

MANUAL



MECANISMO DE AÇÃO DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Cláudia Aparecida Dalavia
Maria de Fátima Alves de Oliveira

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

D136m Dalavia, Cláudia Aparecida.
Manual – mecanismo de ação dos métodos contraceptivos hormonais. / Cláudia Aparecida Dalavia - Volta Redonda: UniFOA, 2018.

59 p. Il.

Orientador(a): Maria de Fátima Alves de Oliveira

Manual (Mestrado) – UniFOA / Mestrado Profissional em Ensino em Ciências da Saúde e do Meio Ambiente, 2018.

1. Ciências da saúde – mestrado - manual. 2. Método contraceptivo hormonal. 3. Aborto. 4. Saúde – ensino. I. Oliveira, Maria de Fátima Alves de. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD – 610

Cláudia Aparecida Dalavia
Maria de Fátima Alves de Oliveira

MANUAL

**MECANISMO DE AÇÃO DOS MÉTODOS
CONTRACEPTIVOS HORMONAIS**

1ª Edição



Volta Redonda, RJ
2018

À Deus,

“E foi Ele que me fez chegar até aqui”.

À minha orientadora Fátima,

“Pela paciência e carinho”.

Ao meu esposo Hueslei,

“Pelo incentivo, companheirismo, dedicação e amor”.

Aos meus filhos Marcela, Rafael e Rodrigo,

“Tempo de sacrifício por ficarmos um pouco distantes
para colhermos frutos em prol de nossa família”.

APRESENTAÇÃO

Este manual foi desenvolvido como produto do Mestrado Profissional em Ensino em Ciências da Saúde e do Meio Ambiente no Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA.

Pretende-se com este manual compartilhar com os docentes de enfermagem tanto do curso técnico como da graduação informações que poderão ajudá-los durante a realização de suas aulas sobre Mecanismo de Ação dos Métodos Contraceptivos Hormonais (MAMCH), atendendo às propostas do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), quando sugerem o planejamento familiar à população realizado pelo enfermeiro.

Este manual foi elaborado exclusivamente como apoio e serve para auxílio durante o uso da cartilha “Atividades de Ensino sobre MAMCH” proporcionando entendimento sobre o assunto, tendo em vista que houve estudo e síntese de conteúdo após revisão bibliográfica.

As explicações contidas neste material amparam as atividades de sala de aula sugeridas na cartilha e suas atividades são diferenciadas em suas páginas por cores que estão relacionadas as cores da cartilha.

Este manual serve como conhecimento e reflexão a respeito do MAMCH e sua relação com o aborto, tendo em vista que são métodos muito utilizados pelas mulheres e que na maioria das vezes não possuem esclarecimento sobre o assunto.

Neste contexto espera-se que as informações contidas no manual possam reduzir as dúvidas sobre o assunto. A orientação é nosso dever. Esperamos alcançar os objetivos de esclarecimento a respeito do tema, motivando reflexões e que este manual contribua com a prática educativa.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	03
A MULHER.....	05
CICLO MENSTRUAL.....	06
ANATOMIA DO APARELHO REPRODUTOR FEMININO.....	07
O CICLO MENSTRUAL E A FERTILIDADE.....	08
QUANDO COMEÇA A VIDA.....	10
ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DO SER HUMANO.....	11
CAMADA DE ENDOMÉTRIO NO ÚTERO.....	12
FECUNDAÇÃO.....	13
IMPLANTAÇÃO OU NIDAÇÃO.....	15
ABORTO.....	17
ANTICONCEPCIONAL.....	23
MECANISMO DE AÇÃO DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS (MAMCH).....	26
SURGIMENTO DO DIU.....	27
EARLY PREGNANCE FACTOR (EPF).....	29
EPF NO CONTRACEPTIVO DE EMERGÊNCIA.....	30
CONTRACEPTIVO EMERGENCIAL.....	33
CONCLUSÃO	48
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO.....	52

A MULHER

Mulher é aquela responsável pela origem à vida, que cuida, protege e educa.

Após a chamada Revolução Feminista da década de 1960 a condição social da mulher mudou muito. Antigamente era inadmissível a mulher ter direitos que, ao mundo de hoje, soam tão naturais, como estudar, trabalhar fora do lar, votar, etc.

Com a industrialização após as guerras e a mulher indo para o mercado de trabalho mudanças importantes foram ocorrendo (GARCIA, CONFORTO, 2010), não somente preocupada com o espaçamento da gravidez, começou então a se preocupar com o controle e a diminuição do número de filhos, tanto por questões econômicas, sociais e/ou culturais.

A entrada da mulher no mercado de trabalho também se deve ao desenvolvimento de métodos contraceptivos, como o uso do anticoncepcional, com as mulheres diminuindo a quantidade de filhos, se quisessem ter, quando e quanto tê-los, podendo se dividir entre a casa e o trabalho (BAYLÃO, SCHETTINO, 2014).

Nesse mesmo contexto foram surgindo outros métodos. Segundo o Caderno de Atenção Básica sobre Saúde Sexual e Saúde Reprodutiva elaborado pelo Ministério da Saúde (2013), Os métodos contraceptivos se dividem em: Métodos Comportamentais; Métodos Definitivos ou de Esterilização; Métodos de Barreira e Métodos Hormonais.

Este manual foi elaborado para abordar especificamente sobre o mecanismo de ação dos contraceptivos hormonais (MAMCH), sendo nos dias atuais muito utilizado pela mulher embora existam dúvidas à respeito destes e sua relação com o aborto.

CICLO MENSTRUAL

Antes de abordar os métodos contraceptivos hormonais, iniciaremos com um breve entendimento sobre o que acontece todos os meses, em média, no organismo de uma mulher.

O ciclo menstrual dura em média 28 dias. Todos os meses o organismo feminino se prepara para uma possível gestação.

Um dos ovários (Fig. 1) prepara e amadurece vários óvulos, entretanto aquele que se encontra mais adequado é liberado do ovário em direção à trompa de falópio.

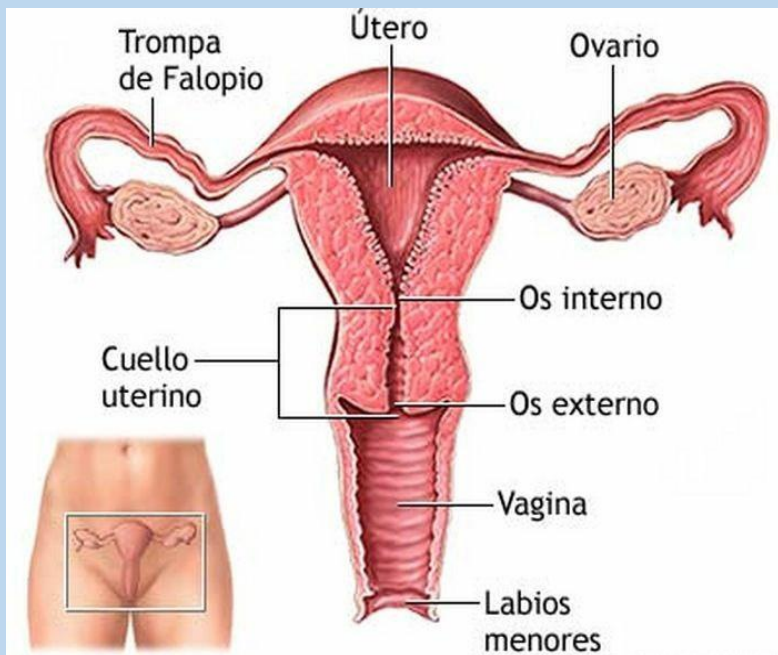
Este óvulo irá percorrer toda a tuba em direção ao útero, neste percurso acontece o período fértil e paralelamente o útero prepara uma camada de endométrio para acolher o ovo (óvulo fecundado), também conhecido como zigoto.

Caso não aconteça a fertilização do óvulo, este óvulo juntamente com a camada de endométrio que se formou dentro do útero irá se desfazer em menstruação.

Caso aconteça do óvulo ser fecundado pelo espermatozoide acontece então imediatamente a gravidez.

ANATOMIA DO APARELHO REPRODUTOR FEMININO

Figura 1: Aparelho Reprodutor Feminino



Fonte: <https://i0.wp.com/www.ladycarehealth.com/wp-content/uploads/2012/05/vaginal-dryness.jpg?fit=700%2C560>

O CICLO MENSTRUAL E A FERTILIDADE

Conhecimento básico sobre o ciclo menstrual e suas relações com a saúde reprodutiva é necessário para que a mulher saiba reconhecer seu período fértil, isso é, quando uma gravidez pode ocorrer (ARIE et. al, 2007).

O ciclo menstrual (endometrial) é o período durante o qual o ovócito amadurece, é ovulado e entra na tuba uterina ou trompa de Falópio (MOORE, 2008).

Os hormônios produzidos pelos folículos ovarianos ou pelo corpo lúteo (estrogênio e progesterona) causam mudanças cíclicas no endométrio (MOORE, 2008).

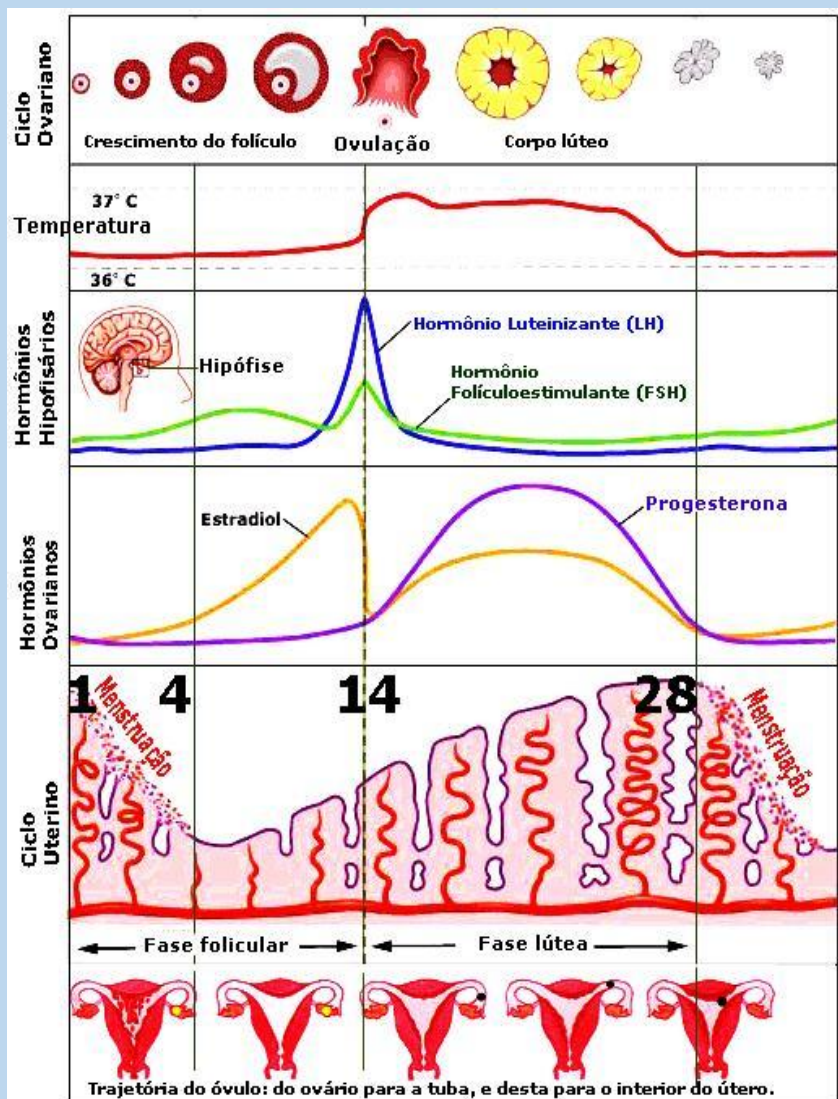
Na fase folicular e ovulatória, grandes quantidades de estrogênio são secretadas, enquanto na fase lútea ocorre o predomínio de progesterona e, em menor grau, do estradiol.

