

Relação entre uso de anticoncepcionais orais e elevado risco de trombose e acidente vascular encefálico

Vitória Caldas Gonçalves¹, Lígia Gonsalves Ribeiro¹, Luísa Nunes Roriz¹, Ana Luiza Albernaz Andrade Zica¹, Ana Paula Meggetto de Campos¹, Andreia Moreira da Silva Santos²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A trombose e o acidente vascular encefálico consistem em eventos patológicos vasculares relacionados à circulação. Tais quadros podem apresentar seus riscos aumentados a partir do uso de anticoncepção oral por parte das mulheres, método recorrido como forma de evitar a gravidez. É importante salientar que a escolha do tipo de anticoncepcional deve ser realizada mediante acompanhamento médico, levando em conta os critérios de elegibilidade e o fato de a dose hormonal presente ser o aspecto indicador de como um quadro de trombose ou AVE pode vir a se manifestar. O objetivo desta revisão é relacionar o uso de anticoncepcionais orais ao risco de desenvolvimento de trombose e de AVE. Os artigos foram selecionados considerando como guia o seguinte questionamento: “Qual a associação do uso de anticoncepcionais orais hormonais com a ocorrência de quadros de AVE e trombose?”. As plataformas utilizadas consistem em Medline, Pubmed e Scielo e os descritores recorridos foram os seguintes: “stroke AND oral contraceptives” e “thrombosis AND oral contraceptives”. A associação entre o uso de anticoncepcionais hormonais orais e a ocorrência de eventos trombóticos e de acidente vascular encefálico mostra-se evidente. Como mecanismo de ação, temos que o etinilestradiol, presente na composição de alguns comprimidos, é capaz de induzir alterações no sistema de coagulação com o aumento dos fatores pró-coagulantes (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XI e XII) e redução nos inibidores naturais da coagulação (proteínas S e antitrombina), além de levarem a uma resistência adquirida a proteína C. Alguns fatores de risco associados recebem destaque, como o hábito do tabagismo, histórico familiar com presença de doenças crônicas, presença pessoal de trombofilia, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, hipercoagulabilidade e manifestações genéticas específicas. Os artigos expõem a existência de uma relação entre o uso de anticoncepção oral e o aumento do risco de aquisição de ambos os eventos vasculares/circulatórios tematizados.

Palavras-chave:

Anticoncepcionais orais; Trombose; Acidente vascular encefálico.

INTRODUÇÃO

Na modernidade, a mulher ganhou papel importante no planejamento familiar, desde a aprovação da Lei 9.266, sendo corresponsável pela contracepção, ganhando, a partir desse marco, o direito ao uso e a escolha de métodos contraceptivos capazes de fornecer contracepção e saúde. Nesse aspecto, tornaram-se capazes, dentro das orientações, de escolherem os próprios métodos contraceptivos, aumentando consideravelmente o uso de anticoncepcionais hormonais, chegando a ser o segundo método mais utilizado no Brasil, abrangendo cerca de 21% das usuárias (BRANDT et al., 2018). Os anticoncepcionais hormonais mais usados são as pílulas orais, podendo essas ser combinadas (progestágeno e estrogênio) ou simples (apenas progestágeno), seguidas pelos injetáveis, os quais, também, podem ser combinados ou simples. Ambos os métodos têm como mecanismo de ação a supressão de fatores hipotalâmicos na liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), inibindo, conseqüentemente, a ovulação, por meio dos hormônios de estrógeno e progesterona (BRANDT et al., 2018). Contudo, apesar da eficácia comprovada, esses métodos hormonais são contraindicados para mulheres com alguns fatores de risco, definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017), os quais poderiam facilitar o desenvolvimento de trombose e acidente vascular encefálico (AVE).

