

ARTIGO ORIGINAL

RISCO DE DOENÇA TROMBOLÍTIAS APÓS O USO DE ALGESTONA ACETOFENIDA E ENANTATO DE ESTRADIOL
RISK OF THROMBOLYTIC DISEASE AFTER PROLONGED USE ALGESTONE ACETOPHENIDE AND ESTRADIOL ENANTHATERosângela C. Rodrigues¹, Flávia Schechtman Belham², Maria Clotilde H. Tavares¹.**RESUMO**

Muitos estudos tem demonstrado que há um risco acentuado de doenças trombolíticas, que podem ser agravadas com predisposições a obesidade, fatores genéticos, fumantes e entre outros. No entanto, estes riscos não são, normalmente citados antes do uso métodos contraceptivos hormonais. Sendo assim, muitas mulheres estão expostas a riscos graves a saúde durante o uso de contraceptivos hormonais. Logo, o intuito do nosso estudo foi avaliar uso prolongado da substância algestona acetofenida e enantato de estradiol sobre o ciclo menstrual de fêmeas cativas de *Sapajus libidinosus* (macaco-prego). Para tal, foram usadas 06 fêmeas adultas de macaco-prego mantidas no Centro de Primatologia da Universidade de Brasília CP/UnB. Para fins experimentais, as fêmeas receberam uma dose única de 0,10 ml do contraceptivo injetável, que foi administrado a cada 21 dias. Sendo assim, cada fêmea recebeu 05 administrações de contraceptivo consecutivas. Também foram realizadas 12 coletas de sanguíneas de cada fêmea, por meio deste material biológico foram analisados os fatores de coagulação sanguínea, por exemplos, número de plaquetas, fibrinogênio e tempos de protrombina (TP) e tromboplastina (TTPa). Os resultados obtidos permitiram identificar que houve alterações nos fatores de coagulação sanguínea, pois foi registrado um aumento no número de plaquetas ($F_{1,61}=450.92$; $p<0.05$) e redução nos tempos de TP ($F_{1,61}=91.77$; $p<0.001$) e TTPa ($F_{1,61}=42.94$; $p<0.001$). Diante disso é possível mencionar que o contraceptivo administrado nas fêmeas de macaco-prego promoveu alterações nos parâmetros fisiológicos, que são relacionados nos fatores de coagulação. Neste sentido, as fêmeas de macaco-prego podem ser um modelo animal importante, para estudos sobre o tema na medida em que os resultados aqui obtidos demonstram que, fisiologicamente, elas apresentam alterações semelhantes àquelas, que também são encontradas nas mulheres usuárias de contraceptivo hormonal combinado.

Palavras-chave: contraceptivo injetável; doenças trombolíticas, coagulação, hormônio.

 **ACESSO LIVRE**

Citação: Rodrigues RC, Belham FS, Tavares MCH (2018) Risco de doença trombolíticas após o uso de algestona acetofenida e enantato de estradiol. Revista de Patologia do Tocantins, 5(1): 17-21.

Instituição: ¹Primate Center and Laboratory of Neuroscience & Behavior, University of Brasília, Brasília-UnB, DF, Brazil; ²Institute of Cognitive Neuroscience, University College London, London, United Kingdom WC1N 3AR.

Autor correspondente: Rosângela C. Rodrigues; rcorrearodrigues@gmail.com

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 16 de abril de 2018.

Direitos Autorais: © 2018 Rodrigues et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