A fase lútea caracteriza-se pelo aumento acentuado dos níveis séricos de progesterona, alcançando o seu pico máximo logo após a ovulação e que são responsáveis pelo aumento da temperatura corporal basal observada nesta fase.

Simultaneamente, o estrogênio sérico volta a aumentar nessa fase, após redução importante durante a ovulação (CHAVES, SIMÃO, ARAÚJO, 2002).

Nos últimos dias do ciclo menstrual, o corpo lúteo vai se degenerando e os níveis de progesterona e estrogênio caem, provocando o início do fluxo menstrual e um novo ciclo se repete (CHAVES, SIMÃO, ARAÚJO, 2002). Uma representação esquemática pode ser observada na Fig. 2.

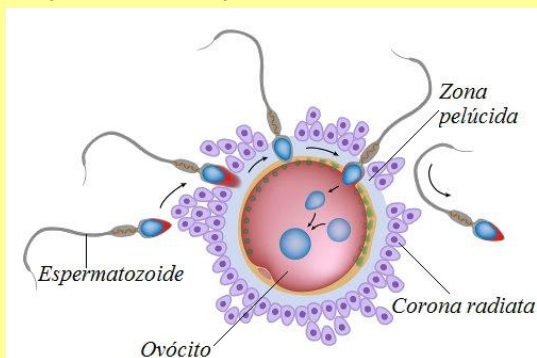
Figura 2: O ciclo menstrual: alterações ovarianas e endometriais e os níveis dos hormônios luteinizante (LH), folículo-estimulante (FSH), estradiol e progesterona.



Fonte: <https://www.vestibulandoweb.com.br/biologia/teoria/ciclo-menstrual.JPG>

QUANDO COMEÇA A VIDA

Figura 3: Fecundação



Fonte: <https://pt-static.z-dn.net/files/d37/ee7361337cd657029a75ec409a07008a.jpg>

Um óvulo é uma célula reprodutora feminina. Um espermatozoide é uma célula reprodutora masculina.

Quando o espermatozoide penetra no óvulo e o núcleo da célula masculina se funde ao núcleo da célula feminina, acontece a fecundação (fertilização). Neste momento começa a vida humana, um novo ser em formação. Veja a ilustração do momento da fecundação na Fig.3.

O ovo é o óvulo fecundado (zigoto). Até o momento do nascimento este zigoto-embrião-feto necessitará de sua mãe somente como local adequado para crescer (útero) e de alimento proveniente da placenta, chegando até ele por meio do cordão umbilical.

Somente um espermatozoide fecunda o óvulo e logo após a fertilização tem início a divisão celular do zigoto. Após a fecundação, nada mais se agregará ao novo ser em formação. O código genético está completo desde a fertilização.

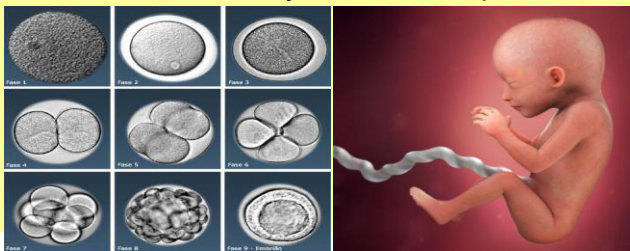
ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DO SER HUMANO

A vida do ser humano é dividida por etapas de crescimento que se dão de acordo com o seu **desenvolvimento** psicomotor, que normalmente é trabalhado e estimulado com bases científicas.

Sua fase inicial se dá através de níveis celulares, quando ainda se encontra na concepção do óvulo, continuando após o seu nascimento, evolução, reprodução, até chegar a sua morte.

Passamos por algumas etapas de desenvolvimento, dentre as quais ilustramos na Fig. 4.

Fig. 4: Etapas do desenvolvimento do ser humano: Fecundação, zigoto, embrião, feto, bebê, criança, adolescente, jovem, adulto, idoso



Fonte:http://3.bp.blogspot.com/-3tLKPt_pVXU/UEY-Cd-Fpal/AAAAAAAAABF4/yelEvZYpBCo/s1600/celulas_tronco.jpg<https://www.abcdobebé.com/wp-content/uploads/2017/02/Etapas-do-desenvolvimento-humano.jpg>https://assets.babycenter.com/ims/2015/01/pregnancy-week-19-hair_square.jpg?width=600

CAMADA DE ENDOMÉTRIO NO ÚTERO

A camada de endométrio é importante para o embrião se alimentar.

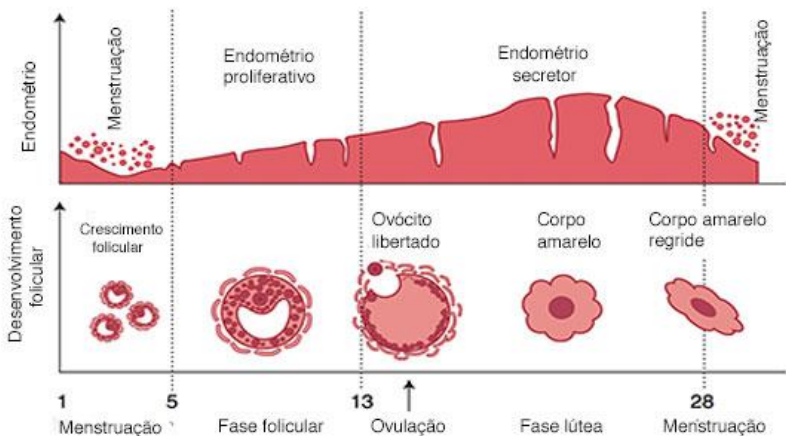
O endométrio humano é submetido a uma complexa série de mudanças proliferativas e secretórias em cada ciclo menstrual (Fig.5) e exibe somente pequeno período de receptividade, conhecido como “janela de implantação”, necessário para a nidação do blastocisto (embrião) no útero.

O processo da implantação ocorre de forma sequencial, levando ao estabelecimento da gravidez.

Alterações morfofuncionais durante este período podem impedir ou dificultar a implantação do ovo (LOPES, 2011).

Os estrogênios e os progestagênios são hormônios dotados de numerosas ações fisiológicas.

Figura 5: Desenvolvimento do endométrio



Fonte: <https://www.saudebemestar.pt/media/86893/ciclo-menstrual.jpg>

Nas mulheres, estes hormônios influenciam a maturação sexual, o controle da ovulação, a preparação do ciclo reprodutor para a fertilização e implantação, bem como aspectos fisiológicos do metabolismo de minerais, hidratos de carbono, proteínas e lipídeos (CARAMONA, 2012).

Baixas concentrações de estrogênio e progesterona causam a degeneração e a descamação do endométrio dando início ao fluxo menstrual caracterizando o primeiro dia do novo ciclo (KOTECHI, 2004; RODINI, 2010).

FECUNDAÇÃO / CONCEPÇÃO / FERTILIZAÇÃO

Todos os meses o organismo da mulher se prepara para uma possível gravidez.

Vários óvulos são preparados entretanto somente aquele mais desenvolvido é liberado do ovário em direção à tuba uterina.

O deslocamento do óvulo se faz pelos movimentos peristálticos da tuba uterina e dos cílios existentes, neste percurso acontece o período fértil, ou seja, a mulher produz muco cervical fértil na vagina, de aspecto clara de ovo que ajuda na ascensão do espermatozoide em direção as tubas.

O muco contém ph adequado para a sobrevivência do espermatozoide e serve de alimento para o mesmo.

Paralelamente o útero prepara uma camada de endométrio para acolher o ovo.

Caso haja relação sexual durante o trajeto do óvulo na tuba uterina com a mulher no período fértil e o espermatozoide penetre o óvulo, ocorre a fecundação/concepção/gestação.

Vejamos o que afirmam alguns autores:

“O ciclo da vida dos mamíferos começa quando um espermatozoide penetra em um óvulo”. (OKADA et al. 2010, 463-554).

“A fertilização é o processo pelo qual os gametas haploides masculino e feminino (espermatozoide e óvulo) se unem para produzir um indivíduo geneticamente distinto” (SIGNORELLI et al. 2012, p.765).

“O oviduto, ou trompa de falópio, é a região anatômica na qual cada nova vida começa nas espécies mamíferas. Depois de uma longa jornada, o espermatozoide encontra o oócito em uma área específica o oviduto chamada ampola, e a fertilização é realizada” (COY et al. 2012, p.649).

“A fertilização – a fusão dos gametas que produz um novo organismo – é a culminação de uma multiplicidade de processos celulares intrinsecamente regulados” (MARCELLO et al. 2013, p.321).

À fusão dos gametas, células haploides, restabelecendo o número diploide de cromossomos e constituindo o ovo ou zigoto, dá-se o nome de fecundação, fertilização ou concepção (REZENDE, 2005).

O desenvolvimento humano inicia-se na fertilização, quando um gameta masculino ou espermatozoide se une ao gameta feminino ou ovócito para formar uma única célula – o zigoto (MOORE, PERSAUD, 2004).

Os numerosos tipos celulares que constituem um animal adulto derivam de uma única fonte celular o zigoto. Logo após a fecundação a união da informação genética proveniente dos dois gametas provê ao nosso organismo toda a informação genética necessária para a formação dos diferentes tipos celulares que futuramente irão compor o organismo adulto.

Portanto o zigoto é a célula que tem o potencial máximo, podendo formar todas as células do corpo. Diz-se então que o zigoto é uma célula totipotente (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2005).

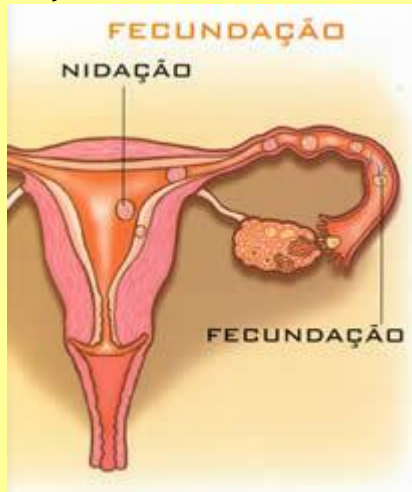
A fecundação é uma complexa sequência de eventos moleculares coordenados.

Se inicia com o contato entre um espermatozoide e um ovócito e termina com a mistura dos cromossomos maternos e paternos na metáfase da primeira divisão meiótica do zigoto, um embrião unicelular (MOORE, PERSAUD, TORCHIA, 2013).

Alterações em qualquer estágio na sequência desses eventos podem causar a morte do zigoto ou deixar sequelas. (MOORE, PERSAUD, TORCHIA, 2013).

IMPLANTAÇÃO OU NIDAÇÃO

Figura 6: Diferença do local onde acontece a Fecundação e a Nidação.



<https://2.bp.blogspot.com/-8SQL4Y1-oh0/UImJZGZMtUI/AAAAAAAAAF5w/Zq0qEYmaY6A/s1600/nidacao.jpg>

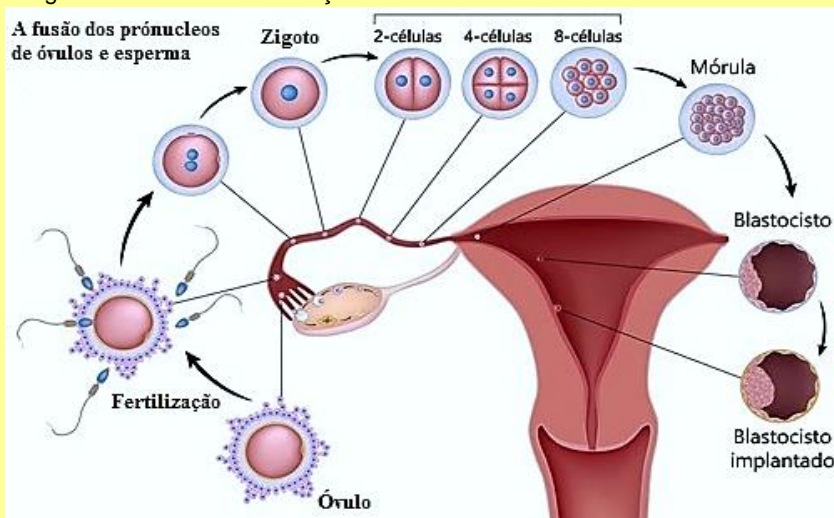
Existe bastante diferença do local onde acontece a Fecundação/fertilização e onde acontece a Nidação (Fig.6).