Primeiramente, a trombose venosa (TV) é a formação aguda de trombos no sistema venoso superficial ou profundo provocando oclusão parcial ou total da veia, eles formam-se espontaneamente ou como resultado de lesão parietal traumática ou inflamatória. Uma trombose venosa em desenvolvimento é preocupante, porque partes do trombo podem desprender-se e produzir uma oclusão embólica dos vasos sanguíneos pulmonares (DE MAGALHÃES et al., 2017). Além disso, a trombose é uma conseqüência de três tipos de alterações ("Tríade de Virchow"), agindo isolada ou simultaneamente: alterações da parede vascular ou cardíaca (presente na maioria das trombozes arteriais e cardíacas e em algumas trombozes venosas); alterações neurológicas ou hemodinâmicas (podendo ser causadas pela diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo e por turbulência) e alterações na composição sanguínea com hipercoagulabilidade (um dos fatores mais importantes na trombogênese) (ALBURQUERQUE e VIDAL, 1966). Ademais, a TV é uma patologia relativamente comum e potencialmente grave, sendo motivo frequente de atendimento em emergências, gerando alto custo social e econômico, caracterizada pela presença de um tromboembolismo no sistema venoso profundo. Pode ser assintomática e o desenvolvimento dos sintomas depende da extensão do trombo, da adequação da circulação colateral e do grau de oclusão e inflamação no local (LIMA et al., 2019).

Secundariamente, Acidente Vascular Encefálico (AVE) ou derrame é uma síndrome clínica que afeta o cérebro, um acontecimento que não é esperado e é referente a vasos ou artérias que são responsáveis pela circulação sanguínea do cérebro. Inicialmente, o AVE era conhecido como Acidente

Vascular Cerebral (AVC), devido ao antigo entendimento de que este acidente ocorria apenas no cérebro (hemisférios cerebrais). Contudo, sabe-se que, hoje em dia, esse acidente acomete todo o encéfalo (cérebro, tronco encefálico e cerebelo), motivo pelo qual passou a ser chamado de AVE (CHAVES et al., 2000).

METODOLOGIA

Este é um estudo descritivo, baseado em uma revisão integrativa. As seguintes etapas foram seguidas para a construção dessa revisão: identificação do tema, seleção da questão central, coleta de dados nos bancos de dados eletrônicos, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para seleção da amostra e avaliação dos estudos coletados. A pergunta norteadora da pesquisa dos trabalhos para a elaboração dessa revisão integrativa foi a seguinte: “Qual a associação do uso de anticoncepcionais orais hormonais com a ocorrência de quadros de AVE e trombose?”.

Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nos seguintes bancos de dados: Medline, Pubmed e Scielo. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores nas línguas portuguesa e inglesa: “stroke AND oral contraceptives” e “thrombosis AND oral contraceptives”. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos 5 anos (2015-2020). Foram descartados todos os artigos encontrados que se referiam a revisões e a relatos de caso. Por fim, foram selecionados 20 artigos originais para compor a amostra dessa revisão.

RESULTADOS

Visando a melhor compreensão dos leitores acerca dos meios em que foram levantados os pontos de discussão e os resultados dessa revisão, foi desenvolvido um quadro (Quadro 1) capaz de reunir todas as características dos estudos selecionados (autores e ano, local e tipo de estudo), contribuindo, desse modo, para a otimização do tempo de estudo e para a facilitação do entendimento das informações pontuadas.

Quadro 1. Características dos estudos selecionados. Abreviações: TEV (tromboembolismo venoso), COC (contraceptivos orais combinados).

AUTORES E ANO	LOCAL	TIPO DE ESTUDO (MÉTODO)
E1. (Ana Paula Panato Steckert; Sabrina Figueredo Nunes; Graziela Modolon Alano, 2016)	Brasil	Estudo do tipo transversal quantitativo Realização por meio de questionários autoaplicativos. Participantes: Mulheres do primeiro ano de graduação de quatro cursos de uma instituição de ensino superior do Sul do estado de Santa Catarina. Critérios de inclusão: Pertencer a um dos cursos sorteados, cursar o primeiro ou o segundo semestre e estar presente na sala de aula no momento da aplicação do questionário. Critérios de exclusão: Possuir idade inferior a 18 anos ou não aceitar participar da pesquisa.

