

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

CAROLINA SALES VIEIRA MACEDO

*Efeitos do implante contraceptivo de etonogestrel sobre o sistema
hemostático de mulheres hípidas*

**RIBEIRÃO PRETO
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CAROLINA SALES VIEIRA MACEDO

Efeitos do implante contraceptivo de etonogestrel sobre o sistema hemostático de mulheres híidas

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá

RIBEIRÃO PRETO

2006

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Macedo, Carolina Sales Vieira. Efeito do implante de etonogestrel sobre o sistema hemostático de mulheres hígdas. Ribeirão Preto, 2006.
48p. : il. ; 29,7cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Silva de Sá, Marcos Felipe

1. Etonogestrel. 2. Hemostasia. 3. Progestagênios. 4. Coagulação sangüínea. 5. Contracepção.

A VITÓRIA NA VIDA

Pobre de ti,
Se pensas ser vencido!
Tua derrota é caso decidido!
Queres vencer,
Mas como em ti não crês,
Tua descrença esmaga-te de vez!
Se imaginas perder,
Perdido estás!
Quem não confia em si,
Marcha para trás,
Porque a força
Que te impele para frente
É a decisão firmada em tua mente!

Muita empresa
Embroa-se em fracasso,
Inda antes do primeiro passo...
Muito covarde tem capitulado
Antes de haver a luta começado.
Pensa em grande,
E os teus feitos crescerão,
Pensa em pequeno,
E irás depressa ao chão!
O querer é o poder arquipotente!
É a decisão firmada em tua mente!

Fraco é aquele
Que fraco se imagina,
Olha ao alto,
O que ao alto se destina!
A confiança em si mesmo
É a trajetória
Que leva aos mais altos cimos
Da vitória!
Nem sempre quem mais corre
A meta alcança,
Nem sempre o mais forte
Mais longe o disco lança!
Mas sim aquele que,
Certo em si vai firme e em frente.
Com a decisão firmada em sua mente.

(Autor desconhecido)

DEDICO ESSE TRABALHO:

A Deus,

Que me permitiu concluir mais esse objetivo com a firme decisão de me dedicar de “corpo e alma” à vida acadêmica, uma de minhas grandes paixões.

Aos meus pais, **Edson Pacheco Vieira e Corália Sales Vieira**, que me proporcionaram um lar harmonioso e me deram sempre muito amor. Se hoje cheguei até aqui, foi porque sempre eles me estimularam a vencer cada obstáculo e a acreditar nos meus sonhos.

Ao meu querido marido, **Leon Gustavo**, que me apóia integralmente minha decisão de dedicar à vida acadêmica e é extremamente dedicado e amoroso comigo e com a nossa filha.

A minha filha, **Ana Beatriz**, que é minha realização mais importante. Trouxe muita alegria e luz para nossas vidas.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá**, meu grande mestre, que além de ter me ensinado muito da arte da ginecologia endócrina, propiciou meios para meu crescimento profissional.

AGRADECIMENTOS

Às mulheres que participaram desse estudo como voluntárias, que por motivos éticos não posso agradecer nominalmente, pela inestimável colaboração e pela confiança depositada.

Às amigas-irmãs Elaine e Mariana que estiveram ao meu lado em todos os momentos desse projeto.

Aos amigos Júlio e Ana Carolina, não só pela amizade e companheirismo, como também pela grande disponibilidade em me ajudar no fosse preciso.

À amiga Márcia Sueli Baggio, biomédica responsável pelo laboratório de hemostasia, que com dedicação e competência foi responsável pelos ensaios laboratoriais desta pesquisa. Além de sua obstinação pelo perfeccionismo, é uma grande e leal amiga.

Às amigas, médicas do setor de hematologia do HC-FMRP, Dra. Andréa Aparecida Garcia, Dra. Maria Carolina Pintão e Dra. Luciana C. Oliveira. Não só me ensinaram muito de hemostasia, como também construímos uma parceria no ambulatório de hemostasia que dará ainda muitos frutos.

À Profa. Dra. Maristela Carbol Patta, além de brilhante profissional, é uma grande parceira nos projetos científicos.

Ao Prof. Dr. Eduardo Rego por mais uma vez ter aceitado participar de minha formação na vida acadêmica, o que só engrandece meus conhecimentos.

Ao Prof. Dr. Luís Guilherme Bahamondes, grande pesquisador e professor da Universidade de Campinas (UNICAMP), pela sua disponibilidade de participar de minha banca, o que trouxe valiosas contribuições a essa tese.

Ao Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani, grande referência científica e acadêmica, por acreditar em meu potencial e me apoiar no que for preciso para o crescimento profissional.

Ao amigo e professor George Dantas, pioneiro nesta linha de pesquisa, suplente de minha banca de doutoramento, por ser um grande mestre incentivador para mim.

À Comissão de Pós-graduação em Tocoginecologia, pela oportunidade de fazer meu doutorado nesse setor, o que é motivo de muito orgulho para mim. A Sra. Ilza Alves Rezende Mazzocato e Srta. Taisa Abade pela disponibilidade em garantir ajuda sempre que necessário.

A todos que compõem o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (professores e médicos contratados), pela minha formação profissional. Com certeza, onde quer que eu esteja, esse departamento será sempre minha referência acadêmica.

Ao Setor de Reprodução Humana, berço de minha especialização médica. Agradeço a todos pelos inúmeros ensinamentos e pelas oportunidades proporcionadas ao meu crescimento

acadêmico e profissional, em especial aos Professores Rui Alberto Ferriani, Rosana Maria dos Reis e Marcos Felipe Silva de Sá.

Ao serviço de Moléstias Infecciosas em Ginecologia e Obstetrícia, meu agradecimento ao Prof. Dr. Geraldo Duarte pelo apoio e incentivo contínuo em toda minha formação. Aos meus amigos e colegas de trabalho Silvana, Alessandra (em doutorado sanduíche), Conrado e Renata pela confiança e momentos de muita alegria nos atendimentos às pacientes. Agradeço pelos valiosos ensinamentos que me dispensaram.

A todos docentes e médicos contratados do setor de Gestação de Alto Risco, responsáveis pela minha formação em Obstetrícia, a qual sou muito grata.

Aos colegas-amigos do setor de reprodução humana do DGO da FMRP-USP, Ana Carolina, Laura e Rodrigo, pela boa convivência e companherismo.

Aos colegas da Pós-graduação, especialmente Areana, Camila, Elaine, Fernanda, Flávia Aguiar, Flávia Raquel, Gustavo, Ivan, Júlio, Laura, Laureane, Luciana Alvarez, Luciana Duarte e Márcia Neves, pela convivência alegre, amizade, pela troca de aprendizado e pelos favores prestados durante esse período de especialização.

Aos funcionários do Laboratório de Hematologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial Aglair, Alessandra, Am lia, Diva e Joana, que além do bom convívio diário durante minhas atividades de pesquisa, tornaram-se minhas amigas.

Aos funcionários do laboratório de Ginecologia e Obstetrícia, Albina, Auxiliadora, Cidinha, Cristina, Sandra e Roberta, pela amizade dispensada a mim.

A todos funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela disponibilidade em ajudar quando necessário.

Aos vários profissionais que me ajudaram diretamente na confecção do presente trabalho, em especial a Sra. Maria do Socorro D. N. de Senne, pela revisão ortográfica e gramatical.

À FAPESP apoio financeiro imprescindível na confecção desta pesquisa.

A todos os que contribuíram, direta ou indiretamente, para realização desse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Hemostasia e trombose.....	03
1.1.1 Vasos sangüíneos, fator de von Willebrand e plaquetas.....	03
1.1.2 Fatores de coagulação, anticoagulantes naturais e sistema fibrinolítico.....	04
1.2 Mecanismos biológicos da associação estroprogestagênica sobre a hemostasia.....	07
1.2.1 Papel do componente estrogênico na hemostasia.....	09
1.2.2 Papel do componente progestagênico na hemostasia.....	10
2 JUSTIFICATIVA.....	17
3 OBJETIVO.....	19
4 ARTIGO.....	21
4.1 Introdução.....	22
4.2 Pacientes e Métodos.....	23
4.3 Resultados.....	28

4.4 Discussão e Conclusão.....	
29	
4.5 Referências Bibliográficas.....	
33	
4.6 Tabelas.....	
36	
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
6 ANEXOS.....	48

Artigo publicado do mestrado

Termo de consentimento livre e esclarecido

Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HC-FMRP

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Modelo esquemático da “cascata da coagulação”.....05
- Figura 2 – Esquema dos efeitos inibitórios dos anticoagulantes naturais (antitrombina, proteínas C e S) sobre os fatores de coagulação.....06
- Figura 3 – (A) Hemostasia normal; (B) Hemostasia alterada: mecanismo de trombose....07
- Figura 4 – Possível mecanismo do aumento da trombose venosa em usuárias de contraceptivos orais combinados (COCs) contendo progestagênios de terceira geração comparados aos com progestagênios de segunda geração.....12**
- Figura 1 (paper) – Redução da concentração do complexo trombina-antitrombina (TAT) em mulheres hípidas usuárias de implante contraceptivo de etonogestrel.....39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeitos dos contraceptivos orais combinados na hemostasia.....	08
Tabela 2 – Risco para tromboembolismo venoso associado a cada tipo de contraceptivo.....	13
Tabela 1 (paper) – Efeitos do implante contraceptivo de etonogestrel em mulheres híidas sobre as variáveis de coagulação, em 6 meses	36
Tabela 2 (paper) – Efeito do implante contraceptivo de etonogestrel em mulheres híidas sobre a atividade dos anticoagulantes naturais e resistência à proteína C ativada, durante um período de 6 meses.....	37
Tabela 3 (paper) – Efeito do implante contraceptivo de etonogestrel em mulheres híidas sobre os inibidores da fibrinólise e Dímeros D, em 6 meses.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AT - Antitrombina

COC – Contraceptivo oral combinado

COCs – Contraceptivos orais combinados

EE - Etinilestradiol

HCRP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo

IMC – Índice de massa corporal

LNG - Levonorgestrel

*MEGA – Multiple Environmental and Genetic Assessment of risks factors for venous
thrombosis*

PAI – Inibidor do ativador do plasminogênio

PC – Proteína C

PCa – Proteína C ativada

PPP – Plasma pobre em plaquetas

PRP – Plasma rico em plaquetas

PS – Proteína S

t-PA – Ativador do plasminogênio tecidual

TAT – Complexo trombina - antitrombina

TEV – Tromboembolismo venoso

TH – Terapia Hormonal

TP – Tempo de protrombina

TT – Tempo de Trombina

TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativado

WHI – Women’s Health Initiative

WHO – World Health Organization

Resumo

RESUMO

MACEDO, C.S.V. **Efeito do implante de etonogestrel sobre o sistema hemostático de mulheres hígdas.** 2006. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

Introdução: Vários estudos têm sugerido que o risco para tromboembolismo venoso (TEV) é duas vezes maior com contraceptivos combinados que contêm progestagênios de terceira geração (gestodeno, desogestrel) comparados com aqueles com progestagênios de segunda geração (levonorgestrel). Dessa forma, o tipo de progestagênio associado ao estrogênio, e não só a dose deste último, tornou-se motivo de estudos sobre o papel dos progestagênios na hemostasia. Previamente, nós mostramos que o implante de etonogestrel (ENG) está associado à redução transitória da agregação plaquetária. No presente estudo, o objetivo foi avaliar o efeito do implante subdérmico de ENG sobre o sistema hemostático de mulheres hígdas, durante seis meses de tratamento.

