_Contrac.pdf&Expires=1637295521&Signature=FyEEvVQJkgY8s4moODQ1-5psWNLwBTzF3-jZXb~wsb0bHjsdLoPYLYJjyvQO915mnpjsjwfLpkPowmB5IJXiwTaJYg6AaC2O2p~SATCwFsxUIxADHa-](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/43987722/Deep_Vein_Thrombosis_due_to_Oral_Contrac20160322-12464-39zhwj.pdf?1458649574=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DDeep_Vein_Thrombosis_due_to_Oral_Contrac.pdf&Expires=1637295521&Signature=FyEEvVQJkgY8s4moODQ1-5psWNLwBTzF3-jZXb~wsb0bHjsdLoPYLYJjyvQO915mnpjsjwfLpkPowmB5IJXiwTaJYg6AaC2O2p~SATCwFsxUIxADHa-)>



[IB7s3Y~sisyqxu5HW4DezZGZlBjCrw6bE~4r53igeme7~8eYMi23AxX5r85OI3XBSjUInTW160jfph4YOuleoewpcyittUr8hMhUo-X~9u7lsGK~Lzk2UPabCKKcNhx~G8vxjSKiZTvIIDeSpTEQA4AG9tEg5wx1G6mTB4lJQO~eyrfmgTYp5wy36JuHT2nb-b09wDEzNZgiuVM3KrX95axBhyOK4-C~tQXw &Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA>](#). Acesso em: 06 out. 2021.

MATTOS, Juliana Mukai de. Pílulas anticoncepcionais. **Projeto Licenciatura em química-Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo**, 2012. Disponível em: <<https://gpquae.igq.unicamp.br/textos/T2.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2021.

MELO, Thiago Afonso Rodrigues et al. **Protocolo clínico para prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais em âmbito institucional**. 2020 Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/17774/2/TARM29032020.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2021.

MÉNDEZ, Danilo Nápoles; NÚÑEZ, Dayana Couto. Riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres consumidoras de anticonceptivos hormonales combinados. **MediSan**, v. 20, n. 12, p. 7002-7011, 2016. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/3684/368448864014.pdf>>. Acesso em: 08 out. 2021.

MONTEIRO, Bruna Isabela Rezende; SANTOS, Marcos Antônio; HEINEN, Renata Correa. Associação entre o uso de anticoncepcionais orais e o surgimento de eventos trombóticos. **Revista Saúde Física & Mental**, v.6, n.1, p. 41-58, 2018. Disponível em: <<https://revista.uniabeu.edu.br/index.php/SFM/article/view/2737>>. Acesso em: 26 set. 2021.

MOREIRA, Lília Maria de Azevedo. **Métodos contraceptivos e suas características**. In: Algumas abordagens da educação sexual na deficiência intelectual [online]. 3rd ed. Salvador: EDUFBA, 2011, pp. 125-137. Bahia de todos collection. ISBN 978-85-232-1157-8. Disponível em: <<https://static.scielo.org/scielobooks/7z56d/pdf/moreira-9788523211578.pdf>>. Acesso em 05 jun. 2021.

NUCCI, Marina. Seria a pílula anticoncepcional uma droga de "estilo de vida"? Ensaio sobre o atual processo de medicalização da sexualidade. Sexualidad, Salud y Sociedad - **Revista Latinoamericana**, Rio de Janeiro, n. 10, p. 124-139, abr. 2012. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=293322076006>>. Acesso em: 07 jun. 2021.

OEDINGEN, Carina; SCHOLZ, Stefan; RAZUM, Oliver. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: the role of the progestogen type and estrogen dose. **Thrombosis research**, v. 165, p. 68-78, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384818302743>>. Acesso em: 08 out. 2021.

OKUHARA, Alberto et al. Incidência de trombose venosa profunda e qualidade da profilaxia para tromboembolismo venoso. **Revista do Colégio Brasileiro de**

**Cirurgiões**, v. 41, p. 02-06, 2014. Disponível em: <  
<https://www.scielo.br/j/rcbc/a/WDHkVx4KQ9dZXn5DkcdjcgQ/?lang=pt&format=pdf>>.  
Acesso em: 24 ago. 2021.

OLSEN, Julia Maria et al. Práticas contraceptivas de mulheres jovens: inquérito domiciliar no Município de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00019617, 2018. Disponível em: <  
<https://www.scielosp.org/pdf/csp/2018.v34n2/e00019617/pt>>. Acesso em: 28 set. 2021.

RAHHAL, Alaa et al. Low dose combined oral contraceptives induced thrombotic anterior wall myocardial infarction: a case report. **BMC cardiovascular disorders**, v. 20, n. 1, p. 1-5, 2020. Disponível em: <  
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12872-020-01462-9>>. Acesso em 05 out. 2021.

SAMPAIO, Amanda Freire et al. O uso de contraceptivos orais combinados e o risco de trombose venosa profunda em mulheres em idade reprodutiva. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, Vol.28,n.1,pp.42-48, 2019. Disponível em: <[https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190905\\_224655.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190905_224655.pdf)> Acesso em: 20 set. 2021.