E2. (N Larivée, A., 2016)	Canadá	<p>Coorte</p> <p>Total de participantes: 339 743 mulheres.</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Usuárias com menos de 16 anos ou com mais de 45 anos. - Menos de 3 anos de história médica. - Histórico de tromboembolismo arterial. - Prescrição de outro COC. - Sem acompanhamento. <p>Usuárias de Drospirenone: 38 696 mulheres.</p> <p>Usuárias de Levonorgestrel: 301 047 mulheres.</p>
E3. (Daniele Aparecida Silva Correa, A., 2015)	Brasil	<p>Total de participantes: 21 074 mulheres. Todas em idade reprodutiva (15 a 49 anos).</p> <p>Critérios de exclusão: gestantes e mulheres com dados faltantes. Sendo assim, 620 mulheres foram excluídas.</p> <p>Não adeptas a algum método contraceptivo: 7 038 mulheres.</p> <p>Adeptas a algum método contraceptivo: 13 416 mulheres (sendo dessas, 3985 usuárias do COC).</p>
E4. (Sarah H. O'Brien, A., 2017)	Estados Unidos	<p>Coorte</p> <p>Foram usados dados de 2002–2011 do Clinformatics Data Mart para identificar mulheres nos EUA, entre 14 e 44 anos de idade, que tinham pelo menos um código da CID-9 para diabetes e uma receita para um medicamento ou dispositivo diabético.</p> <p>Se um indivíduo tinha menos de 14 anos de idade no primeiro código da CID-9 para diabetes, ela não era incluída na coorte até completar 14 anos de idade. Da mesma forma, as mulheres foram excluídas da coorte quando completaram 45 anos de idade.</p>
E5. (Shu-qi Ge, A., 2018)	China	<p>Coorte</p> <p>Mulheres que tomaram contraceptivos hormonais ou medicamentos para fertilidade continuamente entre 2000 a 2010.</p> <p>Grupo 1: Mulheres que tomaram contraceptivos por no mínimo 1 mês.</p> <p>Grupo 2: Mulheres que tomaram medicamentos para fertilidade por no mínimo 1 mês.</p> <p>Variáveis independentes: idade, uso de outros medicamentos, comorbidades e causas de infertilidade.</p>
E6. (Ida Martinelli, A., 2016)	Itália	<p>Caso-controle</p> <p>Critérios de exclusão: Mulheres grávidas, mulheres com câncer, mulheres com doenças do rim ou do fígado, mulheres com tromboembolismo prévio.</p> <p>Caso: Mulheres com possível trombose.</p> <p>Controle: Mulheres saudáveis.</p>
E7. (Aaron McDaid, A., 2017)	Espanha	<p>Caso-controle</p> <p>Total de participantes: 1622 mulheres.</p> <p>Caso: 794 mulheres que desenvolveram pelo menos um episódio de TVE durante o uso de COC.</p> <p>Controle: 828 mulheres (recrutamento de diferentes fontes), sendo algumas delas mulheres em idade fértil, usuárias de COC, sem trombose (até o momento da genotipagem) e com histórico familiar de trombose.</p>
E8. (Masoud Ghiasian; Maryam Mansour; Nasrin Moradian, 2019)	Irã	<p>Caso controle</p> <p>Caso: 31 mulheres que faziam uso de anticoncepcionais orais e jejuavam simultaneamente.</p> <p>Controle: 27 mulheres que faziam uso de anticoncepcionais orais sem outros fatores associados.</p>