Após a fecundação, ao chegar a cavidade uterina, o zigoto passa a ser chamado de blastocisto. O blastocisto, então, organiza suas células em dois polos (Fig.7).

- O 1º, com cerca de 20 células, dá origem ao embrião (polo embrionário).
- O 2º, chamado trofoblasto, tem por finalidade a fusão do blastocisto com o tecido endometrial. Esta fusão é a implantação/nidação que é constatada entre o 6º e o 8º dia após a fertilização.

Para que haja a implantação, o endométrio estará preparado a partir do estímulo hormonal (estrogênio e progesterona) durante o ciclo menstrual (SOGIMIG, 2012).

Figura 7: Processo de Nidação



Fonte: <https://static.todamateria.com.br/upload/56/2a/562a0a6d3c847-desenvolvimento-embrionario-humano-large.jpg>

A administração de doses relativamente grandes de estrogênio (contraceptivo de emergência) por vários dias começando logo após uma relação sexual não protegida, geralmente não previne a fecundação, mas frequentemente previne a implantação do blastocisto (MOORE, PERSAUD, TORCHIA, 2013).

Prevenir a implantação do blastocisto é o mesmo que provocar aborto. A interação blastocisto-endométrio requer a perfeita sincronização entre o desenvolvimento do embrião e a maturação do endométrio.

ABORTO

Em 1963, o Ministério da Saúde, Educação e Bem-estar dos EUA (U.S. Department of Health, Education and Welfare) definiu como *aborto* “*todas as medidas que prejudicam a viabilidade do zigoto, em qualquer momento desde a fertilização até a finalização do parto*” (CLOWES, 1997 p. 65).

Até meados da década de 60, os cientistas em todo o mundo reconheciam que a concepção ocorre no momento em que, em algum lugar nas trompas, o espermatozoide fertiliza o óvulo.

Mas com o objetivo de fazer os abortivos aceitáveis às mulheres e para contornar as leis contrárias ao aborto, os defensores do aborto perceberam a **necessidade de tornar indistintas a diferença entre a ação contraceptiva e abortiva** (CLOWES, 1997 p. 65).

A única maneira de conseguir essa façanha seria mudando a definição de “**concepção**”, não mais a classificando como **fertilização** (a união do espermatozoide com o óvulo), mas apenas como **implantação** (que é ao redor do 10^o ao 14^o dia) (CLOWES 1997).

Isso para justificar o uso dos MCH e a fertilização in vitro dizendo que antes de implantar não tem vida, dizendo que isso é uma ação contraceptiva. Visão que queriam alcançar sem estudo técnico científico, somente modificando as palavras (CLOWES 1997).

As constantes campanhas dos defensores do aborto para torcer tal terminologia acabaram produzindo resultados e em 1965, quando o Conselho Americano de Ginecologia e Obstetrícia publicou seu primeiro *Boletim de Terminologias*. Esse boletim declara:

“A concepção é a implantação de um óvulo fertilizado.”
(CLOWES 1997 p. 66).

Assim, de acordo com essa definição, um ser humano é concebido não quando o espermatozoide se une ao óvulo, mas uma semana depois quando consegue se implantar na camada do útero.

Com essa **nova** definição de **concepção**, se os MCH impedem a implantação, não há nenhuma necessidade de se preocupar com a questão do aborto.

E ainda acrescentam que só ocorre um aborto quando estes MCH matam um embrião que já conseguiu se implantar na parede do útero (CLOWES 1997).

Por isso os MCH não são considerados abortivos nas bulas, nos artigos científicos mais recentes e também nos livros atuais. Não foi feito estudo técnico científico, só distorceram as palavras, manipulando as falas e enganando (CLOWES 1997).

Embora alguns destes MCH permitam que a mulher às vezes ovule, porém na grande maioria das vezes não permitem que um ser humano recém-concebido consiga se implantar na mucosa do útero.

Sendo assim, conforme o novo conceito de concepção, a mulher fazendo uso dos MCH não fica “grávida” durante esse tipo de ovulação porque a implantação é impedida.

Sabemos que o dito acima é considerado uma falácia, isso pode corretamente ser qualificado de acordo com a própria ciência como aborto silencioso.

Não há dúvida: esses métodos, de um modo ou de outro, têm como uma de suas funções impedir a implantação (nidação).

Nenhuma das alterações, quer seja na atitude ou na terminologia, foi baseada em alguma descoberta revolucionária da tecnologia ou conhecimento médico.

As alterações aconteceram puramente para aprofundar os objetivos de controle da população e objetivos antivida dos defensores do aborto dentro e fora da profissão médica.

O conceito verdadeiro da concepção é um assunto científico, definido, sério e praticamente imutável (CLOWES, 1997).

Apesar dessas fraudes graves na classe médica, o Dr. Richard Sosnowski, presidente da Associação Sulista de Obstetras e Ginecologistas, declarou em 1984:

“Não considero algo nobre brincar, numa profissão, de torcer o significado das palavras...”

Preocupa-me também o fato de que, embora não tivessem nenhuma evidência científica para tornar válida a mudança, tenham redefinido o termo concepção de penetração bem sucedida do espermatozoide no óvulo para implantação de um óvulo fertilizado.

Parece-me que o único motivo para isso foi o dilema criado pela possibilidade de que o DIU tinha função abortiva”
(CLOWES, 1997 p. 66).

Outro questionamento que pode-se fazer relacionado à tese defendida pelos defensores do aborto de que a vida se inicia a partir do implante do embrião no útero materno, é que este argumento não corresponde à realidade, uma vez que o poder do ovo é tanto, que o mesmo pode evoluir nas trompas, no peritônio ou onde possa desenvolver-se. Já dizia Rezende (2008) que:

“A gravidez ectópica tubária acontece quando o ovo se implanta fora do útero, principalmente nas tubas uterinas.

Assim, o ovo pode estar localizado em qualquer posição das trompas, dando origem a gestação tubária ampolar, ístmica e intersticial, podendo ser implantado com maior frequência na extremidade fimbrial” (REZENDE, 2008 p.607).

Não é difícil encontrar histórias de gravidezes geradas fora do útero, das quais os obstetras só perceberam no momento do parto (REZENDE, 2013; FIGUEIREDO, 2016), pois quando estas gravidezes ectópicas (nidação do ovo fora do útero) são diagnosticadas no início, sua prática é a cirurgia de retirada do embrião (aborto) com a justificativa de risco de morte para a mãe.

Acontece, no caso de uma gravidez ectópica, que muitas crianças são vítimas da pressa e da falta de princípios dos profissionais da saúde que administram metotrexato (MTX), para provocar sangramento (aborto) (SPAGNOLO, DI PIETRO, 1995).

Sendo que mais de 65% dos casos, a gravidez termina em aborto espontâneo ou o embrião morre e é reabsorvido pela trompa. Nenhuma intervenção é necessária (SPAGNOLO, DI PIETRO, 1995).

A solução mais óbvia para a gravidez ectópica seria transportar a criança da trompa para o útero. Essa cirurgia, conhecida como operação Wallace ou conversão tubário-uterina, foi feita com sucesso em 1915 por Wallace (1917). Foram relatados alguns outros poucos casos de sucesso, mas infelizmente a pesquisa nesse campo tem sido praticamente nula.

Jodar (2016) em sua tese sobre “Direito Fundamental à Vida do Embrião: Seleção e Destinação à Pesquisa” estuda algumas teorias e considerando que o ovo ou zigoto pode evoluir em outras cavidades do ser humano, entende que a teoria da nidação não corresponde ao início da vida.

O resultado da adoção da teoria da nidação traz considerações diferenciadas, com relação à teoria da fecundação, como assim descreve Martínez (1994):

"Recordemos que esta temática adquiriu particular relevância no tocante à avaliação de certos métodos de controle da natalidade, já que, adotada esta teoria, todos os sistemas que impedem a fixação do ovo (seja por meios mecânicos, ou pela ingestão de hormônios, ou outro tipo de drogas) serão considerados anticonceptivos mas não abortivos; ao contrário, para os defensores da tese da fecundação, vedar por qualquer meio a fixação do embrião, configura-se uma manobra abortiva" (MARTÍNEZ, 1994 p. 84).

Levando em consideração as condutas reiteradas da sociedade, como a utilização de métodos como DIU e a “pílula do dia seguinte”, e não sendo estas consideradas condutas abortivas, o doutrinador Julio Fabbrini Mirabete assevera:

“O objeto material do delito é o produto da fecundação (ovo, embrião ou feto). Segundo a doutrina, a vida intrauterina se inicia com a fecundação ou seja, na concepção” (MIRABETE, 2007 p.62).

Entretanto já se tem apontado porém, como início da gravidez, a implantação do ovo no útero materno (nidação) (MIRABETE, 2007).

“Considerando que é permitida a venda do DIU e pílulas anticoncepcionais cujo o efeito é acelerar a passagem do ovo pela trompa, de modo que atinja ele o útero sem condições de implantar-se, ou transformar o endométrio para criar nele condições adversas para a implantação do ovo, forçoso é concluir-se que se deve aceitar a segunda posição, tendo em vista a lei penal.

Caso contrário, dever-se-á incriminar como aborto o resultado da ação de pílulas e dos DIUs que atuam após a fecundação” (MIRABETE, 2007 p.62).

ANTICONCEPCIONAL

No organismo humano existe a glândula hipófise ou pituitária, que é uma glândula mestra e que controla várias outras glândulas, inclusive o ovário.

O hormônio feminino estrogênio em grande quantidade na circulação sanguínea informa a hipófise para que não estimule o ovário, achando que já aconteceu a ovulação, ou seja, por questão de feedback este hormônio inibirá o ovário, ação anovulatória (não ovulação).

A pílula anticoncepcional oral é um dos métodos contraceptivos mais utilizados. A primeira que surgiu foi enovid 150 a 100 mcg, com doses altas de estrogênio para inibir a hipófise e inibir a ovulação (ALDRIGHI, SAUERBRONN, PETTA, 2005b).

Dez anos depois como os efeitos colaterais eram muitos, câncer de fígado e de mama, tromboembolismo, várias complicações vasculares... houve diminuição na dosagem hormonal para diminuir estes efeitos.

A medida que diminuía a dosagem do anticoncepcional (80 mcg), começou a acontecer um escape na ovulação, porque o organismo tem como uma das funções vitais e instinto também a manutenção da espécie.

As pílulas são classificadas em gerações, de acordo com a dose de estrogênio:

- Pílulas da 1ª Geração: 0.150 mg de etinilestradiol
- Pílulas da 2ª Geração: 0.050 mg de etinilestradiol
- Pílulas da 3ª Geração: 0.030 mg de etinilestradiol
- Pílulas da 4ª Geração: 0.020 mg de etinilestradiol

Ao longo das últimas décadas, as doses hormonais contidas nesses medicamentos têm sido bastante reduzidas, o que acarreta em melhor aceitação dos anticoncepcionais pelo organismo feminino (MATTOS, 2012).

Os anticoncepcionais de 3ª geração apresentam risco tromboembólicos 4 a 6 vezes maior em 1 ano de sua utilização do que mulheres que não utilizam (ANVISA, 2015).

O estrogênio, presente nos anticoncepcionais, se ligam a receptores específicos de células endoteliais alterando assim a coagulação, aumentando a geração de trombinas e fibrinas, diminuindo assim a anticoagulação normal do corpo (ANVISA, 2015).

Outro hormônio utilizado como método são os progestágenos, a fim de evitar um excesso de estimulação da endométrio, mudam a mucosa uterina da fase proliferativa para a fase secretória (Figura 6). Seus efeitos dependem, entretanto, da dosagem e da fase do ciclo menstrual em que são administrados.

Vários anos se passaram e outros anticoncepcionais foram surgindo também a partir dessa mesma ação hormonal da pílula. Encontramos disponíveis para a utilização os seguintes:

Injeção mensal e trimestral (Fig. 8);

Anel transvaginal (Fig.9);

Implante subdérmico (Fig.10);

Adesivo transdérmico (Fig.11);

DIU hormonal (Fig. 12);

Pílula anticoncepcional e Contraceptivo de emergência (Fig. 13)

Observação, o DIU de cobre não age através de hormônios mas também é considerado abortivo.