ABSTRACT

Many studies have shown that there is a marked risk of thrombolytic, what can be aggravated by predispositions to obesity, genetic factors, smokers and other. However, these risks are not usually normally before using hormonal contraceptive methods. Therefore, many women are exposed to serious health risks during the use of hormonal contraceptives. Therefore, the objective of our study was to evaluate prolonged use of the substance algestone acetophenide and estradiol enanthate on the menstrual cycle of captive females of *Sapajus libidinosus* (monkey-nail). For such, were use 06 female adults of monkey-nail kept in the Center of Primatology of the University of Brasília CP / UnB. For experimental purposes, the females received only dose of 0.10 ml of the injectable contraceptive, which was administered every 21 days. Thus, each female received 05 consecutive contraceptive administrations. There were also 12 collections of blood from each female, by means of this biological material were analyzed the factors of blood coagulation, for examples, number of platelets, fibrinogen and prothrombin times (TP) and thromboplastin (TTPa). The results obtained allowed to identify that there were changes in blood coagulation factors, because there was an increase in the number of platelets ($F_{1,61}=450.92$; $p<0.05$) and reduction in time of TP ($F_{1,61}=91.77$; $p<0.001$) and TTPa ($F_{1,61}=42.94$; $p<0.001$). Therefore, it is possible to mention that the contraceptive administered in the monkey-nail females promoted changes in the physiological parameters. In this sense, the monkey-nail females can be an important animal model for studies on the subject insofar as the results here, physiologically, they present similar alterations to those that are also found in women using combined hormonal contraceptives.

Keywords: injectable contraceptive; thrombotic diseases, coagulation, hormone.

INTRODUÇÃO

Os benefícios do uso de contraceptivos hormonais são inquestionáveis, principalmente na medida em que propiciou a emancipação da mulher e sua participação no mercado de trabalho, além de possibilitar o controle da taxa de natalidade e o planejamento familiar de acordo com as condições sociais e financeiras das famílias.^{1,2}

Em uso desde 1960, a contracepção hormonal constitui o método mais popular e eficaz na prevenção da gravidez e para tratamento de outras condições clínicas, dentre elas a endometriose, ovários policísticos, tensão pré-menstrual, miomas e cólica menstrual.^{3,4,5,6} Estima-se que, desde a sua descoberta, os supressores hormonais da ovulação têm sido utilizados por mais de 100 milhões de mulheres em todo mundo.^{7,8}

No Brasil, estima-se que cerca de 2 milhões de mulheres usam contraceptivos injetáveis mensais combinados. O injetável mensal mais usado é a associação do algestona acetofenida (150 mg) – que é o mais simples dos derivados da progesterona com eficiência progestacional superior à progesterona – e um éster de E2, denominado de enantato de estradiol (10 mg). De acordo com Borges *et al.* (2005)⁹ esta composição tem sido comercializada como *Perlutan*[®], e possui formulação semelhante à encontrada na pílula anticoncepcional oral combinada, contendo estrógeno associado ao progestágeno. O estrógeno utilizado não é o sintético (etinilestradiol), mas sim um estrógeno natural (enantato de estradiol). As vantagens seriam uma possível redução dos efeitos sobre a pressão arterial, hemostasia e coagulação, metabolismo lipídico e função hepática em comparação com a contracepção oral combinada. Já Haider e Darney (2007)¹⁰ acrescentam que a administração, por ser parenteral, elimina o efeito da primeira passagem dos hormônios sobre o fígado, de forma que o efeito da via intramuscular no perfil fisiológico é atrasado e, de certa forma, atenuado. Outra vantagem é a diminuição da frequência e a intensidade das cólicas menstruais.

Embora os métodos hormonais combinados sejam altamente eficazes e apresentem excelente perfil de segurança, quanto ao risco da concepção, mesmo em vias intramusculares, as composições contendo estrógeno têm sido conhecidas por aumentar também os riscos de trombose devido às alterações nos fatores de coagulação sanguínea^{11,12}. Levam as alterações do peso e, conseqüentemente ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.^{13,14} Adicionalmente, promovem aumento da ansiedade e afetam o comportamento sexual.¹⁵

O intuito do presente estudo foi verificar os efeitos da combinação contraceptivo de algestona acetofenida e enantato de estradiol sobre o ciclo menstrual de fêmeas cativeiras de *Sapajus libidinosus* (macaco-prego).

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Sujeitos

Foram utilizados neste estudo 06 fêmeas adultas de macacos-prego (*Sapajus libidinosus*) do Centro de Primatologia da Universidade de Brasília (CP-UnB), que apresentaram média 13 anos de idade. Ressalta-se que todas as fêmeas passaram pelas mesmas condições experimentais

de alimentação, luminosidade e os procedimentos experimentais.

