

FATORES DE RISCO ENTRE O USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS E O SURGIMENTO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

GONZAGA, Thais Jaqueline¹
ROZIN, Leandro²
GARBELINI, Maria Cecilia da Lozzo³

RESUMO

O estudo teve por objetivo relacionar os fatores de risco entre o uso de contraceptivos hormonais e o surgimento do tromboembolismo venoso, por meio da revisão integrativa da literatura. Foram analisados 16 artigos, publicados entre 2008 e 2017 e disponíveis nas bases eletrônicas de dados LILACS, BVS, MEDLINE, COCHRANE, IBECs, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os resultados obtidos apontaram que os riscos para uso de contraceptivos hormonais e o surgimento do tromboembolismo venoso estão relacionados ao uso da progestina, principalmente de terceira ou quarta geração, mulheres com idade entre 40 e 59 anos que utilizam contraceptivo por um tempo inferior a um ano, principalmente quando a via de administração é transdérmica, pois liberam em torno de 60% a mais de hormônio em comparação com um contraceptivo oral. Conclui-se que a prescrição de contraceptivos de segunda geração é mais indicada para mulheres que possuem risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso.

PALAVRAS-CHAVE: Fatores de Risco. Anticoncepcionais. Tromboembolia Venosa.

RISK FACTORS BETWEEN THE USE OF HORMONAL CONTRACEPTIVES AND THE VENOUS THROMBOEMBOLISM

ABSTRACT

The objective of the study was to correlate the risk factors between the use of hormonal contraceptives and the onset of venous thromboembolism, through an integrative review of the literature. We analyzed 16 articles, published between 2008 and 2017 and available in electronic databases LILACS, BVS, MEDLINE, COCHRANE, IBECs, in english, portuguese and spanish. The results obtained indicated that the risks for the use of hormonal contraceptives and the onset of venous thromboembolism are related to the use of progestin, mainly of the third or fourth generation, women aged between 40 and 59 years, who use contraceptive for a time inferior to a year, especially when the route of administration is transdermal deliver around 60% more hormone, compared to an oral contraceptive. It is concluded that the prescription of second generation contraceptives is more appropriate for women who are at risk of developing venous thromboembolism.

KEYWORDS: Risk Factors. Contraceptive Agents. Venous Thromboembolism.

1. INTRODUÇÃO

O sistema hemostático é responsável por manter a correta fluidez sanguínea evitando processos hemorrágicos ou trombóticos. Esse sistema é composto por três etapas: vasoconstrição,

*Pesquisa resultante de trabalho de conclusão de curso de graduação em Biomedicina das Faculdades Pequeno Príncipe – FPP.

¹ Biomédica graduada pelas Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba/PR. Brasil. E-mail: thais.jaqueline14@gmail.com

² Mestre em Biotecnologia Aplicada à Saúde da Criança e do Adolescente e Docente dos cursos de Graduação e Pós-graduação das Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba/PR. Brasil. E-mail: leandrorozin@hotmail.com

³ Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Bióloga e docente de Graduação e do Programa de Mestrado em Ensino nas Ciências da Saúde das Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba/PR. Brasil. E-mail: ceciliagarbelini@hotmail.com

Autor correspondente: Leandro Rozin. Rua Professor Dário Veloso, nº 36, apto 155A. Bairro: Vila Izabel. CEP: 80320-050 – Curitiba-PR. Brasil. Telefone: (41) 99889-9282. E-mail: leandrorozin@hotmail.com

tampão plaquetário e coagulação. A vasoconstrição consiste na compressão imediata do vaso afetado, a fim de diminuir o fluxo sanguíneo no local evitando a perda excessiva de sangue. A segunda etapa consiste na agregação plaquetária aonde várias plaquetas irão se aderir formando um tampão plaquetário devido à ação de citocinas. A coagulação converte proteínas plasmáticas em enzimas ativas, ocorrendo a formação de uma massa semissólida no local afetado, sendo esse processo dividido em via intrínseca e extrínseca (FERREIRA *et al*, 2010).

A via extrínseca da coagulação se inicia por meio da ativação do fator VII plasmático pelo fator tecidual (FT), o qual se transforma em fator VII ativo (FVII a), ativando a seguir o fator X. Já a via intrínseca entra em ação a partir da ativação do fator XII. Nessa via os fatores XI, IX, VII vão sendo ativados, de forma consecutiva, até ocorrer a ativação do fator X. Portanto, tanto a via intrínseca como a extrínseca culminam em uma via comum, ambas ativando o fator X. Após a ativação do fator X, a protrombina será formada ativando posteriormente a trombina que irá converter o fibrinogênio em fibrina, estabilizando o coágulo por meio da formação de ligações cruzadas (FERREIRA *et al*, 2010).

Para evitar a oclusão do vaso, o processo de coagulação deve se limitar a área onde ocorreu o dano. Quatro anticoagulantes naturais impedem que haja a obstrução do vaso sendo eles: inibidor da via do fator tecidual (TFPI), proteína S, proteína C e antitrombina. O TFPI forma um complexo (FT/FVIIa/FXa/TFPI) que irá inativar os fatores ativados durante o processo de coagulação. A proteína C, dependente de vitamina K, utiliza como cofator a proteína S, onde irá promover a inativação dos cofatores pró-coagulantes dos fatores Va e VIIIa. Já a antitrombina promove a inibição da atividade da trombina, além dos fatores FIXa, FXa, FXIa e FXIIa (RODRÍGUEZ *et al*, 2015).