IMAGENS DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Fig.8: Injeção



<https://www.dicasdemulher.com.br/wp-content/uploads/2017/08/injecao-anticoncepcional-2.jpg>

Fig.9: Anel transvaginal



<http://www.hurriyetaile.com/userfiles/images/ring.jpg>

Fig.10: Implante subdérmico



<http://www.boavidaonline.com.br/wp-content/uploads/2017/04/Implante-anticoncepcional.jpg>

Fig.11: Adesivo transdérmico



<http://s3-us-west-1.amazonaws.com/prod-biut/wp-content/uploads/2014/01/parches.jpg>

Fig.12: DIU



<http://www.bigmae.com/wp-content/uploads/2017/11/tipos-de-DIU.jpg>

Fig.13: Pílula anticoncepcional e Pílula de emergência



Fonte: http://static.tuasaude.com/media/article/tx/sp/pilula-anticoncepcional_7399_m.jpg

MECANISMO DE AÇÃO DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS (MAMCH)

Segundo Pina, Costa (2000), a *Food and Drug Administration* (quem controla medicamentos nos EUA) estabeleceu em 1969 que os anticoncepcionais orais geram os seguintes mecanismos sobre o organismo:

- **1º MAMCH:** Inibe a ovulação, entretanto a mulher pode tanto ovular como não ovular em qualquer ciclo (PINA, COSTA 2000); modifica a contratilidade tubária dificultando o transporte do óvulo (SOUZA, 2015).
- **2º MAMCH:** Evita a fecundação modificando o muco cervical, o que dificulta a motilidade do espermatozoide. Muco sempre espesso, muco infértil (PINA, COSTA 2000; SOUZA, 2015).
- **3º MAMCH:** Ocorrendo a fecundação não há possibilidade de levar a diante a gestação, pois a camada de endométrio não está formada no útero, impedindo a nidação (PINA, COSTA 2000; SOUZA, 2015).

Não podendo se alimentar o embrião é eliminado do útero de sua mãe e morre. A mulher acha que está menstruando, mas na verdade está abortando. Isto não é visível aos olhos.

SURGIMENTO DO DIU

O conceito de contracepção, com a colocação de corpo estranho (pessários) intrauterino, é antigo e foi pensado por Hipócrates há mais de 2000 anos. Árabes e turcos também inseriam pequenas pedras, através de um tubo no útero dos camelos para prevenir a gravidez durante suas longas jornadas como encontramos no Second Report on Intrauterine Devices, publicado em 1978 (UNITED STATES, 1978).

No século XIX foram adotados pessários intrauterinos de diversos tipos de materiais. No entanto, em 1889 o médico alemão Howweg patenteou o pessário que desenvolveu, sem mencionar seu efeito, revelando tempos depois que teria aplicado seus pessários em 700 mulheres com o intuito de promover a contracepção (PAPALEO, 2000).

Logo, surgiram “esteriletos” na Alemanha e em outros países da Europa, como contraceptivos e reconhecidamente dotados de capacidade abortiva. Esses DIUs (os esteriletos) provocavam hemorragias e infecções (complicações provocadas também pelos DIUs atuais) que, juntamente com o conhecimento de sua capacidade abortiva, ensejavam a não-aceitação desses esteriletos nos meios médicos.

Outros modelos de DIU foram sendo descobertos, porém, as complicações (hemorragia e infecções) não desapareceram. O processo de aceitação do DIU pelos médicos foi lento. Em 1974 houve a Terceira Conferência Internacional sobre o DIU, no Cairo. De acordo com Papaleo 2000 p.186:

Foi exatamente nessa Conferência que numerosos trabalhos (1/6 dos apresentados) se ocuparam do problema do “escudo de Dalkon” que, difícil de expulsar, dado seu formato, responsável por mais firme inserção, foi acusado de provocar abortos repetidos, não poucos da mais alta gravidade, tendo causado a morte de muitas usuárias.

Contudo, a difusão do DIU aconteceu por todo o mundo, sendo utilizado por milhões de mulheres, havendo queda do índice de uso do DIU apenas com a difusão da pílula anticoncepcional.

O DIU impede que a gravidez prossiga desencadeando uma reação inflamatória no útero onde está implantado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A reação inflamatória constitui-se na presença de células de defesa do organismo, que englobam e matam “corpos estranhos ao organismo” (no caso, o conceito será identificado como corpo estranho por essas células) (PAPALEO, 2000; UBATAN, 2011).

Esse processo efetuado pelas células de defesa é denominado fagocitose. Assim, o conceito será fagocitado quando estiver no útero, mesmo que já tenha se fixado no endométrio (o que não é raro). A expulsão do conceito, mesmo que já fixado, deve-se também ao fato de que o DIU propicia o desencadeamento de contrações uterinas (PAPALEO, 2000; UBATAN, 2011).

Tipos de DIU:

- **Cu-DIU** ou Tcu 200 e Tcu 380 A, composto por cobre (classificado como método de barreira);
- **DIU** que libera hormônio (classificado como método hormonal).

O DIU contendo hormônio levonorgestrel (LNG) faz parte da contracepção de longo prazo, sendo recomendada troca após 5 anos de uso (WANNMACHER, 2006). É muito eficiente e tem efeito mínimo no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Seu mecanismo de ação consiste basicamente na alteração endometrial (ARIE, 2004; MOORE, PERSAUD, TORCHIA, 2013). Quer dizer abortivo em sua ação.

No Cu-DIU sua ação é tipo iônica. A carga positiva do DIU é (Cu⁺⁺) e a ação desse cobre é matar os espermatozoides, ou seja, inicialmente age como método de barreira, mas este DIU em contato com o sangue menstrual, com as secreções liberadas pelo endométrio e o contato com a própria descamação desse endométrio possui cloretos livres (UBATAN, 2011).

Entretanto, quando esses íons livres que são os cloretos (Cl^-) com carga negativa interagem com o cobre, com a carga positiva (Cu^{++}) oxidam, ou seja, após seis meses de uso, quando retirado seu aspecto foi modificado parecendo ferrugem. Perde sua ação espermicida em pouco tempo de uso, embora a bula garanta esta ação por 5 anos (UBATAN, 2011).

Early Pregnancy Factor (EPF)

O Fator de Gravidez Precoce (EPF) é uma proteína imunossupressora secretada pelo ovário 48 horas após a fertilização (ROLFE 1982; SMART et al., 1981), que serve para reconhecer o ovo como produto a ser nidado.

EPF foi descoberto em 1974 por Morton, Hegh, Clunie e foi descrito como o "mais adequado parâmetro sensível para a vigilância de início da gravidez "(STRAUBE et al., 1989; QUANGANG CHEN, et. al; 2016).

Observação sobre EPF na Espanha: Estudo mostrou que o DIU age impedindo a implantação do óvulo fecundado (ovo).

Em 1982 Smart e um grupo de pesquisadores australianos fizeram a medição EPF pelo teste de inibição de roseta ao qual foi realizada em amostras de soro a partir de 14 mulheres que usavam DIU.

Amostras de sangue em série tomadas a fase lútea de 23 ciclos demonstrado em 6 dos ciclos para aparecimento transiente de EPF durante o período de 6 a 8 dias após a ovulação.

Em contraste, não foi encontrada atividade de EPF em soros obtidos de mulheres em quem a fertilização foi prevenida, pela abstinência sexual ou ligadura de trompas.

Estas observações suportam o postulado de que o DIU impede a implantação do ovo (aborto silencioso), ao invés de prevenir fertilização (SMART, 1982). Sendo comprovado o seu efeito abortivo.

No livro "Contraceptive Technology" (1994), os autores referem que o exato mecanismo de ação anticonceptiva do DIU é completamente, desconhecido e duas opções são sugeridas: imobilização dos espermatozoides e ou interferência na sua migração até atingir a trompa e apressar a migração ovular na trompa, fazendo com que o ovo atinja a cavidade uterina ainda não preparada para recebê-lo.

Das duas propostas ações anticonceptivas, a primeira é descartada, pois com DIU simples ou acrescido de cobre, têm sido encontrados espermatozoides vivos na cavidade uterina e na trompa. A segunda hipótese admitida pelos autores concorda, plenamente, com a fisiopatologia da migração e nidação ovular já referida anteriormente (A.A. 1994).

A colocação pós-coital de um DIU como contraceptivo de emergência (CE) envolve os mesmos mecanismos de interferência com a fertilização, impedindo a implantação de um ovo (DEAN, SCHWARZ, 2011).

Estudos para determinar a frequência de aborto devido ao Contraceptivo Emergencial Levonorgestrel (CE-LNG) pré-ovulatório pode beneficiar se o EPF for utilizado.

EPF NO CE-LNG

Desde a descoberta de EPFs, quase todos os estudos corroboraram sua sensibilidade e especificidade, exceto dois (COOPER, AITKEN 1981; THOMSON et al. 1980), que desviou-se do método original de Morton ao medir EPF (SMART et al.; 1982b).

EPF foi descrito em detalhes em múltiplos documentos da década de 1970 até o início de 2000. Acredita-se que seria uma ferramenta importante para resolver a controvérsia sobre o MACE por várias razões ¹

1º) ambos, os animais (ratos, porcos, ovelhas e gado) e humanos exibem EPF no início da gravidez (FAN, ZHENG 1997; SHAHANI, MONIZ 1999).

2º) os níveis de EPF caem do normal dentro de 2-5 dias após o aborto induzido (CHENG et al., 2008; HÜBEL et al.; 1989). Isso suporta o papel da EPF como marcador para gravidez e não gravidez.

3º) os níveis de EPF se correlacionam bem com Bhcg² (GERHARD, KATZER, RUNNEBAUM, 1991).

4º) historicamente, a EPF foi citada como evidência forte para mostrar que o DIU funciona causando abortos (SMART et al.; 1982a); essa descoberta foi posteriormente corroborada pela pesquisa que mediu a gravidez precoce em usuários de DIU via Bhcg (LANDESMAN, COUTINHO, SAXENA 1976).

5º) uma revisão dos estudos sobre gravidez muito precoce (ou seja, dentro de 7 dias após a fertilização) mostrou que EPF foi positivo 93,6% dos casos (ou seja, 44/47) (CHEN 1985; FAN, ZHENG 1997; KOH, JONES 1982).

Outra revisão de estudos de mulheres que estavam grávidas seu 1º trimestre mostrou que o EPF era 91% precisas (isto é, 172/189) (MEHTA et al. 1987; MORTON, ROLFE, CLUNIE 1977; SHU-XIN, ZHEN-QUN 1993; WANG, ZHENG 1990).

Portanto, EPF tem uma boa capacidade de detectar gravidez precoce (ou seja, verdadeiros positivos), isto é, tem alta sensibilidade. EPF foi descrito em detalhes em múltiplos documentos da década de 1970 até o início de 2000.

1.EPF também pode ser usado para testar se os anticoncepcionais orais funcionam às vezes por destruição do embrião, como está implícito em diversos trabalhos (LARIMORE, STANFORD 2000; PIERSON et al.; 2003).

2 Bhcg- Teste sanguíneo que identifica gravidez depois que o ovo se nida no endométrio.

6º) o EPF tem boa especificidade (a capacidade de medir negativos verdadeiros). Dois estudos (KOH, JONES 1982; QIN, ZHENG 1987) mostraram que a EPF era negativa no soro em 90 de 94 (isto é, 95,7%) mulheres ou homens não grávidos (os homens foram usados como controles porque eles não podem engravidar).

Quanto à pesquisa relacionada a presença do EPF, não reformulou-se estudos mais recentes, talvez pela dificuldade de financiamento neste aspecto ou talvez porque não exista interesse nesta comprovação, pois a indústria que defende não ser abortivo os MCH seria prejudicada com as comprovações abortivas.

CONTRACEPTIVO DE EMERGÊNCIA (CE) OU PÍLULA DO DIA SEGUINTE

O CE é distribuído na Rede Pública de Saúde do país desde 2001 (BRASIL,2010, p.240) e atualmente, não há necessidade de receita médica para retirá-lo.

