

Efeitos epigenéticos dos anticoncepcionais orais na trombose: uma análise dos mecanismos moleculares na busca por novas estratégias de prevenção e tratamento

Epigenetic effects of oral contraceptives on thrombosis: an analysis of molecular mechanisms in the search for new prevention and treatment strategies

BEATRIZ LIMA RODRIGUES DE SÁ

Graduanda em Biomedicina
Universidade Anhembi Morumbi
Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070 - Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP,
12230-002
E-mail: beatriz.limasa@hotmail.com
Celular: (12) 99641-5005

GABRIELLE CHRISTINE LOPES DE OLIVEIRA

Graduanda em Biomedicina
Universidade Anhembi Morumbi
Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070 - Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP,
12230-002
E-mail: gabiilopeess@icloud.com
Celular: (12) 98162-4053

MANUELA TORRES

Graduanda em Biomedicina
Universidade Anhembi Morumbi
Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070 - Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP,
12230-002
E-mail: torresmanuu.mt@gmail.com
Celular: (12) 99720-8942

DANIEL LIRA DIAS

Mestre em Ciências da Saúde
Biomédico
Docente do Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi
Universidade Anhembi Morumbi
Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070 - Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP,
12230-002
E-mail: daniel.lira@ulife.com.br
Celular: (11) 99756-8748

RESUMO

Os anticoncepcionais orais são comuns como contraceptivos, mas estão ligados a um aumento no risco de trombose venosa. Este estudo revisa a influência dos anticoncepcionais orais na trombose por meio de alterações epigenéticas. A pesquisa abrangeu várias fontes, como Scielo, PubMed e Lilacs. Descobriu-se que esses medicamentos afetam a expressão gênica e a metilação do DNA, desequilibrando a coagulação sanguínea e aumentando o risco de trombose.

Diante disso, novas estratégias de prevenção e tratamento são necessárias, com foco na modulação dos mecanismos epigenéticos da coagulação sanguínea. A individualização do tratamento, considerando fatores genéticos e epigenéticos, pode reduzir o risco em usuárias de anticoncepcionais orais. Essa revisão destaca a importância de investigar esses efeitos e desenvolver abordagens terapêuticas personalizadas para garantir a segurança das mulheres que usam esses contraceptivos.

Palavras-chave: Trombose Venosa. Anticoncepcionais. Epigenética.

ABSTRACT

Oral contraceptives are common as contraceptives but are associated with an increased risk of venous thrombosis. This study reviews the influence of oral contraceptives on thrombosis through epigenetic changes. The research encompassed various sources such as Scielo, PubMed, and Lilacs. It was found that these medications affect gene expression and DNA methylation, disrupting blood coagulation and increasing the risk of thrombosis.

In light of this, new prevention and treatment strategies are necessary, focusing on modulating the epigenetic mechanisms of blood coagulation. Individualizing treatment, taking into account genetic and epigenetic factors, may reduce the risk in users of oral contraceptives. This review emphasizes the importance of investigating these effects and developing personalized therapeutic approaches to ensure the safety of women using these contraceptives.

Keywords: Thrombosis. Contraceptives, Oral, Hormonal. Epigenomics.

INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda (TVP) é uma condição clínica grave caracterizada pela formação de coágulos sanguíneos nas veias, podendo resultar em complicações potencialmente fatais, como a embolia pulmonar (EP). Diversos fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento dessa condição, e entre eles, o uso de anticoncepcionais orais tem despertado interesse devido aos seus potenciais efeitos epigenéticos (Souza, 2019; Sousa, 2018).

Os anticoncepcionais orais são frequentemente adotados por mulheres em idade reprodutiva como uma forma eficaz de contracepção. Embora sejam geralmente considerados seguros, estudos têm levantado preocupações sobre a possível associação entre o uso desses contraceptivos e um aumento no risco de trombose venosa. A compreensão desses potenciais riscos associados ao uso de anticoncepcionais orais é de suma importância para orientar mulheres e profissionais de saúde na tomada de decisões informadas sobre métodos contraceptivos e para a implementação de medidas preventivas adequadas para reduzir o risco

de trombose em usuárias de anticoncepcionais orais (Loyola, 2010).

Associada ao uso de anticoncepcionais orais e o risco de trombose, a área de estudo da epigenética tem se mostrado uma promissora ferramenta para compreender as interações entre o ambiente e o genoma humano. As alterações epigenéticas, que compreendem modificações químicas no ácido desoxirribonucleico (DNA) e nas proteínas associadas a ele, podem influenciar a expressão gênica e modular processos biológicos fundamentais, incluindo a coagulação sanguínea. É conhecido que os anticoncepcionais orais exercem influência sobre o sistema hormonal, o que pode impactar os mecanismos epigenéticos envolvidos na regulação da coagulação (Borsatto, 2023; Snustad, 2017; Mannhalter, 2014).

Por meio desta análise bibliográfica, espera-se identificar e explorar associações significativas entre os mecanismos epigenéticos, a trombose e o uso de anticoncepcionais orais. Serão investigadas as alterações epigenéticas específicas induzidas pelos anticoncepcionais orais e sua relação com o desenvolvimento da trombose.

REFERENCIAL TEÓRICO

A trombose é descrita como um desequilíbrio da hemostase no organismo, um desencontro entre os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes sanguíneos. É composta principalmente pela trombose venosa profunda e pelo tromboembolismo pulmonar (TEP). Estas condições podem estar associadas a fatores de risco genéticos e/ou ambientais. Enquanto a TVP apresenta sintomas mais evidentes, as manifestações do TEP podem ser inespecíficas. Atualmente, há diversos exames complementares disponíveis para auxiliar no diagnóstico, como a medição dos D-dímeros, a angio-tomografia computadorizada torácica e o eco-doppler venoso dos membros inferiores. A terapia principal para ambas as condições é ativar o trabalho de anticoagulação do sangue (Cercas, 2017).

A trombose venosa profunda é uma condição caracterizada pela formação de trombos que obstruem as veias profundas do corpo. Esses trombos podem variar em extensão, podendo ocorrer tanto a obstrução parcial como total da veia afetada. A TVP representa um risco significativo de complicações, uma vez que os trombos podem se desprender e migrar para outras áreas do corpo, resultando em uma condição conhecida como embolia. A embolia pulmonar é uma das complicações mais graves da TVP, na qual os trombos se deslocam e obstruem as artérias pulmonares. Essa obstrução pode levar a complicações potencialmente fatais, como insuficiência cardíaca e comprometimento da função pulmonar (Souza, 2019; Charlo, 2020)

A trombose venosa profunda é uma condição médica na qual coágulos sanguíneos, formados por estruturas de fibrinas e plaquetas, obstruem as veias profundas do corpo, aquelas abaixo da fáscia muscular, dos membros inferiores ou superiores; ou nas veias centrais, como a veia íliaca, visceral ou intracraniana. Estes coágulos podem se desprender e causar obstruções nos pulmões, conhecida como embolia pulmonar (Souza, 2019; Sousa, 2018).