Casuística e Métodos: Vinte mulheres saudáveis e voluntárias foram selecionadas neste estudo aberto, autocontrolado, longitudinal e prospectivo, para usar um implante contraceptivo subdérmico liberador de ENG (metabólito biologicamente ativo do desogestrel). Foram avaliadas as seguintes variáveis pré-inserção e após 1, 3 e 6 meses de uso: tempo de protrombina parcial ativada, tempo de trombina, tempo de protrombina, fatores de coagulação (fibrinogênio, II, V, VII, VIII, IX, X, XI), fator de von Willebrand, anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S livre, antitrombina), marcadores de antifibrinólise (PAI-1, α 2 antiplasmina), dímeros D, complexo trombina-antitrombina (TAT- marcador de ativação da cascata de coagulação) e resistência à proteína C ativada. A análise estatística foi feita com testes de Friedman ou ANOVA para medidas repetidas.

Resultados: Houve uma redução da atividade da proteína C ($p < 0,01$), FII ($p = 0,02$), FVII ($p = 0,006$) e FX ($p = 0,01$) durante o tratamento. Observou-se também aumento das concentrações de PAI-1 ($p = 0,01$) e do fator de coagulação XI ($p = 0,006$). Todas essas

alterações foram transitórias e dentro da normalidade dos ensaios. Além disso, não ocorreu desenvolvimento de resistência à proteína C ativada. Encontramos uma redução significativa de 55% das concentrações do complexo TAT em seis meses ($p < 0,001$), chegando a atingir valores abaixo do limite de normalidade, refletindo uma hipoativação da cascata de coagulação. As demais variáveis não foram afetadas pelo uso do implante.

Conclusão: Os resultados mostraram, pela primeira vez, que o uso do implante liberador de ENG está associado à hipoativação da cascata de coagulação e à ausência de resistência à proteína C. As demais mudanças foram transitórias e, provavelmente, sem importância clínica. É tentador especular que esse progestagênio, quando usado isoladamente, não tem risco aumentado para trombose.

Palavras-chave: **etonogestrel, progestagênios, hemostasia, coagulação, contracepção.**

Abstract

ABSTRACT

MACEDO, C.S.V. Effect of etonogestrel implant on haemostatic system in healthy women. 2006. **Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.**

Introduction- Several studies have shown that combined oral contraceptives (COCs) containing third-generation progestogens (desogestrel and gestodene) have been associated with a risk of venous thromboembolism that is two times greater than that of COCs containing second-generation progestogens (levonorgestrel). For this reason, the progestogen type to be combined with oestrogen, and not only the dose of the latter, has been the subject of debate regarding the role of progestogens in haemostasis. We previously showed that etonogestrel implant was associated with a transitory, but significant, reduction in platelet aggregation. Now our objective was to evaluate the effects of the use of subdermal implants releasing etonogestrel on haemostasis.

Material and methods- Twenty healthy volunteer women were enrolled in this open, self-controlled, longitudinal and prospective study, to use a subdermal contraceptive implant releasing etonogestrel (the biologically active metabolite of desogestrel). Activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, coagulation factors (fibrinogen, II, V, VII, VIII, IX, X, XI), von Willebrand factor, anticoagulation tests (protein C activity, antithrombin activity and free protein S), antifibrinolysis tests (PAI-1 and a2-antiplasmin), thrombin-antithrombin complex (TAT - a marker of activation of coagulation), D-Dimers and resistance to activated protein C were measured in all users (at baseline and at 1, 3 and 6 months of use). Statistical analysis included the Friedman and ANOVA test to compare differences between each period of treatment.

Results- A Transitory reduction of activity of protein C ($p < 0.01$), factors II ($p = 0.02$), VII ($p = 0.006$), X ($p = 0.01$) were observed during the treatment. Significant transitory increase of PAI-1 activity ($p = 0.01$) and factor XI activity ($p = 0.006$) were observed during the treatment.

All these changes were within the laboratory reference range. There was a significant reduction of TAT ($p < 0.001$), below the laboratory reference range, reflecting an hypoactivation of coagulation cascade. The other variables were not affected by use of the implant.

Conclusions- The result showed for the first time that the use of etonogestrel releasing implant was associated with a hypoactivation of coagulation cascade and lack of activated protein C resistance. The other changes were transitory and probably not clinically important. It is tempting to speculate that this progestogen could not be associated with a greater risk of thrombosis when use isolated.

Key words: etonogestrel, progestogens, haemostasis, coagulation, contraception

1 Introdução

Desde a introdução dos contraceptivos orais combinados (COCs), vários estudos epidemiológicos têm relacionado o uso dos COCs a um risco elevado para tromboembolismo venoso (TEV). Apesar do risco relativo ser superior em usuárias de COCs do que em não usuárias, o risco absoluto ainda é pequeno. Em mulheres com menos de 30 anos de idade, a incidência de TEV é menor que cinco casos / 100.000 mulheres ao ano e, nas usuárias de COCs, a incidência sobe para 15 a 30 casos / 100.000 mulheres ao ano, inferior ao impacto do ciclo gravídico-puerperal que tem incidência estimada de TEV de 50 a 75 casos / 100.000 mulheres (LOWE, 2004).

Esse risco aumentado para TEV foi primariamente associado ao componente estrogênico dos COCs de forma dose-dependente, por isso, as doses de etinilestradiol (EE) reduziram-se com o passar dos anos de 150 mcg para 15 mcg. Paralelamente, foram associados diferentes progestagênios com menor atividade androgênica, objetivando diminuir os impactos metabólicos dos mesmos. Dessa forma, surgiram novos COCs com os progestagênios de terceira geração (desogestrel e gestodeno), no intuito de reduzir efeitos sistêmicos adversos.

Porém, em 1995, estudos mostraram que COCs contendo progestagênios de terceira geração associavam-se a duas vezes mais risco de trombose que os COCs que continham progestagênios de segunda geração (levonorgestrel, noretisterona) (WHO, 1995a; WHO, 1995b). 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 aos vieses apontados nesses estudos. Uma metanálise (Kemmeren; Algra; Grobbee, 2001) avaliou os COCs contendo progestagênios de terceira geração e risco para TEV, confirmando que esses progestagênios associavam-se a um risco para TEV 1,7 vezes maior que o risco dos progestagênios de segunda geração. Ainda, verificaram que os vieses sugeridos não eram suficientes para serem responsabilizados pelo resultado adverso encontrado, apesar de fatores

de confusão não poderem ser totalmente excluídos de estudos observacionais. Portanto, no mecanismo de ação biológica dos progestagênios de terceira geração poderia estar a resposta para a maior chance de fenômenos tromboembólicos.

Dessa forma, o tipo de progestagênio associado ao estrogênio, e não só a dose deste último, tornou-se motivo de estudos sobre o papel dos progestagênios na hemostasia e na determinação da trombose.

1.1 Hemostasia e trombose

O adequado funcionamento do sistema circulatório depende de uma série de mecanismos que regulam a manutenção do sangue no estado fluido dentro do compartimento vascular, permitindo a perfusão adequada a todos os territórios do organismo. Na vigência de qualquer lesão vascular, os mecanismos hemostáticos são ativados, visando à manutenção da integridade do endotélio e evitando a perda excessiva de sangue. Os componentes do sistema hemostático incluem as plaquetas, o fator de von Willebrand, os vasos sangüíneos, os fatores de coagulação, os anticoagulantes naturais e o sistema fibrinolítico.

Para uma compreensão mais adequada do projeto, torna-se necessária uma descrição resumida dos princípios básicos envolvidos na fisiologia do sistema hemostático.

1.1.1 Vasos sangüíneos, fator de von Willebrand e plaquetas

Os vasos sangüíneos desempenham um papel crítico no controle da hemostasia e inflamação, principalmente devido ao íntimo contato com o fluxo sangüíneo. As células endoteliais são capazes de elaborar e expressar moléculas tromborreguladoras que facilitam ou inibem a formação do trombo, a depender do estímulo recebido por essas células. Essas

substâncias tromborreguladoras agem desde os estágios iniciais da formação do trombo, interferindo na adesão plaquetária e no tônus vascular, como também, em estágios tardios, regulando a geração de trombina e neutralizando-a ou participando da lise do trombo, quando esse foi formado (HAJJAR et al., 2001). Em condições fisiológicas, o endotélio secreta essas moléculas no intuito de prevenir ou reverter o acúmulo de plaquetas, a ativação do colágeno e a formação de fibrina, mantendo, dessa forma, o sangue em seu estado fluido (CINES et al., 1998).

No entanto, esse estado fisiológico de defesa antitrombótica da superfície endotelial pode ser alterado por lesões, aumento da turbulência do fluxo sanguíneo e inflamação (ROSS, 1999). Dessa forma, as células endoteliais passam a apresentar características pró-trombóticas e antifibrinolíticas, aumentando a expressão de fator tecidual, de moléculas de adesão ao endotélio e acúmulo de monócitos / macrófagos na parede vascular (GARLANDA; DEJANA, 1999; ROSS, 1999).

Além da perda da continuidade da superfície endotelial causar modificações nas propriedades das células endoteliais, ocorrem também os fenômenos de adesão, ativação e agregação plaquetárias.

Após adesão e agregação plaquetárias, essas ligam-se a vesículas circulantes no plasma contendo fator tecidual, liberam o fator V (armazenado nos grânulos α) e micropartículas pró-coagulantes, contribuindo não só para a formação do trombo como também para amplificação do processo de coagulação.