E9. (Petr Dulicek, A., 2018)	República Tcheca	Coorte Grupo com AVE: 70 mulheres. Grupo com TVE: 100 mulheres. Todas as participantes faziam uso do COC e tinham histórico familiar ou pessoal de trombose e hábitos de fumante.
E10. (Mohamad El Amki, A., 2019)	Suíça	Estudo experimental em camundongos machos, fêmeas e fêmeas ovariectomizadas. Total de participantes: 203 camundongos. Hormônios utilizados: Desogestrel (1,5 mg / kg) e drospirenona (4 mg / kg). Injetados por via intraperitoneal. Etapas do experimento: 1-Oclusão da artéria cerebral média: A isquemia cerebral foi induzida por oclusão endovascular do lado esquerdo artéria cerebral média (MCAO) por 60 min. 2-Teste sensorio-motor. 3-Análise Western blot de GABAA 4-Cultura celular e privação / reperfusão de oxigênio-glicós.
E11. (Deeksha Khialani, A., 2020)	Países Baixos	Caso-controle Total de participantes: 3203 pessoas (homens e mulheres). Caso: 1426 pacientes com um primeiro episódio de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (PE). Controle: 1777 indivíduos, entre eles 716 parceiros de pacientes e 1061 recrutados por discagem aleatória de dígitos (DDR). Comparação da frequência em idade e sexo. Critérios de exclusão: Mulheres pós-menopáusicas, grávidas ou nas 4 semanas pós-parto no momento do evento trombótico ou data do índice, usuárias de métodos contraceptivos hormonais diferentes do COC (caso).
E12. (Zhenlin Xu, A., 2017)	China	Caso-controle Total de participantes: 1310 mulheres. Caso: 446 mulheres com AVE pela primeira vez (infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnóidea). Controle: 864 mulheres hospitalizadas.
E13. (Amanda Valéria Pires de Magalhaes, Cléssia Bezerra Alves Morato e Giglielli Modesto Rodrigues Santos, 2017)	Brasil	Pesquisa quantitativa, qualitativa e comparativa. Dados coletados em questionários e resultados de dosagens bioquímicas de Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA). Total de participantes: 40 mulheres (20 faziam uso de COC e 20 não faziam). Critérios de inclusão: ter mais de 18 anos, aceitar participar da pesquisa e assinar o TCLE. Critérios de exclusão: ser mulher menopausada ou que faziam uso de anti-coagulante.
E14. (Isabelly Gomes de Oliveira; Lydia Vieira Freitas dos Santos, ANO)	Brasil	Estudo descritivo de abordagem quantitativa. Total de participantes: 100 usuárias de anticoncepcionais hormonais por via oral ou intramuscular. Dados coletados por meio de entrevista. Fatores de risco pessoais e familiares para uso de contraceptivos hormonais foram abordados.
E15. (E. F. W. van Vlijmen, A., 2016)	Holanda	Coorte Pessoas incluídas: Foram incluídos cinco coortes de famílias trombofílicas de três hospitais universitários da Holanda. Cada coorte tratou sobre uma doença hereditária associada. Nessas coortes, apenas defeitos trombofílicos hereditários foram levados em consideração.

E16. (Kazuko Sugiura, A., 2018)	Japão	Análise de 577 casos de eventos adversos do tromboembolismo, incluídos àqueles associados aos contraceptivos orais, através do banco de dados banco de dados da Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos (PMDA) de 2004 a 2013. O questionário sobre prognósticos no banco de dados do PMDA foi composto por apenas quatro respostas, ou seja, recuperação, não recuperação com algumas sequelas, fatais e desconhecidas.
E17. (Payam Khomand; Kambiz Hassanzadeh, 2016)	Irã	Relato de caso Total de participantes: 9 mulheres. Todas diagnosticadas com trombose venosa central, admitidas no Hospital Tohid, em Sanandaj.
E18. (Larissa Nobre Lima, A., 2019)	Brasil	Pesquisa baseada em questionamentos. Total de participantes: 211 acadêmicas de uma Universidade de Minas Gerais.
E19. (Steven W. Champaloux, A., 2017)	Estados Unidos	Caso-controle Mulheres em casos iniciais de acidade vascular cerebral isquêmico hospitalar. Seleção a partir do uso da CID-9-CM, sistema oficial de atribuição de códigos a diagnósticos e procedimentos associados à utilização hospitalar.
E20. (Syed Abidi, A., 2017)	Canadá	Caso-controle Todos participantes jovens saudáveis, sem histórico de doença cardiovascular ou respiratória. Caso: 14 mulheres que faziam uso de contracepção oral (grupo OC). Controle: 12 mulheres que não tomavam contraceptivo (grupo NOC).