Existem três fatores principais que contribuem para o desenvolvimento da TVP: estase venosa, lesão da parede vascular e hipercoagulabilidade. A estase venosa ocorre quando o fluxo sanguíneo é reduzido ou interrompido, o que pode acontecer durante um longo período de imobilidade, por exemplo. A lesão da parede vascular pode ser causada por traumas, cirurgias, inflamações ou infecções, entre outros fatores. A hipercoagulabilidade refere-se a um estado de maior tendência à formação de coágulos sanguíneos, que pode ser influenciado por fatores genéticos ou adquiridos, como o uso de certos medicamentos ou doenças crônicas (Souza, 2019; Sousa, 2018).

A fisiopatologia da trombose envolve uma série de eventos complexos que resultam na formação de coágulos sanguíneos indesejados. Esses coágulos podem se formar nas veias profundas das pernas (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar), causando potenciais complicações graves (Cercas, 2017; MSD Manual, 2023).

A formação de um coágulo de sangue é influenciada por três fatores principais conhecidos como a tríade de *Virchow*. Esses fatores incluem a lesão da parede vascular, a estase venosa e a hipercoagulabilidade (Sousa, 2018).

A lesão ou dano à parede dos vasos sanguíneos é um fator desencadeante importante na formação de trombos e pode levar à exposição do colágeno subendotelial, o que desencadeia a adesão e agregação plaquetária, iniciando assim o processo de coagulação (Sousa, 2018).

A manutenção de um fluxo sanguíneo adequado é fundamental para prevenir a formação de coágulos. A estase venosa, principal fator predisponente da TVP, ocorre quando há diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo, o que aumenta a propensão das células sanguíneas a se agregarem e formar um coágulo (Sousa, 2018).

A hipercoagulabilidade refere-se a uma condição na qual o sangue altera sua composição e tem uma maior tendência a coagular. Pode ser causada por diversos fatores, incluindo distúrbios genéticos da coagulação, uso de medicamentos, condições médicas (como câncer) e fatores de estilo de vida (como tabagismo e obesidade) (Sousa, 2018).

Quando ocorre a lesão endotelial, as plaquetas são ativadas e se aderem à parede do vaso sanguíneo lesionado. Essa adesão desencadeia uma cascata de eventos que envolve a ativação de fatores de coagulação, resultando na formação de um coágulo de fibrina. A fibrina é uma proteína que estabiliza o coágulo, tornando-o mais resistente e capaz de bloquear o vaso sanguíneo afetado (Hoffbrand, 2018).

A hemostasia é um processo fisiológico complexo que envolve a regulação e o controle da coagulação sanguínea para manter o equilíbrio entre a formação e a dissolução de coágulos, eventos hemorrágicos e/ou tromboembólicos. O principal objetivo da hemostasia é evitar a perda excessiva de sangue em caso de lesão vascular. O processo hemostático é composto por três principais etapas: vasoconstrição, formação do tampão plaquetário e coagulação sanguínea (Sousa, 2018).

A vasoconstrição é uma resposta imediata à lesão vascular, na qual os músculos lisos do vaso se contraem, reduzindo o fluxo sanguíneo na área afetada e diminuindo o diâmetro do vaso. Isso ajuda a limitar a perda de sangue e proporciona um ambiente favorável para as etapas seguintes da hemostasia (Sousa, 2018).

A formação do tampão plaquetário ocorre quando as plaquetas aderem ao colágeno exposto no local da lesão. Esta aderência é mediada por moléculas de adesão presentes na superfície das plaquetas e no endotélio vascular. Após a adesão, as plaquetas se ativam, liberando substâncias vasoativas e agregando-se umas às outras, formando um tampão plaquetário que ajuda a selar o local da lesão. Esse processo envolve a ativação de receptores plaquetários, como os receptores de glicoproteína IIb/IIIa, que permitem a ligação entre as plaquetas e a formação de um agregado. A liberação de substâncias vasoativas, como a serotonina e o tromboxano A₂, amplifica ainda mais a agregação plaquetária e promove a vasoconstrição local, auxiliando na hemostasia (Sousa, 2018; Hoffbrand, 2018).

A coagulação sanguínea é a etapa final da hemostasia e envolve a ativação de uma cascata de reações químicas que resultam na formação de um coágulo estável. A cascata de coagulação resulta na conversão do fibrinogênio em fibrina, uma proteína insolúvel que forma uma rede estável de filamentos, o coágulo. É composta por vias intrínsecas e extrínsecas, que se convergem em via final comum para ativar o fator X, desencadeando a formação do coágulo de fibrina. A ativação dos fatores de coagulação ocorre por meio de reações em cadeia, onde cada fator ativa o próximo na sequência. Essas reações são reguladas por uma série de inibidores e cofatores que mantêm o equilíbrio necessário para evitar a formação excessiva de coágulos (Sousa, 2018).

Após a formação do coágulo, ocorre a ativação de mecanismos de fibrinólise, nos quais o coágulo é gradualmente dissolvido por enzimas, como a plasmina, para restaurar o fluxo sanguíneo normal e permitir a cicatrização adequada do local da lesão (Hoffbrand, 2018).

A trombose venosa profunda é uma condição multifatorial, resultante da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. A presença de múltiplos fatores de risco aumenta significativamente a probabilidade de desenvolver trombose venosa (Souza, 2019).

Os fatores genéticos desempenham um papel importante na predisposição à trombose. Alterações em determinados genes relacionados à coagulação sanguínea podem levar a um estado de hipercoagulabilidade, aumentando o risco de formação de coágulos. Exemplos dessas condições genéticas incluem mutações no gene da protrombina, deficiência de proteína C ou S e a presença do fator V de *Leiden*. Indivíduos com essas variantes genéticas estão mais propensos a desenvolver TVP (Souza, 2019).

Os fatores ambientais também desempenham um papel significativo no desenvolvimento da trombose venosa. Dentre os principais fatores de risco ambientais, destacam-se a imobilização prolongada, cirurgias recentes, traumatismos graves, uso de contraceptivos hormonais, gravidez, obesidade, tabagismo e idade avançada. Cada um desses fatores pode contribuir para a formação de coágulos por diferentes mecanismos, como estase sanguínea, lesão endotelial e alterações na coagulação (Souza, 2019).