1.1.2 Fatores de coagulação, anticoagulantes naturais e sistema fibrinolítico

O sistema de coagulação envolve a participação de diversas proteínas plasmáticas denominadas de fatores de coagulação, cuja ativação se faz de acordo com um modelo,

didaticamente apresentado como “cascata”, que culmina com a formação de uma “rolha” hemostática, constituída de plaquetas e fibrina, no local da lesão vascular (Figura 1). Em condições fisiológicas, não há formação e deposição de fibrina no intravascular em decorrência das propriedades anticoagulantes do endotélio, do estado inativo das proteínas plasmáticas envolvidas que circulam como pró-enzimas ou co-fatores e da presença dos inibidores fisiológicos da coagulação.

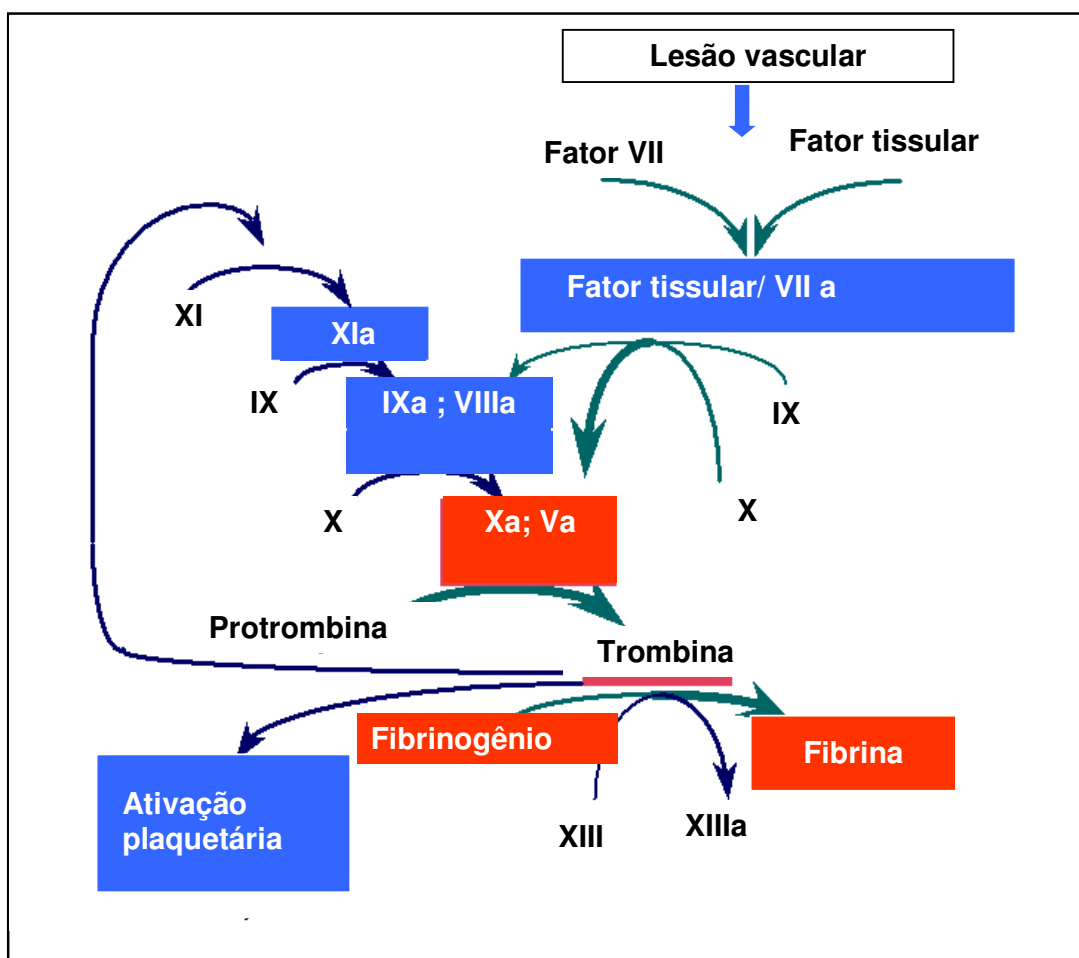


Figura 1 – Modelo esquemático da “cascata da coagulação”

Uma vez ativados, os mecanismos de coagulação devem se manter restritos ao sítio da lesão endotelial, de forma a prevenir a coagulação disseminada e a doença tromboembólica. A

fim de regularem esses mecanismos, existem os anticoagulantes naturais, cujos principais representantes são a antitrombina, proteínas C e S (Figura 2). Esses agem inibindo a ação de proteínas da coagulação, de forma que, em condições normais, os mecanismos anticoagulantes prevalecem sobre os fatores pró-coagulantes. Participando também como mecanismo regulador, o sistema fibrinolítico irá atuar sobre a fibrina formada no local da lesão vascular, degradando-a e estabilizando o coágulo. O sistema fibrinolítico também possui ativadores e inibidores que participam do equilíbrio da hemostasia.

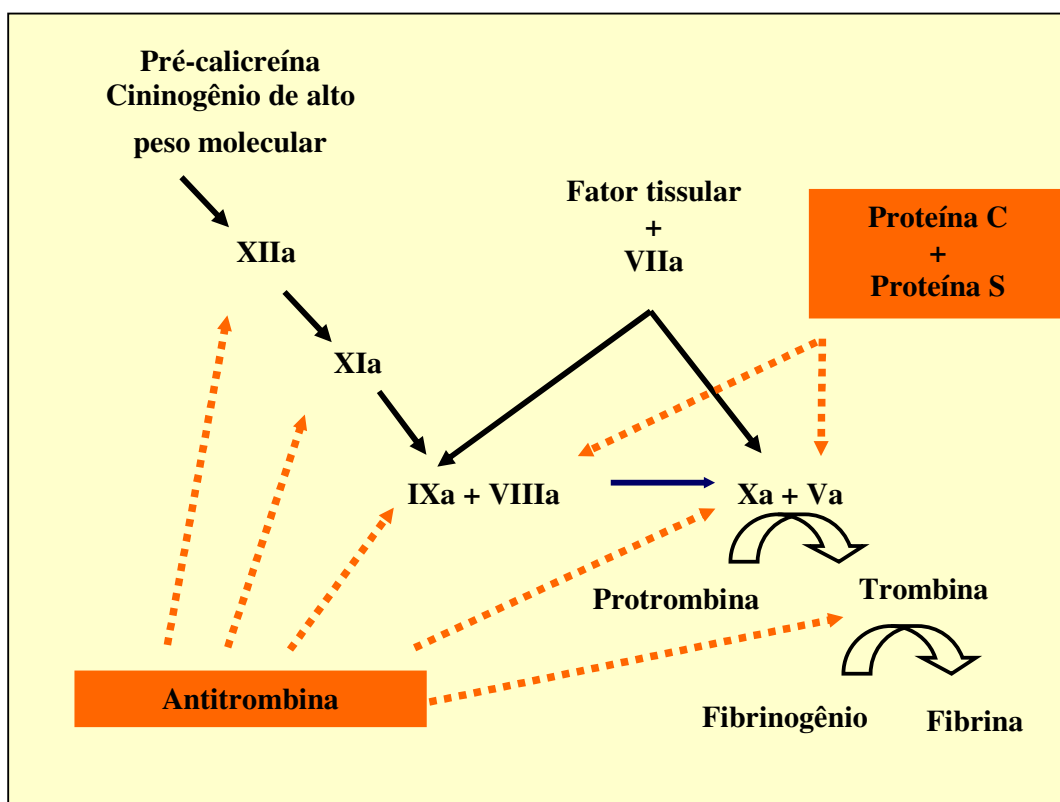


Figura 2 – Esquema dos efeitos inibitórios dos anticoagulantes naturais (antitrombina, proteínas C e S) sobre os fatores de coagulação

Desse modo, distúrbios no balanço normal entre forças pró-coagulantes e anti-coagulantes, determinados por fatores genéticos ou adquiridos, podem resultar em estados patológicos com tendência ao sangramento ou à trombose. A figura 3 ilustra o mecanismo de trombose devido às alterações da hemostasia.

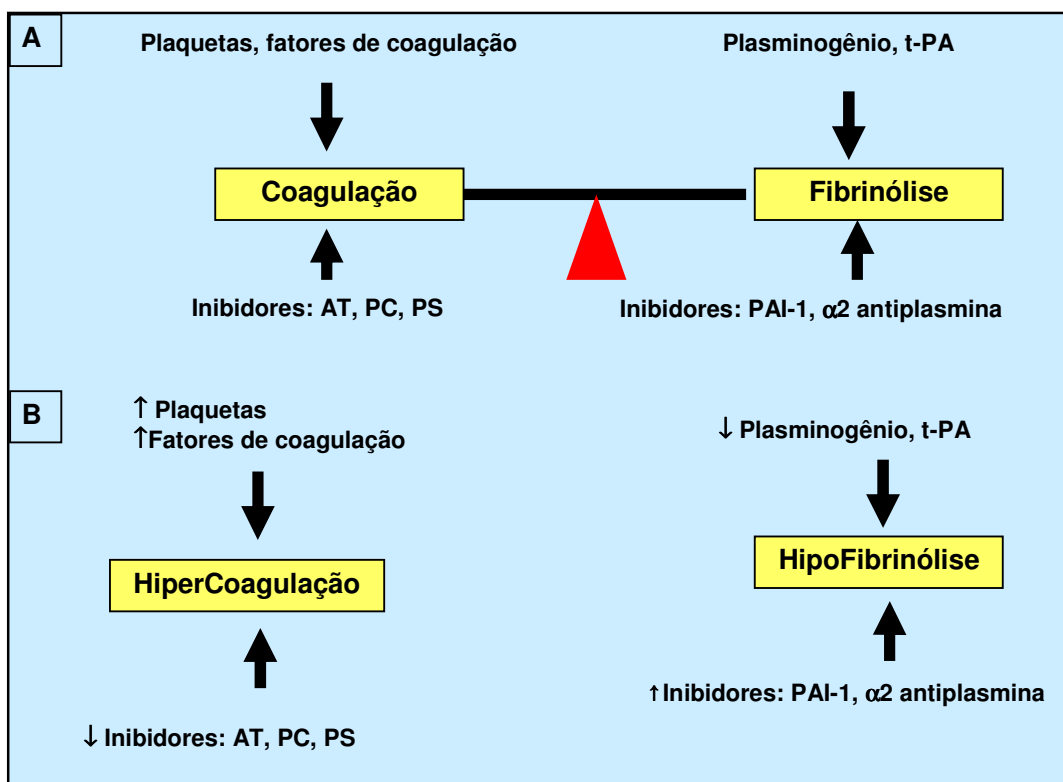


Figura 3 – (A) Hemostasia normal; (B) Hemostasia alterada: mecanismo de trombose
 AT = antitrombina; PC = proteína C; PS = proteína S; t-PA = ativador do plasminogênio tissular; PAI = Inibidor do ativador do plasminogênio
 (Adaptada de Conard, 1999)

1.2 Mecanismos biológicos da associação estroprogestagênica sobre a hemostasia

A trombose venosa tem como principais mecanismos etiopatogênicos as alterações no fluxo venoso (estase), na hemostasia (estado pró-coagulante) e, mais raramente, associa-se à lesão endotelial (ROSENDAAL et al., 2003). Sabe-se que os COCs têm capacidade de influenciar a hemostasia provocando efeitos pró-coagulantes, pró-fibrinolíticos e aumento na capacidade de ativar a cascata de coagulação (Tabela 1). A magnitude dessas mudanças é geralmente modesta, com exceção da diminuição da proteína S, a maioria dos parâmetros continua dentro da variação de normalidade dos controles. Conseqüentemente, na maioria das mulheres, a hiperfibrinólise observada com o uso dos COCs poderia contrabalançar os efeitos

pró-coagulantes, explicando o baixo risco absoluto para desenvolver TEV em usuárias de COCs.