SANTOS, Eduesley Santana et al. Incidência de tromboembolismo venoso em pacientes de um hospital especializado em Cardiopneumologia de alta complexidade/Venous thromboembolism incidence in patients in a hospital specialized in high complexity Cardiopneumology. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 62, n. 3, p. 119-125, 2017. Disponível em:  
<<https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/1>>.  
Acesso em: 21 set. 2021.

SIDNEY Stephen, CHEETHAM T. Craing, CONNELL Frederick A., et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. **Contraception** 2013; 87:93-100. Disponível em:  
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010782412008256>>.  
Acesso em: 01 out. 2021.

SILVA, Josiene Evangelista. **A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose**. 2017. Disponível em: <  
<https://editoraime.com.br/revistas/index.php/remas/article/view/1991>>. Acesso em: 29 set. 2021.

SIQUEIRA, Taciane Christine; SATO, Marcelo Del Olmo; SANTIAGO, Ronise Martins. Reações adversas em usuárias de anticoncepcionais orais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 14, n. 4, 2017. Disponível em: <  
<https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/45511>>. Acesso em 02 out. 2021.

SITRUK-WARE Regine. Hormonal contraception and thrombosis. **Fertility and Sterility**, v.106, n.6, nov 2016. Disponível em:

< <https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2816%2962747-4>>. Acesso em: 25 set. 2021.

SOUSA, Ismael Carlos de Araújo de; ÁLVARES, Alice da Cunha Morales. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 7, n. 1, p. 54-65, 2018. Disponível em: < <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/304/214>>. Acesso em: 25 set. 2021.

SOUZA, Reinan do Carmo et al. Contraceção oral e fatores de risco em mulheres brasileiras: revisão integrativa. **Academus Revista Científica da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 92-105, 2018. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Grasiely-Borges/publication/324809815\\_Contracecao\\_oral\\_e\\_fatores\\_de\\_risco\\_em\\_mulheres\\_brasileiras\\_revisao\\_integrativa/links/5b0d5279aca2725783ee407e/Contracecao\\_oral-e-fatores-de-risco-em-mulheres-brasileiras-revisao-integrativa.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Grasiely-Borges/publication/324809815_Contracecao_oral_e_fatores_de_risco_em_mulheres_brasileiras_revisao_integrativa/links/5b0d5279aca2725783ee407e/Contracecao_oral-e-fatores-de-risco-em-mulheres-brasileiras-revisao-integrativa.pdf)>. Acesso em: 28 set. 2021.

SUGIURA, Kazuco et al. Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. **Thrombosis Research**, v. 136, p. 1110-1115, dez. 2015. Disponível em: <[https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(15\)30122-5/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(15)30122-5/fulltext)>. Acesso em: 25 set. 2021.

SUGIURA, Kazuko; KOBAYASHI, Takao; OJIMA, Toshiyuki. The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 47, n. 1, p. 198-207, 2021. Disponível em: < <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jog.14452>>. Acesso em: 29 set. 2021.

STAM-SLOB, Manon C.; LAMBALK, Cornelis B.; VAN DE REE, Marcel A. Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism. **bmj**, v. 351, 2015. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/351/bmj.h4847>>. Acesso em: 21 set. 2021.

STECKERT, Ana Paula Panato; NUNES, Sabrina Figueredo; ALANO, Graziela Modolon. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 45, n. 1, p. 78-92, 2016. Disponível em: <<http://acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/64/122>>. Acesso em: 07 jul 2021.

STEGEMAN, Bernardine H. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. **Bmj**, v. 347, 2013. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/347/bmj.f5298.abstract>>. Acesso em: 29 set 2021.

STOCCO, Bianca et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. **Medicine**, v. 94, n. 4, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602984/>>. Acesso em: 30 set. 2021.

STOCCO, Bianca. **Avaliação do efeito de contraceptivos hormonais sobre a hemostasia**. 2011. 92 f. Dissertação (mestrado em Biociências aplicadas à Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Disponível em: <  
<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-29092011-091830/en.php>>. Acesso em: 03 out. 2021.

GÓMEZ-TABARES, Gustavo. Complicaciones provocadas por los anticonceptivos orales combinados. Eventos tromboembólicos. **Ginecología y Obstetricia de Mexico**, v. 88, 2020. Disponível em: <  
<https://web.s.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=03009041&AN=142988189&h=oLoA41CX5rXL6eC00A%2b3iqR4TfsSZgDKLVf6olqDg7Rvx3Qal0eivNz%2fs2ks24WPWo%2fHwl7k5Cne7M8D6QlfQA%3d%3d&crI=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrINotAuth&crIhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d03009041%26AN%3d142988189>>. Acesso em: 06 out. 2021.

TCHAIKOVSKI, Svetlana N.; ROSING, Jan. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. **Thrombosis research**, v. 126, n. 1, p. 5-11, 2010. Disponível em:  
 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384810001003>>. Acesso em: 02 out. 2021.

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**. 2009;339:b2921. Disponível em: <  
<https://www.bmj.com/content/339/bmj.b2921.full.pdf+html>>. Acesso em: 02 out. 2021.