2.2 Procedimento

2.2.1 Administração de Contraceptivo hormonal

O contraceptivo hormonal administrado nas fêmeas de macaco-prego foi o *Perlutan*[®] (Fabricante *Boehringer Ingelheim*), que é um contraceptivo hormonal combinado (algestona acetofenida e enantato de estradiol). Cada ampola (1ml) contém 150 mg de algestona acetofenida (diidroxiprogesterona) e 10 mg de enantato de estradiol na sua composição. Todavia, para administração desse contraceptivo hormonal foram feitos cálculos alométricos baseados no peso e massa corporal de cada fêmea. Estes cálculos foram baseados no estudo de Pachaly e Brito (2000)¹⁶, que possibilita a adaptação dessa composição em dose única de 0,10 ml.

O tratamento com algestona acetofenida e enantato de estradiol será ao longo do estudo tratado ou denominado como CHC, ou seja, contraceptivo hormonal combinado, o qual foi administrado a cada 21 dias, por via intramuscular, por meio de injeções com auxílio de uma seringa (1ml) com agulha de 30x7. No total, cada fêmea recebeu 5 administrações de CHC, todas as administrações foram feitas na última coleta de sangue de cada ciclo menstrual, quando as fêmeas encontravam-se anestesiadas. Isso com intuito de reduzir o desconforto e minimizar os efeitos da sua administração. Vale mencionar que as aplicações do CHC foram realizadas sempre pelo veterinário do CP-UnB.

2.2.2 Coleta de Sangue

As coletas de sangue foram feitas entre os meses de fevereiro a julho de 2015 durante 06 ciclos menstruais consecutivos. Para cada fêmea de macaco-prego foram realizadas 12 coletas sanguíneas no total, sendo que para cada fêmea foi realizada duas coletas por ciclo menstrual, com intervalos fixos de aproximadamente 10 dias entre as coletas. A partir das amostras sanguíneas foram realizadas análise dos níveis de fibrinogênio, número de plaquetas e os tempos de protrombina (TP) e tromboplastina ativada (TTPa).

Para fins da realização das coletas sanguíneas, as fêmeas de macacos-prego foram individualmente separadas e capturadas no período da manhã entre os horários de 8h às 12h. Todos os procedimentos realizados para captura e coleta de sangue foram realizados pelos tratadores e veterinários do CP-UnB, respectivamente, que possuíam treinamento e experiência para essa finalidade. Neste sentido, primeiramente as fêmeas foram retiradas de seus respectivos viveiros e com o auxílio de um puçá (rede), elas foram capturadas e, em seguida, levadas ao compartimento de manipulações veterinárias do CP-UnB. Nesse local, as fêmeas foram anestesiadas por via intranasal de isoflurano utilizando-se o equipamento portátil inalatório (Vetcase[®] Fabricante Iontec modelo Colibri/2015). Uma vez anestesiadas, foi coletado um volume de 10 ml de sangue por meio da venopunção pela veia femoral de cada fêmea de macaco-prego.

Após a coleta de sangue, as amostras foram armazenadas em tubos (Vacutte Sabim/ 2015) com anticoagulante EDTA para os testes de contagem do número de plaquetas, e tubos com anticoagulante (citrato) para as amostras usadas da análise

dos fatores associados à coagulação sanguínea ou coagulograma tais como: fibrinogênio, TP e TTPa.

Todos os tubos com as amostras sanguíneas receberam identificação (data, nome e código do animal) e foram acondicionadas em caixa de isopor com gelo seco. Do CP-UnB as amostras foram transportadas para ao Laboratório SABIN, onde foram realizadas as dosagens hormonais respectivas de acordo com as normas internas do mesmo. De acordo com laboratório Sabin os fatores associados à coagulação sanguínea (número de plaquetas, TP, TTPa e fibrinogênio) foram avaliados pelo método coagulométrico automatizado.