Tabela 1 – Efeitos dos contraceptivos orais combinados na hemostasia

Pró-coagulante	Pró-fibrinolítico	Aumento da ativação da cascata de coagulação
↑ fibrinogênio	↑ plasminogênio	↑ fibrinopeptídeo A
↑ fatores VII, VIII, X	↓ PAI	↑ fragmento 1+2 da protrombina
↓ proteína S e AT		↑ complexo plasmina-antiplasmina
Resistência adquirida à proteína C ativada		↑ D-Dímeros

AT = antitrombina; PAI = Inibidor do ativador do plasminogênio (adaptada de MAMMEN, 2000)

A fim de diminuir a hipercoagulabilidade provocada pela contracepção oral combinada, alguns autores advogam a via parenteral para contracepção. Nesse sentido, um estudo recente comparou duas associações estroprogestagênicas injetáveis (cipionato de estradiol / acetato de medroxiprogesterona e enantato de noretisterona / valerato de estradiol) com um COC (noretisterona / etinilestradiol) em relação a alterações na hemostasia. Em relação ao período pré-tratamento, as formulações parenterais reduziram ou não aumentaram a síntese de fibrinogênio, fatores VII e X, enquanto o COC provocou aumento da síntese desses. Porém, tanto o COC como os contraceptivos parenterais causaram uma redução da antitrombina e proteína C (WHO et al., 2003). O impacto sobre a modificação do risco para trombose venosa e arterial, devido a essa diminuição na produção de fatores de coagulação,

apesar do efeito negativo sobre os anticoagulantes naturais, com o uso das associações estroprogestagênicas injetáveis, ainda necessita de estudos epidemiológicos.

Outros contraceptivos hormonais não orais, como anel vaginal e o transdérmico combinado, também foram estudados com relação aos seus efeitos na hemostasia, e ambos, apesar da via não oral, mostraram produzir um estado pró-coagulante, similar às preparações orais (MAGNUSDÓTTIR et al., 2004; JICK et al., 2006), não acrescentando benefícios em termos de redução de risco trombótico.

1.2.1 Papel do componente estrogênico na hemostasia

Normalmente, os COCs contêm o EE, um estrogênio sintético, que induz alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com aumento da geração de trombina. Conforme mostrado na tabela 1, ocorrem também aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, X), redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina) e uma resistência adquirida à proteína C, sendo essas alterações mais importantes em contraceptivos de alta dosagem estrogênica (≥ 50 mcg). Por outro lado, os COCs contendo doses menores de EE, como 20 mcg, também apresentaram alterações na coagulação, mas sem atingir significância estatística na maioria dos parâmetros analisados (WINKLER et al., 1996).

Outros tipos de estrogênios usados para tratamento hormonal no climatério, chamados de naturais, com potência inferior à finalidade contraceptiva, também têm sido associados à ocorrência de eventos tromboembólicos. Esse risco é duas a três vezes maior em usuárias de terapia hormonal (TH) que as não usuárias (WHI, 2002; ROSENDAAL et al., 2003), sendo mais pronunciado durante o primeiro ano de tratamento (HULLEY et al., 1998). Recentemente, um estudo mostrou aumento no risco de 33% para eventos tromboembólicos

com estrogenerioterapia isolada, comparado a não usuárias, porém inferior ao risco observado por esse mesmo grupo com a associação estroprogestagênica em pós-menopausadas (WHI, 2004), o que pode sugerir a participação dos progestagênios no risco para trombose, quando em associação aos estrogênios. Diferentemente dos contraceptivos, a via transdérmica, na TH, parece reduzir o risco de trombose quando comparada à via oral (SCARABIN; OGER; PLU-BUREAU, 2003).

Porém, o papel dos estrogênios usados para TH na hemostasia é motivo de controvérsia na literatura, ora mostrando efeitos pró-coagulantes (CAINE et al., 1992; VEHKAVAARA et al., 2001) ora não mostrando alterações dos parâmetros analisados (GILABERT et al., 1995). Em relação à fibrinólise, há maior consenso sobre a redução do PAI-1 (GILABERT et al., 1995; KOH et al., 1997), conferindo efeito pró-fibrinolítico que poderia balancear um possível efeito pró-coagulante dos estrogênios utilizados em TH, assim como observado nos COCs.

1.2.2 Papel do componente progestagênico na hemostasia

Os progestagênios formam um grupo de esteróides que, 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 esteróides, como os estrogênios, androgênios, glicocorticóides e mineralocorticóides (SCHINDLER et al., 2003). Essa capacidade de ligar-se a outros receptores de esteróides, bem como o perfil de afinidade por cada um desses receptores, pode contribuir em riscos diferentes para a trombose, a depender do progestagênio associado ao estrogênio. Um exemplo dessa afirmação é um estudo experimental que comparou o efeito pró-coagulante nos vasos sanguíneos

tratados com diversos progestagênios isolados, mostrando maior expressão de receptores para trombina, quando foram usados progestagênios com maior atividade glicocorticóide (HERKERT et al., 2001).

Com a polêmica gerada pelos relatos quanto ao maior risco para TEV em usuárias de COCs que continham progestagênios de terceira geração (gestodeno, desogestrel) do que aqueles com segunda geração (noretisterona, levonorgestrel), houve um estímulo para a descoberta de um mecanismo biológico plausível que explicasse o motivo dessa associação, já que muitas mulheres se beneficiariam de progestagênios com menor efeito androgênico e minelarcorticóide.

Não foi observada diferença clara entre COCs com progestagênios de segunda e terceira geração em relação aos níveis de fibrinogênio, de antitrombina, da atividade fibrinolítica e dos fatores de coagulação II, VIII e X. Porém, existe uma tendência de produzir níveis mais baixos de antitrombina e mais altos de fatores de coagulação com os COCs com progestagênios de terceira geração (CONARD, 1999). Foi observada uma resistência adquirida à proteína C ativada em usuárias de COCs, independente do tipo de progestagênio usado, no entanto, em usuárias de COCs com progestagênios de terceira geração, essa alteração era mais pronunciada que em usuárias de COCs com progestagênios de segunda geração (ROSING et al., 1997; KEMMEREN et al., 2004). Esses achados poderiam explicar as observações epidemiológicas de risco aumentado para TEV em usuárias de COCs, especialmente naqueles que contêm progestagênios de terceira geração, já que a resistência à ação da proteína C (adquirida ou herdada) é um marcador importante para risco aumentado de TEV (TANS et al., 2003).

A hiperfibrinólise é menos acentuada em usuárias de COCs que contêm progestagênios de terceira geração do que aqueles com progestagênios de segunda geração (CONARD, 1999), provavelmente devido à modulação do progestagênio sobre o efeito pró-

fibrinolítico do estrogênio nos COCs. Dessa forma, os progestagênios de terceira geração inibiriam com maior intensidade a fibrinólise induzida pelo estrogênio do que os progestagênios de segunda geração, podendo também ser outra evidência a corroborar com os dados epidemiológicos encontrados sobre o tipo de progestagênio nos COCs e o risco para TEV (Figura 4).

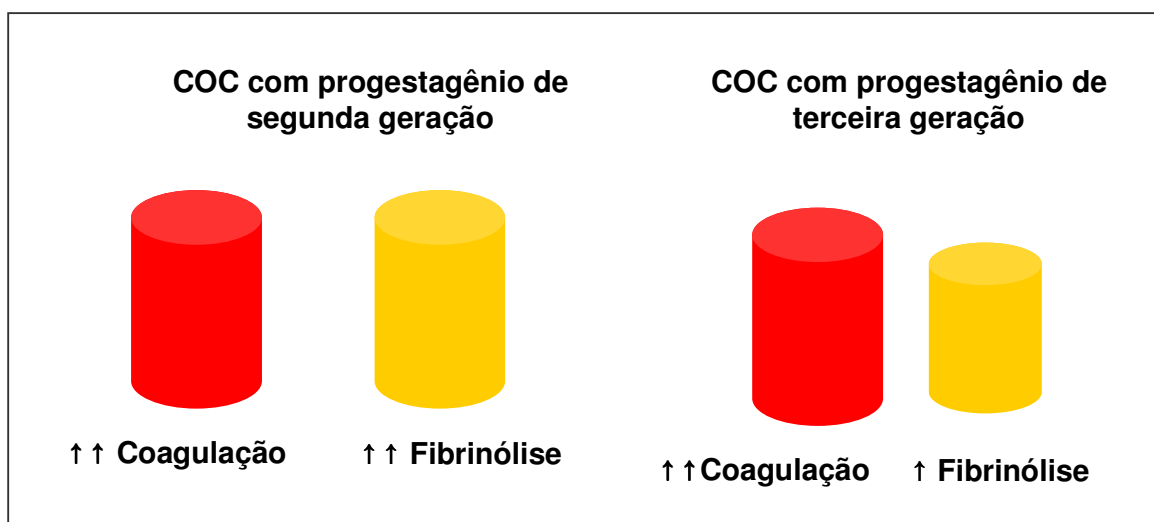


Figura 4 – Possível mecanismo do aumento da trombose venosa em usuárias de contraceptivos orais combinados (COCs) contendo progestagênios de terceira geração comparados aos com progestagênios de segunda geração

Apesar dessas evidências, ainda não há explicação biológica definitiva, pelo menos do ponto de vista de alterações dos parâmetros hemostáticos, que justifique a diferença de risco para TEV entre as usuárias de COCs com progestagênios de segunda e de terceira geração (WINKLER, 1998).