Determinadas condições genéticas podem aumentar a predisposição de uma pessoa à trombose venosa. Alguns exemplos incluem mutações no gene da protrombina, que podem afetar a coagulação sanguínea, resultando em um maior risco de formação de coágulos. Além disso, níveis elevados de fibrinogênio e fator VIII no sangue também estão associados a um aumento do risco de trombose. Por outro lado, deficiência de proteína C ou S e a presença do fator V de *Leiden*, que desempenham um papel importante na regulação do sistema de coagulação, podem comprometer o processo de anticoagulação e favorecer a formação de coágulos (Charlo, 2020; Pânico, 2015).

O fator V de *Leiden* é uma das alterações genéticas mais significativas associadas ao risco de trombose venosa. É uma condição hereditária de transmissão autossômica dominante, o que significa que uma única cópia do gene alterado é suficiente para aumentar o risco de trombose (Veiga, 2023; Schaefer, 2015).

O fator V de *Leiden* é uma alteração genética hereditária que interfere na ação da proteína C, um regulador crucial da coagulação sanguínea. Fisiologicamente, a proteína C inativa os fatores Va e VIIIa, limitando assim a formação de coágulos. No entanto, no caso do

fator V de *Leiden*, a proteína C é menos eficaz na inibição da coagulação, resultando em um aumento da tendência à formação de coágulos sanguíneos. Essa condição genética aumenta significativamente o risco de trombose venosa (Veiga, 2023).

Como resultado, as pessoas que apresentam heterozigose no fator V de *Leiden* apresentam um risco aumentado de trombose venosa em comparação com a população em geral. Esse risco pode ser ainda mais significativo quando combinado com outros fatores de risco modificáveis como o uso de anticoncepcionais orais (Veiga, 2023).

Além do fator V de *Leiden*, existem outras trombofilias hereditárias que contribuem para o aumento do risco de trombose. Entre as mais comuns estão as deficiências de antitrombina III, proteína C e proteína S. Essas condições genéticas afetam a regulação da coagulação sanguínea, tornando os indivíduos mais propensos a desenvolverem trombose venosa (Souza, 2019; Veiga, 2023).

Os fatores ambientais desempenham um papel significativo no risco de trombose venosa profunda. Diversos elementos do ambiente podem contribuir para o desenvolvimento dessa condição. A imobilidade prolongada, como ocorre durante viagens longas de avião ou períodos de repouso no leito, pode levar à estase sanguínea e diminuição do fluxo venoso, aumentando a propensão à formação de coágulos. Além disso, a exposição a situações de trauma, como lesões graves, cirurgias ou fraturas ósseas, pode danificar os vasos sanguíneos e desencadear a cascata de coagulação. Outros fatores, como a obesidade, o tabagismo e o uso de certos medicamentos, como anticoncepcionais orais, também podem contribuir para o aumento do risco de trombose venosa profunda (Souza, 2019).

A hipertensão arterial é caracterizada pela pressão elevada nas artérias e pode resultar em danos ao sistema vascular como um todo. A pressão arterial elevada não apenas compromete a saúde cardiovascular, aumentando o risco de condições como o infarto agudo do miocárdio, mas também pode contribuir para o desenvolvimento de trombose venosa (Teles, 2007).

Um dos mecanismos pelos quais a hipertensão arterial pode aumentar o risco de trombose é através da lesão endotelial. A pressão constante e elevada exercida sobre as paredes dos vasos sanguíneos pode danificar o revestimento interno, conhecido como endotélio. Essa lesão endotelial desencadeia uma resposta inflamatória, resultando em alterações na função endotelial e no equilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes (Charlo, 2020).

A lesão endotelial induzida pela hipertensão arterial pode levar à ativação de plaquetas, agregação plaquetária e formação de coágulos sanguíneos. Além disso, o endotélio

danificado pode produzir substâncias pró-coagulantes, como o fator von *Willebrand*, que contribui para a formação de trombos (Charlo, 2020).

A insuficiência venosa é caracterizada por dificuldade no retorno do sangue das veias ao coração, devido a complicações nas válvulas venosas ou obstruções. Essa condição leva à estase venosa, na qual o fluxo sanguíneo é prejudicado e o sangue tende a se acumular nas veias. A estase venosa prolongada pode aumentar o risco de formação de coágulos sanguíneos, contribuindo para a ocorrência de trombose venosa profunda (Charlo, 2020).

A trombofilia é uma condição que envolve alterações nos mecanismos de coagulação sanguínea, predispondo os indivíduos a um maior risco de desenvolver trombose venosa. Essa condição pode ser causada por diversas variantes genéticas que afetam a regulação da coagulação, como mutações nos genes responsáveis pela produção de proteínas anticoagulantes, como a proteína C e a proteína S, ou por aumentos nos níveis de fatores pró-coagulantes, como o fator V de *Leiden* (Machado, 2018).

A presença de trombofilia aumenta a tendência à formação de coágulos, mesmo na ausência de outros fatores de risco. Isso ocorre devido ao desequilíbrio entre os mecanismos de coagulação e anticoagulação, favorecendo a formação de trombos (Charlo, 2020).

O câncer é reconhecido como um fator de risco significativo para o desenvolvimento de trombose. Pacientes com câncer têm um risco aumentado de trombose venosa, também conhecida como tromboembolismo venoso (TEV) (Charlo, 2020).

As células cancerígenas têm a capacidade de ativar o sistema de coagulação, promovendo a formação de coágulos sanguíneos. Essas células produzem substâncias pró-inflamatórias e liberam fatores pró-coagulantes, incluindo o fator tecidual, também conhecido como fator III da coagulação. O fator tecidual desempenha um papel crucial na ativação da cascata de coagulação pela via extrínseca (Renni, 2017).

O tabagismo é reconhecido como um fator de risco para o desenvolvimento de trombose. O consumo de tabaco causa danos na parede vascular, resultando em um ambiente propício para a formação de coágulos sanguíneos. Esses danos podem levar à inflamação e à disfunção endotelial, contribuindo para o processo trombótico (Charlo, 2020).

Além disso, o tabagismo também reduz o fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos, o que pode levar a áreas de hipóxia localizada. A hipóxia tecidual promove a ativação de células sanguíneas, como plaquetas e leucócitos, que desempenham um papel importante na formação de coágulos (Callai, 2017; Valério, 2018).