Para a desintegração do coágulo, após o vaso ser reparado, a fibrina é quebrada em fragmentos, pela enzima plasmina que circula pelo plasma na forma inativa (plasminogênio), processo denominado de fibrinólise (FERREIRA *et al*, 2010).. No entanto, se houver um desequilíbrio na homeostase, processos trombóticos podem ocorrer. O Tromboembolismo Venoso (TEV) é caracterizado por um desequilíbrio ou por uma ativação não regulada dos mecanismos de homeostase culminando com a formação de trombos no interior dos vasos. Esses trombos podem formar pequenos agregados e, a partir da circulação sanguínea, podem chegar às artérias pulmonares provocando uma embolia pulmonar (LOBO e ROMÃO, 2011; HEIT, SPENCER e WHITE, 2016).

O aparecimento de trombose está relacionado às alterações de um ou mais componentes composto por três fatores: estase, lesão endotelial e trombofilia (TERRA-FILHO e MENNA-BARRETO, 2010). Uma das possíveis causas para o TEV está no uso de contraceptivos orais

(COs). Foi constatado que os hormônios presentes nos anticoncepcionais interagem na cascata de coagulação, e também as diferentes formas de administração desses contraceptivos alteram, de certa forma, a homeostasia ocasionando a hipercoagulação (SPANHOL e PANIS, 2013; ALMEIDA e ASSIS, 2017).

Esses contraceptivos são esteroides classificados de acordo com os componentes presentes. Os contraceptivos orais compostos (COCs) consistem na junção de um estrogênio com um progestagênio (derivados da 19-norprogesterona), já os isolados, também chamados de minipílulas, contêm apenas o componente progestagênio (BRITO, NOBRE e VIEIRA, 2011).

Inicialmente achava-se que somente o estrogênio presente no COC induzia à formação de trombos. Contudo observou-se que em experimentos com diferentes contraceptivos que continham a mesma dosagem de estrogênio, mas de progestagênio diferente, houve um aumento dos casos de TEV em mulheres usuárias de COC indicando que esse evento é progestagênio dependente (STOCCO *et al*, 2015).

Os riscos de TEV estão ligados à idade, histórico familiar e tempo de uso do contraceptivo. Os riscos de desenvolvimento de tromboembolismo venoso são maiores em usuárias de contraceptivos com idade mais avançada, com riscos em torno de um caso para cada 10.000 mulheres. Além disso, se as usuárias apresentarem casos de TEV em parentes de primeiro grau, essas são mais propensas a desenvolver casos tromboembólicos. Em relação ao tempo de uso, os riscos são maiores no primeiro ano de uso devido à exposição a um novo fator desencadeante (MIDDELDOR, 2013; TRENOR *et al*, 2011).

Esse assunto de extrema importância vem ganhando muita repercussão por atingir um número expressivo de mulheres, usuárias dessa ação contraceptiva, que são atingidas por esse desequilíbrio da homeostase que pode provocar os eventos trombóticos. Além disso, um maior entendimento e esclarecimento são relevantes para o uso correto de anticoncepcionais, para que se tenha uma conscientização sobre os riscos que o uso constante desses contraceptivos hormonais pode causar. Assim, esse estudo teve por objetivo relacionar os fatores de risco entre o uso de contraceptivos hormonais e o surgimento do tromboembolismo venoso.

2. METODOLOGIA

Pesquisa realizada por meio da revisão integrativa da literatura que buscou responder à seguinte questão norteadora: *quais os fatores de risco entre o uso de contraceptivos hormonais e o surgimento do tromboembolismo venoso?* Este método reúne e contempla o conhecimento

científico produzido, por meio da análise dos resultados já evidenciados nos estudos de pesquisadores da área.

Embora existam diversidades para o desenvolvimento dos métodos de revisões integrativas, existem padrões a serem seguidos. Na operacionalização dessa revisão, utilizaram-se cinco etapas: definição da questão norteadora para a revisão; seleção dos estudos que compuseram a amostra; definição das características dos estudos; análise e interpretação dos resultados e relato da revisão (BOTELHO, CUNHA e MACEDO, 2011).

As buscas abrangeram as publicações de artigos completos entre os anos de 2008 e 2017 nas bases eletrônicas de dados LILACS, BVS, MEDLINE, COCHRANE, IBECs, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando como palavras-chave: “*venous thromboembolism and contraceptives agents*” e “*tromboembolismo venoso e agentes contraceptivos*”.

Como critérios de inclusão, os artigos publicados em português, inglês e espanhol foram usados; e como critério de exclusão, artigos que não estivessem disponíveis *on-line*, além dos que não apresentavam dados relacionados e coerência com o tema pesquisado.

Após ler na íntegra cada um dos artigos selecionados, foi preenchido um instrumento de coleta de dados, construído pelos autores deste artigo, contendo: ano de publicação, identificação do periódico, autores, tipo de estudo, participantes, resultados e recomendações propostas nos estudos.

3. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Surgiram 1.336 arquivos com as palavras-chave entre os anos de 2008 e 2017, transformando-se em 200 artigos completos e 195 nos idiomas inglês e português que abordavam a temática, porém 16 foram selecionados pela especificidade do objetivo proposto neste estudo, que respondiam a questão da pesquisa.

