

Anticoncepcionais Hormonais Orais E Risco De Trombose Venosa Profunda

Giovana Carvalho Monnerat Magalhães¹

Paola Restum Antonio Lemaitre¹

Prof^a Dr^a Patricia De Almeida Maroñas²

Prof^a Denise Ribeiro Santos Das Chagas²

Resumo: Os anticoncepcionais hormonais orais constituem o principal método contraceptivo utilizado pela população feminina na atualidade, representando um importante papel no planejamento familiar. Apesar de seus inúmeros benefícios, deve ser atribuída grande relevância a possibilidade de eventos adversos, como a trombose venosa profunda, a qual é uma doença grave e passível de ser evitada. O presente trabalho se propôs a analisar a possível associação causa-efeito e dose-efeito entre o uso desses medicamentos e o desenvolvimento desta condição clínica, de forma a alertar a sociedade sobre os eventuais riscos e estabelecer medidas profiláticas capazes de reduzir a incidência deste desfecho e agregar qualidade de vida para as pacientes. **Palavras-chave:** contracepção hormonal, trombose venosa profunda, contraceptivos hormonais orais, tromboembolismo, pílulas anticoncepcionais, progestágenos.

Abstract: Oral hormonal contraceptives are the main contraceptive method used by the female population nowadays, representing an important role in family planning. Despite their numerous benefits, the possibility of adverse events, such as deep vein thrombosis, which is a serious and preventable disease, should be given great importance. The present study aimed to analyze the possible cause-effect and dose-effect association between the use of these drugs and the development of this clinical condition, in order to alert society about the possible

¹ Graduanda do 3ºano do curso de Medicina da FTESM e monitora da disciplina de Farmacologia Básica

² Professora da disciplina de Farmacologia Básica e Clínica da FTESM

risks and establish prophylactic measures capable of reducing the incidence of this outcome and adding quality of life for patients.

Keywords: hormonal contraception, vein thrombosis, oral hormonal contraceptives, thromboembolism, contraceptive drugs, progestogens.

Introdução

A pílula anticoncepcional foi aprovada para comercialização nos Estados Unidos em 1960 (DIAS *et al.*, 2018). Seu surgimento se constrói como uma alternativa para mulheres que ansiavam pelo controle de sua prole e também como estratégia para o manejo da natalidade, especialmente em países subdesenvolvidos (MAGALHÃES; MORATO e SANTOS, 2017). A utilização desses fármacos coincidiu, no Brasil, com um expressivo aumento da força de trabalho feminina no mercado formal (DIAS *et al.*, 2018).

A primeira pílula anticoncepcional desenvolvida foi a ENOVID, constituída de 150 mg de estrogênio sintético e 9,85 mg de derivado de progesterona, dez vezes mais hormônios do que as pílulas comercializadas atualmente (DIAS *et al.*, 2018). Diante das severas críticas sofridas, surge na década de 1970 a segunda geração de pílulas e em 1990 a terceira, ambas com menor quantidade de hormônios e manutenção da eficácia terapêutica (PEDRO, 2003).

A contracepção hormonal é o método reversível mais utilizado pela população feminina brasileira, sendo seu principal objetivo a prevenção de gestações não planejadas, e, conseqüentemente, compreende importante papel no planejamento familiar. Sua constituição, em geral, é realizada entre a associação de estrogênio (etinilestradiol) e progesterona, existindo também as pílulas compostas apenas por progesterona. Entre as funções desempenhadas por esses medicamentos se verificam o bloqueio da ovulação, através da inibição da secreção dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), espessamento do muco cervical, o que dificulta a passagem dos espermatozóides, transformação do endométrio em um local não receptivo a implantação e alteração da secreção e da peristalse das trompas de falópio (BRITO; NOBRE e VIEIRA, 2011).