Apesar de alguns estudos mostrarem que COCs que continham acetato de ciproterona estavam associados a um risco para TEV ainda maior do que aqueles com progestagênios de terceira geração, a avaliação dos parâmetros hemostáticos da associação entre EE e acetato de ciproterona ainda necessita de mais pesquisas entre mulheres no menacme. Em 2001, Vasilakis e Jick mostraram um aumento de quatro vezes no risco para TEV com uso de

acetato de ciproterona comparado ao das usuárias de COCs com progestagênios de segunda geração. Está sendo conduzido um grande estudo, caso-controle, com objetivo de acessar os fatores de risco para TEV (estudo MEGA), mostrando, em resultados preliminares, aumento de 18 vezes no risco para TEV em usuárias de COC contendo acetato de ciproterona comparado a não usuárias de COCs (ROSENDAAL et al., 2003).

A tabela a seguir mostra o risco para TEV associado a cada contraceptivo.

Tabela 2 – Risco para tromboembolismo venoso associado a cada tipo de contraceptivo

Grupo	Risco absoluto para TEV (casos/expostas)	Risco relativo comparado a não usuárias	Risco relativo comparado a usuárias de COCs com LNG
Risco Basal (não usuárias)	1 a 5/100.000	1	Não se aplica.
Progestagênios isolados **	Igual ao das não usuárias	1	Não se aplica.
COCs com levonorgestrel	3 a 15/100.000	3	1
COCs com desogestrel ou gestodeno	6 a 30/100.000	6	2
COCs com acetato de ciproterona	12 a 60/100.000	12-18	4
Gestação	50 a 75/100.000	15	Não se aplica.

** = Meirik et al., 2001a; Meirik et al., 2001b. LNG = levonorgestrel

Avaliando os dados disponíveis na literatura, nota-se que quanto mais efeito androgênico (ou menor poder estrogênico) tem o progestagênio associado ao EE, menor o risco de trombose a que esse COC está associado. Assim, os COCs com levonorgestrel têm menor risco para TEV do que aqueles com desogestrel ou gestodeno, uma vez que esses últimos são menos androgênicos que o primeiro. Da mesma forma, a associação com acetato

de ciproterona seria a mais trombogênica, uma vez que é a que contém o progestagênio com maior poder antiandrogênico. Porém, está por ser determinado se o maior poder estrogênico de um COC relaciona-se com alguma alteração desfavorável na hemostasia.

Se o papel dos progestagênios nos COCs sobre as variáveis hemostáticas ainda necessita de mais estudos, os contraceptivos somente de progestagênios também dispõem de um número reduzido de publicações com relação aos impactos provocados sobre o sistema hemostático.

Os progestagênios administrados isoladamente afetam de forma mínima o sistema de coagulação (LEVI; MIDDELDORP; BULLER, 1999). Um aumento modesto e não significativo no *odds ratio* para TEV tem sido relatado em usuárias de pílulas contraceptivas somente de progestagênio (WHO, 1998). Com exceção do linestrenol que foi associado à redução da antitrombina (BOUNAMEAUX et al., 1978), os anticoncepcionais com progestagênios isolados não são associados a alterações marcantes nos parâmetros de coagulação e fibrinólise, por isso, podem ser indicados para pacientes com risco para TEV (LOWE, 2004).

Um estudo randomizado duplo-cego entre contraceptivos orais somente de progestagênios (desogestrel *versus* levonorgestrel) avaliou os efeitos desses nos fatores de coagulação, anticoagulantes naturais e sistema fibrinolítico em 78 mulheres saudáveis, mostrando que ambos apresentaram um efeito favorável sobre a hemostasia, reduzindo de forma significativa a atividade do fator VII. Além disso, o desogestrel também provocou um aumento significativo na concentração da proteína S (WINKLER et al., 1998). Outro estudo recente (KEMMEREN et al., 2004) também mostrou resultados favoráveis com as pílulas de progestagênios (desogestrel *versus* levonorgestrel), com redução da resistência à proteína C ativada e aumento da proteína S. Dessa forma, os efeitos negativos dependentes do tipo de progestagênio 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 desogestrel.

Nos últimos 20 anos, têm sido desenvolvidos implantes subdérmicos que mantêm liberação de baixas doses de progestagênios, com vantagens para pacientes que não toleram a via oral ou esquecem da ingestão diária de pílulas. Os implantes liberadores de levonorgestrel (Norplant®, Jadelle®) foram os primeiros desenvolvidos e, em relação à hemostasia, os dados científicos publicados são escassos, porém são consistentes com os dados de outros contraceptivos com progestagênios que demonstraram pequeno ou nenhum efeito sobre a hemostasia (DORFLINGER, 2002). Os estudos de Singh et al. (1992a, 1992b) mostraram decréscimo significativo dos fatores II, V e VII durante os cinco anos de uso de implante com levonorgestrel. O fator V sofreu acréscimo no primeiro ano de uso comparado ao seu nível pré-inserção, posteriormente declinou significativamente entre quatro e cinco anos de uso. A atividade fibrinolítica diminuiu após dois a quatro anos de uso. O número de plaquetas mostrou uma tendência significativa de aumento dentro dos limites de normalidade, acompanhado do aumento da agregação plaquetária.

Já, Shaaban et al. (1984) mostraram decréscimo significativo dos níveis de antitrombina e fator VII de coagulação com seis meses de uso do implante. É pouco provável que essas alterações relatadas sobre o sistema de coagulação e fibrinólise tenham algum significado clínico, pois não foi encontrado risco aumentado com esse contraceptivo para TEV, para infarto agudo do miocárdio e para acidente vascular cerebral comparado a usuárias de métodos não hormonais e ao número desses eventos esperados na população geral (MEIRIK et al., 2001a; MEIRIK et al., 2001b).

Outro implante disponível que contém etonogestrel (Implanon®), o metabólito ativo do desogestrel, apresenta apenas três estudos sobre seus efeitos na hemostasia. No primeiro deles, EGBERG et al. (1998) compararam pacientes com implantes liberadores de

etonogestrel e levonorgestrel por seis meses, avaliando alterações nos parâmetros hemostáticos. Os resultados mostraram efeitos similares e mínimos dos dois implantes no sistema hemostático, sem tendência pró-coagulante como os COCs, já que houve aumento significativo da antitrombina e um decréscimo também significativo da atividade do fator VII da coagulação. O outro estudo avaliou as alterações hemostáticas um mês após a inserção do implante liberador de etonogestrel comparado ao período pré-inserção, mostrando aumento dos níveis plasmáticos dos anticoagulantes naturais (proteína C, S e antitrombina) e ausência de resistência à proteína C ativada, corroborando um efeito benéfico nos parâmetros hemostáticos com o uso do etonogestrel (LINDQVIST et al., 2003). Por último, foi descrita redução transitória da agregação plaquetária entre usuárias saudáveis do implante (VIEIRA et al., 2005).

Se pensarmos que o etonogestrel, por ser o metabólito biológico ativo do desogestrel, poderia ter a mesma ação desse último, como explicar os efeitos mais trombogênicos dos COCs que contêm progestagênicos de terceira geração em relação aos de segunda geração, se o etonogestrel e desogestrel tiveram desempenho similar ao levonorgestrel quando usados isoladamente? Alguns progestagênicos teriam realmente propriedades pró-coagulantes ou simplesmente modulariam as ações estrogênicas na hemostasia? Perguntas como essas ainda necessitam de mais estudos para serem respondidas.

2 Justificativa

Em vista da limitação de dados científicos sobre o papel dos progestagênios na hemostasia, justificam-se novos estudos que avaliem o impacto de cada progestagênio sobre múltiplos parâmetros hemostáticos, buscando explicações biológicas para diferentes riscos para TEV dependente do tipo de progestagênio utilizado.

Quanto ao etonogestrel, em particular, a literatura dispõe de apenas três estudos que avaliam seu impacto sobre múltiplas variáveis hemostáticas, com resultados mostrando um efeito similar ao levonorgestrel, predominando uma tendência anticoagulante. Esse achado é, de certa forma, surpreendente, pois seu precursor (desogestrel) está associado a um maior risco para TEV do que progestagênios de segunda geração, quando em associação aos estrogênios. Em pesquisa anterior, demonstramos redução transitória da agregação plaquetária. No presente estudo, avaliamos várias variáveis hemostáticas em paciente antes e após a inserção do implante de etonogestrel, sendo alguns ainda não descritos na literatura (Fator II, fator V, fator IX, fator XI, trombina-antitrombina e tempo de trombina) e outros não avaliados, pelo período proposto neste estudo, que podem esclarecer melhor o efeito do etonogestrel na hemostasia, contribuindo para o estabelecimento de alternativas contraceptivas para pacientes de risco para eventos tromboembólicos.

3 Objetivo

Avaliar os efeitos do implante subdérmico de etonogestrel (Implanon®) sobre o sistema hemostático de mulheres híginas, durante seis meses, após a inserção.

*4 Casuística e Métodos, Resultados e Discussão
(Forma de Paper)*

Artigo original

O uso do implante liberador de etonogestrel está associado à hipoativação da cascata da coagulação

Introdução

Desde a introdução dos contraceptivos orais combinados (COCs), vários estudos epidemiológicos demonstraram clara associação entre o uso de COCs e o aumento de duas a seis vezes no risco para desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) (WHO, 1995a; ROSENDAAL et al., 2003).

Esse risco aumentado para TEV foi primariamente associado ao componente estrogênico dos COCs de forma dose-dependente, ocasionando queda gradual da quantidade de etinilestradiol (EE) (de 100µg para 20-15 µg) nos COCs. Paralelamente, foram associados diferentes progestagênios com menor atividade androgênica, objetivando diminuir os impactos metabólicos dos mesmos. Dessa forma, surgiram COCs chamados de terceira geração com novos progestagênios (desogestrel e gestodeno) associados ao EE (KEMMEREN et al., 2004).

A partir de 1995, estudos independentes mostraram que COCs contendo progestagênios de terceira geração associavam-se a duas vezes mais risco de trombose que os COCs que continham progestagênios de segunda geração (levonorgestrel, noretisterona) (WHO, 1995a; WHO, 1995b; KEMMEREN; ALGRA; GROBBEE, 2001). Assim, houve um estímulo para a descoberta de um mecanismo biológico plausível que explicasse o motivo desse aumento de risco, já que muitas mulheres se beneficiariam de progestagênios com menor efeito androgênico e mineralocorticoide.