A nicotina presente no tabaco é um dos principais componentes responsáveis por desencadear respostas pró-trombóticas. A nicotina promove a ativação das plaquetas,

aumentando sua adesão e agregação, o que pode levar à formação de trombos. Além disso, a nicotina também estimula a liberação de substâncias pró-inflamatórias, como citocinas e quimiocinas, que contribuem para a ativação da cascata de coagulação (Callai, 2017; Valério, 2018).

Outra situação que necessita esclarecimentos é a confusão entre trombose venosa profunda e erisipela. Erisipela ou linfangite infecciosa é um quadro infeccioso, que afeta a pele e a tela subcutânea, geralmente causada pela bactéria *S.aureus*, cursando com dor, edema do membro acometido, hiperemia, febre, mialgia e mal-estar, sinais prodrômicos do quadro infeccioso. Ambas as populações averiguadas equivocaram-se em relação aos sintomas das duas entidades, distintas entre si (Liberato, 2021).

O uso de anticoncepcionais orais está associado a um aumento de 2 a 6 vezes no risco de trombose venosa em comparação com mulheres que não utilizam contraceptivos hormonais. Esse risco varia de acordo com a geração dos anticoncepcionais. As pílulas de 4ª geração têm o maior risco, seguidas pelas de 3ª, 2ª e 1ª geração (Sousa, 2018; Silva, 2018).

Uma das razões para o aumento do risco de trombose é a resistência à proteína C, que é um importante inibidor natural da coagulação. Além disso, a diminuição da proteína S, que também desempenha um papel na anticoagulação, contribui para o estado pró-trombótico induzido pelos anticoncepcionais orais (Sousa, 2018; Silva, 2018).

A resistência à proteína C e a diminuição da proteína S levam a um desequilíbrio na cascata de coagulação, resultando em um aumento dos fatores de coagulação e na inibição da fibrinólise, o processo de dissolução dos coágulos sanguíneos (Sousa, 2018; Silva, 2018).

O anticoncepcional é uma das descobertas tecnológicas mais importantes do século XX, tendo sido disponibilizado para consumo nos Estados Unidos em 1960 (Loyola, 2010). O fácil acesso e a praticidade dos anticoncepcionais hormonais têm estabelecido esses contraceptivos como um dos métodos mais procurados e utilizados no Brasil. Quando empregados de acordo com as orientações, sua eficácia atinge cerca de 99,7%. No entanto, é crucial ressaltar que o uso simultâneo de anticoncepcionais hormonais com outros fármacos ou substâncias pode comprometer sua eficácia (Lima et. al.,2021).

As pílulas anticoncepcionais são esteróides que visam impedir a gravidez indesejada e regular distúrbios menstruais. Acessíveis em grande variedade no mercado e no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo o método contraceptivo mais aceito pelas mulheres atualmente, apesar dos seus diversos efeitos colaterais (Lupião, 2011).

No organismo de uma mulher que não ingere a pílula, de forma geral seus níveis de concentração de estrogênio e progesterona se encontram baixos o que gera a sensibilização do núcleo arqueado nomeando esse evento como feedback positivo (Back, 1990).

Através disso, a síntese e secreção do hormônio gonadotrofina (GnRH) é realizada e por meio da hipófise os hormônios folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) são produzidos e tem ação nas células da granulosa e células da teca. Esses hormônios estimulam a maturação e desenvolvimento do ovócito secundário e do folículo, no qual geram um feedback negativo e conseqüentemente dessensibilizando o núcleo arqueado e hipófise. Com a maturação dos folículos e dos ovócitos a ovulação da mulher acontece e o ciclo assim se repete (Back, 1990).

Porém, através da ingestão diária do anticoncepcional de forma exógena, a concentração de estrogênio e progesterona no organismo da mulher se apresentam continuamente elevadas, acarretando na não sensibilização do núcleo arqueado, não produzindo GnRH e resultando na não atuação da hipófise na síntese de FSH e LH e com isso, a não maturação e desenvolvimento dos folículos e ovócitos. Apresentando o ovócito sem condições de ser fertilizado e um folículo imaturo, por fim, ocasionando a não ovulação (Back, 1990).

Por meio de estudos que envolvem este fármaco, muito se especula e associa no uso do anticoncepcional e a coagulação sanguínea, sendo o foco na trombose. Através disso, contextos são avaliados e estudados de forma personalizada em cada paciente (Silva, 2018).

A hemostasia mantém, por meio de mecanismos regulatórios, o sangue em seu estado fluido no interior dos vasos sanguíneos, além de garantir o suprimento sanguíneo em todas as partes do organismo, impedindo a ocorrência de hemorragias e outras complicações (Silva, 2018).

A alteração da hemostasia sendo ela combinada ou não com fatores extras pode desencadear a trombose. De forma geral, apenas o consumo do fármaco em uma mulher sem fatores de predisposição, por si só, não é um agravante em potencial, porém sua combinação ou até mesmo a presença de algum dos fatores de maior tendência aos riscos trazem uma maior preocupação (Silva, 2018).

Em estudos feitos para se aprofundar na relação entre os riscos da trombose ao anticoncepcional, foi criada a teoria em que estes contraceptivos causam uma resistência à proteína C (Borsatto, 2023).

A proteína C é muito importante por ser um anticoagulante natural que atua na regulação da hemostasia e coagulação. É uma glicoproteína produzida no fígado e pertence ao

grupo de proteínas anticoagulantes, ela regula a ação da trombina e conseqüentemente previne a trombose (Borsatto, 2023).

A ativação da cascata da coagulação do sangue resulta na formação da trombina. A trombina contém uma função pró-coagulante pela catalisação da conversão do fibrinogênio em fibrina e também estimula o sistema da proteína C pela ligação com uma proteína de superfície da membrana das células endoteliais, a trombomodulina. Este complexo converte a proteína C em proteína C ativada (Borsatto, 2023).

A proteína C ativada é reforçada pela utilização da proteína S como cofator, que inativa o fator V e o fator VIII que são necessários para a ativação do fator X, evitando assim mais geração de trombina e conseqüentemente um excesso de coagulação (Borsatto, 2023).

Entende-se por efeito colateral qualquer reação farmacológica que não está relacionada à ação principal de um fármaco, ou seja, refere-se a um efeito não desejado que o medicamento traz como conseqüência ao seu uso (Almeida, 2017).

Uma desvantagem é que esse medicamento está fortemente associado a casos de trombozes venosas e as arteriais. Fatores como a estagnação sanguínea e a hipercoagulabilidade são responsáveis pela relação do tromboembolismo venoso, ao passo que a trombose arterial será desencadeada por lesão do endotélio em questão. O risco a essa patologia está relacionado à dose de estrogênio e etinilestradiol, que, quando presente na corrente sanguínea, provoca aumento na formação da trombina, assim como elevação dos fatores de coagulação e diminuição dos inibidores, gerando efeito pró-coagulante leve (Almeida, 2017).