Desde a chegada dos anticoncepcionais orais no mercado, efeitos co-

laterais cardiovasculares e eventos tromboembólicos entre as usuárias vêm sendo registrados (LIMA *et al.*, 2017), cenário o qual levou a comunidade médica científica a iniciar uma investigação acerca de uma possível relação causa-efeito, e ainda dose-efeito, entre o uso de anticoncepcionais combinados e o aumento do risco do desenvolvimento de trombose venosa entre as usuárias. É de conhecimento que os vasos sanguíneos são alvos dos efeitos dos hormônios sexuais femininos e que o estrogênio e a progesterona interferem na cascata de coagulação do organismo humano, podendo provocar efeitos pró-coagulantes que culminam na formação de trombos (BRITO; NOBRE e VIEIRA, 2011).

A trombose venosa é uma doença grave, que possui como fatores etiopatogênicos a clássica Tríade de Virchow, composta por estase sanguínea, hipercoagulabilidade e lesão endotelial, sendo assim, um desequilíbrio hemostático (LOBO e ROMÃO, 2011). Em consequência, ocorre a formação de trombos no lúmen dos vasos, os quais se soltam em decorrência do fluxo contínuo de sangue, caem na circulação e passam a se chamar êmbolos. O tromboembolismo venoso, leva a sérias complicações ao se alojar em importantes vasos e obstruir o escoamento sanguíneo para os tecidos, podendo causar acidentes vasculares encefálicos, infartos agudos do miocárdio, além de necrose e isquemia de membros (MONTEIRO *et al.*, 2018). Apesar de raro, esse desfecho clínico é considerado um dos eventos adversos mais sérios da contracepção hormonal (MACHADO *et al.*, 2016).

O presente trabalho objetiva analisar a partir de uma revisão bibliográfica o aumento da incidência de trombose venosa profunda em mulheres usuárias de contraceptivos hormonais orais, tendo em vista uma possível associação causa-efeito e dose-efeito, a fim de alertar a sociedade sobre os riscos e estabelecer medidas profiláticas para redução desta condição clínica.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão de literatura dos bancos de dados Scielo, UpToDate, PubMed, Google Acadêmico e das revistas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, em um espaço amostral de 2003 a 2020, nas línguas português e inglês. Artigos anteriores a 2010

foram utilizados para delimitar o curso histórico dos contraceptivos hormonais orais no Brasil, de forma que seus resultados não foram considerados para o atual estudo. As palavras chaves utilizadas foram: contracepção hormonal, trombose venosa profunda, contraceptivos hormonais orais, tromboembolismo, pílulas anticoncepcionais, progestágenos.

Desenvolvimento

Os anticoncepcionais orais são hormônios sintéticos utilizados isoladamente ou combinados, sendo estes últimos os mais populares (SOUSA e ÁLVARES, 2018). Os combinados são constituídos de uma associação entre o estrogênio (etinilestradiol) e a progesterona, cujos receptores são encontrados em todas as camadas constituintes dos vasos sanguíneos, tendo portanto, uma influência sobre os distúrbios hemostáticos (BRITO; NOBRE e VIEIRA, 2011).

Os riscos tromboembólicos, associados ao uso desses medicamentos, podem variar em relação aos diferentes componentes da pílula, seja o tipo de estrogênio ou progestagênio empregado (MACHADO *et al.*, 2016). Estudos indicam que a incidência da trombose venosa profunda entre não usuárias de contraceptivos hormonais orais (COCs) atinge 4-5/10.000 mulheres por ano, já com a utilização destes a taxa aumenta para 9-10/10.000 mulheres por ano (OLIVEIRA; PASCHÔA e MARQUES, 2020). Além disso, a incidência de tromboembolismo é maior nos primeiros meses de uso da pílula combinada, decaindo conforme o uso. Dessa forma, não se recomenda interrupção temporária no uso de contraceptivos hormonais combinados, pois a cada reinício de uso do método, o risco se torna maior (MACHADO *et al.*, 2016).