2.2.3 Análise dos dados

Para um melhor entendimento dos efeitos do contraceptivo hormonal nas fêmeas de macaco-prego, os dados fisiológicos e comportamentais foram plotados em duas fases distintas, ou seja, fase 1 – denominada de Linha de Base (21 dias) – e fase 2 – do Contraceptivo Hormonal Combinado (105 dias). A fase de CHC está representada pelos resultados das 05 administrações consecutivas do CHC. Desta forma, é possível visualizar a apresentação temporal do tratamento de CHC ao longo dos 05 ciclos menstruais consecutivos menstruais. A análise dos dados foi realizada pelas comparações entre as médias das fases LB com as 05 administrações de CHC. No entanto, não foram feitas comparações das médias entre as administrações do CHC, pois o objetivo foi avaliar os parâmetros fisiológicos na fase LB (sem efeito de CHC) e CHC (com efeito do CHC).

Os dados foram analisados estatisticamente via de Análise de Variância Multivariada (MANOVA). Quando resultados significativos foram obtidos, as análises foram seguidas pelo teste *Post Hoc Tukey*. Os dados foram analisados estatisticamente por meio do software IBM® *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 20* pela aplicação dos procedimentos. As médias foram consideradas significativamente diferentes quando obtivemos valores de $p \leq 0,05$

3. RESULTADOS

Podem ser verificadas alterações nos fatores de coagulação sanguínea, pois houve uma redução dos tempos de TP durante o tratamento com CHC ($F_{1,61}=91.77$; $p < 0.001$); já os tempos de TTPa apresentaram reduções nas administrações 1 e 2, seguido de aumentos nas administrações seguintes ($F_{1,61}=42.94$; $p < 0.001$). Também foi verificado aumento no número de plaquetas nas 1ª, 2ª, 3ª, e 4ª administrações ($F_{1,61}=450.92$; $p < 0.05$) (Figura 01). Já os valores de fibrinogênio não apresentaram alterações entre a fase de linha de base e as administrações do CHC, e os valores ficaram entre 193 a 228 (mg/dl).

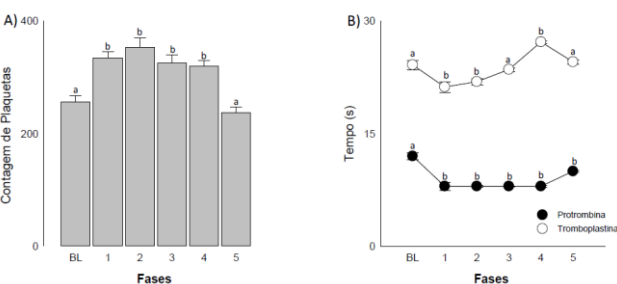


Figura 01 Média (+EPM) A) número de plaquetas (5 mil/nm³) e B) tempos (segundos) de protrombina e tromboplastina nas fases de Linha de Base (BL) e administrações de CHC (1ª, 2a, 3ª, 4ª e 5ª) em fêmeas de macacos-prego (*Sapajus libidinosus*).

4. DISCUSSÃO

Estudos têm mostrado que os contraceptivos hormonais combinados estão relacionados a graves mudanças fisiológicas, tais como: aumento na concentração de lipídios e HG¹⁷, e alterações nos fatores ligados à coagulação sanguínea.¹⁸ Neste contexto, é importante destacar que, nas fêmeas de macaco-prego, foram verificadas alterações nos fatores de coagulação sanguínea, todavia, não foram observadas mudanças nos parâmetros de HG e lipídios.

Nas mulheres, é comum que o estrógeno sintético, presente na composição dos contraceptivos hormonais, promova o aumento de HG e mudanças moleculares que comprometem o metabolismo dos lipídios¹⁷. Especula-se que administração exógena de estrógeno pode suprimir a oxidação lipídica, devido à ligação na via hepática aos receptores do tipo alfa α .²⁰ A ligação do estrógeno sintético aos receptores α desencadeia reações, que contribuem na modificação do metabolismo das lipoproteínas e, conseqüentemente, causa um aumento de colesterol total e triglicerídeos¹⁷. Segundo Asare *et al.* (2014)¹⁸, o uso de CH, independentemente da via de utilização, está associado ao aumento de graves alterações fisiológicas, como, por exemplo, o aumento da pressão arterial, do peso, do colesterol total, das lipoproteínas (HDL e LDL) e do risco para as doenças cardiovasculares.