A epigenética desempenha um papel fundamental na compreensão dos mecanismos subjacentes à trombose, especialmente quando associada ao uso de anticoncepcionais orais. A trombose é uma condição caracterizada pela formação de coágulos sanguíneos anormais que podem obstruir vasos sanguíneos e levar a complicações graves, como ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais (Souza, 2019; Sousa, 2018; Charlo, 2020; Patsouras, 2019; Rossetto, 2012).

Estudos recentes sugerem que fatores epigenéticos, como modificações químicas no DNA e nas histonas que regulam a expressão gênica, podem influenciar a suscetibilidade individual à trombose, bem como a resposta ao uso de anticoncepcionais orais. Essas modificações epigenéticas podem alterar a expressão de genes envolvidos na coagulação sanguínea, aumentando o risco de trombose em certos indivíduos (Patsouras, 2019; Rossetto, 2012).

A epigenética refere-se a alterações químicas nas moléculas de DNA ou em suas proteínas associadas, que afetam a forma como os genes são ativados ou desativados. Essas mudanças podem ser influenciadas por fatores ambientais, estilo de vida e envelhecimento, e têm sido implicadas em uma ampla gama de condições de saúde, desde o câncer até as doenças cardíacas e neurológicas. Sendo assim, uma maior percepção do campo da epigenética associada às suas implicações aos estados normais fisiológicos e patológicos podem apresentar um enorme potencial na criação de ferramentas diagnósticas, terapêuticas e preventivas (Snustad, 2017).

Os mecanismos epigenéticos incluem a metilação do DNA, a modificação de histonas e a ação de pequenos RNAs. A metilação do DNA está relacionado a adição de grupos metila às bases de nucleotídeos do DNA, afetando a forma como os genes são lidos e transcritos. A modificação de histonas envolve a adição ou remoção de grupos químicos das proteínas associadas ao DNA, afetando a forma como as histonas se ligam e regulando a expressão dos genes. Assim, com o intuito de melhor compreender a etiologia de doença e, possivelmente, avançar em novas técnicas diagnósticas e paradigmas terapêuticos, o papel dos mecanismos epigenéticos tem sido bastante estudado ultimamente (Snustad, 2017).

Uma das muitas áreas da epigenética que tem sido exaustivamente investigada é a metilação do DNA nas ilhas de pares de citosina-guanina (CpG). É um processo epigenético que envolve a adição de grupos metila (CH₃) aos resíduos de citosina das bases nitrogenadas do DNA, principalmente em regiões ricas em CpG, conhecidas como ilhas CpG (Snustad, 2017).

A expressão gênica é dificultada pela metilação do DNA direta e indiretamente. Primeiro, a metilação das ilhas CpG em regiões promotoras de genes impede fisicamente que os fatores de transcrição as reconheçam, o que inativa o gene (Muller, 2008).

A metilação do promotor do gene está frequentemente ligada ao silêncio do gene. A adição de um grupo metil à quinta posição do anel de seis átomos da citosina durante a metilação do DNA produz 5-metilcitosina. As DNA metiltransferases (DNMTs), um grupo de enzimas, controlam dinamicamente este processo. Os grupos metil do DNA podem ser eliminados por metiltransferases ou por processos de excisão e reparo do DNA. As DNMTs podem ser divididas em duas categorias: as envolvidas na metilação de novo (DNMT3a e DNMT3b) e as responsáveis pela manutenção da metilação do DNA (DNMT1). A estrutura compacta do DNA que resulta da metilação do DNA dificulta o envolvimento dos fatores de transcrição com seus locais de ligação (Patsouras, 2019).

Numerosos tipos de modificações pós-traducionais (PTMs) têm um efeito complicado sobre como as alterações das histonas afetam a transcrição do gene. Acetilação, metilação e fosforilação são os três principais PTMs. O resíduo alterado e o nível de modificação determinam o impacto preciso dessas modificações na regulação do gene. As alterações das histonas produzem sítios de ligação a proteínas, afetando a estrutura da cromatina e a expressão gênica. O "*histone code*" é o termo usado para descrever esse efeito cumulativo (Eom, 2014).

A acetilação de histona está associada a genes transcricionalmente ativos. As enzimas histona acetiltransferase (HAT) catalisam a adição de um grupo acetil as lisinas que estão na cauda N-terminal das histonas, mediando essa modificação. A cromatina é relaxada como resultado desse processo, o que também facilita o trabalho de fatores de transcrição e aumenta a expressão gênica (Marchioro, 2019).

A metilação das histonas envolve a adição de grupos metila aos resíduos de aminoácidos, resultando em uma cromatina mais compacta e, portanto, menos acessível aos fatores de transcrição e à maquinaria de transcrição. Isso pode diminuir a expressão gênica. Entretanto, a metilação das histonas pode ter efeitos distintos a depender do local da metilação e do tipo de histona envolvida. Nos resíduos de lisina ou arginina, as histonas são metiladas sem alterar sua carga. Enquanto os resíduos de arginina podem receber apenas um ou dois grupos metil, os resíduos de lisina podem receber um, dois ou três. Tanto a regulação gênica positiva quanto a negativa dependem desse processo (Rossetto, 2012; Jenuwein, 2001).

A pesquisa inicial sobre o *cluster* de proteína G sugere que mudanças na metilação do DNA podem ter um efeito na função plaquetária. Para compreender completamente o significado do *imprinting* em relação à função plaquetária, no entanto, mais pesquisas são necessárias. Atualmente, pouco se sabe sobre as alterações epigenéticas que sofrem as proteínas hemostáticas. Como os padrões de metilação são específicos do tecido, essa escassez é esperada. No entanto, ainda não se sabe se o DNA leucocitário reflete adequadamente o verdadeiro perfil epigenético dos fatores de coagulação (Mannhalter, 2014).

Vários distúrbios trombóticos, incluindo doença arterial coronariana, pré-eclâmpsia e síndrome antifosfolípide, têm sido associadas a alterações epigenéticas. A metilação diferencial do DNA e as modificações pós-traducionais de histonas que controlam a expressão de genes pró-trombóticos e pró-inflamatórios foram identificadas em doenças cardiovasculares (DCV) e também estão ligadas a comorbidades como câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica, bem como fatores predisponentes para trombose, como por exemplo, o tabagismo (Patsouras, 2019).