O estrogênio provoca o aumento dos fatores de coagulação e redução dos inibidores naturais da coagulação, resultando no aumento da geração de trombina e em um efeito pró-coagulante (BRITO; NOBRE e VIEIRA, 2011). Nesse sentido, as pílulas podem ser classificadas em geração de acordo com a dose de estrogênio. A 1ª geração: 0,150 mg de etinilestradiol; 2ª geração: 0,050 mg de etinilestradiol; 3ª geração: 0,030 mg de etinilestradiol; 4ª geração: 0,020 mg de etinilestradiol (SOUSA e ÁLVARES, 2018). Foi constatada a diminuição da incidência de fenômenos tromboembólicos

conforme a redução das doses de estrogênio, visto que as utilizadoras de contraceptivos orais combinados com $>50 \mu\text{g}$ de etinilestradiol tinham um aumento do risco de 10 vezes, ao passo que as utilizadoras de COC $<50 \mu\text{g}$ tinham um risco aumentado de 4 vezes (LOBO e ROMÃO, 2011).

Inicialmente, acreditava-se que a trombose era resultado apenas da dose de estrogênio utilizado, porém o tipo de progestagênio associado ao estrogênio mostrou-se relevante nos distúrbios hemostáticos. Os progestagênios fazem parte de um grupo de esteróides que, além de se ligarem aos receptores de progesterona, possuem a capacidade de ligação com os outros receptores, como os estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides, exercendo efeitos sistêmicos (BRITO; NOBRE e VIEIRA, 2011).

Os progestagênios podem ser classificados em quatro gerações. Os progestagênios androgênicos de segunda geração, como o levonorgestrel, estão associados a uma menor resistência à proteína C, que é um anticoagulante natural. Dessa maneira, foi constatado que essa geração oferece um menor risco para trombose, em comparação aos com menor potência androgênica, representados pelo gestodeno e desogestrel da terceira geração, e aos antiandrogênicos, como o acetato de ciproterona e drospironona (primeira e quarta geração, respectivamente) (BRITO; NOBRE e VIEIRA, 2011).

As novas gerações de progestagênios são responsáveis pelos benefícios não contraceptivos dos anticoncepcionais hormonais. Esses, quando contém um progestágeno de terceira geração, demonstram menor efeito androgênico e possivelmente menor risco metabólico e cardiovascular, entretanto, com possível risco aumentado para tromboembolia venosa (OLIVEIRA; PASCHÔA e MARQUES, 2020). Nesse sentido, há uma preferência pelos progestágenos de segunda geração, devendo estes serem a primeira escolha para a grande maioria das mulheres (OLIVEIRA; PASCHÔA e MARQUES, 2020). Os progestagênios isolados, seja de levonorgestrel ou de desogestrel, promovem a redução da resistência à proteína C ativada e aumento da proteína S15, não sendo associados a alterações relevantes nos sistemas de coagulação e fibrinólise (BRITO; NOBRE e VIEIRA, 2011).

A trombose venosa consiste na formação aguda de trombos no lú-

men das veias, podendo estas serem superficiais ou profundas. Essa condição provoca uma alteração no equilíbrio hemostático, reduzindo a fluidez sanguínea dentro dos vasos (LOBO e ROMÃO, 2011). Os trombos são agregados plaquetários que possuem em sua composição fibrina, leucócitos e eritrócitos, e a oclusão gerada por eles pode ser parcial ou total (MAGALHÃES; MORATO e SANTOS, 2017). Os eventos tromboembólicos acometem com maior frequência os membros inferiores, onde 90% dos casos se caracterizam como uma trombose venosa profunda (SOUSA e ÁLVARES, 2018).

A preocupação com o aumento da incidência dos casos trombóticos pelos anticoncepcionais orais reside principalmente no fato de que frequentemente esses trombos destacam-se em fragmentos, os êmbolos. A fragmentação pode ocorrer de maneira espontânea ou pode ocorrer em associação com elevação na pressão venosa. O tromboembolismo venoso é considerado uma doença grave, ainda que os desfechos fatais sejam raros (LOBO e ROMÃO, 2011). O desenvolvimento de sintomas é dependente da extensão do trombo, do ajuste da circulação colateral e do grau de oclusão e inflamação local (LIMA *et al.*, 2017).