Dos artigos analisados, 13 (81,3%) foram publicados no idioma inglês, seguido do idioma português com 3 (18,7%) publicações. Dentre os anos de publicação, destacou-se 2011 com 5 (31,2%) das publicações, seguido pelos anos de 2013 e 2015 com 3 (18,7%) cada. Nos anos de 2009 e 2010 não houve publicações. Foram capturados 9 (56,25%) artigos na base de dados PUBMED, seguido por 5 (31,25%) na BVS e 2 (12,5%) na base de dados SCIELO.

A Tabela 1 apresenta a organização dos artigos analisados e as características das publicações quanto ao título do periódico e numeração para análise, ano de publicação e tipo de pesquisa realizada.

Tabela 1 – Caracterização dos artigos analisados.

TÍTULO DA PESQUISA	ANO DE PUBLICAÇÃO	BASE DE DADOS
P1 - Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: a systematic review and meta-analysis	2016	PUBMED
P2 - Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables	2015	PUBMED
P3 - Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France	2014	PUBMED
P4 - Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013?	2013	PUBMED
P5 - Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review	2013	PUBMED
P6 - Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study	2011	PUBMED
P7 - Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach	2011	PUBMED
P8 - Contraceção hormonal e sistema cardiovascular	2011	PUBMED
P9 - Effects of switching from oral to transdermal or transvaginal contraception on markers of thrombosis	2008	PUBMED
P10 - Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan	2015	BVS
P11 - Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases	2015	BVS
P12 - Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update	2013	BVS
P13 - Difference between drospirenone-containing oral contraceptives and other oral contraceptives related to risk of venous thromboembolism	2012	BVS
P14 - Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets	2011	BVS
P15 - Contraceção e risco de tromboembolismo venoso: um estudo caso-controle	2014	SCIELO
P16 - Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda	2011	SCIELO

Fonte: os autores

A Tabela 2 apresenta a análise dos artigos que resultou em categorias de variáveis dos fatores que influenciam no uso de contraceptivos hormonais e o desencadeamento da hipercoagulação. Ainda, a partir dos resultados dos estudos analisados podem-se levantar as seguintes categorias para contextualização para interpretação dos resultados:

Tabela 2. Categorias de influências que contribuem para o processo de hipercoagulação com o uso de contraceptivos hormonais.

VARIÁVEIS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Idade de usuárias de contraceptivos	As pesquisas apontam que os riscos eram maiores em mulheres que possuíam idade entre 40 e 59 anos, indicando que quanto mais velhas, a chance de ocorrência de TEV é maior.	P3, P4, P6, P15
Geração de contraceptivo	COCs que contém desogestrel, gestodeno (terceira geração) e drospirenona (quarta geração) são os responsáveis pela maioria dos casos de TEV, pois promovem um maior desequilíbrio entre fatores coagulantes e anticoagulantes. Dentre os fatores envolvidos na coagulação, houve uma diminuição do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), da proteína S, do parâmetro antifibrinolítico e um aumento do fibrinogênio e do fator D-dímero nas participantes que eram usuárias de COCs de quarta geração.	P2, P3, P11, P14, P15
Composto dos contraceptivos	O estrogênio era o responsável pelos casos de tromboembolismo venoso. O etinilestradiol (estrogênio sintético) provoca um aumento de trombina e fatores VII, VIII, IX, X, XII e XIII e diminuindo a quantidade de proteína S e antitrombina. Também foi encontrada associação de eventos trombóticos ligados à progestina associada mais precisamente a drospirenona, pois mesmo mantendo-se as dosagens de estrogênio, mas alterando a da progestina, havia um aumento de casos de TEV entre as usuárias. Esse fato ocorre devido à ligação dos compostos presentes nos contraceptivos em receptores de progesterona, além de outros receptores, como estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides relacionados à trombose. Além disso, um estudo aponta que os riscos estão aumentados devido à resistência a proteína C e diminuição da proteína S que esse composto (drospirenona) provoca.	P1, P2, P5, P8, P10, P12, P13
Tempo de uso de contraceptivos	Os estudos apontam que o risco de TEV são maiores no primeiro ano de uso, principalmente nos primeiros três meses de uso. Os riscos são maiores principalmente se o COC contiver a drospirenona, esse fato ocorre devido ao aumento da globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), fazendo com que haja consequentemente o aumento de esteroides gonadais na circulação em razão de uma maior ligação dos compostos presentes nos COCs à SHBG.	P1, P4, P6, P7, P10, P12, P15, P16
Relação de história familiar	Mulheres que são usuárias de contraceptivos e que possuem história familiar positiva para eventos trombóticos em relação a parentes de primeiro grau, são mais propensas a desenvolver TEV, do que daquelas que são portadoras do fator V de Leiden ou que possuem deficiência de fatores anticoagulantes como antitrombina, proteína S ou proteína C.	P4, P8, P13
Vias de administração de contraceptivos	Os adesivos transdérmicos são os que provocam maior alteração na homeostasia, principalmente com adesivos transdérmicos, como com anel vaginal. Os adesivos transdérmicos liberam uma quantidade maior, em torno de 60%, dos compostos presentes no contraceptivo, em comparação com COCs que contêm os mesmos hormônios sintéticos em sua formulação. Em um dos experimentos houve um aumento da SHBG e uma diminuição da proteína S, além de uma maior resistência à proteína C nas mulheres que passaram a utilizar adesivo transdérmico, comprovando as mudanças desfavoráveis que esse meio contraceptivo pode provocar na coagulação.	P4, P7, P8, P9, P12

O risco de surgimento de tromboembolismo venoso (TEV) entre homens e mulheres se assemelha. No entanto, esse risco é maior nas mulheres, em período fértil, devido ao uso de contracepção hormonal e gravidez, principalmente após os 45 anos de idade. Os riscos de

ocorrência de eventos trombóticos em usuárias de contraceptivos orais tem apresentado uma elevação em relação às não usuárias (MIDDELDOR, 2013; GRONICH, LAVI e RENNERT, 2011).

