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

CAROLINA SALES VIEIRA MACEDO

**Efeito do implante de etonogestrel sobre a agregação
plaquetária de mulheres hípidas**

**RIBEIRÃO PRETO
2004**

CAROLINA SALES VIEIRA MACEDO

**Efeito do implante de etonogestrel sobre a agregação
plaquetária de mulheres híginas**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá

RIBEIRÃO PRETO
2004

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 a agregação plaquetária de mulheres hípidas. Ribeirão Preto, 2004.
60p. : il. ; 29,7cm

Dissertação de mestrado, 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. Agregação plaquetária.

DEDICO ESSE TRABALHO:

A Deus,

Que me permitiu concluir meu objetivo com tranquilidade, apontando os melhores caminhos. Além disso, me presenteou com uma filha que, mesmo não tendo nascido até o presente momento, já é motivo de muita alegria para nossa família.

À memória de minha avó, **Edinah Rios Salles**, que mesmo sem o estudo acadêmico, foi minha grande mestra da vida, me ensinando a ser firme apesar das adversidades e a sorrir mesmo com obstáculos.

Sua sabedoria e agradável companhia sempre fizeram dessa “pequena” grande mulher um espelho para mim.

Ao meu pai, **Edson Pacheco Vieira**, admirável por seu caráter e inteligência. Além de ter me orientado para grandes valores humanos da vida, foi meu iniciador à ciência quando me mostrava seu domínio nas ciências exatas, instigando minha curiosidade. Sem seu apoio não teria alcançado este objetivo.

A minha mãe, **Corália Sales Vieira**, “mulher maravilha”, sempre obtive êxito em tudo que se propôs a fazer, me ensinando a enfrentar com coragem e trabalho a vida. Além de extremamente dinâmica e eficiente, é querida por todos que tem o prazer da sua convivência.

Sempre estive ao meu lado quando precisei.

Ao meu grande e eterno companheiro, **Leon Gustavo**, marido carinhoso e amigo para todos os momentos. Soube apoiar minha decisão de aprofundamento acadêmico mesmo quando isso significou distância física entre nós. Só um grande amor justifica a renúncia para ver o outro feliz e realizado. Ao seu lado, me sinto segura e percebo sua presença em todos momentos alegres e difíceis. Tenho muito a agradecer a Deus por ter encontrado uma pessoa tão especial.

A minha **filhinha** que está por chegar, por ter agüentado pacientemente o final deste período de término de mestrado. A vida que ela me mostra a cada pequeno movimento me dá mais força para persistir em meus objetivos.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá**, por confiar em meu trabalho e em mim. Foi o responsável por meu encanto pela Ginecologia e Obstetrícia e, em especial pela Ginecologia Endócrina. Será sempre meu grande mestre por toda sua história profissional e pelo modo que me fez ver o exercício da docência.

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 Alessandra, Elaine, Fernanda, Luciana Duarte e Mariana que estiveram ao meu lado em todos os momentos desse projeto. Além da ajuda científica, foram minhas confidentes e garantiram apoio durante a minha gravidez, de forma a concluir com tranquilidade esta etapa de minha vida.

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 disso, sempre estive ao meu lado como amiga nas horas alegres, vibrando com o sucesso e, nas horas mais tristes, oferecendo consolo.

À Dra. Andréa Aparecida Garcia, médica responsável pelo setor de hemostasia do HC-FMRP, que além de abrir as portas do Laboratório de Hemostasia, me ensinou muito durante a construção deste estudo. Não tenho dúvidas em afirmar que sem suas sugestões e apoio, não teria conseguido concluir este projeto.

Às eternas e grandes amigas Renata Scarabucci e Renata Teodoro que, por estarem ao meu lado desde o início da faculdade, foram sempre meu referencial de amizade e confiança, dividindo comigo o dia-a-dia e o “teto” em Ribeirão Preto.

Ao amigo e professor George Dantas, pioneiro nesta linha de pesquisa, foi meu espelho para continuar este estudo e na elaboração de outros. Sua dedicação e inteligência são motivos de orgulho para todos que tiveram a oportunidade de conviver com esse pesquisador nato.

À Profa. Dra. Maristela Carbol Patta, pela disponibilidade, atenção e sugestões valiosas por ocasião da discussão da pró-forma. Além disso, uma mulher admirável do ponto de vista profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Eduardo Rego por ter aceitado participar de minha banca de mestrado, concordando com meus prazos apertados pelo final de gravidez.

Ao Dr. Rafael Yano, grande mestre na arte na Obstetrícia e responsável por estar cuidando com carinho e zelo da minha gestação, contribuindo para o grande bem estar que estou sentindo.

À Comissão de Pós-graduação em Tocoginecologia, pela oportunidade de fazer meu mestrado nesse setor, o que é motivo de muito orgulho para mim. A Sra. Ilza Alves Rezende Mazzocato, 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, Marcos Moura e Maria Matheus de Sala.

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. Às amigas e colegas de trabalho Silvana, Patrícia El Beitune, Alessandra 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 médicos contratados Dr. Rafael Yano, Dr. Ricardo e Dr. Gerson pelos ensinamentos e compreensão nos momentos que precisei me ausentar por ocasião do mestrado.