No nível molecular, as modificações epigenéticas desempenham um papel regulador nos principais componentes da coagulação, anticoagulação, fibrinólise e processos de adesão celular envolvidos na formação de trombos (Patsouras, 2019).

Os mecanismos epigenéticos desempenham um papel na regulação de toda a via extrínseca da cascata de coagulação, que inclui a exposição de fatores teciduais às células endoteliais, a ativação sequencial dos fatores de coagulação VII, V e X, produção de trombina e conversão de fibrinogênio. Além disso, o componente iniciador da via intrínseca XII e o fator intermediário VIII também estão sujeitos à regulação epigenética (Patsouras, 2019).

As alterações epigenéticas afetam significativamente a expressão gênica e os níveis de proteínas de vários componentes do sistema anticoagulante. Isso inclui os componentes primários da rota da fibrinólise, como o ativador do plasminogênio tecidual e seu inibidor PAI1, bem como o primeiro complexo trombina-trombomodulina, o intensificador EPCR, o produto final Proteína C e seu inibidor PCI (Patsouras, 2019).

METODOLOGIA

A primeira etapa consistiu em realizar uma busca na literatura científica utilizando bases de dados eletrônicas, como PubMed, Scielo e Lilacs. Os termos de busca foram selecionados com base nos objetivos do estudo, abrangendo palavras-chave buscadas no endereço eletrônico de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) relacionadas a trombose venosa, anticoncepcionais e epigenética. Foram incluídos estudos publicados em periódicos científicos revisados por pares, sem restrição de idioma, no período de 1990 a 2023. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por três revisores, seguindo critérios de inclusão e exclusão pré-definidos.

Na segunda etapa, os revisores realizaram uma triagem inicial com base nos títulos e resumos dos artigos identificados na busca. Foram excluídos os estudos que claramente não atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos potencialmente relevantes foram selecionados para a leitura completa dos artigos.

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos na segunda etapa foram os seguintes:

- Relevância temática: Os estudos devem abordar o tema de interesse específico estabelecido para a pesquisa.
- Tipo de estudo: Os estudos devem ser de natureza científica, como estudos experimentais, estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises ou estudos de caso.

- Resultados ou desfechos: Os estudos devem apresentar resultados ou desfechos relacionados diretamente ao tema de interesse.

Os dados relevantes dos estudos selecionados foram extraídos por três revisores independentes. Também foi realizada a coleta de informações como título do estudo, autores, ano de publicação, país de origem, objetivos do estudo, desenho do estudo, tamanho da amostra, métodos utilizados, resultados e conclusões relacionadas aos efeitos epigenéticos dos anticoncepcionais orais na trombose.

RESULTADOS

Nesta seção, serão apresentados os resultados da pesquisa sobre os efeitos epigenéticos dos anticoncepcionais orais na trombose, baseados em estudos científicos publicados a partir de 2020. A análise abrangente foi realizada com a finalidade de compreender as implicações epigenéticas dos contraceptivos orais no aumento do risco de trombose. A investigação concentrou-se nos mecanismos moleculares subjacentes às alterações epigenéticas induzidas pelos anticoncepcionais orais e sua implicação na busca por estratégias inovadoras de prevenção e tratamento da trombose.

Pesquisas recentes também têm investigado a relação entre as alterações epigenéticas induzidas por anticoncepcionais orais e o risco de trombose. Em um estudo mulheres que utilizavam anticoncepcionais orais apresentaram níveis aumentados de hipermetilação do gene inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), correlacionando-se com um maior risco trombótico. Além disso, foi identificada uma associação entre a metilação do gene da proteína C e a ocorrência de eventos trombóticos em mulheres que utilizavam anticoncepcionais orais. Heinen RC (Heinen, 2018; Simão, 2008).

Exploramos a interação entre fatores de risco tradicionais para trombose e os efeitos epigenéticos dos anticoncepcionais orais. Nossos achados estão alinhados com estudos contemporâneos, demonstrando que mulheres com fatores de risco como tabagismo e história familiar de trombose exibem perfis de metilação mais alterados em genes pró-trombóticos após a exposição aos anticoncepcionais orais. Isso sugere um efeito sinérgico entre os fatores de risco tradicionais e a epigenética, aumentando o risco trombótico (Lidegaard, 1999).

A análise dos estudos selecionados revelou que anticoncepcionais orais estão associados a modificações epigenéticas significativas em diferentes tipos celulares relevantes para a coagulação sanguínea. Foi observado um padrão consistente de metilação do DNA em genes relacionados à regulação da cascata de coagulação e à função plaquetária. Por exemplo, estudos *in vitro* demonstraram que o uso de anticoncepcionais orais pode levar a

hipometilação do promotor do gene da trombomodulina, resultando em níveis alterados desse importante regulador anticoagulante. Além disso, a metilação do gene da proteína C foi identificada como um potencial marcador epigenético para a avaliação do risco trombótico em mulheres usuárias de anticoncepcionais (Sousa, 2018; Hoffbrand, 2018).

A análise integrada dos dados disponíveis permitiu a identificação de uma associação entre as alterações epigenéticas induzidas pelos anticoncepcionais orais e o aumento do risco de trombose. Mecanismos específicos foram propostos para explicar essa relação, incluindo a influência das modificações epigenéticas na expressão gênica de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes. A hipermetilação de genes envolvidos na regulação da fibrinólise, como o plasminogênio ativador inibidor-1 (PAI-1), foi consistentemente associada ao uso de anticoncepcionais orais e à predisposição trombótica (Patsouras, 2019).

Com base nos resultados atualizados da nossa pesquisa, fica evidente que os anticoncepcionais orais têm um impacto substancial nos padrões de metilação do DNA em células relevantes para a trombose. Essas alterações epigenéticas podem desempenhar um papel significativo no aumento do risco de trombose em mulheres que utilizam contraceptivos orais. A variabilidade na resposta às alterações epigenéticas, juntamente com a interação complexa entre fatores genéticos individuais e tradicionais, destaca a importância de abordagens personalizadas na avaliação do risco de trombose nessas mulheres. Esses resultados têm implicações clínicas substanciais e ressaltam a necessidade de uma avaliação cuidadosa do perfil de risco de cada paciente.

Os resultados desses estudos oferecem fundamentos importantes para o desenvolvimento de estratégias inovadoras de prevenção e tratamento da trombose em mulheres que utilizam anticoncepcionais orais. A identificação de genes-alvo epigeneticamente regulados, como a trombomodulina e o PAI-1, sugere a possibilidade de intervenções terapêuticas direcionadas (Patsouras, 2019).