O tromboembolismo venoso possui diversos fatores para a sua ocorrência como, por exemplo, a idade. Em mulheres com até 40 anos o risco é em torno de um caso para cada 10.000 mulheres, aumentando com o avanço da idade (MIDDELDOR, 2013). Os riscos absolutos de TEV observados em mulheres com idade entre 20 e 44 anos, usuárias desse tipo de medicamento, foi de 0,39 por 1000 mulheres, enquanto o risco aumenta para 1 a cada 1.000 com idade entre 45 e 54 anos. Portanto, é necessária a prescrição de COC menos protrombótico para mulheres com idade mais avançada (GRONICH, LAVI e RENNERT, 2011; GUIMARÃES *et al*, 2014).

Os COCs continuam sendo o método contraceptivo mais utilizado pelas mulheres em período fértil. No entanto, profissionais dessa área devem fornecer informações precisas acerca dos riscos e benefícios desse tipo de medicamento. Dentre os riscos que estão diretamente ligados aos COCs está o TEV. Os primeiros COCs continham dosagens elevadas de estrogênio sintético (etinilestradiol), em torno de 100-150 µg, associado com progestinas (levonorgestrel e noretisterona). Com o passar do tempo, as doses desses compostos foram diminuindo, incluindo desogestrel, gestodeno, drospirenona como progestinas mais recentes, para a redução dos efeitos adversos sem perder o efeito contraceptivo (BATESON *et al*, 2016; PLU-BUREAU *et al*, 2013).

As principais causas dos COCs no sistema hemostático estão relacionadas à formação de coágulos obstrutivos devido a um desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos. Estes fatores provocam uma alta incidência de eventos trombóticos, principalmente em relação ao uso de contraceptivos de terceira geração, onde os riscos estão em torno de cinco a seis vezes maior, comparados com os de segunda geração. Esse fato ocorre devido aos baixos efeitos androgênicos e elevado efeito estrogênico que esses contraceptivos possuem. No entanto não se pode descartar a possibilidade de um evento trombótico com o uso de COCs de segunda geração (LOBO e ROMÃO, 2011; GRONICH, LAVI e RENNERT, 2011; ROACH *et al*, 2013; STOCCO *et al*, 2015).

Um estudo realizado na França por Tricotel *et al* (2014) identificou aumento no número de eventos tromboembólicos venosos devido ao uso de COCs em mulheres com idade entre 15 a 45 anos (período fértil) no período de 2000 a 2011. Em relação à idade para ocorrência de TEV em usuárias de COC, os casos foram maiores em mulheres com 25-29 anos e 40-44 anos. Nessas faixas etárias, o risco para as usuárias de COCs de primeira e segunda geração foi de 1,6 e 2,2, respectivamente, em comparação com mulheres não usuárias. Já para as que usavam contraceptivos de gerações mais recentes os riscos se elevaram para 2,6 chegando a 4,2. Em relação ao risco

absoluto, mulheres com idade entre 20 e 39 anos possuem uma incidência de 4,2 (em cada 1000) para desenvolvimento de TEV, aumentando para 7,1 (em cada 1000) em usuárias com 40 a 59 anos.

Além da idade, a ocorrência de TEV está associada aos fatores como dose do estrogênio, história familiar, tipo de progestagênio presente, tempo de uso do COC, circunstâncias pessoais, entre outros (TRENOR *et al*, 2011; DINGER e SHAPIRO, 2011).

Os riscos relativos de desenvolver trombose em uma mulher que faz o uso de contraceptivos já no primeiro ano de uso é em torno de 7 a cada mil mulheres, reduzindo para 3,1 para aquelas que utilizam há mais de um ano. No entanto, em usuárias de COCs que apresentam mutação no fator V da coagulação (fator V de Leiden) possuem uma probabilidade de apresentar TEV de 350 a cada 100.000 mulheres por ano. Nessas condições há um aumento da geração de trombina, favorecendo a formação do coágulo, fato esse mais comum que as deficiências de anticoagulantes naturais. A chance de desenvolvimento de TEV em usuárias de contraceptivos hormonais nos primeiros três meses de uso, é maior em comparação com mulheres que não utilizam os referidos contraceptivos (MIDDELDOR, 2013; TRENOR *et al*, 2011).

Em relação à hereditariedade os riscos para desenvolvimento de TEV dobram em usuárias que possuem parentes de primeiro grau com história de tromboembolismo venoso. Se por acaso houver mais de um parente de primeiro grau com a mesma característica, os riscos sobem para 4 vezes. Já para as mulheres que possuem, além de história positiva para TEV, fator V de Leiden, os riscos são em torno de 0,2% a 0,5% ao ano, chegando a 4% para as que possuem deficiência de antitrombina, proteína S ou proteína C (MIDDELDOR, 2013).