Cabe ainda mencionar que, mesmo em pequenas doses, o estrógeno, presente nos contraceptivos hormonais combinados, também pode provocar mudanças nos fatores de coagulação com a predisposição da formação de trombo venoso.¹⁸ Neste sentido, foram avaliados os fatores de coagulação sanguínea das fêmeas de macaco-prego, e os resultados revelaram um aumento no número de plaquetas, mas ao mesmo tempo redução nos tempos de TP e TTPa. Isso configura que houve mudanças nos parâmetros hemolíticos, possivelmente, decorrente do tratamento de CHC nas fêmeas de macacos-prego.

Distúrbios vasculares estão normalmente associados às alterações nos fatores de coagulação sanguínea, e são diagnosticados pelo aumento do número de plaquetas e as mudanças nos TP e TTPa.¹⁸ A excessiva ativação de fatores de coagulação favorece a formação do coágulo de fibrina ou o aumento de fibrinogênio no sítio endotelial,¹⁹ o que pode ocasionar no desenvolvimento da trombose venosa.¹⁸ Já é sabido que o uso de CH em mulheres está associado a distúrbios nos fatores de coagulação sanguínea.²⁰ Entretanto, em termos do presente estudo não foram registradas alterações nos valores de fibrinogênio nas fêmeas de macaco-prego submetida ao tratamento com CHC.

Ressalta-se que, nas macacas do presente estudo, o número de plaquetas permaneceu acima do padrão até a quarta administração do CHC, porém na quinta administração os valores sofreram uma redução. Este resultado é

semelhante ao obtido em mulheres, nas quais há risco maior de trombose venosa nos três primeiros meses do uso de contraceptivo hormonal.^{11,21} Este risco é reduzido após o 5º mês de uso contínuo deste medicamento.²¹

É sabido ainda que os estrógenos exógenos, presentes na composição dos CHC, interagem com receptores específicos das células endoteliais responsáveis por diversas ações reguladoras nos componentes da parede vascular.^{22,23} Desta forma, há ações sobre fatores da coagulação como, por exemplos, aumento da trombina e da fibrina, redução de inibidores da coagulação (como antitrombina, proteína C e inibidor do fator tecidual) e redução do inibidor dos ativadores do plasminogênio, que pode promover um mecanismo complexo levando à ocorrência de trombozes.²¹

Diante dos sérios riscos que os métodos contraceptivos hormonais trazem ao organismo feminino, especialmente quando em uso crônico²⁰ pesquisas científicas têm buscado, cada vez mais, o aprimoramento tecnológico dos métodos hormonais convencionais. Nesta perspectiva, há vários métodos sendo desenvolvidos no intuito de reduzir efeitos adversos e colaterais, garantindo eficácia e eficiência na contracepção.²³

Atualmente, a indústria farmacêutica tem introduzido novas formulações destinadas a aumentar a tolerabilidade e a reduzir os efeitos adversos²³ como, por exemplo, compostos naturais de estrógenos (E2 valerate) com intuito de reduzir o risco das doenças trombóticas²⁴; novas fórmulas hormonais com diferentes mecanismos de ação dos existentes²⁵; e métodos com um novo sistema de entrega ou ligação a receptores específicos, que poderão reduzir efeitos gerais causados pelos métodos convencionais^{25, 26,27}; Sitruk-Ware *et al.*, 2013; Royer *et al.*, 2014). Há ainda métodos anticoncepcionais sendo desenvolvidos, que incluem a combinação de um agente antirretroviral. Esse procedimento tem dois objetivos: o da contracepção e o da proteção contra doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). Estes novos métodos anticoncepcionais, sejam hormonais ou não, irão permitir às usuárias o acesso a uma gama ampliada de métodos de contraceptivos, porém ainda precisam ser mais estudados.²⁷