COCs com progestagênios de terceira geração estão associados a desenvolvimento de resistência adquirida à proteína C ativada mais pronunciada (ROSING et al., 1997; KEMMEREN et al., 2004) e uma tendência de produzir níveis mais baixos de antitrombina e mais altos de fatores de coagulação (CONARD, 1999), quando comparados a COCs contendo progestagênio de segunda geração. Esses achados poderiam explicar as observações epidemiológicas de risco aumentado para TEV em usuárias de COCs que contêm progestagênios de terceira geração, já que a resistência à ação da proteína C (adquirida ou herdada) é um marcador importante para risco aumentado de TEV (TANS et al., 2003). Entretanto, ainda não se dispõe de uma resposta definitiva para essa intrigante questão da diferença do risco para trombose dependente do tipo de progestagênio utilizado em combinação com EE.

Em relação aos progestagênios, não há estudos publicados que avaliem os efeitos dos progestagênios de terceira geração na hemostasia, principalmente após quatro meses, quando há aumento do risco para trombose em usuárias de contraceptivos hormonais combinados (WHO, 1995a). Dessa forma, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do implante subdérmico liberador de etonogestrel sobre o sistema hemostático de mulheres hípidas, durante um período de seis meses.

Pacientes e Métodos

Foi conduzido um estudo aberto, autocontrolado, longitudinal e prospectivo, em que foram avaliadas variáveis hemostáticas, previamente à inserção do implante e após um, três e seis meses da inserção do mesmo. O implante foi inserido na fase folicular precoce do ciclo menstrual.

1. Seleção de voluntárias

Foram incluídas de forma consecutiva 20 mulheres hígdas voluntárias para a utilização de contracepção hormonal, de longa duração e reversível no período de março de 2002 a setembro de 2003. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: idade entre 20 e 35 anos; suspensão de contracepção hormonal oral no mínimo por seis semanas antes da participação no estudo ou três meses após o parto. Foram critérios de exclusão: tabagismo, alcoolismo ou drogadição; índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²; apresentar doenças sistêmicas; uso de medicações que interferem na coagulação sanguínea ou na avaliação das variáveis hemostáticas; ter antecedente pessoal e/ou familiar de eventos tromboembólicos; alteração na função hepática (bilirrubina total, gama-glutamil-transferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase); ter alergia conhecida a anestésico local (xilocaína).

Todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento informado e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP).

Uma vez que nenhuma das mulheres possuía fatores de risco pessoal e familiar para eventos tromboembólicos, não foi necessária a realização de testes de rastreamento para alterações da hemostasia prévios à prescrição do contraceptivo hormonal (VANDENBROUCKE et al., 1996).

O tamanho amostral foi calculado pelo programa GraphPad StatMate® (Graphpad Software, San Diego Califórnia, USA). Com a inclusão de 16 pacientes detectaríamos uma alteração igual ou superior a 10% na média da resistência à proteína C avaliada pelo teste de Dalbäck (1993) em mulheres hígdas, com nível de significância de 5%, em teste bicaudal com poder de 80%. A inclusão de 20 pacientes foi feita pela possibilidade de perda de pacientes ao longo do estudo.

2. Medicação utilizada

Trata-se de um implante único (Implanon®, Organon, Oss, The Netherlands) que contém 68 mg de etonogestrel (3-ketodesogestrel), o metabólito ativo do desogestrel, programado para uso por 3 anos após a inserção. A taxa média de liberação em três anos é de 40 mcg de etonogestrel/dia (HUBER, 1998). O implante foi inserido subdérmico na face interna do braço da mulher.

3. Protocolo de coleta e ensaios laboratoriais

As amostras sanguíneas foram coletadas no Laboratório de Hemostasia do HCRP, entre oito e nove horas da manhã, após jejum mínimo de oito horas, com técnica de flebotomia atraumática.

Em cada avaliação, foram colhidos 20 ml de sangue total, armazenados em tubos cônicos de material plástico sem vácuo, contendo solução anticoagulante de citrato de sódio a 3,2% (na proporção fixa de 9 partes de sangue total para 1 parte de anticoagulante). As mulheres não fizeram uso de qualquer medicação que pudesse alterar os resultados dos ensaios laboratoriais.

O processamento das amostras sanguíneas foi iniciado dentro de no máximo duas horas após a coleta. O sangue total foi centrifugado a 120 g (700 rpm) em centrífuga Sorvall RC 3 (Sorvall Kendro Laboratory Products GmbH, Langenselbold, Alemanha), em temperatura ambiente (média de 22 °C, com variação entre 18 e 24 °C) por 15 minutos, sendo retirado o plasma rico em plaquetas (PRP) e transferido para tubo plástico fechado, para manter o pH. O plasma pobre em plaqueta (PPP), necessário para realização das provas de hemostasia, foi obtido por centrifugação do restante da amostra (após a retirada do PRP) a 1.600 g (2.500 rpm), durante 30 minutos, em centrífuga Universal 32 R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Alemanha), em temperatura de 4 °C. O PPP foi estocado em tubos de

polipropileno a -80°C , para realização dos exames em um mesmo ensaio laboratorial. Cada variável hemostática foi dosada em duplicata.

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

- **Tempos de coagulação:** Tempo de trombina (TT), Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), Tempo de protrombina (TP) foram realizados em analisador de coagulação automatizado (STA compact, Stago, France). Os reagentes utilizados foram a tromboplastina cálcica (para o TP), cefalina (para o TTPa) e a trombina (para o TT), todos da marca Stago® (Diagnostica Stago, Asnieres-Sur-Seine, France).
- **Coagulação:** Fibrinogênio determinado por método de coagulação de Clauss com *kits* da marca Stago® (Diagnostica Stago, Asnieres-Sur-Seine, France), em analisador de coagulação automatizado (STA compact, Stago, France) que utiliza técnica fotométrica para detecção do coágulo. As dosagens dos fatores de coagulação foram realizadas de forma automatizada em coagulômetro (STA compact, Stago, France), com *kits* Stago® (Diagnostica Stago, Asnieres-Sur-Seine, France) para os fatores II e V; *kits* Sigma® (Sigma Diagnostics, St Louis, MO, USA) para fatores VII, VIII e IX; *kits* Helena Laboratories® (Helena Laboratories, Beaumont, Texas, USA) para os fatores X e XI. A atividade do antígeno do Fator de von Willebrand foi dosada pelo método imunoenzimático (ELISA) com *kits* da marca Stago® (Diagnostica Stago, Asnieres-Sur-Seine, France).
- **Ativação da cascata de coagulação:** Complexo trombina-antitrombina (TAT) foi dosado pelo método ELISA com *kits* Dade Behring® (Dade Behring, Marburg, Germany).
- **Turnover de fibrina:** Dímeros D foram dosado pelo método de ELISA com *kits* bioMérieux® (bioMérieux SA, Marcy-I'Étoile, France) em aparelho Mini Vidas (Vitek Systems®, bioMérieux SA, Marcy-I'Étoile, France).

- **Anticoagulantes naturais:** Proteína C e antitrombina foram dosadas pelo método cromogênico automatizado com aparelho STA compact (Stago, France), com *kits* Stago® (Diagnostica Stago, Asnieres-Sur-Seine, France) para proteína C e *kits* Sigma® (Sigma Diagnostics, St Louis, MO, USA) para antitrombina. A proteína S livre foi dosada pelo método ELISA, com *kits* da marca Helena Laboratories® (Helena Laboratories, Beaumont, Texas, USA).
- **Inibidores da fibrinólise:** O inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e $\alpha 2$ antiplasmina foram dosados pelo método cromogênico automatizado com aparelho STA compact (Stago, France) com *kits* Dade Behring® (Dade Behring, Marburg, Germany).
- **Resistência à proteína C ativada:** Foi avaliada indiretamente por meio do prolongamento do TTPa após adição de uma quantidade fixa de Proteína C ativada (PCa) ao plasma, em meio cálcico, conforme descrito por Dahlbäck (1993), com *kits* STA-STACLOT® APC-R (Diagnostica Stago, Asnieres-Sur-Seine, France). A ausência ou diminuição do prolongamento do TTPa indica resistência à PCa. Foi considerado resistente aquela paciente cujo TTPa estava abaixo de 110 segundos após adição de PCa. O TTPa do *pool* normal após adição de PCa foi de 163,6 segundos.

4. Análise estatística

Para as variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal, foi usado o teste ANOVA para medidas repetidas com pós-teste de Tukey, já as que não apresentaram distribuição normal e/ou não forem quantitativas contínuas foram analisadas com o teste de Friedman com pós-teste de Dunn. O nível de significância foi de 5%.

Todos os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o software GraphPad Prism version 3.0 for Windows (Graphpad Software, San Diego, Califórnia, USA).

Resultados

Não houve abandono ou exclusão durante o período de estudo. Nenhuma paciente desenvolveu quadro hemorrágico ou trombótico durante o período de observação.

A idade das voluntárias foi de $26,3 \pm 4$ anos (média \pm desvio-padrão) e 35% eram nulíparas. O IMC foi $23,3 \pm 2,3$ kg/m² (média \pm desvio-padrão).

Não houve alteração nos tempos de coagulação (TT, TTPa e TP), durante o uso do implante liberador de etonogestrel comparado ao período pré-inserção. Da mesma forma, os fatores da coagulação V, VIII, IX, o fibrinogênio e o fator de von Willebrand não se modificaram com o uso do implante em 6 meses. A atividade do fator II sofreu um decréscimo de 8% em 6 meses ($p = 0,02$). A atividade do fator VII diminuiu em 7% ($p = 0,006$) e 11% ($p = 0,006$) respectivamente no primeiro e no terceiro mês de uso do implante, normalizando com seis meses da inserção do implante. O fator X também apresentou redução de sua atividade em 7% ($p = 0,01$) em três meses de uso do contraceptivo. O fator XI sofreu um incremento de 10% ($p = 0,006$), no terceiro mês do uso do implante, retornando ao seu valor basal em seis meses do uso do contraceptivo. Apesar dessas alterações, a atividade de cada fator de coagulação permaneceu dentro dos valores de normalidade para os ensaios realizados (tabela 1).

Em relação aos anticoagulantes naturais, não houve alteração nos níveis de atividade da antitrombina e da proteína S livre, porém houve redução de 13% na atividade da proteína C após um mês, mantendo-se reduzida em relação aos valores iniciais até seis meses (tabela 2) ($p=0,01$). No entanto, a atividade da proteína C manteve-se dentro do valor da normalidade para o método empregado (70 a 130%). No período de observação, não houve desenvolvimento de resistência à proteína C ativada (tabela 2) em seis meses de uso do etonogestrel.

Não houve modificação na atividade da α 2-antiplasmina durante o período de observação do estudo, porém houve um aumento transitório de 43% das concentrações do

PAI-1 no primeiro mês de tratamento ($p=0,01$), retornando aos valores basais até o sexto mês de tratamento. Mesmo com essa alteração transitória, os níveis de concentração sérica do PAI mantiveram-se dentro da faixa de normalidade (0,3 – 3,5 U/ml) para o exame. Os Dímeros D não se modificaram durante o uso do contraceptivo (tabela 3).