O tipo e dose de estrogênio e progestina presentes nos contraceptivos, além da forma de administração, são características que elevam os riscos de desenvolvimento de TEV. COCs de terceira geração, composto por etinilestradiol e desogestrel apresentam um risco absoluto de 2,8 em cada 1000 mulheres por ano. Já para os COCs que pertencem a quarta geração, representado pela associação de etinilestradiol e drospirenona, o risco decresce para 2,5. Para COCs mais antigos formados por etinilestradiol e levonorgestrel os riscos são de 1,4 a cada 1.000 mulheres. Os contraceptivos formados apenas por uma progestina (desogestrel) os riscos são quase nulos (em torno de 0,2) (MIDDELDOR, 2013).

A fisiopatologia da trombose relacionada ao uso de COCs ainda é incerta, no entanto sabe-se que os vasos sanguíneos possuem receptores de estrogênio e progesterona em suas camadas constituintes, possibilitando a ligação desses compostos a eles promovendo os eventos trombóticos (BRITO, NOBRE e VIEIRA, 2011).

Dentre os componentes presentes nos COCs, o estrogênio foi considerado o principal causador de tromboembolismo venoso, principalmente devido às concentrações elevadas nesses

medicamentos. O uso de contraceptivos orais combinados de terceira geração, com doses até 35 µg de etinilestradiol, está associado a um risco maior de tromboembolismo comparado aos contraceptivos só de progesterona (BRITO, NOBRE e VIEIRA, 2011; TRENOR *et al*, 2011).

Esse composto presente nos COCs está relacionado a alterações em proteínas envolvidas na coagulação. É observado que os fatores envolvidos na cascata de coagulação, além do fibrinogênio, se apresentam em níveis aumentados sendo que a antitrombina, proteína S e inibidor da via de fator tecidual (TFPI), relacionadas à anticoagulação, estão em níveis diminuídos havendo também uma resistência à proteína C ativada. Essa resistência é maior em COCs contendo como progestina associada o levonorgestrel (TRENOR *et al*, 2011; SUGIURA, KOBAYASHI e OJIMA, 2015).

Mais precisamente, o estrogênio etinilestradiol é um composto que provoca um aumento de trombina e dos fatores VII, VIII, IX, X, XII e XIII, diminuição da proteína S e antitrombina, alterando o sistema de coagulação. Uma alta dosagem desse composto, em torno de 30 µg, está relacionada a um aumento da chance de se ter TEV em duas a três vezes. Os progestagênios se ligam aos receptores de progesterona, e também a outros receptores esteroides como estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides, aumentando a chance de riscos de eventos trombóticos (LOBO e ROMÃO, 2011; BRITO, NOBRE e VIEIRA, 2011).

No entanto, o estrogênio presente nos COCs foi inicialmente considerado o maior responsável pelo evento pró-trombótico. Contudo, em comparações feitas entre COCs que continham a mesma dosagem de estrogênio e diferente de progestagênio foi observado uma incidência de casos trombóticos, levando a conclusão que não somente o composto estrogênico leva à TEV, mas também a progestina que está associada a ele. Quando a dose de estrogênio aumenta, há um aumento da ação estrogênica do COC, mas irá diminuir quando ocorre um aumento da atividade bloqueadora do estrogênio por meio do progestagênio (STOCCO *et al*, 2015).

O uso de anticoncepcionais de terceira e quarta geração têm aumentado devido à ação antimineralocorticoide e antiandrogênico, ou seja, compostos que diminuem o inchaço provocado por tais medicamentos e regulam a oleosidade da pele, respectivamente (GUIMARÃES *et al*, 2014). No entanto, COCs contendo progestagênios de terceira geração desenvolvem resistência à proteína C ativada, como também aumentam os fatores de coagulação diminuindo os anticoagulantes naturais afetando também a fibrinólise, sendo essa última menos acentuada (BRITO, NOBRE e VIEIRA, 2011).

Um estudo preliminar realizado por Stocco *et al* (2015) avaliou alguns parâmetros relacionados à coagulação em mulheres, com idade entre 18 e 30 anos, que utilizavam COCs. Os parâmetros foram avaliados em amostras de sangue coletado na fase lútea do ciclo menstrual. Os fatores pró-coagulantes, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), Tempo de Protrombina

(TP), concentração de fibrinogênio, fatores VII e XII foram analisados em um aparelho automático de coagulação e o fator 1+2 da protrombina e o D-dímero foram analisados em técnicas imunoenzimáticas. Já para os compostos anticoagulantes como antitrombina e atividade antifibrinolítica utilizou-se o método cromogênico e para a proteína C e proteína S o método ELISA. Um grupo de usuárias que utilizava 30µg de etinilestradiol + 0,15mg levonorgestrel apresentou TP semelhante ao grupo controle, mas uma diminuição mais expressiva da proteína C dentre os grupos em estudo. No grupo que utilizava 30µg de etinilestradiol + 3mg drospirenona houve uma diminuição do TTPA, proteína S, ambos comparados com o controle, além do parâmetro antifibrinolítico menor em relação aos outros grupos. Nas usuárias de 20µg de etinilestradiol + 3mg drospirenona, a proteína S estava abaixo do valor normal, no entanto, houve um aumento da concentração plasmática de fibrinogênio e do D-dímero. Em relação aos outros parâmetros analisados, fatores VIII e XII, fator 1+2 da protrombina e antitrombina, não foram encontradas diferenças significativas. Percebe-se que a o desenvolvimento de TEV estava ligado ao progestagênio presente na formulação do COC.