Neste sentido, as fêmeas de macaco-prego podem ser um modelo animal importante, para estudos sobre o tema na medida em que os resultados aqui obtidos demonstram que, fisiologicamente, elas apresentam alterações semelhantes às daquelas, que também são encontradas nas mulheres.²⁶ Na realidade, estudos anteriores já tem advogado a favor do uso de fêmeas de macaco-prego como um modelo de excelência para estudos que envolvam parâmetros fisiológicos e neuroendócrinos relacionados à reprodução.^{28,29}

Um dos principais motivos é a presença do ciclo ovariano do tipo menstrual que tem a duração média de \pm 20 dias e, assim como nas mulheres, há também a ação dos estrógenos na fase folicular e dos progesterógenos na fase lútea.³⁰

Em conclusão, o estudo em questão, o uso de CHC afetou os parâmetros de coagulação (número de plaquetas e tempos de TP e TTPa) em fêmeas de macaco-prego. Estes resultados corroboram o que já foi observado em mulheres, reforçando assim a necessidade de novos estudos que busquem minimizar efeitos adversos dos métodos contraceptivos hormonais convencionais. Por esta razão, a

indústria farmacêutica vem buscando implementar métodos inovadores para a contracepção. Assim, enfatiza-se a importância das fêmeas da espécie *Sapajus libidinosus* como modelo adequado para tais estudos, uma vez que elas são amplamente encontradas na América do Sul; não estão ameaçadas de extinção, são de fácil manutenção em cativeiro e são as únicas primatas neotropicais para as quais está descrito um ciclo ovariano do tipo menstrual bem similar às mulheres.

5. REFERÊNCIAS

1. Bitzer J, Simon JA. Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception*. 2011Oct;84(4): 342-56. doi: 10.1016/j.contraception.2011.02.013.
2. Sonfield A. The Affordable Care Act and Reproductive Health: Potential Gains and Serious Challenges. *Journal of Health Politics*. 2013 Apr;38(2):373-391. doi: 10.1215/03616878-1966342.
3. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A, Amicarelli F, Surace M, Bertola E, Di Cintio E, Parazzini F. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1999 Jan; 82 (1): 63-67, 1999. DOI: [10.1016/S0301-2115\(98\)00175-4](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(98)00175-4)
4. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, Zhang P, Patel H, Foegh M. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*. 2003 Jul;10(6): 561-569. DOI: [10.1089/15246090152543148](https://doi.org/10.1089/15246090152543148)
5. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2011 Mar-Apr ;17(2):159-170. doi: 10.1093/humupd/dmq042
6. Schindler AE. Non-Contraceptive Benefits of Oral Hormonal Contraceptives. *Int Journal Endocrinology Metabolism*. 2013 Dec;11 (1): 41-47. doi: 10.5812/ijem.4158
7. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U. S. women. *National Center for Health Statistic*. 2005; 80 (25): 89-95.
8. Margolis K, Adami H, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and Sterility*. 2007 Aug; 88(2): 310-316. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2006.11.206](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.206)
9. Borges ALV, Olorun FO, Fujimori E, Hoga LAK, Tsui AO. Contraceptive use following spontaneous and induced abortion and its association with family planning services in primary health care: results from a Brazilian longitudinal study. *Reproductive Health*. 2015 Oct;12(94): 2-10. doi: 10.1186/s12978-015-0087-7.
10. Haider S; Darney PD. Injectable contraception. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2007 Mar; 50(4):898-906. DOI: [10.1097/GRF.0b013e318159c20a](https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318159c20a)
11. Vlieg VHA, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *British Medical Journal*. 2009 Aug; 339:1-8. doi: 10.1136/bmj.b2921.
12. Hall KS, White KOC, Rickert VI, Reame N, Westhoff C. Influence of depressed mood and psychological stress symptoms on perceived oral contraceptive side effects and discontinuation in young minority women. *Contraception*. 2012 Nov; 86(5): 518-525. doi: 10.1016/j.contraception.2012.04.010
13. Xu H, Wade JA, Peipert JF, Zhao Q, Madden T, Secura GM. Contraceptive Failure Rates of Etonogestrel Subdermal Implants in Overweight and Obese Women. *Obstetrics Gynecology*. 2012 Jul; 120(1):21-26. doi: 10.1097/AOG.0b013e318259565a.