A literatura mostra que o uso de anticoncepção oral hormonal está sim associado a eventos vasculares de trombose e acidente vascular encefálico (CHAMPALOUX et al., 2017; DULICEK et al., 2017; XU et al., 2017; MCDAID et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2017; DE LIMA et al., 2019; KHOMAND e HASSANZADEH, 2016; MOREIRA et al., 2016; BERNAD et al., 2017).

Xu et al. (2017) declaram que o uso de contraceptivos orais combinados é fator de risco único para mulheres, o que poderia aumentar significativamente o risco de acidente vascular encefálico. Também foi observado, no estudo de Martinelli et al. (2016), que 80% das pacientes que desenvolveram trombose tiveram como único fator de risco o anticoncepcional. Ademais, foi observado que o uso prolongado das pílulas aumentam de 2 a 3 vezes o risco de desenvolver trombose, assim como houve uma maior prevalência de AVE em pacientes usuárias das pílulas e maior proteção naquelas que não usavam nenhum tipo de hormônio (LIMA et al., 2016).

Quando comparadas em relação à idade, foi comprovado que mulheres mais velhas usuárias de contraceptivos orais apresentavam-se mais suscetíveis ao risco tanto de trombose quanto de AVE, tendo um risco absoluto maior quando a idade ultrapassa 50 anos (SUGIURA et al., 2018). Em contrapartida, alguns autores demonstraram que a duração do uso da pílula influenciou no risco de desenvolver trombose somente em mulheres mais jovens (média de idade de 25 anos), mas que não interagiu com mulheres mais velhas (MARTINELLI et al., 2016). No mesmo raciocínio, produtos somente de progestágeno foram associados a um risco modestamente aumentado de tromboembolismo em mulheres

com menos de 35 anos de idade, mas não foram associados a tromboembolismo em mulheres mais velhas, enquanto produtos de contendo estrogênio estavam associados a um risco aumentado de tromboembolismo em todas as idades (BRI N et al., 2017).

Quanto à relação com quadros trombóticos, Dulicek et al. (2018) reforçam que o tipo de anticoncepcional é o que determina o risco de ocorrência dos fenômenos citados. Para o uso de medicamento contendo ethinyl estradiol, deve-se considerar idade da usuária, índice de massa corporal (IMC), presença de fator de risco adicional (tabagismo, diabetes mellitus e hipercolesterolemia) e fatores anteriores ao uso do contraceptivo associados a desordens trombofílicas (hiperhomocisteinemia e síndrome antifosfolípide).

Ainda em relação aos diferentes tipos hormonais usados na combinação, os quais podem aumentar ou diminuir as chances de desenvolvimento dos trombos, Magalhães et al. (2017) afirmam que as pílulas com baixas doses de estrogênio estão associadas a um menor risco de trombose, assim como aquelas com tipos de progesterona chamados de levonorgestrel ou norestisterona. Admitiu-se que o uso de pílulas de segunda geração, feitos com levonogestrel, indicam menor risco ao desenvolvimento de eventos trombóticos do que aqueles de terceira geração, produzidos com desogestrel (MARTINELLI et al., 2016). Khialani et al. (2017) reforçam que o risco de tromboembolismos é maior em usuárias de progestágenos mais recentemente desenvolvidos, como desogestrel e drospiperona. Steckert et al. (2016) concluíram que os riscos estavam associados à quantidade de estrogênio na formulação e ao tipo de progestágeno.