O CE mais utilizado no mundo é o levonorgestrel (LNG) um potente hormônio progestógeno sintético que está contido em pílulas anticoncepcionais orais (TRUSSELL, RAYMOND 2013).

O CE-LNG é tomado como uma única dose de 1,5 mg ou como duas doses de 0,75 mg 12 horas de intervalo em 120 horas de relações sexuais não protegidas, embora seja mais eficaz quando tomado em 72 horas (CHENG et al., 2008; PIAGGIO, KAPP, VON HERTZEN 2011).

Segundo a cartilha do Ministério da Saúde (MS) disponível via web formulada em 2005 e revisada em 2011 sobre CE feita com perguntas e respostas para profissionais de saúde, abordaremos da pergunta 15 à 18, que correspondem às páginas 17 à 23 da mesma, analisando e discutindo suas respectivas respostas.

Pergunta 15. **QUAL O MECANISMO DE AÇÃO DO CONTRACEPTIVO DE EMERGÊNCIA (MACE)?**

R:

“Varia, se utilizado na 1ª fase do ciclo menstrual, antes do pico do hormônio luteinizante (LH), o CE altera o desenvolvimento dos folículos, impedindo a ovulação ou retardando por vários dias” (LING, et al. 1979; ORTIZ, CROXATO 2003; ROWLANDS, et al. 1986; SWAHN, et al. 1996; MS 2011, pg 17).

“No entanto, se o CE for administrado muito próximo do momento da rotura folicular ele terá pouca capacidade de impedir ou postergar a ovulação, o que pode explicar grande parte dos casos”

de falha do método” (CROXATTO 2002; CROXATTO 2004; DURAND, et. al.; 2001; MARIONS et al.; 2002; MS 2011 pg 18).

Quando administrada na 2ª fase do ciclo menstrual, depois de ocorrida a ovulação, o CE atua por outros mecanismos.

“Nesse caso, o CE modifica a viscosidade do muco cervical, tornando-o espesso e hostil, impedindo ou dificultando a movimentação e deslocamento dos espermatozoides desde o colo do útero até as trompas, em direção ao óvulo” (KESSERU, et al 1974; MS 2011 pg 17).

CONTROVÉRSIAS A RESPEITO DAS INFORMAÇÕES CITADAS NA CARTILHA DO MS NA RESPOSTA À PREGUNTA 15.

No artigo americano “O CE-LNG tem efeito pós-fertilização? Uma revisão de seu MA”, uma análise realizada em conjunto com um estatístico Shaobo Jin, Ph.D. candidato ao Departamento de Estatística, Uppsala University, Suécia, buscou quantificar o grau de efeito de pré-fertilização atribuído à administração pré-ovulatória de CE-LNG (PECK et. al.; 2016).

Neste estudo, os cientistas Trussell, Jordan (2006), Croxatto et al., (2001) propuseram que o CE-LNG funciona de várias maneiras possíveis:

- (1) afetando muco cervical, transporte de esperma ou capacitância de esperma;**
- (2) evitando a fertilização;**
- (3) diminuindo a receptividade endometrial, frustrando a implantação do embrião;**
- (4) retardando ou inibindo a ovulação;**
- (5) prejudicando a formação do corpo lúteo (necessária para a produção adequada de progesterona para suportar o endométrio) e**
- (6) alterando o transporte precoce de embriões na trompa de Falópio** (TRUSSELL, JORDAN 2006, CROXATTO et al.; 2001). Os estudos examinaram separadamente o MACE nos seis casos acima citados:

AFETANDO O MUCO CERVICAL, TRANSPORTE DE ESPERMA E CAPACIDADE DE FERTILIZAÇÃO

O espermatozoide pode viver até 5 dias nas criptas cervicais ou nas trompas de falópio, esperando fertilizar o óvulo quando liberado (WILCOX, WEINBERG, BAIRD, 1995).

Embora o CE-LNG seja recomendado em qualquer momento no ciclo menstrual, independentemente de quando a relação sexual ocorrer, existe uma "janela fértil" de apenas 6 dias durante a qual a mulher pode engravidar (DUNSON et al., 1999).

Esta janela inclui os 5 dias antes da ocorrência da ovulação, e 1 dia (24 horas) que o óvulo pode sobreviver após a ovulação.

A sobrevivência de espermatozoides é afetada por mudanças no muco cervical, níveis hormonais e no ambiente endometrial (ODEBLAD, 1978).

Para poder fertilizar o óvulo quando liberado, o espermatozoide deve também sofrer capacitação, hiperativação de espermatozoides e a reação de acrossoma.

Em 1974, Kesserü et. al. mostrou que após uma única dose de D-norgestrel, houve uma modificação do muco cervical e uma diminuição dos espermatozoides recuperados do líquido cervical e uterino como possível consequência da alcalinização que se manifestou a partir de 7 horas até 48 horas após a exposição de LNG (KESSERU et al.; 1974).

No entanto, utilizou-se D-norgestrel a 400 mcg (que é diferente do LNG a 1,5 mg agora utilizado), o muco cervical e a mobilidade do espermatozoide foram estudados apenas a partir de 3 horas após a administração de D-norgestrel até 10 horas após a exposição ao fármaco.

Embora este estudo tenha sido amplamente citado como evidência que apoie o MACE de LNG, estudos recentes contradizem

essa visão (BRITO et al., 2005; HERMANNY et al., 2012; NASCIMENTO et al.; 2007; YEUNG et al.; 2002; MUNUCE et al.; 2005, BA-HAMONDES et al.; 2003).

Especificamente, um estudo 2007 duplo-cego, controlado com placebo, in vivo³, demonstrou que não houve comprometimento no muco cervical após a administração de LNG (NASCIMENTO et al.; 2007).

Foram encontrados espermatozoides viáveis no trato genital 36-60 horas após o coito e 24-48 horas após a administração de LNG, que é incompatível com o esperma sendo morto em 7 horas pelo meio alcalino induzido como sugerido por Kesseru et al. (1974).

Os estudos in vitro revisados não encontraram efeito significativo de LNG na função espermática em doses que seriam realmente alcançadas in vivo (HERMANNY et al.; 2012; YEUNG et al.; 2002).

Os pesquisadores observaram a falta de efeito sobre o esperma de LNG em doses usuais e postularam que a metodologia de recuperação de espermatozoides que os estudos mais recentes utilizavam era bastante superior aos métodos utilizados nos estudos mais antigos (NASCIMENTO et al.; 2007).

Em resumo, de acordo com a evidência científica disponível, o uso de LNG em doses usuais para CE tem pouco ou nenhum efeito sobre o muco cervical ou mobilidade ou capacidade de esperma e não pode explicar a eficácia do LNG na prevenção da gravidez (PECK, et. al.; 2016; GEMZELL-DANIELSSON 2010).

Embora a primeira onda de esperma atinja as trompas de Falópio em minutos ainda requer capacitação, não há razão - com base nos resultados dos estudos revisado aqui - suspeitar que es-

3. In vitro ("em vidro") é uma expressão latina que designa todos os processos biológicos que têm lugar fora dos sistemas vivos, no ambiente controlado e fechado de um laboratório e que são feitos normalmente em vidro. In vivo (dentro do vivo) significa "que ocorre ou tem lugar dentro de um organismo", se refere a experimentação feita dentro ou no tecido vivo de um organismo vivo, por oposição a um parcialmente ou totalmente morto. Experimentos com animais e os ensaios clínicos são formas de investigação in vivo

ses espermatozoides talvez não consigam capacitação e subseqüentes fertilização após administração de CE-LNG

Além disso, desde Kesserü et al. estudou mudanças no muco cervical e nos espermatozoides. Dizer que funciona até 10 horas após a administração de d-norgestrel, parece conjectural em o melhor para afirmar que a droga pode afetar ondas subseqüentes de esperma por vários dias (DAVIDOFF, TRUSSELL, 2006).

PREVENÇÃO DE FERTILIZAÇÃO

Glicodelina-A é uma grande glicoproteína secretiva controlada por progesterona do endométrio humano.

Durante a fase pré-ovulatória, a glicodelina-A está ausente do endométrio e torna-se altamente expressa apenas durante a última semana da fase lútea.

A expressão temporal é significativa porque a glicodelina-A foi pensada para ser um inibidor potente da ligação zona-espermática.

Através de sua atividade inibitória nas células imunes, também se acredita que a glicodelina-A desempenha um papel nos mecanismos de defesa feto-materna.

Foi postulado que o aumento dos níveis de expressão de glicodelina-A no soro e no endométrio humano pode resultar da administração pré-ovulatória de LNG, levando a diminuição da fertilização (DURAND et al.; 2005).

No entanto, Nascimento et al. (2007) e Palomino, Kohen, Devoto (2010) não encontraram efeito de aumento da expressão de glicodelina-A ou ação inibitória sobre a capacidade de esperma para fertilizar o óvulo, embora Durand tenha observado um aumento na glicodelina-A pré-ovulatória (DURAND et al.; 2005), mas observou que os níveis não foram suficientemente altos para explicar um efei-

to in vivo (DURAND et al.; 2010).

Além disso, estudos anteriores que mostram possíveis interferências com a glicodelina-A na ligação esperma/óvulo, provaram ser um evento que ocorre apenas in vitro.

O efeito líquido desta interação foi que os "espermatozoides adquiriram a capacidade de ligação com zona pelucida melhorada" in vivo (CHIU et al.; 2007).

Assim, é duvidoso que as evidências recentes sobre o aumento induzido por CE-LNG na glicodelina-A, levando a uma fertilização prejudicada, sejam um MA credível.

Pergunta 16. Existem efeitos do CE para o endométrio que possam dificultar ou interromper a implantação?

R:

"De fato, essa hipótese tem sido colocada com base em poucas pesquisas publicadas há cerca de duas ou três décadas, que teriam verificado efeitos ou modificações sobre o endométrio com o método de Yuzpe⁴ que, em tese, permitiriam pleitear a existência de MA adicional, também chamado de "3º mecanismo".

"A esse "3º mecanismo", por sua vez, atribui-se ao efeito de inibição da implantação ou eliminação precoce do embrião" (LING, et. al.; 1979; MS 2011 pg 18-19).

"A receptividade do endométrio para a implantação do blastocisto após o CE também tem sido verificada, analisando-se marcadores como $\alpha 1$, $\alpha 4$, $\beta 1$, $\beta 3$, $\alpha \beta 3$, mucina, fatores de crescimento, gen *hoxa 11*, *cox 1*, *cox 2*, aglutininas, e número e distribuição de pinopodos" (DURAND, et. al.; 2004, UGOCSAI, et. al.; 1984; UGOCSAI, ROZSA, UGOCSAI 2002; MS 2011 pg 19).

4. O método de Yuzpe é um regime de CE em que são aplicados anticoncepcionais hormonais via oral. Uma combinação de estrogênio e progesterona é administrada até, no máximo, 5 dias depois de relação sexual desprotegida. O uso de LNG comparado a esse método possui algumas vantagens, pois não contém estrogênios, o que diminui os efeitos adversos.

“Todos esses indicadores analisados demonstraram não sofrer alteração após o uso do CE-LNG. De fato, o LNG só produziu alterações sobre o endométrio pouco significativas em dose três a seis vezes maiores do que aquelas que existem no CE” (LING, et al.;1979; MS 2011 pg 19).

CONTROVÉRSIAS A RESPEITO DAS INFORMAÇÕES CITADAS NA CARTILHA DO MS NA RESPOSTA À PREGUNTA 16.

Estudos anteriores compararam CE-LNG com o regime de Yuzpe mais antigo e relataram figuras variáveis de eficácia, de 49 a 85% (STANFORD, 2008).

Mas Noé et al. mostra com rigor metodológico que o CE-LNG pré-ovulatório (tomado nos dias -5 a -1) é 100% eficaz, o que demonstra sem dúvida que a supressão da ovulação não explica sua eficácia (PECK, JUAN, VÉLEZ, 2013).

Argumenta-se na cartilha do MS (2011) que, se o LNG-CE não afeta o endométrio não pode causar um aborto.