14. Lanza LL, Mcquay LJ, Rothman KJ, Bone HG, Kaunitz AM, Harel Z, Ataher Q, Ross D, Arena PL, Wolter KD. Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture. *Obstetrics and Gynecology*. 2013 Mar; 121(3): 593-600. doi: 10.1097/AOG.0b013e318283d1a1
15. Wanyonyi SZ, Stones WR, Sequeira E. Health-related quality of life changes among users of depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Contraception*. 2011 Nov; 84(5):17-22. doi: 10.1016/j.contraception.2011.05.022.
16. Pachaly JR, Brito HFV. Emprego do método de extrapolação alométrica no cálculo de protocolos posológicos para animais selvagens. *A Hora da Veterinária*. 2000;20(118):59-65.
17. Mawet M, Maillard M, Klipping C, Zimmerman Y, Foidar JM, Bennink HJTC. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. Published online. 2015 Jul; 27(6): 463-475. doi: 10.3109/13625187.2015.1068934
18. Asare GA, Santa S, Ngala RA, Asiedu B, Afriyie D, Amoah AGB. Effect of hormonal contraceptives on lipid profile and the risk indices for cardiovascular disease in a Ghanaian community. *Journal of International of Women's Health*. 2014 Jun; 6(3):597-603. doi:[10.2147/IJWH.S59852](https://doi.org/10.2147/IJWH.S59852)
19. Monroe DM, Hoffman M. *Theories of Blood Coagulation: Basic Concepts and Recent Updates*. Duke University, Durham; 2012 Feb. Ed.1. DOI: 10.1002/9781118833391.ch1
20. Lidegaard O, kegaard EL, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *The New England Journal of Medicine*. 2012 Jun; 366(24): 2257-2266. DOI: 10.1056/NEJMoa1111840
21. [Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J](#). Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015 May; 350(26):h2135. doi: 10.1136/bmj.h2135
22. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Journal Clin Endocrinology Metabolism*. 2013 Feb; 27(1):25-34. DOI: [10.1016/j.beem.2012.11.002](https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.002)
23. Bahamondes L, Bahamondes MV. New and emerging contraceptives: a state-of-the-art review. *Journal of Women's Health*. 2014 Feb; 19(6): 221-234. doi.org/10.2147/IJWH.S46811
24. Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecological Endocrinology*. 2012 Abr; 28(5):400-408. doi.org/10.3109/09513590.2012.662547
25. Africander D, Verhoog N, Hapgoodb JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids*. 2011 Jun; 76(7):636-652. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.03.001
26. Ashraf M, Favaloro EJ, Jerry K. Relationship between short activated partial thromboplastin times, thrombin generation, procoagulant factors and procoagulant phospholipid activity. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 2012 Apr; 23(3):203-207. doi: 10.1097/MBC.0b013e32834fa7d6
27. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*. 2013 Mar; 87(3):319-330. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.002
28. Carnegie SD, Fedigan LM, Ziegler TE. Behavioral indicators of ovarian phase in white-faced capuchins (*Cebus capucinus*). *American Journal Primatology*. 2005 Mar; 67(1):51-68. DOI: 10.1002/ajp.20169
29. Rodrigues RC, Carrizo C, Uribe CE, Gasbarri A, Tavares MCH. Sexual behavior and progesterone levels in elderly female capuchin monkeys (*Cebus libidinosus*). *Neurobiologia*. 2011; 74: 10-19.
30. Fragaszy DM, Liu Q, Wright BW, Allen A, Brown CW, Visalberghi E. Wild Bearded Capuchin Monkeys (*Sapajus libidinosus*) Strategically Place Nuts in a Stable Position during Nut-Cracking. *Plos One*. 2013 Feb; 8(2): e56182. doi.org/10.1371/journal.pone.0056182