Estudos comparativos indicaram que a taxa de incidência para TEV foi maior em COCs contendo drospirenona, variando de 2,3 a 13,6 casos por 1.000 mulheres por ano, comparado com COCs composto por levonorgestrel com taxa variando de 0,7 a 9,2 casos por 1.000 mulheres por ano. Dentre estudos analisados, apontam que o risco para TEV aumentou com o uso de COCs contendo drospirenona. Dentre as que usavam drospirenona a taxa de incidência de TEV variou de 7,9 a 9,3 casos em 1.000 mulheres por ano, diminuindo para 3,7 a 5,5 casos em não usuárias. O risco relativo de TEV foi de 4 a 7,3 (BATESON *et al*, 2016; WU *et al*, 2013).

No estudo realizado por Vinogradova, Coupland e Hippisley-Cox (2015) a incidência bruta de casos de TEV foi de 5,9 a 6,1 cada 10.000 mulheres por ano. No grupo de mulheres que utilizou noretisterona, levonorgestrel, norgestimato os riscos foram 2,5 maior, sendo que no grupo que utilizou desogestrel, gestodeno, drospirenona, e ciproterona os riscos foram 4 vezes maior, comparados com nenhuma exposição no último ano. Para o grupo de mulheres com idade entre 15 e 24 anos houve 1.129 casos. Para aquelas que tinham de 25 a 49 anos foram 9.433 casos. Em ambas as faixas etárias analisadas, os casos foram maiores com COCs contendo componentes de 3º e 4º geração, sendo eles desogestrel, drospirenona e gestodeno com riscos de 4,43 a 4,53, bem maiores que os de 2º geração (levonorgestrel) com risco de 2,40.

Em estudo desenvolvido por Leppée e Culig (2012), no período de 2008 a 2010 com 1.050.000 mulheres nascidas na Croácia, com idade entre 15 e 49 anos e usuárias de COCs, indicou que 38% delas utilizavam contraceptivos compostos por etinilestradiol e drospirenona. Durante esse período de análises, houve 138 casos de efeitos colaterais devido ao uso de contraceptivos. Dentre

os efeitos colaterais observados ocorreram 17 casos de trombose e embolia pulmonar com mulheres que utilizavam COC a base de etinilestradiol e drospirenona, enquanto que apenas 4 casos estavam associado ao uso de COCs com outras formulações.

Em usuárias japonesas que usavam contraceptivos hormonais, de um total de 1.199 eventos adversos, 394 correspondiam ao TEV. Os COCs utilizados pelas participantes pertenciam da 1ª até a 4ª geração, além de contraceptivos compostos somente por progestina. A maioria dos casos de TEV ocorreu nos primeiros 3 meses de uso, com 131 casos cadastrados. A partir da observação dos dados, foi possível observar que os casos de TEV são dependentes da dose de estrogênio além do tipo de progestina associada principalmente aos COCs de quarta geração, contendo drospirenona (SUGIURA, KOBAYASHI e OJIMA, 2015).

Casos de TEV em adolescentes que fazem uso de COCs já foram observados. Os medicamentos utilizados para contracepção, dismenorreia, endometriose, cistos ovarianos, síndrome do ovário policístico, hipermenorreia, terapia para reposição hormonal em casos de insuficiência ovariana entre outras indicações, continham desogestrel e drospirenona, ambos progestinas, apresentando um alto risco delas desenvolverem trombose. Os autores constataram que as progestinas associadas à drospirenona e ao desogestrel, presentes nos COCs, estão relacionadas a maior chance das usuárias apresentarem eventos trombóticos se comparado com levonorgestrel, noretindrona e norgestimato (TRENOR *et al*, 2011).

No estudo realizado em hospitais e centros médicos de Portugal com 122 mulheres que desenvolveram TEV, em relação ao quesito idade, a amostra apresentou uma idade média de 36 anos. Já para as que tomavam COC de quarta geração e apresentavam TEV, a idade média foi de 33 anos *versus* 35 anos para as gerações anteriores. Dentro desse mesmo grupo, 23,5% dessas mulheres tomavam o contraceptivo há um ano ou menos, indicando que o tempo de uso é um fator desencadeante de eventos tromboembólicos. No entanto, os autores não descrevem a associação do uso de COCs de 4ª geração ao TEV (GUIMARÃES *et al*, 2014).

Em relação à via de administração os riscos para TEV podem ser observados na maioria das vias de administração, portanto toda a prescrição deve ser feita de forma cautelosa. Adesivos transdérmicos contendo hormônios apresentam um risco maior de causar TEV que os COCs. Em um comunicado feito pela FDA, em 2005, foi divulgado que um adesivo transdérmico contendo 150 µg da progestina norelgestromina associado com 20 µg de etinilestradiol (EE) liberava 60% a mais de etinilestradiol que um COC com 35µg de EE, aumentando a chance de riscos trombóticos devido ao uso desse meio contraceptivo (TRENOR *et al*, 2011; BRITO, NOBRE e VIEIRA, 2011; MIDDELDOR, 2013).