DIMINUINDO A RECEPTIVIDADE ENDOMETRIAL, FRUSTRANDO A IMPLANTAÇÃO DO EMBRIÃO

Enquanto há dados, ambos em animais e seres humanos, que mostram que o CE-LNG tem pouco efeito sobre o endométrio, outros dados mostram um efeito.

Por exemplo, Ugoicsai, Rózsa e Ugoicsai (2002) observou que, quando foram administradas doses maiores de CE-LNG (isto é, sobre 2 vezes a dose normal) causaram perda óbvia de células ciliadas e pinopodes desaparecido.

Isso poderia ter implicações para as mulheres que têm peso corporal e pode sofrer maior concentração de LNG.

À luz do dados científicos e médicos mais recentes observado nestes artigos, a afirmação de moral certeza de ação não abortiva do CE-LNG não é justificável.

Observamos anteriormente que o suporte de dados a hipótese de que o esperma funcional e os óvulos não são impedidos de fluir livremente para a trompa de Falópio e não há óbvio pelo que a fertilização não poderia ocorrer (KAHLENBORN, PECK, SEVERS 2015).

Noé et al. (2011), Kahlenborn, Peck, Severs (2015), notou anteriormente que o CE-LNG pode diminuir o transporte do óvulo recém-fertilizado na trompa de Falópio, o que poderia lhe causar chegar ao endométrio fora da janela de implantação e levar a uma falha no implante.

Pergunta 17. Por qual motivo, então, a bula das apresentações comerciais do CE mantém referência ao possível efeito sobre o endométrio?

R:

“De fato, na época da elaboração dessas *bulas não existiam elementos científicos suficientes para analisar, criticamente, a adequação dos primeiros trabalhos que apontavam efeitos do CE para o endométrio*” (DURAND, et. al.; 2001, 2004; LING, et. al.; 1983 ; MARIONS, et al.; 2002; UGOCSAI, et. al.; 1984; UGOCSAI, ROZSA, UGOCSAI 2002; MS 2011 pg 20).

“Desde então, essas bulas não sofreram adequada reformulação e atualização, mantendo informações que foram posteriormente modificadas” (MINISTÉRIO SAÚDE 2011 pg 20).

CONTROVÉRSIAS A RESPEITO DAS INFORMAÇÕES CITADAS NA CARTILHA DO MS NA RESPOSTA À PREGUNTA 17.

Em 2001, Durand et. al.; investigou a capacidade do CE-LNG para suprimir a ovulação, interromper a função lútea e prejudicar a receptividade endometrial (Durand et al.; 2001).

Esse estudo, citado pela ICEC/FIGO e examinado criticamente, forneceu dados que mostram que a ingestão de CE-LNG durante a fase folicular tardia não suprimiu a ovulação e resultou em uma significativa fase lútea curta com níveis significativamente mais baixos de progesterona.

Em seus estudos de 2005 e 2010, Durand et al. examinou concentrações séricas de glicodelina-A e expressão endometrial durante a fase lútea após ingestão de CE-LNG em diferentes estágios de ciclo (Durand et al.; 2005 e 2010).

Em 2005, Durand et al. reanalisou os dados de 2010 de 30 mulheres ovuladas.

Os indivíduos foram divididos em três grupos de tratamento de acordo para o momento da dose padrão de duas doses de 0,75 mg de LNG.

Grupo I foram tratados três a quatro dias antes do aumento da LH;
Grupo II no momento do aumento da LH e
Grupo III 48 horas após a ocorrência do aumento de LH.

Nas mulheres do grupo I, o comprimento médio da fase lútea e os níveis séricos de progesterona foram significativamente inferiores aos dos controles.

Além do que, a imunocoloração de glicodelina-A em amostras de biópsia obtidas no dia LH+9 foi menos intenso no grupo I, indicando expressão mais fraca do endométrio do que nos indivíduos tratados em ou após a ascensão LH (grupos II e III) (DURAND et al.; 2005).

A fase lútea encurtada e níveis mais baixos de progesterona sugerem um MA pós-fertilização após a ingestão de LNG pré-LH.

O estudo também mostra que a proteína endometrial dependente de progesterona (glicodelina) é diminuída seguindo tal uso, ou seja, quando tomado 3 a 4 dias antes do aumento da LH, o CE-LNG causou uma deficiência profunda de progesterona em fase lútea e glicodelina significativamente mais fraca.

Além disso, a coloração glicodelina-A mais fraca, independente de efeitos mediados pela progesterona, sugere um possível mecanismo de atividade no embrião por direito próprio, uma vez que a glicodelina-A é pensada para ser outro mediador necessário pelo embrião em desenvolvimento em seus esforços para implantar através de atividade imunossupressora apropriada. Durand et al.; (2005) nota esta possibilidade.

Entretanto, na cartilha do MS (2011) não compara os estudos antigos com os mais recentes e afirma que nos estudos antigos não há evidências sobre efeito na camada de endométrio.

Sendo assim, decide retirar das bulas das pílulas anticoncepcionais orais esta ação, isto é, as bulas recentes no Brasil de vários contraceptivos não citam mais ação na camada de endométrio.

Pergunta 18. **O CE pode atuar como método abortivo?**

R:

Não é abortivo e ... *“não há encontro entre os gametas masculino e feminino e, portanto, não ocorre a fecundação”* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011 pg 21).

Entretanto, a fecundação pode ocorrer entre 1 a 5 dias após a relação sexual, estando a mulher em período fértil, e ali, nesse momento, começa a vida.

A fertilização ocorre, em média 6 a 8 horas após o coito, quando os espermatozoides atingem o terço distal da tuba (REZENDE, MONTENEGRO, 2011).

A própria OMS tem começado a difundir a ideia de que o momento da concepção, ou seja, da gravidez, seria após o “óvulo” ter se implantado no útero, o que leva cerca de 6 a 8 dias após a fecundação, e com base nesse argumento afirmam que o CE não é abortivo. (MINISTÉRIO SAÚDE 2011).

Especialistas alertam que o CE é abortivo, pois por ser utilizado até 5 dias depois da relação sexual, pode ocorrer do óvulo ter sido fecundado e como consequência impede que ele siga o percurso natural de implantação do útero (GALVAN, 2013).

Com o óvulo fecundado começa uma nova vida, ainda minúscula, mas ali já tem o código genético de um novo ser humano. No zigoto, está concentrada toda a potencialidade de desenvolvimento do ser humano (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2005).

Segundo MS (2011), não existe nenhuma sustentação científica para afirmar que CE seja um método que resulte em aborto, nem mesmo em um percentual pequeno de casos.

Ao contrário do que diz o MS, o efeito abortivo do CE é abundantemente documentado na literatura médica.

Foi observado que em 2001, a Corte Suprema do Chile proibiu a fabricação e comercialização do fármaco chamado “Postinal” (idêntico ao Postinor 2, contendo 0,75 mg de LNG) (HENRÍQUEZ, 2008).

Em 2008, a mesma Corte proibiu a distribuição do CE pelo serviço público de saúde (HENRÍQUEZ, 2008). Existe relatos de outros países que proibiram o uso do CE devido ao efeito abortivo provocado comprovado cientificamente.

RETARDANDO OU INIBINDO A OVULAÇÃO.

Como já foi dito logo acima no mecanismo de terceira ação do CE-LNG, os óvulos não são impedidos de fluir livremente para a trompa de Falópio e não há óbvio pelo que a fertilização não poderia ocorrer (KAHLENBORN, PECK, SEVERS 2015).

PREJUDICANDO A FORMAÇÃO DO CORPO LÚTEO

O corpo lúteo produz progesterona, que é conhecido por desempenhar um papel fundamental na manutenção da gravidez (HACKER, MOORE, 1998).

O CE-LNG, quando administrado no período pré-ovulatório, demonstrou ter 100% de eficácia na prevenção da gravidez clínica e sem eficácia quando administrada após a ovulação (NOVIKOVA et al.; 2007; NOÉ et al.; 2011).

Deste modo, concluiu-se que a droga não tem efeito pós-fertilização. No entanto, se o LNG é administrado na fase folicular tardia da janela fértil (antes da ovulação), pode alterar a secreção de LH, diminuir os níveis de progesterona, encurtar a fase lútea e gerar sangramento vaginal causando retorno precoce da menstruação (SOULES et al.; 1989).

Três estudos finais sugerem que a CE-LNG altera a função lútea em relação à fase lútea encurtada e ao aumento do sangramento vaginal (CHENG et al.; 2008, RAYMOND et al.; 2006, GAINER et al.; 2006).

Todas essas descobertas prejudicariam a capacidade do

embrião de sobreviver. Assim, a administração pré-ovulatória do fármaco pode levar a efeitos pós-fertilização.

Estes possíveis MA pós-fertilização são frequentemente ignorados em trabalhos recentes ou revisões sobre CE-LNG.

Além disso, Wånggren et al. observou que LNG diminuiu acentuadamente contrações musculares na trompa de Falópio in vitro (WÄNGGREN et al.; 2008).

Se CE-LNG retardou a cinética do transporte de esperma/óvulo na trompa de Falópio, poderia explicar o porquê administração antecipada pode resultar em maior eficácia do que a administração tardia, uma vez que os efeitos do CE-LNG no tubo falopiano pode ser sensível ao tempo.

ALTERANDO O TRANSPORTE DE EMBRIÕES ATRAVÉS DA TROMPA DE FALÓPIO

O mecanismo de transporte das trompas é essencial para transportar o embrião para o útero, de modo que a chegada ocorre dentro da janela de implantação estreita (dias 20 a 24) (NORWITZ, SCHUST, FISHER 2001, WILCOX, WEINBERG, BAIRD, 1999).

Dois estudos analisaram o efeito do LNG na motilidade tubária e na frequência do batimento ciliar epitelial in vitro.

Em 2008, Wanggren et al. tratou in vitro trompas de Falópio obtidas após histerectomia (cirurgia de retirada de útero) com diferentes produtos individualmente para observar sua influência na motilidade tubária (WÄNGGREN et al.; 2008).

Um dos agentes foi o LNG, que foi adicionado em duas concentrações de 0,02 e 0,2 μM . Esse documento demonstra que o LNG reduz a motilidade tubária - medida pela área sob a curva - pelo menos 50 vezes mais eficientemente do que a progesterona em dose comparável (PECK, et al.; 2016).

Em um estudo anterior, Mahmood et al. (1998), mostrou que níveis elevados de progesterona (10 µmol/L ou superior), causaram uma redução significativa na frequência de batimento ciliar epitelial do tubo de Falópio (PECK, et al.; 2016).

Dada a maior afinidade do LNG nos receptores de progesterona, seus efeitos sobre a frequência do batimento de cílio epitelial da trompa de Falópio podem ser significantes nas doses de LNG utilizadas na CE.

O transporte tubário de embriões é abrandado por qualquer mecanismo, e isso teria consequências críticas em sua nidificação, já que a janela estreita poderia ter sido aprovada.

Este efeito, juntamente com a fase lútea encurtada, conforme já discutido anteriormente, pode impedir a implantação bem-sucedida.

Um estudo de Palomino mostrou que o CE-LNG administrado no aumento de LH não afetou as proteínas de receptividade endometrial, mas alterou a histologia.

Nesse estudo, "as biópsias endometriais dos indivíduos tratados com CE-LNG administradas pela via oral apresentaram áreas de desenvolvimento irregular que se caracterizaram por atrofia glandular e decidualização estromal intensa" (PALOMINO, KOHEN, DEVOTO 2010).

Durand et al. (2001) estudou espécimes de biópsia endometrial obtidos de todos os seus 33 pacientes 9 dias após o aumento de LH.

As 24 biópsias avaliadas e consideradas normais vieram quase inteiramente dos grupos B e C (que receberam LNG após o

pico de LH), enquanto 9 espécimes de mulheres que receberam LNG 3 a 4 dias antes do pico de LH e ovulados estavam fora de fase ou insuficientes e foram excluídos.

Assim, os achados da histologia normal do endométrio em mulheres com LNG após a ovulação não respondem a questão de saber se o LNG pré-ovulatório afeta a histologia endometrial.