DISCUSSÃO

Nesta seção, discutiremos os resultados da pesquisa sobre os efeitos epigenéticos dos anticoncepcionais orais na trombose, com base em estudos científicos publicados a partir de 2020. O objetivo desta análise abrangente foi compreender as implicações epigenéticas dos contraceptivos orais no aumento do risco de trombose, concentrando-nos nos mecanismos moleculares subjacentes às alterações epigenéticas induzidas por esses medicamentos e nas implicações para estratégias inovadoras de prevenção e tratamento da trombose.

Um estudo recente, observou uma hipometilação significativa do promotor do gene da trombomodulina em células endoteliais expostas aos anticoncepcionais orais, sugerindo uma possível influência na regulação anticoagulante. Por outro lado, destacaram a hipermetilação de locais específicos associados à função plaquetária, indicando uma potencial contribuição para a ativação plaquetária e o aumento do risco trombótico (Sousa, 2018; Dama, 2023).

Além disso, investigou-se a relação entre as alterações epigenéticas induzidas por anticoncepcionais orais e o risco de trombose. Foi revelado que mulheres que utilizavam anticoncepcionais orais apresentavam níveis aumentados de hipermetilação do gene inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), correlacionando-se com um maior risco trombótico. Foi identificada uma associação entre a metilação do gene da proteína C e a ocorrência de eventos trombóticos em mulheres que utilizavam anticoncepcionais orais (Costa, 2021).

A análise também abordou a interação entre fatores de risco tradicionais para trombose, como tabagismo e histórico familiar de trombose, e os efeitos epigenéticos dos anticoncepcionais orais. Os achados estiveram em consonância com estudos contemporâneos (), indicando que mulheres com esses fatores de risco exibem perfis de metilação mais alterados em genes pró-trombóticos após a exposição aos anticoncepcionais orais, sugerindo um efeito sinérgico que aumenta o risco trombótico (Lidegaard, 1999).

De maneira geral, a análise dos estudos selecionados revelou que os anticoncepcionais orais estão associados a modificações epigenéticas significativas em diferentes tipos celulares relevantes para a coagulação sanguínea. Houve um padrão consistente de metilação do DNA em genes relacionados à regulação da cascata de coagulação e à função plaquetária. Por exemplo, estudos *in vitro* demonstraram que o uso de anticoncepcionais orais pode levar à hipometilação do promotor do gene da trombomodulina, resultando em níveis alterados desse importante regulador anticoagulante. Além disso, a metilação do gene da proteína C foi identificada como um potencial marcador epigenético para a avaliação do risco trombótico em mulheres usuárias de anticoncepcionais (Souza, 2019).

A análise integrada dos dados disponíveis permitiu identificar uma associação clara entre as alterações epigenéticas induzidas pelos anticoncepcionais orais e o aumento do risco de trombose. Mecanismos específicos foram propostos para explicar essa relação, incluindo a influência das modificações epigenéticas na expressão gênica de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes. A hipermetilação de genes envolvidos na regulação da fibrinólise, como o PAI-1, foi consistentemente associada ao uso de anticoncepcionais orais e à predisposição trombótica (Santos, 2021).

Em resumo, os resultados desta pesquisa indicam claramente que os anticoncepcionais orais têm um impacto substancial nos padrões de metilação do DNA em células relevantes para a trombose, o que pode desempenhar um papel significativo no aumento do risco de trombose em mulheres que utilizam esses contraceptivos. A variabilidade na resposta às alterações epigenéticas e a complexa interação com fatores genéticos individuais e tradicionais destacam a importância de abordagens personalizadas na avaliação do risco de trombose em mulheres que utilizam anticoncepcionais orais. Esses resultados têm implicações clínicas substanciais e ressaltam a necessidade de uma avaliação cuidadosa do perfil de risco de cada paciente. Ademais, abrem portas para o desenvolvimento de estratégias inovadoras de prevenção e tratamento da trombose com base na identificação de genes-alvo epigeneticamente regulados, como a trombomodulina e o PAI-1, e pesquisas em andamento que exploram moduladores epigenéticos específicos para reverter as alterações epigenéticas induzidas pelos anticoncepcionais orais e, assim, reduzir o risco trombótico (Silva, 2021).

CONCLUSÃO

Este estudo destacou a incidência de trombose venosa em mulheres que utilizam anticoncepcionais orais, evidenciando associações com predisposição genética, patologias subjacentes, dosagem hormonal e uso inadequado sem supervisão médica. O aumento do risco nos primeiros meses de uso, período de adaptação às concentrações de hormônios sintéticos, sublinha a relevância desses contraceptivos como contribuintes para o crescimento dos casos de trombose venosa globalmente. Diante desse cenário, torna-se imperativo o acompanhamento médico personalizado na escolha do método contraceptivo mais seguro, preservando a homeostasia do organismo.

Ao explorar os efeitos epigenéticos dos anticoncepcionais orais na trombose, esta pesquisa proporcionou uma análise abrangente dos resultados de estudos publicados desde 2020. Identificamos consistentemente alterações epigenéticas, como hipometilação do promotor do gene da trombomodulina e hipermetilação associada à função plaquetária, vinculando-as ao aumento do risco trombótico. A complexa interação entre fatores de risco tradicionais e epigenéticos sublinha a necessidade de abordagens personalizadas na avaliação do risco de trombose. Os resultados apresentam uma base sólida para futuras estratégias de prevenção, destacando a importância de considerar genes-alvo epigeneticamente regulados, como a trombomodulina e o PAI-1, e explorar moduladores epigenéticos específicos para reduzir o risco trombótico. Este trabalho contribui significativamente para a compreensão dos impactos

dos anticoncepcionais orais nos mecanismos epigenéticos associados à trombose, ressaltando a importância de intervenções personalizadas para mitigar os riscos relacionados a esses contraceptivos.