Já o anel vaginal com dosagens de 15 µg de EE + 120 µg de etonogestrel (progestina) por dia, comparado com um COC de 30 µg de EE + 150 µg de levonorgestrel apresentou riscos similares em relação à homeostasia. Os injetáveis combinados são compostos por estrogênios naturais como valerato de estradiol e cipionato de estradiol, ao invés do etinilestradiol, provocando um menor impacto no sistema de coagulação. Além disso, os contraceptivos transvaginal e intrauterino de liberação de hormônios conferem um menor risco trombótico, comparado com os contraceptivos orais. Mesmo a preferência pelo uso de adesivos transdérmicos ou anéis vaginais como forma de contracepção devido à facilidade de administração, os riscos de TEV devem ser avaliados, pois os componentes presentes nessas formas de contracepção podem manter taxas muito mais elevadas, comparado com contraceptivos orais (BRITO, NOBRE e VIEIRA, 2011; MIDDELDOR, 2013; PLU-BUREAU *et al*, 2013).

Para avaliação dos efeitos dos marcadores de riscos para trombose foi realizado um estudo com mulheres usuárias de contraceptivos orais combinados e que aceitaram paralisar esse tipo de contracepção para passar a utilizar adesivos transdérmicos ou anéis vaginais. Observou-se que houve mudanças desfavoráveis nos marcadores pró-coagulantes nas usuárias de adesivos transdérmicos, não sendo isso observado em participantes que passaram a utilizar anel vaginal. O teste APC-r foi realizado para analisar o risco de TEV em mulheres que eram usuárias de contraceptivos orais sendo observado que a resistência à trombina ocorre devido às interações com outros fatores, dentre eles a proteína S. Houve um aumento da resistência à proteína C em ambos os contraceptivos, sendo mais acentuado nas usuárias de adesivos transdérmicos (JENSEN *et al*, 2008).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da leitura dos artigos incluídos, foi possível identificar que a maior parte dos casos de tromboembolismo venoso ocorre em usuárias de contraceptivos com idade entre 40 e 59 anos, sendo indicada a prescrição de anticoncepcionais menos trombóticos, ou seja, de gerações mais antigas.

Outro fator ligado ao aumento de TEV está na geração ao qual o contraceptivo pertence. Anticoncepcionais mais recentes (terceira e quarta geração) têm sido os mais usados pelas mulheres devido aos efeitos colaterais menos acentuados como inchaço e aumento da oleosidade da pele. No entanto, tais medicamentos provocam desequilíbrios nos fatores de coagulação devido ao aumento

de fatores coagulantes e diminuição dos anticoagulantes proporcionando o surgimento de eventos trombóticos.

Em relação aos compostos presente nos contraceptivos a progestina, mais precisamente a drospirenona, é a responsável pelo desenvolvimento de TEV. Esse efeito ocorre devido à ligação desse componente aos receptores associados à trombose. O uso de contraceptivos faz com que haja o aumento da globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG) principalmente no primeiro ano de uso. Com o aumento dessa globulina, haverá mais esteroides gonadais na circulação, provocando uma maior ligação dos hormônios presentes no contraceptivo.

Em mulheres usuárias de contraceptivos com história familiar positiva para TEV, o risco de desenvolvimento de trombose é maior. Isso ocorre principalmente em casos de TEV em parentes de primeiro grau, aumentando ainda mais os riscos se a usuária possuir deficiência de anticoagulantes. Dentre as formas disponíveis de administração de contraceptivos, os adesivos transdérmicos estão relacionados a mais casos de TEV devido a maior liberação do hormônio presente no anticoncepcional. Decorrente desse fato há um aumento da SHBG, promovendo uma maior ligação dos hormônios a esta globulina, uma diminuição da proteína S e maior resistência a proteína C.

Portanto, com base nos estudos analisados a prescrição de contraceptivos menos trombóticos, ou seja, de segunda geração é a mais indicada para mulheres que possuem riscos de desenvolvimento de tromboembolismo venoso. Além disso, a orientação médica deverá ser feita quanto aos riscos e benefícios dos contraceptivos a fim de evitar o TEV.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.A.F.; ASSIS, M.M. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. **Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde**. 2017 jan./jun; 5(5): 85-93.

BATESON, D.; BUTCHER, B.E.; DONOVAN, C.; FARRELL, L.; KOVACS, G.; MEZZINI, T.; *et al.* Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis. **Australian Family Physician**. V. 45, n. 1, p. 59-64. Jan/Feb, 2016. Disponível em: <<https://www.racgp.org.au/afp/2016/januaryfebruary/risk-of-venous-thromboembolism-in-women-taking-the-combined-oral-contraceptive-a-systematic-review-and-meta-analysis/>>. Acesso em: 16 ago. 2017.

BOTELHO, L.L.R.; CUNHA, C.C.A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Revista eletrônica Gestão e Sociedade*, Belo Horizonte. 2011; 5(11): 121-136.

BRITO, M.B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C.S. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.** V. 96, n. 4, p. 81-89. Apr 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000022>>. Acesso em: 14 mar. 2017.

DINGER, J.; SHAPIRO, S. Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets. **J Fam Plann Reprod Health Care.** V. 38, p. 2-6. Nov, 2011. Disponível em: <<http://srh.bmj.com/content/38/1/2>>. Acesso em: 16 ago. 2017.

FERREIRA, C.N.; SOUSA, M.O.; DUSSE, L.M.S.; CARVALHO, M.G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** V. 3, n. 5, p. 416-421. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000500016&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>>. Acesso em: 18 ago. 2017.