Além disso, quando reanalisados no estudo de 2005, a endometria "histologicamente normal" do grupo D de Durand, em 2001, mostrou diminuição da glicodelina-A, uma molécula necessária de implantação do endométrio (DURAND et al.; 2005).

Não surpreendentemente, o estudo de Marions em 2002 avaliou o CE-LNG pré-ovulatório na histologia endometrial e pinopodia e concluiu que não houve efeito na receptividade endometrial, mas que 3 das 6 biópsias estavam "fora de fase" (MARIONS et al.; 2002).

Dois estudos realizados por Meng foram realizados para determinar se CE-LNG poderia alterar os marcadores de receptividade endometrial (MENG et al.; 2009, 2010).

O estudo de 2009 analisou as biópsias endometriais das mulheres nos dias LH+4 a +5 usando uma construção endometrial tridimensional e descobriu que a exposição CE-LNG na fase lútea não alterou os fatores de receptividade endometrial, mas as mulheres nunca receberam CE-LNG durante a janela fértil (MENG et al.; 2009).

O estudo de 2010 administrou CE-LNG repetidamente, por via oral ou vaginal nos dias LH+1 a LH+4 e examinou marcadores de receptividade endometrial nos dias LH+6 a LH+8.

Eles descobriram que o grupo que recebeu o regime oral apresentou alterações menores em seus marcadores, mas recebeu o medicamento após a ovulação quando o medicamento provavelmente não será efetivo (MENG et al.; 2010).

Lalitkumar et. al.; criou um modelo de endométrio tridimensional artificial e estudou as diferenças de implante de blastocistos humanos em tecido exposto a LNG em comparação com os controles (LALITKUMAR et al.; 2007).

Como esperado, nessas amostras normais do endométrio (coletadas de mulheres que não receberam LNG em seus dias férteis), não houve diferença mensurável na taxa de implantação em relação aos controles, sugerindo que a exposição do endométrio secretor ao gestagênio artificial não afeta a função endometrial.

O que esses estudos podem dizer é que o LNG, quando tomado 5-6 dias após a fertilização no momento da implantação, não afeta sua evolução. Mas este não é o momento típico em que o CE é geralmente administrado (MOZZANEGA, COSMI 2011).

CONCLUSÃO

Os argumentos utilizados para justificar o uso de CE-LNG como droga não abortiva apresentam fraquezas substanciais; além do que, a administração pré-ovulatória do CE-LNG não altera consistentemente fluxo e função de esperma ou óvulos, ainda assim é a ausência de gravidez clínica nos casos onde a fertilização é provável, o que sugere que o aborto é um mecanismo provável de ação.

O CE-LNG não é tão eficaz quanto atualmente sendo promovido por organizações como o Congresso Americano de obstetras e ginecologistas.

Além disso, o CE-LNG não parece prevenir a gravidez em mulheres com alta IMCs.

Profissionais que dispensam CE-LNG para vítimas de estupro no período pré-ovulatório - especialmente se for dado dentro de dois dias da projeção ovulação - estão dando CE-LNG em um tempo no ciclo menstrual da mulher quando tem um potencial significativo para trabalhar através da morte do embrião.

Profissionais que dispensam CE-LNG no pós-ovulatório o período pode aumentar o risco de uma mulher de ficar clinicamente grávida.

Profissionais que dispensam CE-LNG em qualquer um desses períodos que não informam o paciente esses efeitos não estão permitindo que seus pacientes recebam o consentimento totalmente informado.

Desde os dados médicos mais recentes observam claramente que CE-LNG não interrompe efetivamente a ovulação e tem alto potencial para trabalhar via aborto quando administrado antes da ovulação.

Dado que a informação atualizada apresentada no Noé et al (2011) fortemente afirma o fracasso do CE-LNG em inibir a ovulação e fluxo de esperma, não é preciso rotulagem CE-LNG como simplesmente um contraceptivo.

A nomenclatura relativa ao CE-LNG deve ser atualizada. Se administrado antes da ovulação, o CE-LNG deve ser rotulado como aborto/CE.

A droga tem efeitos mínimos sobre muco cervical ou funções de esperma e tem capacidade limitada para prevenir a ovulação nos dias mais férteis do ciclo.

No entanto, a administração de fármacos pré-ovulatórios pode levar a efeitos lúteos pós-fertilização (como diminuição da progesterona, LH, níveis de glicodelina, fase lútea encurtada e histologia endometrial alterada) e pode explicar sua eficácia clínica quando utilizada antes da ovulação.

Assim, em conclusão, a metodologia de muitas análises histológicas e endometriais realizadas para explorar o efeito da CE-LNG na receptividade e implantação endometrial foi inadequada para responder à questão do uso pré-ovulatório de CE-LNG que leva a mudanças pós-ovulatória (PECK, et al.; 2016).

A administração de CE-LNG durante os dias pré-ovulatórios, a mais fértil no ciclo, não pode prevenir a ovulação ou fertilização com um MA pré-fertilização dominante, mas pode ser demonstrado que prejudica a função lútea e pode afetar negativamente a sobrevivência do embrião (PECK, et al.; 2016).

Esta informação deve ser disponibilizada aos usuários de CE-LNG para que possam fazer sua escolha com base no consentimento informado (PECK, et al.; 2016).

Tendo em vista que a maioria dos brasileiros são contra o aborto, é de fácil raciocínio que existem interesses, não documentados neste manual, por trás deste assunto em dizer que não existe efeito abortivo dos MCH.

O MS (2011) não comprova cientificamente suas informações citadas na cartilha para os profissionais de saúde e esse é um dos motivos que geram tantas dúvidas para estes profissionais.

O Estado não pode impor nenhum benefício profissional para o aborto porque em nosso sistema legal a vida dos nasciturus é boa, não apenas constitucionalmente protegido, mas incorpora um valor central da ordem constitucional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atuação dos profissionais de saúde, no que se refere ao Planejamento Familiar, deve estar pautada no Artigo 226, Parágrafo 7, da Constituição da República Federativa do Brasil, portanto, no princípio da paternidade responsável e no direito de livre escolha dos indivíduos e/ou casais.

O Planejamento Familiar deve ser tratado dentro do contexto dos direitos reprodutivos, tendo, como principal objetivo garantir às mulheres e aos homens um direito básico de cidadania, previsto na Constituição Brasileira: o direito de ter ou não filhos/as.

No que concerne à anticoncepção, os profissionais de saúde devem empenhar-se em bem informar aos usuários para que conheçam todas as alternativas de anticoncepção e possam participar ativamente da escolha do método.

As atividades educativas devem ser desenvolvidas com o objetivo de oferecer à clientela os conhecimentos necessários para a escolha e posterior utilização do método anticoncepcional mais adequado, assim como propiciar o questionamento e reflexão sobre os temas relacionados com a prática da anticoncepção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A população almeja métodos anticoncepcionais e não métodos abortivos, a orientação é nosso dever. Esperamos alcançar os objetivos de esclarecimento a respeito do tema, motivando reflexões e que este manual contribua com a prática educativa.

REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

AA. "**Contraceptive Technology**", 16ª ed. editado pela Irvington Publishers Inc. (New York), 1994..

ALDRIGHI, JM.; SAUERBRONN, AVD.; PETTA, CA. **Anticoncepção Hormonal Oral**. In: ALDRIGHI, José Mendes; 2005.

ANVISA. A Anvisa informa sobre os riscos e benefícios do uso de Anticoncepcionais Oraís Combinados. Brasil, 2015.

ARIE, WMY et al. Anticoncepção. **Rev. Bras. Medicina**. São Paulo, v. 64, n. 3, p. 95- 109, Março/2007.

BAHAMONDES L, et al. The *in vitro* effect of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men, **journal contraception** vol 68, 1,p 55–59, 2003.

BAYLÃO ALS; SCHETTINO EMO. A Inserção da Mulher no Mercado de Trabalho Brasileiro. Simpósio de Excelência em Gestão e Tecnologia. 2014, AEDB Associação Educacional Dom Bosco. Resende RJ. Disponível em:< <http://www.aedb.br/seget/arquivos/artigos14/20320175.pdf>> Acesso em: jul 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica nº 26 - Saúde sexual e saúde reprodutiva. Brasília: Editora MS, 2010.

BRITO KS, et. al. The *in vitro* effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. **Contraception** vol 72, p 225–32, 2005.

CARAMONA M, et al. Prontuário Terapêutico - 11. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP / Ministério de Saúde, editor. Vasa. 2012.

CHAVES, CPG; SIMÃO, R; ARAÚJO, CGS. Ausência de variação da flexibilidade durante o ciclo menstrual em universitárias. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Niterói. v.8, n. 6. 2002.

CHEN, C. **Early pregnancy factor in an *in vitro* fertilization and embryo transfer programme**. In Early Pregnancy Factors, ed. F. Ellendorff, and E. Koch, 215–26, 1985 New York: Perinatology Press.

CHENG L, et al. Interventions for emergency contraception (review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**,v. 2: 1–20, 2008.

CHIU PC et al. Cumulus oophorus-associated glycodeilin-C displaces sperm-bound glycodeilin-A and -F and stimulates spermatozoa-zona pellucida binding. **The Journal of Biological Chemistry** vol. 282, nº 8, p. 5378–5388, 2007.

CLOWES, B. The Facts of Life (Human Life International: Front Royal, EUA, p. 65,66. 1997.

- COY et al., Roles of the oviduct in mammalian fertilization, **Reproduction** vol 144, 6, 649. 2012.
- COOPER, DW., AITKEN RJ. 1981. Failure to detect altered rosette inhibition titres in human pregnancy serum. **Journal of Reproduction and Fertility** 61: 241–5.
- CROXATO, H. La pílora anticonceptiva de emergencia y la generacion de un nuevo individuo. **Reflexión y Liberación**, n. 61, p. 33-39, 2004.
- CROXATTO HB, et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: A review of the literature. **Contraception** v.63,111–21, 2001.
- CROXATTO, H. B. et al. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, upon ovarian function. **Contraception**, v. 65, p. 121-8, 2002.
- CROXATTO, H. B. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. **Contraception**, v. 70, p. 442-50, 2004.
- DAVIDOFF, F, TRUSSELL J. Plan B and the politics of doubt. **Journal of the American Medical Association** 296: 1775–8, 2006.
- DEAN G, SCHWARZ EB. **Intrauterine Contraceptives**. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, Cates W, Stewart F, Kowal D, editors. *Contraceptive Technology*. 20th ed. New York: Ardent Media, 2011.
- DUNSON D, et al. Day specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. **Human Reproduction** 14: 1835–43. 1999.
- DURAND M, et. al. Hormonal evaluation and midcycle detection of intrauterine glycodelin in women treated with levonorgestrel as in emergency contraception. **Contraception** 82: 526–33. 2010.
- DURAND, M. et al. Expresion endometrial de genes y proteínas reguladas por progesterona posterior a la administracion aguda de levonorgestrel. **Rev. Invest. Clin.**, v. 56, p. 550, 2004.
- DURAND, M. et. al. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. **Contraception**, v. 64, p. 227-34, 2001.
- DURAND, M., et. al. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. **Contraception** 71: 451–7. 2005.
- FAN XG, ZHENG ZQ. A study of early pregnancy factor activity in preimplantation. **American Journal of Reproductive Immunology** v. 37, 359–64, 1997.
- FIGUEIREDO F. Bebê gerado fora do útero nasce com vida em maternidade de Macapá 30/07/2016 Disponível em: <http://.globo.com/ap/amapa/noticia/2016/07/bebe-gerado-fora-do-utero-nasce-com-vida-em-maternidade-de-macap.html> Acessado em 17 jul 2017.

GALVAN, K. Pílula do dia Seguinte é abortiva, afirmam especialistas. **Notícias a respeito da vida e da esperança**. Disponível em: <<https://noticias.cancaonova.com/brasil/pilula-do-dia-seguinte-e-abortiva-afirmam-especialistas/>> Acesso em: set 2017.

GARCIA, L S; CONFORTO, E. A inserção feminina no mercado de trabalho urbano brasileiro e renda familiar. 2010.

GEMZELL-DANIELSSON K. Mechanism of action of emergency contraception **Contraception Journal**. Vol. 82 nº 5, 404-409, 2010.