Aos colegas da Pós-graduação, especialmente Ana Carolina Sá, Ana Carolina Marchesini, Elaine, Ernesto Figueiró, Fernanda, Flávia Aguiar, Iara, Ivan, Júlio, Laura, Laureane, 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, Amélia, Diva e Joana, que além do bom convívio diário durante minhas atividades de pesquisa, tornaram-se minhas amigas.

A todos médicos residentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, em especial a Camila Toffoli, que contribuiu de uma maneira muito importante para a realização desse trabalho, além de ter dado valiosas sugestões na leitura desse estudo.

Aos funcionários do laboratório de Ginecologia e Obstetrícia, Albina, Auxiliadora, Cidinha, Cristina, Sandra, entre outros, 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: Prof. Dr. Francisco Cândido Reis, pela orientação na análise estatística e Sra. Maria do Socorro D. N. de Senne, pela revisão ortográfica e gramatical.

À FAPESP e CAPES pelo 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

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Hemostasia e trombose.....	03
1.1.1 Vasos sanguíneos, fator de von Willebrand e plaquetas.....	03
1.1.2 Fatores de coagulação, anticoagulantes naturais e sistema fibrinolítico.....	07
1.2 Mecanismos biológicos da associação estroprogestagênica sobre a hemostasia.....	10
1.2.1 Papel do componente estrogênico na hemostasia.....	12
1.2.2 Papel do componente progestagênico na hemostasia.....	13
2 JUSTIFICATIVAS.....	20
3 OBJETIVO.....	22
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	24
4.1 Casuística.....	25
4.1.1 Aspectos éticos do estudo.....	25
4.1.2 Cálculo amostral.....	25
4.1.3 Amostra.....	25
4.1.4 Critérios de inclusão.....	26
4.1.5 Critérios de exclusão.....	26
4.1.6 Controles.....	27
4.1.7 Medicação utilizada.....	27

4.2 Métodos.....	29
4.2.1 Modelo de estudo.....	29
4.2.2 Variáveis analisadas.....	29
4.2.2.1 Variável dependente.....	29
4.2.2.2 Variáveis de caracterização da amostra.....	30
4.2.2.3 Fator de variação.....	30
4.2.3 Coleta das amostras sanguíneas.....	30
4.2.4 Processamento.....	31
4.2.5 Agregação plaquetária.....	31
4.2.6 Análise estatística.....	32
5 RESULTADOS.....	33
5.1 Características da amostra.....	34
5.2 Efeitos sobre a agregação plaquetária.....	34
6 DISCUSSÃO.....	40
7 CONCLUSÃO.....	47
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
9 ANEXOS.....	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Mecanismos de adesão, ativação e agregação plaquetárias.....	05
Figura 2 –	Esquema ilustrativo da mudança de forma plaquetária.....	06
Figura 3 –	Modelo esquemático da “cascata da coagulação”	08
Figura 4 –	Esquema dos efeitos inibitórios dos anticoagulantes naturais (antitrombina, proteínas C e S) sobre os fatores de coagulação.....	09
Figura 5 –	(A) Hemostasia normal; (B) Hemostasia alterada: mecanismo de trombose....	10
Figura 6 –	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.....	15
Figura 7 –	Variação da mediana da porcentagem máxima de agregação plaquetária induzida por colágeno a 5 µg/ml em mulheres híginas com implante subdérmico de etonogestrel, durante um período de 6 meses.....	36
Figura 8 –	Variação da mediana da porcentagem máxima de agregação plaquetária induzida por adrenalina a 50 µM em mulheres híginas com implante subdérmico de etonogestrel, durante um período de 6 meses.....	37
Figura 9 –	Variação da mediana da porcentagem máxima de agregação plaquetária induzida por colágeno a 10 µg/ml em mulheres híginas com implante subdérmico de etonogestrel, durante um período de 6 meses.....	38
Figura 10 –	Distribuição das medianas de porcentagens máximas de agregação plaquetária induzida por colágeno, adrenalina e ADP em mulheres híginas com implante subdérmico de etonogestrel, durante um período de 6 meses.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Efeitos dos contraceptivos orais combinados na hemostasia.....	11
Tabela 2 –	Classificações dos progestagênios.....	14
Tabela 3 –	Risco para tromboembolismo venoso associado a cada tipo de contraceptivo.....	16
Tabela 4 –	Distribuição da casuística quanto às características antropométricas e clínicas.....	34
Tabela 5 –	Resultados de agregação plaquetária induzida por colágeno, adrenalina e ADP em mulheres híidas com implante subdérmico de etonogestrel, durante um período de 6 meses.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP – Adenosina-difosfato