A fisiopatologia da trombose venosa profunda assinala como um dos principais componentes a estase sanguínea, com conseqüente diminuição do fluxo e dilatação passiva das veias. Além disso, lesões no endotélio dos vasos estão relacionadas com a exposição do colágeno subendotelial, cenário propício para o início da cascata de coagulação. Por fim, o estado de hipercoagulabilidade promove uma modificação na composição do sangue, a qual é resultado dos elevados níveis de tromboplastinas teciduais, responsáveis pela ativação da via extrínseca da coagulação (SOUSA e ÁLVARES, 2018).

O estado trombótico pode ser de origem adquirida ou hereditária. Os contraceptivos hormonais orais estão inseridos nas causas adquiridas (MAGALHÃES; MORATO e SANTOS, 2017). Dentre os riscos oferecidos pelos contraceptivos hormonais orais, verifica-se principalmente: hipertensão, diabetes mellitus II, acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio, chamando uma atenção maior para a trombose venosa profunda (SOUSA e ÁLVARES, 2018).

Em relação aos fatores de risco para trombose venosa, destacam-se o tabagismo, a idade avançada, a obesidade, hipertensão arterial sistêmica, cirurgias de longa duração, cirurgias ortopédicas, gestação, pós parto, anticoncepcionais hormonais e reposição hormonal (SOUSA e ÁLVARES, 2018). A obesidade deve ser levada em consideração no momento da prescrição dos contraceptivos hormonais, tendo em vista que as mulheres com índice de massa corporal maior ou igual a 30 apresentam um risco três vezes maior de desenvolver eventos tromboembólicos, devido a estase venosa acentuada e ao aumento dos fatores pró-coagulantes (SAMPAIO *et al.*, 2019).

Ademais, a idade foi identificada como um importante fator que também deve ser destacado, tendo em vista que diversos estudos observaram o aumento em 50% do risco de eventos tromboembólicos em mulheres acima de 35 anos, quando comparadas com aquelas de 25 e 34 anos. De forma geral, considera-se a idade de 35 anos ou mais como fator de risco antenatal e puerperal (SAMPAIO *et al.*, 2019).

A presença de história familiar positiva para tromboembolismo venoso (TEV), como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, é um forte fator de risco para a ocorrência deste desfecho, principalmente quando associados a utilização dos anticoncepcionais orais, chegando estes valores a serem quinze vezes maiores que entre mulheres não usuárias destes medicamentos e sem histórico familiar. Nessa situação, estão absolutamente contraindicados os contraceptivos hormonais combinados. Por outro lado, os métodos não hormonais e os métodos compostos apenas por progestagênios são aceitos, uma vez que estes não apresentam interferência significativa na hemostasia.

Os contraceptivos hormonais podem ser utilizados no período menopáusicos para tratamento da sintomatologia vasomotora decorrente da falência ovariana, porém estão associados a um risco de tromboembolismo venoso duas a quatro vezes superior, relativamente a mulheres pós menopáusicas não utilizadoras (LOBO e ROMÃO, 2011).

Entretanto, é possível verificar uma série de outros efeitos benéficos desses medicamentos, como a regulação do ciclo menstrual, a redução da acne e a diminuição dos sintomas da tensão pré-menstrual (TPM) e da me-

nopausa. Ainda assim, a prescrição dos contraceptivos hormonais combinados deve ser cautelosa e levar em consideração o maior benefício em detrimento dos riscos, os quais representam um problema para a saúde pública.

Considerações Finais

No mundo há cerca de 100 milhões de mulheres que fazem uso de contraceptivos hormonais orais, sendo o conhecimento dos possíveis efeitos adversos tromboembólicos essencial para a manutenção da saúde das usuárias e para a profilaxia desses eventos. É notório que os benefícios do uso dos contraceptivos hormonais superam os riscos associados a esses medicamentos, porém os mesmos devem ser tratados com cautela.