GRONICH, N.; LAVI, I.; RENNERT, G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. **Canadian Medical Association Journal.** V. 183, n. 18, p. 1319-1325. 2011. Disponível em: <Available from: <http://doi.org/10.1503/cmaj.110463>>. Acesso em: 09 ago. 2017.

GUIMARÃES, A.C.; COSTA, P.; ROCHA, A.; QUEIRÓS, F.; BARBOSA, A.P.; NOGUEIRA-SILVA, C. Contracepção e risco de tromboembolismo venoso: um estudo caso-controlo. **Rev Port Med Geral Fam.** V. 30, n. 5, p. 300-304. Out. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732014000500005&lng=pt>. Acesso em: 05 set. 2017.

HEIT, J.; SPENCER, F.A.; WHITE, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis.** V. 41, p. 3-14. 2016. Disponível em: <<http://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>>. Acesso em: 02 mai. 2017.

JENSEN, J.T.; BURKE, A.E.; BARNHART, K.T.; TILLOTSON, C.; MESSERLE-FORBES, M.; PETERS, D. Effects of switching from oral to transdermal or transvaginal contraception on markers of thrombosis. **Contraception.** V. 78, n. 6, p. 451-458. Dec. 2008. Disponível em: <<http://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.07.004>>. Acesso em: 12 set. 2017.

LEPPÉE, M.; CULIG, J. Difference between drospirenone-containing oral contraceptives and other oral contraceptives related to risk of venous thromboembolism. **J Fam Plann Reprod Health Care.** V. 38, n. 2, p. 137-138. 2012. Disponível em: <http://srh.bmj.com/content/38/2/137>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

LOBO, R.A.; ROMÃO, F. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. **Angiol Cir Vasc.** Dez. V. 7, n. 4, p. 208-214. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2011000400003&lng=pt>. Acesso em 21 mar. 2017.

MIDDELDOR, P.S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? **Journal of thrombosis and haemostasis**, Oxford. V. 11 (suppl), p. 180-191. 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12266/epdf>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

PLU-BUREAU, G.; MAITROT-MANTELET, L.; HUGON-RODIN, J.; CANONICO, M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. Best practice & research. **Clinical endocrinology & metabolism**. V. 94, n. 4, p. e385. Feb. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.002>>. Acesso em 12 set. 2017.

ROACH, R.E.J.; LIJFERING, W.M.; HELMERHORST, F.M.; CANNERIETER, S.C.; ROSANDAAL, F.R.; VLIEG, A.C.H. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. **Journal of thrombosis and haemostasis**. V. 11, n. 1, p. 124-131. 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12060/epdf>>. Acesso em: 09 ago. 2017.

RODRÍGUEZ, D.M.; MULET, P.A.; PÉREZ, B.A.M.; MIRANDA, M.Z.; PÉREZ, P.A. Transtornos de la hemostasia en la enfermedad hepática crónica. **CCM**. V. 19, n.1, p. 98-118. Mar. 2015. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000100010&lng=es>. Acesso em: 10 mai. 2017.

SPANHOL, K.; PANIS, C. CONTRACEPTIVOS ORAIS E EVENTOS TROMBÓTICOS. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*. V. 21, n. 3/4, p. 7-13. 2013. Disponível em: <<http://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=157>>. Acesso em 22 jul. 2017.

STOCCO, B.; FUMAGALLI, H.F.; FRANCESCHINI, S.A.; MARTINEZ, E.Z.; MARZOCCHI-MACHADO, C.M.; DE SÁ, M.F.; *et al.* Comparative Study of the Effects of Combined Oral Contraceptives in Hemostatic Variables, **Medicine, Hagerstown, Study**. V. 94, n. 4, p. e385. Jan. 2015. Disponível em: <<http://doi.org/10.1097/MD.0000000000000385>>. Acesso em: 2 jul. 2017.

SUGIURA, K.; KOBAYASHI, T.; OJIMA, T. Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. **Thrombosis research**. V. 136, n. 6, p. 1110- 1115. Dec. 2015. Disponível em: <[http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(15\)30122-5/fulltext](http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(15)30122-5/fulltext)>. Acesso em 22 ago. 2017.

TERRA-FILHO, M.; MENNA-BARRETO, S.S. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2010. **J. bras. pneumol**. Vol. 36, Suppl 1, p. 1-3. Mar. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300001&lng=en>. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001300001>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

TRENOR, C.C.; CHUNG, R.J.; MICHELSON, A.D.; NEUFELD, E.J.; GORDON, C.M.; LAUFER, M.R.; *et al.* Hormonal Contraception and Thrombotic Risk: A Multidisciplinary Approach. **Pediatrics**. V. 127, n. 2, p. 347-357. Feb. 2011.

TRICOTEL, A.; RAGUIDEAU, F.; COLLIN, C.; ZUREIK, M. Estimate of Venous Thromboembolism and Related-Deaths Attributable to the Use of Combined Oral Contraceptives in France. **PLoS ONE**. V. 9, n. 4, p. e93792. 2014.

WU, C.Q.; GRANDI, S.M.; FILION, K.B.; ABENHAIM, H.A.; JOSEPH, L.; EISENBERG, M.J. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. **International Journal of Obstetrics e Gynaecology**. V. 120, n. 7, p. 801-810. Mar. 2013.