Na avaliação da geração *in vivo* de trombina pelo complexo TAT, foi encontrada uma redução significativa de 55% das concentrações do complexo TAT aos seis meses ($p < 0,001$) (média \pm desvio-padrão, valor basal: $1,7 \pm 0,7 \mu\text{g/L}$; valor em 6 meses: $0,8 \pm 0,5 \mu\text{g/L}$), chegando a atingir valores abaixo do limite de normalidade (1 - 4,1 $\mu\text{g/L}$) (figura 1).

Discussão e Conclusão

A TEV é considerada uma doença multicausal e multifatorial (ROSENDAAL et al., 2003), sendo o uso de estrogênio exógeno um dos fatores de risco adquiridos, por causar um estado de hipercoagulabilidade. Se o risco relativo para TEV é aumentado com uso de COCs, o risco absoluto de trombose em usuárias de contraceptivo hormonal combinado ainda é baixo (2-3 casos em 10.000 mulheres/ ano) (JICK et al., 2000). Entretanto, quando se estima que há no mundo cerca de 100 milhões de mulheres em uso de contracepção hormonal (WHO, 1998), opções menos trombogênicas tornam-se de grande importância.

O achado mais importante deste estudo foi a redução, estatisticamente significativa, de 55% da concentração do complexo trombina-antitrombina aos seis meses de uso do implante, chegando a atingir valor abaixo da normalidade para o exame. Não há estudos prévios que avaliaram esse complexo em usuárias de implante liberador de etonogestrel.

A trombina é uma enzima efetora, chave do sistema de coagulação, apresentando múltiplas funções biológicas importantes como ativação plaquetária, conversão proteolítica do fibrinogênio em fibrina e o *feedback* para amplificação da coagulação (ativação dos fatores V, VIII, XI e XIII da coagulação) (DAHLBÄCK, 2000; BRUMMEL et al., 2002). A geração de trombina é atenuada e finalizada pelos inibidores enzimáticos, representados pela

antitrombina e pela via da proteína C (BRUMMEL et al., 2002). A inibição covalente da trombina pela antitrombina forma um complexo, chamado trombina-antitrombina (TAT), que é o melhor marcador para a avaliação da geração de trombina, representando, em última análise, a ativação da “cascata de coagulação” (RIVARD et al., 2005).

O fato do presente estudo mostrar uma redução da concentração de TAT pode sugerir uma hipoativação da coagulação. Mas qual a explicação para a redução do TAT? Uma opção seria a queda da antitrombina que não ocorreu durante o estudo. A antitrombina foi avaliada em outros dois estudos, mostrando aumento discreto em ambos (LINDQVIST et al., 2003; EGBERG et al., 1998). Outra possibilidade seria a redução da síntese hepática de protrombina (fator II). Os resultados do estudo mostraram uma diminuição gradual da atividade do FII, atingindo significância estatística também aos seis meses de uso do implante, apesar de estar dentro dos valores de normalidade para o ensaio. Não foram encontrados estudos que avaliaram a atividade do FII em usuárias de implante com etonogestrel.

O etonogestrel é um progestagênio sintético que apresenta afinidade não só pelos receptores de progesterona (PR), mas também para receptores de outros esteróides como os androgênios e glicocorticóides (SCHINDLER et al., 2003), podendo exercer suas ações na hemostasia pela combinação de seus efeitos nesses receptores, presentes no endotélio, nas células musculares subendoteliais e nos hepatócitos (HERKERT et al., 2001; BERNAUER et al., 2001; HINCHLIFFE et al., 1996).

Outro resultado importante apresentado neste estudo foi a ausência de resistência à proteína C ativada com uso do implante durante seis meses, diferentemente do que ocorre com os COCs que promovem uma resistência adquirida à proteína C ativada (KEMMEREN et al., 2004) que é um importante preditor de risco para trombose venosa (TANS et al., 2003). Apenas um estudo avaliou a resistência à proteína C ativada em usuárias de etonogestrel isolado, porém após um mês de uso do implante, prévio ao período crítico de aumento de

risco pata TEV (WHO, 1995a), mostrando também ausência de resistência adquirida à proteína C ativada (LINDQVIST et al., 2003).

Nos demais ensaios hemostáticos, o uso do implante não modificou a maioria das variáveis analisadas em seis meses (TT, TTPa, TP, FV, FVIII, FIX, fibrinogênio, fator de von Willebrand, proteína S livre, antitrombina, α 2-antiplasmina e dímeros D). Houve, também, alterações significativas anticoagulantes (redução dos fatores VII e X) e pró-coagulantes (aumento do fator XI e do PAI-1; redução da atividade da proteína C), porém transitórias e dentro da normalidade, de pouco significado clínico provavelmente.

Dos estudos anteriores com o etonogestrel na hemostasia, as variáveis analisadas ou não se modificaram ou sofreram alterações discretas, sempre dentro dos valores de normalidade para os ensaios realizados. Egberg et al. (1998), em estudo comercialmente patrocinado, compararam pacientes com implantes liberadores de etonogestrel e levonorgestrel por seis meses. Os resultados mostraram efeitos similares e mínimos dos dois implantes no sistema hemostático, sem tendência pró-coagulante, já que houve aumento significativo da antitrombina e decréscimo também significativo da atividade do fator VII da coagulação. Lindqvist et al. (2003) avaliaram as alterações hemostáticas um mês após a inserção do implante de etonogestrel comparado ao período pré-inserção, mostrando aumento discreto dos níveis plasmáticos dos anticoagulantes naturais (proteína C, S e antitrombina) e ausência de resistência à proteína C ativada. Por último, nosso laboratório descreveu redução transitória da agregação plaquetária entre usuárias saudáveis do implante (VIEIRA et al., 2005).

Em conclusão, o presente estudo acrescentou informações relevantes ao que já se conhecia dos efeitos do etonogestrel isolado na hemostasia, como a redução do TAT e a ausência de resistência à proteína C, em seis meses de uso do implante, mostrando que não há um padrão pró-coagulante. É tentador especular que esses achados podem representar

mecanismos biológicos implicados em ausência de risco para fenômenos tromboembólicos, quando esse progestagênio de terceira geração é utilizado isoladamente.

Referências Bibliográficas

- Bernauer S, Wehling M, Gerdes D, Falkenstein E. The human membrane progesterone receptor gene: genomic structure and promoter analysis. *DNA Seq.* 2001; 12(1):13-25.
- Brummel KE, Paradis SG, Butenas S, Mann KG. Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. *Blood* 2002; 100: 148-52.
- Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Human Reproduction Update* 1999; 5(6): 672-80.
- Dahlbäck B. Blood Coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627-32.
- Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:1004-8.
- Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, et al. Effects on hemostatic system and liver function in relation to Implanon® and Norplant®. A prospective randomized clinical trial. *Contraception* 1998; 58: 93-8.
- Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104(23): 2826-31.
- Hinchliffe SA, Woods S, Gray S, Burt AD. Cellular distribution of androgen receptors in the liver. *J Clin Pathol* .1996; 49: 418-20.
- Huber J. Pharmacokinetics of Implanon®. An integrated analysis. *Contraception* 1998; 58: 85S-90S.
- Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives

- with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321: 1190-1195.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131-34.
- Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, Rosing J, Grobbee DE. 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*. 2004; 103(3):927-33.
- Lindqvist PG, Rosing J, Malmquist A, Hillarp A. Etonogestrel implant use is not related to hypercoagulable changes in anticoagulant system. *J Thromb Haemost*. 2003;1(3):601-2.
- Rivard GE, Brummel K, Mann KG, Fan L, Hofer A, Cohen E. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thromboelastography. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(9): 2039-43.
- Rosendaal FR, Vlieg AVH, Tanis BC et al. Estrogens, progestogens and thrombosis. *Journal Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 1371-80.
- Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol*. 1997; 97(1): 233-8.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schwepf KW, Thijssen JHH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46S1: S7–S16.
- Tans G, van Hylckama Vlieg A, Thomassen MC, Curvers J, Bertina RM, Rosing J, Rosendaal FR. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br J Haematol*. 2003; 122(3):465-70.

- Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313:1127–30.
- Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Gomes MKO, Azevedo GD, Silva de Sá MF. Transitory reduction of platelet aggregation with the use of etonogestrel implant in healthy women. *Thromb Haemost* 2005; 94: 682–3.
- World Health Organization (a). Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-80.
- World Health Organization (b). Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-88.
- World Health Organization. Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Report of a WHO Scientific group. WHO Technical Report Series 877. Geneva: World Health Organization, 1998.

Tabela 1 – Efeitos do implante contraceptivo de etonogestrel em mulheres hígdas sobre as variáveis de coagulação, em 6 meses

	Basal	1 mês	3 meses	6 meses
TT (segundos)	9,6 ± 0,6	9,6 ± 0,6	9,6 ± 0,5	9,7 ± 0,5
TP (segundos)	14,3 ± 0,7	14,3 ± 0,8	14,3 ± 0,8	14,2 ± 0,7
TTPa (segundos)	24,4 ± 2,3	23,7 ± 2,2	23,9 ± 2,3	23,7 ± 2,5
fvW (%)	100 (88,5-120)	95 (69-106)	95 (75-107,5)	102,5 (67,5-115)
Fibrinogênio (mg/dl)	323,1 ± 75,3	325,2 ± 74,4	314,8 ± 58,8	310,1 ± 74,1
F II (%)	85 (79 - 88,5)	82,5 (74,5 - 88)	82,5 (76 - 88)	78 (73 - 88,5)*
F V (%)	102 (94-111,5)	103,5 (96-119,5)	109 (93,5-123)	105 (96-121)
F VII (%)	110 (99,5-114)	102,5 (92,5-108)*	98 (90,5-111)*	106,5 (92,5-112)
F VIII (%)	90,5 (75-112)	88 (79,5-115)	93,5 (79,5-115)	91 (74,5-114)
F IX (%)	111 (94-120)	116,5 (103-134)	118 (103-133)	113 (105-126,5)
F X (%)	102 (93-112)	97,5 (88-113)	95 (90-102,5)*	94 (89-111)
F XI (%)	147 (118,5-156)	151 (138-178)	162 (137-178)*	146 (134,5-157)

* p < 0,05 em relação ao período pré-inserção (Teste de Friedman com pós-teste de Dunn). Os resultados são expressos como mediana (1º e 3º quartis), com exceção do fibrinogênio e tempos de coagulação (TT, TP e TTPa) que estão expressos como média ± desvio-padrão.
 § Valores de normalidade de referência: Tempo de trombina (TT = 9,5 seg ± 20%), Tempo de protrombina (TP = 13,2 seg ± 20%), Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPA = 22,4 seg ± 20%), Fator de von Willebrand (fvW = 50 a 140%), fatores de coagulação (50 a 200%), fibrinogênio (200 a 400 mg/dL).