VITOR, Simone Karine dos Santos; POZZETTI DAOU, Julia; GÓIS, Aécio Flávio Teixeira de. Prevenção de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes clínicos e cirúrgicos. **Revista Diagnóstico e Tratamento**, vol 21, ed 2, p. 59-64, 2016. Disponível em:  
 <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2016/v21n2/a5583.pdf>>. Acesso em: 22 set. 2021.

ZANLUCA, Andressa Pelissaro; DAMHA, Ana Carolina; TOREGANI, Jeferson Freitas. USO DA PÍLULA ANTICONCEPCIONAL E A INCIDÊNCIA DE FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS EM MULHERES JOVENS DOS CURSOS DA ÁREA DA SAÚDE DE UMA FACULDADE NO OESTE PARANAENSE. **Revista Thêma et Scientia**, v. 6, n. 1, p. 239-250, 2016. Disponível em:<  
<http://www.themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/286>> Acesso em: 24 set. 2021.

ZAKHAROVA, Marina Y. et al. Risk factors for heart attack, stroke, and venous thrombosis associated with hormonal contraceptive use. **Clinical and applied thrombosis/hemostasis**, v. 17, n. 4, p. 323-331, 2011. Disponível em:  
 <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1076029610368670>>. Acesso em: 07 out. 2021.



## RELATÓRIO DE VERIFICAÇÃO DE PLÁGIO

**DISCENTE:** Jamilyla Romero

**CURSO:** Farmácia

**DATA DE ANÁLISE:** 26.11.2021

### RESULTADO DA ANÁLISE

#### Estadísticas

Suspeitas na Internet: 6,89%

Percentual do texto com expressões localizadas na internet ⚠️

Suspeitas confirmadas: 2,18%

Confirmada existência dos trechos suspeitos nos endereços encontrados ⚠️

Texto analisado: 91,67%

Percentual do texto efetivamente analisado (frases curtas, caracteres especiais, texto quebrado não são analisados).

Sucesso da análise: 100%

Percentual das pesquisas com sucesso, indica a qualidade da análise, quanto maior, melhor.

Analisado por Plagius - Detector de Plágio 2.7.1  
sexta-feira, 26 de novembro de 2021 09:11

### PARECER FINAL

Declaro para devidos fins, que o trabalho da discente **JAMYLLA ROMERO**, n. de matrícula **21101**, do curso de Farmácia, foi aprovado na verificação de plágio, com percentagem conferida em 6,89%. Devendo a aluna fazer as correções necessárias.

(assinado eletronicamente)  
**HERTA MARIA DE AÇUCENA DO N. SOEIRO**  
Bibliotecária CRB 1114/11  
Biblioteca Júlio Bordignon  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente



## Janylla Romero

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9230947351468849>

ID Lattes: 9230947351468849

Última atualização do currículo em 26/11/2021

Graduanda em Farmácia pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA (Texto informado pelo autor)

## Identificação

Nome	Janylla Romero
Nome em citações bibliográficas	ROMERO, J.; ROMERO, JANYLLA
Lattes ID	<a href="http://lattes.cnpq.br/9230947351468849">http://lattes.cnpq.br/9230947351468849</a>
Orcid ID	<a href="https://orcid.org/0000-0003-3595-7200">https://orcid.org/0000-0003-3595-7200</a>

## Endereço

## Formação acadêmica/titulação

2017	Graduação em andamento em Farmácia. Faculdade de Educação e Meio Ambiente, FAEMA, Brasil. Título: O uso de contraceptivos hormonais orais e os mecanismos associados ao risco de tromboembolismo venoso.. Orientador: Keila de Assis Vitorino.
2014 - 2016	Bolsista do(a): Programa Universidade para Todos, PRÓUNI, Brasil. Ensino Médio (2º grau). E. E. F. M. Ricardo Cantanhede, E.E.E.F.M.R.C, Brasil.

## Formação Complementar

2020 - 2020	Administração de Injetáveis. (Carga horária: 30h). Escola Técnica Futura Info, E.T. F. F, Brasil.
2015 - 2016	Auxiliar de Laboratório. (Carga horária: 360h). Escola Técnica Futura Info, E.T. F. F, Brasil.

## Atuação Profissional

Prefeitura Municipal de Ariquemes, PMA, Brasil.

Vínculo institucional	
2019 - Atual	Vínculo: Servidor Público, Enquadramento Funcional: Estágio remunerado - Laboratório Municipal, Carga horária: 30, Regime: Dedicção exclusiva.

## Idiomas

Português	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.
Inglês	Compreende Pouco, Fala Pouco, Lê Razoavelmente, Escreve Pouco.

## Produções

Produção bibliográfica

### Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica ▼

1. ★ BARROSO, ESTHER ELIZA NERES ; SANTOS, ALANA KRISTINA DE SOUZA ; ROMERO, JAMYLLA ; REZENDE, DRIANO . RELATO DE CASO: ACOMPANHAMENTO E ABORDAGEM DO PGRSS EM UM POSTO DE COLETA DE MATERIAIS BIOLÓGICOS HUMANOS. REVISTA CIENTÍFICA DA FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE **14**, v. 10, p. 193-204, 2020.