AMP – Acetato de medroxiprogesterona

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

AR – Receptor para androgênio

ATP – Adenosina-trifosfato

COC – Contraceptivo oral combinado

COCs – Contraceptivos orais combinados

ER – Receptor para estrogênios

GP – Glicoproteína

HC-FMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo

IMC – Índice de massa corporal

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

PAI – Inibidor do ativador do plasminogênio

PAF – Fator ativador plaquetário

PCR – Polimerase Chain Reaction

PPP – Plasma pobre em plaquetas

PRP – Plasma rico em plaquetas

TH – Terapia Hormonal

TV – Tromboembolismo venoso

WHI – Women's Health Initiative

WHO – World Health Organization

Resumo

RESUMO

MACEDO, C.S.V. **Efeito do implante de etonogestrel sobre a agregação plaquetária de mulheres híidas.** 2004. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

Introdução: Estudos iniciais sugeriram que o risco para tromboembolismo venoso (TV) era atribuído ao componente estrogênico dos contraceptivos de forma dose-dependente. Estudos epidemiológicos têm sugerido que o risco para TV é maior com contraceptivos combinados que contêm progestagênios de terceira geração (gestodeno, desogestrel) comparados com aqueles com progestagênios de segunda geração (levonorgestrel). Esses achados inesperados têm sido alvo de muitos debates sem uma explicação definitiva. Assim, a questão das diferenças nas propriedades de cada progestagênio sobre a hemostasia tem sido levantada. Apesar dos progestagênios não serem associados a alterações marcantes nos parâmetros hemostáticos, existem poucos estudos sobre os efeitos dessas drogas, especialmente os progestagênios de terceira geração, no sistema hemostático.

Objetivo: Avaliar o efeito do implante subdérmico de etonogestrel sobre a agregação plaquetária de mulheres híidas, em seis meses de tratamento.

Casuística e Métodos: Vinte e quatro mulheres saudáveis e voluntárias foram selecionadas neste estudo longitudinal e prospectivo, para usar um implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel (metabólito biologicamente ativo do desogestrel). A agregação plaquetária foi avaliada em todas as mulheres, exceto uma, no período pré-inserção e após um, três e seis meses da inserção do implante. A agregação plaquetária foi induzida com adrenalina 50 μ M, colágeno 10 μ g/ml, colágeno 5 μ g/ml, ADP 35 μ M e ADP 17,5 μ M. A análise estatística foi feita com o teste de Wilcoxon para comparar a diferença entre cada período de tratamento com os valores pré-tratamento.

Resultados: Houve uma redução transitória, estatisticamente significativa, na mediana do percentual máximo de agregação plaquetária de 27%, 14% e 11%, respectivamente, com

colágeno 5 µg/ml, adrenalina 50 µM e colágeno 10 µg/ml, observada um mês após a inserção do implante comparado ao valor pré-inserção ($p < 0,05$). A agregação plaquetária com esses agonistas retornou ao seu valor basal, após seis meses da inserção. Com outros agonistas, como o ADP 35 µM e ADP 17,5 µM, não se observou o mesmo fenômeno.

Conclusão: Os resultados deste estudo mostram, pela primeira vez, que o uso do implante de etonogestrel está associado à redução transitória, mas significativa, da agregação plaquetária, observada em um mês de uso do contraceptivo, a qual retorna a seus valores normais em seis meses da inserção do implante.

Abstract

ABSTRACT

MACEDO, C.S.V. **Effect of etonogestrel implant on platelet aggregation in healthy women.2004.** Master's paper – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

Introduction: Several studies have suggested that the risk of venous thromboembolism (VTE) is attributable to the estrogen component of a contraceptive in a dose-dependent manner. Recent epidemiological studies have suggested that the risk of VTE was higher with contraceptives containing third-generation progestagens (desogestrel, gestodene) when compared with second-generation progestagens (levonorgestrel). These unexpected findings have been the subject of many debates with no definitive explanation and the question of differences in hemostatic properties of each progestagen has been raised. Although progestagens are not associated with marked changes in hemostatic variables, there are few studies on the effects of these drugs, especially third-generation progestagens, on the hemostatic system.

Objective: To evaluate the acute effect of a long-term contraceptive implant of etonogestrel on platelet aggregation in healthy women.

Material and Methods: Twenty-four healthy volunteer women were enrolled in this prospective longitudinal study, to use a subdermal contraceptive implant of etonogestrel (the biologically active metabolite of desogestrel). Platelet aggregation was measured in all users, except one, at baseline and after 1, 3 and 6 months of treatment. Platelet aggregation was induced with 50 μ M adrenalin, 10 μ g/ml collagen, 5 μ g/ml collagen, 35 μ M ADP and 17,5 μ M ADP. Statistical analysis included the Wilcoxon test to compare differences between each period of treatment from baseline.

Results: Statistically significant 27%, 14% and 11% reductions of platelet aggregation with 5 µg/ml collagen, 50 µM adrenalin e 10 µg/ml collagen, respectively, were observed at 1 month of treatment ($p < 0,05$). Platelet aggregation returned to baseline values at 6 months of treatment with these reagents. Platelet aggregation did not show any statistic difference with ADP.

Conclusions: The result of this study shows for the first time that an etonogestrel implant is associated with a transitory, but significant, reduction in platelet aggregation after the first month of treatment, which returns to normal values by 6 months of therapy.