Tabela 2 – Efeito do implante contraceptivo de etonogestrel em mulheres hígdas sobre a atividade dos anticoagulantes naturais e resistência à proteína C ativada, durante um período de 6 meses

	Basal	1 mês	3 meses	6 meses
Antitrombina (%)	90,5 (86-95)	90 (86-94)	91 (87-96,5)	91 (87,5-95)
Proteína C (%)	102 (95,5-115)	89 (81,5-102,5)*	89,5 (84-100,5)*	91,5 (84-107)*
Proteína S livre (%)	81 (63,5-81,5)	77 (65,5-83)	80 (66,5-83,5)	77,5 (67-85,5)
Resistência à proteína C ativada (TTPa – segundos)	151,6 ± 15	152,4 ± 17,2	147,2 ± 18,1	153,3 ± 18,9

* $p < 0,01$ em relação ao período pré-inserção (Teste de Friedman com pós-teste de Dunn). Os resultados são expressos como mediana (1^o e 3^o quartis), com exceção da resistência à proteína C ativada que é expressa por média ± desvio-padrão.

§ Valores de normalidade de referência: Antitrombina e Proteína C (70 a 130%), Proteína S livre (50 a 130%), Resistência à proteína C ativada (ausência se ≥ 110 segundos).

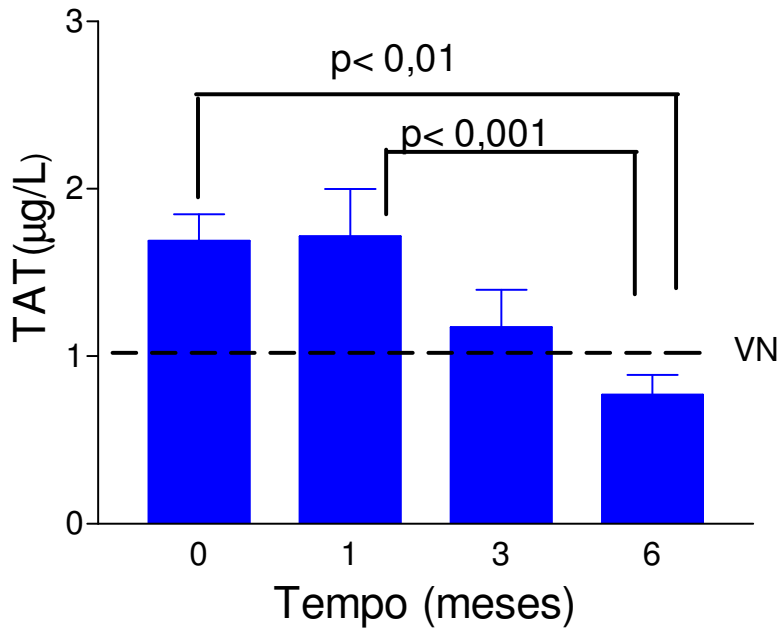
Tabela 3 – Efeito do implante contraceptivo de etonogestrel em mulheres híidas sobre os inibidores da fibrinólise e Dímeros D, em 6 meses

	Basal	1 mês	3 meses	6 meses
α 2-antiplasmina	112 (106,5-119)	110 (101,5-119)	109 (100-112)	110 (104-120)
(% de atividade)				
PAI-1 (U/mL)	2,2 \pm 1,0	3,2 \pm 1,4*	2,5 \pm 1,0	2,5 \pm 1,0
Dímeros D	0,2 \pm 0,1	0,3 \pm 0,3	0,2 \pm 0,2	0,2 \pm 0,1
(μ g/mL)				

* $p < 0,05$ em relação ao período pré-inserção (teste de ANOVA, com pós-teste de Tukey).

Os resultados são expressos como mediana (1^o e 3^o quartis) para atividade da α 2-antiplasmina e como média \pm desvio-padrão para PAI-1.

§ Valores de normalidade de referência: PAI-1 (0,3 – 3,5 U/ml), α 2-antiplasmina (80 a 120%) e Dímeros D ($< 0,5 \mu$ g/mL)



Os resultados são expressos como média ± desvio-padrão.

§ VN = Valores de normalidade de referência: TAT (1 - 4,1 µg/L)

Figura 1 – Redução da concentração do complexo trombina-antitrombina (TAT) em mulheres híidas usuárias de implante contraceptivo de etonogestrel

5 Referências Bibliográficas

- Bernauer S, Wehling M, Gerdes D, Falkenstein E. The human membrane progesterone receptor gene: genomic structure and promoter analysis. *DNA Seq.* 2001; 12(1):13-25.
- Bounameaux H, Duckert F, Walter M, et al. The determination of antithrombin III. Comparison of six methods. Effect of oral contraceptive therapy. *Thromb Haemost* 1978; 39: 607-615.
- Brummel KE, Paradis SG, Butenas S, Mann KG. Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. *Blood* 2002; 100: 148-52.
- Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, Ten Cate H, Sacks FM, Walsh BW, et al. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1992; 68: 392-5.
- Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91:3527.
- Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Human Reproduction Update* 1999; 5(6): 672-80.
- Dahlbäck B. Blood Coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627-32.
- Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:1004-8.
- Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65: 47-62.

Este trabalho foi elaborado de acordo com: Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Grupo Diteses. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso / Vânia M. B. de Oliveira Funaro, coord. [et al.]. São Paulo: SIBi-USP, 2004.

As referências bibliográficas foram normatizadas de acordo com: *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Style)*. Updated Oct 2001: <http://www.icmje.org/index.html>.

- Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, et al. Effects on hemostatic system and liver function in relation to Implanon® and Norplant®. A prospective randomized clinical trial. *Contraception* 1998; 58: 93-8.
- Garlanda C, Dejana E. Heterogeneity of endothelial cells: specific markers. *Arterioscler Thromb* 1999; 17:1193.
- Gilabert J, Esteller A, Cano A, Espana E, Barrachina R, Grancha S. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1849-54.
- Hajjar KA, Esmon NJ, Marcus AJ, Muller WA. Vascular function in hemostasis. In: Beutler E, et al. *Williams Hematology*. 6th edition. McGraw-Hill; 2001.
- Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104(23):2826-31.
- Hinchliffe SA, Woods S, Gray S, Burt AD. Cellular distribution of androgen receptors in the liver. *J Clin Pathol* .1996; 49: 418-20.
- Huber J. Pharmacokinetics of Implanon®. An integrated analysis. *Contraception* 1998; 58: 85S-90S.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progesterone for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 Ag of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73: 223-28.

- Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321: 1190-1195.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131-34.
- Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, Rosing J, Grobbee DE. 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*. 2004; 103(3):927-33.
- Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, et al. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336: 683-90.
- Levi M, Middeldorp S, Buller HR. Oral contraceptives and hormonal replacement therapy cause an imbalance in coagulation and fibrinolysis which may explain the increased risk of venous thromboembolism. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 21-4.
- Lindqvist PG, Rosing J, Malmquist A, Hillarp A. Etonogestrel implant use is not related to hypercoagulable changes in anticoagulant system. *J Thromb Haemost*. 2003;1(3):601-2.
- Lowe GDO. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various age. *Maturitas* 2004; 47:259-63.
- Magnusdóttir EM, Bjarnadóttir RI, Önundarson PT, Gudmundsdóttir BR, Geirsson RT, Magnusdóttir SD, Dieben Th.O.M. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing_®) and hemostasis: a comparative study. *Contraception* 2004; 461-67.

- Mammen EF. Oral contraceptive pills and hormonal replacement therapy and thromboembolic disease. *Hematology/oncology Clinics of North America* 2000; 14(5): 1045-59.
- Meirik O (a), Farley TM, Holcks S, Sivin I. Post-marketing surveillance of Norplant contraceptive implants: II. Non-reproductive health. *Contraception* 2001; 63: 187-209.
- Meirik O (b), Farley TM, Sivin I. Safety and efficacy of levonorgestrel implant, intrauterine device, and sterilization. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 539-47.
- Rivard GE, Brummel K, Mann KG, Fan L, Hofer A, Cohen E. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thromboelastography. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(9): 2039-43.
- Rosendaal FR, Vlieg AVH, Tanis BC et al. Estrogens, progestogens and thrombosis. *Journal Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 1371-80.
- Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol.* 1997; 97(1): 233-8.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003 362: 428-32.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppef KW, Thijssen JHH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46S1: S7-S16.
- Shaaban MM, Elwan SI, el-Kabsh MY, Farghaly SA, Thabet N. Effect of levonorgestrel contraceptive implants, Norplant, on blood coagulation. *Contraception* 1984; 30: 313-23.

- Singh K (a), Viegas OA, Koh SC, Ratnam SS. Effect of Norplant ® -2 rods on haemostatic function. *Contraception* 1992; 45: 71-81.
- Singh K (b), Viegas OA, Koh SC, Ratnam SS. Effect of long term use of Norplant ® implants on haemostatic function. *Contraception* 1992; 45: 203-19.
- Tans G, van Hylckama Vlieg A, Thomassen MC, Curvers J, Bertina RM, Rosing J, Rosendaal FR. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br J Haematol.* 2003; 122(3):465-70.
- Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313:1127–30.
- Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001; 358:1427–9.
- Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-25.
- Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Gomes MKO, Azevedo GD, Silva de Sá MF. Transitory reduction of platelet aggregation with the use of etonogestrel implant in healthy women. *Thromb Haemost* 2005; 94: 682–3.
- Winkler UH. Effects on hemostatic variables of desogestrel- and gestodene-containing oral contraceptives in comparison with levonorgestrel-containing oral contraceptives: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:S51-61.
- Winkler UH, Schindler AE, Endrikat J, Dusterberg B. Comparative study of the hemostatic system of two monophasic gestodene oral contraceptives containing 20 µg and 30 µg ethinylestradiol. *Contraception* 1996; 53(2): 75-84.

- Winkler UH, Howie H, Buhler K, Korver T, Geurts TB, Coelingh Bennink HJ. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel. *Contraception* 1998; 57(6): 385-92.
- World Health Organization. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57: 315-324.
- World Health Organization. Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Report of a WHO Scientific group. WHO Technical Report Series 877. Geneva: World Health Organization, 1998.
- World Health Organization (a). Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-80.
- World Health Organization (b). Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-88.
- World Health Organization/United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/ World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem® and Mesigyna®) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35®) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception* 2003; 68(3):159-76.
- Writing Group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.

Writing Group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701-12.

6 Anexos

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)