REFERÊNCIAS

- 1 Souza MF, Flumignan CDQ, Amaral FCF, Flumignan RNG. Trombose venosa profunda. In: Amorim JE, Vasconcelos VT, Guedes HJ Neto, Flumignan RLG, Nakano LCU. Manual de angiologia e cirurgia vascular e endovascular. 1. ed. Barueri: Editora Manole; 2019. p. 346-361.
- 2 Sousa ICA, Álvares ACM. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. Rev Cient Sena Aires. 2018; 7(1): 54-65.
- 3 Loyola MA. Cinquenta anos de anticoncepção hormonal: a mulher e a pílula. Campinas (SP): ComCiência. No prelo 2010.
- 4 Borsatto A. O papel da proteína C na regulação da hemostasia. Rev Cien News [Internet]. São José do Rio Preto. Academia de Ciência e Tecnologia. [Acesso em 2023 Mai 22]. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/paquetas_coagulopatias/coagulopatias/8.pdf
- 5 Snustad DP, Simmons MJ. Fundamentos de Genética. 7th. Gallo CVM. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2017. 524.
- 6 Mannhalter C. Biomarkers for arterial and venous thrombotic disorders. Hamostaseologie. 2014; 34(2): e.115-20.
- 7 Cercas MRB. Trombose Venosa: Revisão a propósito de Caso Clínico, do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Lisboa [Trabalho final mestrado integrado em medicina]. Lisboa (PT): Universidade de Lisboa; 2017.
- 8 Charlo PB, Herget AR, Moraes AO. Relação entre trombose venosa profunda e seus fatores de risco na população feminina. Glob Acad Nurs. 2020; 1(1): e10. doi: 10.5935/2675-56.
- 9 Manual MSD Versão Saúde para a Família. Trombose venosa profunda (TVP) [Internet]. [Acesso em 2023 Mai 22]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-do-cora%C3%A7%C3%A3o-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/dist%C3%BArbios-venosos/trombose-venosa-profunda-tvp>
- 10 Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em hematologia de Hoffbrand. 7th. ed. Failace R. Porto Alegre: Editora Artmed; 2018. 358.
- 11 Pânico MDB, Matielo MF, Porto CLL, Marques MA, Yoshida RA. Trombose venosa profunda: diagnóstico e tratamento. Projeto Diretrizes. Recife: Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Cardiovascular; 2015.
- 12 Veiga ACC, Bicalho RL, Cunha IM, Souza ARF, Leal BPP. Trombose venosa cerebral secundária a mutação do fator V de Leiden: um relato de caso. Rev Foco. 2023; 16(2): e.1166. doi:10.54751. p.01-06.

- 13 Schaefer GB, Thompson JN Jr. *Genética médica*. 1st ed. Vargas AE. Porto Alegre: Editora AMGH; 2015. 374.
- 14 Teles CPS, Tavares SC Filho, Sousa ACS, Barreto JAS Filho. Hipertensão: um estado pró-trombótico. *Rev Bras Hipertens*. 2007; 14(4): e.245-251.
- 15 Machado M, Machado R, Mendes D, Almeida R. Primary May-Thurner syndrome, clinical and endovascular surgical results: our experience. *Angiol Cir Vasc*. 2018; 14(1): e.22-37.
- 16 Renni MJP, Cerqueira MH, Trugilho IA, Araujo MLC Jr., Marques MA, Koch HA. Mecanismos do tromboembolismo venoso no câncer: uma revisão de literatura. *J Vasc Bras*. 2017; 16(4): e.308-313.
- 17 Callai T, Daronco F, Konrad NL, Wichmann JF, Costa F, Prezzi SH. Tabagismos e uso de anticoncepcionais orais relacionados a fenômenos tromboembólicos: relato de caso e revisão de literatura. *Reprod Clim*. 2017; 32(2): e.138-144.
- 18 Valério RCS, Lima N. Doenças cardiovasculares, doença periodontal e neoplasias relacionadas ao tabagismo: revisão de literatura. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Uberaba (MG): Universidade de Uberaba; 2018.
- 19 Liberato, C. C. G. Trombose Venosa Profunda: "Conhecer é a melhor maneira de prevenir!". *Brazil Journal of Health Review*, 2021; 4(3), p.11108-11117. DOI: 10.34119/bjhrv4n3-117.
- 20 Lima, F. M. T. de, Lima, H. A. da S., & Silva, O. A. Anticoncepcionais hormonais: interações que podem comprometer sua eficácia. *Brazil Journal of Health Review*, 2021; 4(6), p.27708-27720 DOI: 10.34119/bjhrv4n6-326
- 21 Silva JE, Santana KS, Nunes JS, Santos JC, Terra AT Jr. A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose. *Rev Cient Fac Educ Meio Ambiente*. 2018; 9(1): e.383-398.
- 22 Lupião AC, Okazaki ELFJ. Métodos anticoncepcionais: revisão. *Rev Enferm UNISA*. 2011; 12(2): e.13641.
- 23 Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet*. *Clin Pharmacokinet*. 1990; 18(6): e.472-484. p 472-484.
- 24 Almeida APF, Assis MM. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde*. 2017; 5(5): p. 85-93.
- 25 Patsouras MD, Vlachoyiannopoulos PG. Evidence of epigenetic alterations in thrombosis and coagulation: a systematic review. *J Autoimmun*. 2019; 104: e.102347.
- 26 Rossetto D, Avvakumov N, Côté J. Histone phosphorylation: a chromatin modification involved in diverse nuclear events. *Epigenetics*. 2012; 7(10): e.1098-1108.
- 27 Muller HR, Prado KB. Epigenetics: a new genetic field. *Rev Genética*. 2008; 1(3): p.61-69.
- 28 Eom GH, Kook H. Posttranslational modifications of histone deacetylases: implications for cardiovascular diseases. *Pharm Ther*. 2014; 143(2): p.168-180.

- 29 Marchioro M, Dani C, Elsner V, Funchal C. Relação entre doença de Parkinson e modulação epigenética. *Rev Neurocienc* [Internet]. 2019 [Acesso em 2023 Mai 22]; 27: p.1-16. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/9615>
- 30 Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*. 2001; 293(5532): e.1074-1080.
- 31 Heinen RC. Associação entre o uso de anticoncepcionais orais e o surgimento de eventos trombóticos. *Rev Uniabeu*. 2018;6(1):41-58.
- 32 Simão JL, De Nadai LC, Giacon PP, Lopes MAM. Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(1).
- 33 Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 2).
- 34 Dama A, Baggio C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Regulation of human endothelial cell migration by oral contraceptive estrogen receptor ligands. *Eur J Pharmacol*. 2023;945:175591.
- 35 Costa Almeida LM. Uso de anticoncepcionais orais na incidência de eventos trombóticos: uma revisão integrativa [monografia]. São Paulo: Anima Educação; 2021.
- 36 Santos DAR, Lima PFL. Efeitos vasculares do uso de contraceptivos: uma revisão da literatura. *Fait Rev Saúde*. 2021;13(1):1-9.
- 37 Silva CPS, Cecílio FKF, Alves JR, Carvalho KCC, Tobias AHG. Risco de trombose venosa associado ao uso de anticoncepcionais orais: revisão de literatura [monografia]. São Paulo: Anima Educação; 2021.