HACKER NF, MOORE JG. *Essentials of Obstetrics and Gynecology* (Philadelphia: Saunders, 1998), 59–71.

HENRÍQUEZ, A., Chile: proíbem distribuir pílora. BBC Mundo. 2008. Disponível em:< http://news.bbc.co.uk/hi/spanish/latin_america/newsid_7332000/7332523.stm> Acessado em maio 2017.

HERMANNY A, et. al. *In vitro* assessment of some sperm function following exposure to levonorgestrel in human fallopian tubes. **Reproductive Biology and Endocrinology** 10: 8. 2012.

HÜBEL, VW et al. 1989. Human early pregnancy factor and early pregnancy associated protein before and after therapeutic abortion in comparison with beta-hCG, estradiol, progesterone and 17-hydroxyprogesterone. *Experimental and Clinical Endocrinology* 94: 171–6.

JODAR, Cláudio Henrique Urbanavicius. Direito fundamental à vida do embrião: seleção e destinação à pesquisa. 2016. 117f. Dissertação (Mestrado em Direito) - Faculdade de Direito do Sul de Minas, Pouso Alegre, 2016.

JUNQUEIRA LC, CARNEIRO J. **Biologia celular e molecular**, 2005, 8ª Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, RJ.

KAHLENBORN R., PECK R., SEVERS W. Mechanism of action of levonorgestrel emergency contraception. **Linacre Quarterly** 82(1): 18–33. 2015.

KESSERU E, et al. The hormonal and peripheral effects of d-Norgestrel in postcoital contraception. **Contraception**, v. 10, p.411-24, 1974

KOH LY, JONES WR. The rosette inhibition test in early pregnancy diagnosis. **Clinical Reproduction and Fertility**, v. 1, 229–33, 1982.

KOTECKI JA. Desempenho de protocolos de estimulação ovariana para inseminação artificial. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. 2004.

LALITKUMAR PG, et. al. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an *in vitro* endometrial three-dimensional cell culture model. **Human Reproduction** 22: 3031–7. 2007.

LANDESMANR, COUTINHO EM, SAXENA BB. Detection of human chorionic gonadotropin in blood of regularly bleeding women using copper intrauterine contraceptive devices. **Fertility and Sterility** v.27, 1062–6, 1976.

- LARIMORE, WL., STANFORD JB. 2000. Postfertilization effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent. *Archives of Family Medicine* 9: 126–33.
- LING, W. Y. et al. Mode of action of dl norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. **Fertil. Steril.**, v. 32, p. 297- 302, 1979.
- LING, W. Y. et al. Mode of action of dl.norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. **Fertil. Steril.**, v.39, p. 292-7, 1983.
- LOPES IMRS; et. al. Endométrio na janela de implantação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Rev Assoc Med Bras.** 57(6):702-709. 2011.
- MARCELLO et al., Fertilization, **Adv. Exp. Biol.** 757:321 (2013). National Institutes of Health, Medline Plus Merriam-Webster Medical Dictionary.
- MARIONS L, et. al. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: Mechanism of action. **Obstetrics & Gynecology**100: 65–71. 2002.
- MARTÍNEZ, Stella Maris. **Manipulación genética y derecho penal.** Buenos Aires: Editorial Universidad, 1994. p. 85-86.
- MATTOS JM. Pílulas Anticoncepcionais. Universidade Estadual de Campinas, SP. 2012.
- MEHTA RA et al. Detection of immunosuppressive early pregnancy factor in humans. **Indian Journal of Medial Research** v.85: 37–45, 1987.
- MENG CX, et. al. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. **Fertility and Sterility** 91: 256–64. 2009.
- MENG CX, et al. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. **Human Reproduction** 25: 874–83. 2010.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico/Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica de Saúde da Mulher – 4a edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2002
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Cadernos de atenção Básica. 26 Saúde Sexual e Saúde Reprodutiva. Brasília, DF 2013.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Cartilha Anticoncepção de Emergência. Perguntas e Respostas para Profissionais de Saúde. Brasília DF, 2011.
- MIRABETE, JF; FABBRINI, RN. **Manual de direito penal:** parte especial. 25. ed. São Paulo: Atlas, v. 2, p.62, 2007.

- MOORE, J. George. Fundamentos de Ginecologia e Obstetria. 2 edição. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul LTDA, 2008. Cap.42, p. 314-323..
- MOORE KL, PERSAUD TVN, TORCHIA M G. **Embriologia Básica**. 8ª Ed. Elsevier, 2013.
- MOORE KL, PERSAUD TVN. **Embriologia Clínica**. 7ª Ed, Elsevier, São Paulo. O início do Desenvolvimento Humano: Primeira Semana, p. 17-47, 2004.
- MORTON HB, ROLFE, CLUNIE GJ. An early pregnancy factor detected in human serum by the rosette inhibition test. **Lancet** v.1, 394–7, 1977.
- MOZZANEGA B, COSMI E. How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? Some considerations. **Gynecological Endocrinology** 27:439–42. 2011.
- MUNUCE M.J, et. al. *In vitro* effect of levonorgestrel on sperm fertilizing capacity and mouse embryo development. **Contraception** 72: 71–6. 2005.
- NASCIMENTO JA, et. al. *In vivo* assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodelin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. **Human Reproduction** 22: 2190–5. 2007.
- NOÉ, G., et. al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. **Contraception** 84: 486–92. 2011.
- NORWITZ E, SCHUST D, FISHER S. Implantation and the survival of early pregnancy. **New England Journal of Medicine** 345: 1400–8. 2001.
- NOVIKOVA N, et. al. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation: A pilot study. **Contraception** 75(2): 112–8. 2007.
- ODEBLAD E. Cervical factors. Contributions to Gynecology and Obstetrics 4: 132–42. 1978.
- OKADA et al., A role for the elongator complex in zygotic paternal genome demethylation, **Nature** 463:554, 2010.
- ORTIZ, M. A.; CROXATO, H. Mecanismos de accion de la anticoncepcion de emergencia. **Boletín CLAE**, v. 1, n. 2, p. 2, 2003.
- PAPALEO, Celso Cezar (org.) et al. Aborto e Contracepção: Atualidade e complexidade da questão. 2. ed. Rio Janeiro: Renovar, 2000, p. 183.
- PALOMINO W.A., KOHEN P., DEVOTO L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the I-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. **Fertility and Sterility** 94: 1589–94. 2010.
- PECK RMD, JUAN R, VÉLEZ, MD. The Postovulatory Mechanism of Action of Plan B. A Review of the **Scientific Literature** 13(4): 677–716, 2013.
- PECK, et. al. Does levonorgestrel emergency contraceptive have a post-fertilization effect? A review of its mechanism of action. **Linacre Q.** 83(1): 35–51. 2016.

PIAGGIO G., KAPP N., VON HERTZEN H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: A combined analysis of four WHO trials. **Contraception** 84: 35–43.2011.

PINA H, COSTA JS. Dispositivo Intra-Uterino: Séculos de História. **Femina**, v. 28:573-575, 2000.

PIERSON, RA, et al. 2003. OrthoEvra/Evra versus oral contraceptives: Follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error. **Fertility and Sterility** 80: 34–42.

QIN HZ, ZHENG ZQ. Detection of early pregnancy factor in human sera. **American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology** v.13: 15–8, 1987.

QUANGANG CHEN, et. al. Pregnancy Factor Enhances the Generation and Function of CD4+CD25+Regulatory T Cells. **Tohoku J. Exp. Med.**, v. 240, 215-220, 2016.

RAYMOND EG, et. al. Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills. **Contraception** 73:376–81. 2006.

REZENDE F, J; MONTENEGRO, CAB. **Obstetrícia fundamental**. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

REZENDE FILHO, J. de; MONTENEGRO, C. A. B. **Obstetrícia fundamental**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

REZENDE J. **Obstetrícia**, 10ª Ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2005.

RODINI GP. Análise da prevalência dos polimorfismos N680S e T307A do gene que sintetiza o receptor do hormônio foliculo estimulante (FSH) em mulheres com endometriose e infertilidade. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina. 2010.

ROLFE, B.E. Detection of fetal wastage. **Fertility and Sterility**, v.37: 655–60, 1982.

ROWLANDS, S. et al. A possible mechanism of action of danazol and an ethinyl estradiol /norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents. **Contraception**, v. 33, p. 539-545, 1986.

SHAHANI SK, MONIZ CL. Early pregnancy factor. **Indian Journal of Experimental Biology**, v.30, 951–7, 1999.

SHU-XIN H, ZHEN-QUN Z. A study of early pregnancy factor activity in the sera of patients with unexplained spontaneous abortion. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 29: 77–81, 1993.

SIGNORELLI et al., Kinases, phosphatases and proteases during sperm capacitation, **Cell Tissue Res**. 349(3):765 (Mar. 20, 2012)

SMART YC, et. al. Early pregnancy factor: Its role in mammalian reproduction research review. **Fertility and Sterility**, v.35: 397–402, 1981.

SMART YC, et. al. Early pregnancy factor as a monitor for fertilization in women wearing intrauterine devices. **Fertil Steril**, v.37(2):201-4, 1982.

SOGIMIG. **Manual de Ginecologia e Obstetrícia**. 5ª Ed. 2012.

SOULES MR, et. al. Luteal phase deficiency: Abnormal gonadotropin and progesterone secretion patterns. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 69(4): 813–20. 1989.

SOUZA, L. K. Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos. Trabalho de Conclusão de Curso. Brasília, 2015.

SPAGNOLO AG, DI PIETRO ML. “Quale decisione per l’embrione in una gravidanza tubarica?”, **Medicina e Morale** v.2, p. 298-299, 1995.

STANFORD, JB. “Emergency Contraception: Overestimated Effectiveness and Questionable Expectations,” **Clinical Pharmacology and Therapeutics** 83.1 2008: 20

STRAUBE W, et al. Human early pregnancy factor: Serum concentrations before and after therapeutic abortion in comparison with beta-hCG and an early pregnancy associated protein. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v.246: 115–9, 1989.

SWAHN, M. L. et al. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. **Acta. Obstet. Gynecol. Scand.**, 1996.

THOMSON, A.W, et al. 1980. Rosette inhibition levels during early human gestation. **Journal of Reproductive Immunology** 2: 263–8.

TRUSSELL J, JORDAN B. Mechanism of action of emergency contraceptive pills. **Contraception** 74: 87–9. 2006.

TRUSSELL JT, RAYMOND EG. 2013. Emergency contraception: A last chance to prevent unintended pregnancy. <http://e.c.princeton.edu/questions/ec-review.pdf>.

UBATAN LJ. Ações abortivas dos métodos contraceptivos artificiais. Brasília, DF. 2011.

UGOCSAI G., RÒZSA M., UGOCSAI P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital. **Contraception** 66: 433–9. 2002.

UGOCSAI, G. et. al. Biological, microscopic and scanning electron microscopic investigation of the effects of postinor/d-norgestrel/ in rabbits. **Contraception**, v. 30, p. 153-9, 1984.

UNITED STATES. The Medical Device and Drug Advisory Committees on Obstetrics and Gynecology. Second report on intrauterine contraceptive devices Washington, DC: FDA, 1978.102 p.

WALLACE CJ. “Transplantation of ectopic pregnancy from fallopian tube to cavity of uterus”, **Surgery, Gynecology and Obstetrics** v.24, 578-579, 1917.

WANG HN, ZHENG ZQ. Detection of early pregnancy factor in fetal sera. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.23, 69–72, 1990.

WÄNGGREN, KA. et. al. Regulation of muscular contractions in the human fallopian tube through prostaglandins and progestagens. **Human Reproduction** 23: 2359–68. 2008.

WILCOX, A. J.; WEINBERG, C. R.; BAIRD, D. D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. **New England Journal of Medicine** 333: 1517–21. 1995.

WILCOX, A. J.; WEINBERG, C. R.; BAIRD, D. D. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 1796-99, 1999.

YEUNG WSB, et. al. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. **Contraception** 66: 453–9. 2002.



Mestrado Profissional em
Ensino em Ciências da Saúde
e do Meio ambiente