A contracepção hormonal foi considerada uma revolução sobre a vida da mulher, sendo um método útil e extremamente eficaz para o controle do planejamento familiar, prevenindo as gestações inesperadas e possibilitando autonomia e poder de decisão das mulheres sobre seu corpo. Nesse contexto, faz-se necessário ressaltar que a trombose venosa profunda constitui um desafio na prática médica e configura uma possível complicação grave do uso dos contraceptivos hormonais orais que não deve ser negligenciada.

Sendo assim, um bom aconselhamento contraceptivo deve abranger todos os aspectos relacionados à utilização destas substâncias, incluindo uma avaliação criteriosa individual de cada paciente. Esta deve ser feita em conjunto com a análise de sua história familiar e pessoal, dos fatores de risco e dos possíveis efeitos adversos e complicações, ajustando o tipo de pílula e a sua composição para cada caso. Dessa forma, é possível proporcionar uma escolha informada e mais apropriada para cada paciente, objetivando minimizar os riscos, garantir a saúde, o bem-estar físico e a qualidade de vida das mulheres.

Referências Bibliográficas

BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S.. **Contracepção hormonal e sistema cardiovascular**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 96, n. 4, pp. 81-89, 2011.

DIAS, T. M.; BONAN, C.; NAKANO, A. R.; MAKSUD, I.; TEIXEIRA, L. A.. **“Estará nas pílulas anticoncepcionais a solução?” Debate na mídia entre 1960-1970**. Revista Estudos Feministas, v. 26, n. 3,

e46020, 2018.

LIMA, A. C. S.; MARTINS, L. C. G.; LOPES, M. V. O.; ARAÚJO, T. L.; LIMA, F. E. T.; AQUINO, P. S.; MOURA, E. R. F.. **Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review.** Revista Brasileira de Enfermagem, v. 70, n. 3, p. 647-655, 2017.

LOBO, R. A.; ROMÃO, F.. **Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda.** Angiologia e Cirurgia Vasculard, v. 7, n. 4, p. 208-214, 2011.

MAGALHÃES, A. V. P.; MORATO, C. B. A.; SANTOS, G. M. R.. **Anticoncepcional oral como fator de risco para trombose em mulheres jovens.** Journal of Medicine and Health Promotion, v. 2, n. 3, p. 681-691, 2017.

MONTEIRO, B. I. R.; SANTOS, M. A.; HEINEN, R. C.. **Associação entre o uso de anticoncepcionais orais e surgimento de eventos trombóticos.** Revista Saúde Física & Mental, v. 6, n. 1, p. 41-58, 2018.

OLIVEIRA, A. L. M. L.; PASCHOA, A. F.; MARQUES, M. A.. **Tromboembolismo venoso na mulher: novos desafios para uma velha doença.** Jornal Vascular Brasileiro, v. 19, e20190148, 2020.

PEDRO, J. M.. **A experiência com contraceptivos no Brasil: uma questão de geração.** Revista Brasileira de História, v. 23, n. 45, p. 239-260, 2003.

SOUSA, I. C. A.; ÁLVARES, A. C. M.. **A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais.** Revista de Divulgação Científica Sena Aires, v. 7, n. 1, p. 54-65, 2018.

MACHADO, R. B.; GUAZZELLI, C. A. F.; BRITO, M. B.; POLITANO, C. A.; BUDIB, M. A.; FONTES, T. M. P.; BELLA, Z. I. K. J. D.; FERREIRA, D.. **Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados.** Série orientações e recomendações Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), v. 4, n. 1, e46020, 2016.

SAMPAIO, A. F.; MARINHO, I. H. M.; SÁ, I. A.; GOMES, P. O.; FARIA, S. S.; TAVARES, T. M. P.; SOUZA, J. H. K.. **O uso de contraceptivos orais combinados e o risco de trombose venosa profunda em mulheres em idade reprodutiva.** Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research, v. 28, n. 1, p. 42-48, 2019.