O etinilestradiol é capaz de induzir alterações significativas no sistema de coagulação como o aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XI e XII) e redução nos inibidores naturais da coagulação (proteínas S e antitrombina), além de levarem a uma resistência adquirida a proteína C. Exames de dosagem dessa proteína avaliam globalmente a homeostasia, já que ela é um importante de risco de trombose em usuários de contracepção hormonal (MOREIRA et al. 2016). Os anticoncepcionais de progestágeno isolado têm sido descritos como um método de anticoncepção mais seguro, dependendo das características da paciente e a possível presença de fatores de riscos prévios, já que o progestágeno afeta de forma mínima o sistema de coagulação e fibrinólise (MOREIRA et al. 2016). Entretanto, Magalhães et al. (2017) afirma que algumas doenças relacionadas ao processo coagulatório podem levar à necessidade de aconselhamento por métodos contraceptivos alternativos (métodos de barreira ou dispositivos intrauterinos), como é o caso da trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (PE).

Xu et al. (2017) reiteram que o risco de AVE entre as usuárias de contraceptivos orais aumentou com a extensão do tempo cumulativo de uso. O risco em questão ampliou significativamente quando o tempo acumulado de uso foi de 5 anos ou mais, de acordo com esse estudo. O principal mecanismo associado estaria relacionado à hipercoagulação sanguínea provocada pela ação hormonal

estrogênica, incluindo alterações nos fatores de coagulação, níveis lipídicos e pressão arterial. Martinelli et al. (2016) explicaram que quanto maior o tempo de uso, maior as chances de desenvolver outras patologias que poderiam desencadear trombose e um consequente AVE.

Não menos importante, a avaliação de outros aspectos de causa externa como presença de quadros patológicos, puerpério e hábitos de vida é essencial para uma adequada conclusão do possível impacto que pode ser causado pelo anticoncepcional. Dessa forma, Moreira et al. (2016) ratificam a importância da recorrência aos critérios de elegibilidade médica, determinados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), por parte dos profissionais de saúde no momento da prescrição de métodos contraceptivos. Dando continuidade à análise dos fatores de risco associados ao uso de anticoncepcionais, Dulicek et al. (2018) afirmam que os hábitos de vida interferem e atuam, quando se trata de tabagismo, como um agravante da possibilidade de desenvolvimento de acidente vascular isquêmico. Para o estudo em questão, foram recrutadas 70 mulheres com AVE e 100 mulheres diagnosticadas com trombose venosa. Todas as 13 mulheres que apresentaram acidentes vasculares cerebrais do tipo isquêmicos eram fumantes (7 delas eram fumantes pesadas) e 75% da amostra com evento isquêmico transitório (ATI) também fumavam. Steckert, Nunes e Alano (2016) acrescentam a importância da prescrição e uso do anticoncepcional adequado para cada mulher, já que o abuso de álcool e cigarros, bem como um índice de massa corpórea (IMC) acima de 30 kg/m², são por fatores que potencializam ou diminuem a ação do CHO alterando a sua efetividade e segurança.

Os antecedentes patológicos também impõem significativo impacto na predisposição de ocorrência de eventos vasculares. Champaloux et al. (2017) declaram em seu estudo que o efeito conjunto dos contraceptivos hormonais combinados e enxaqueca com aura foi associado a um risco 6 vezes maior de derrame isquêmico em comparação com nenhum dos fatores de risco citados. Outros aspectos como trombose na família, hipercolesterolemia, estados de hipercoagulabilidade, hipertensão arterial sistêmica e obesidade também foram citados como características patológicas que determinam malefício (MAGALHÃES et al. 2017). O risco de tromboembolismo venoso (TEV) pode ser aumentado ainda mais por condições subjacentes, como câncer e obesidade. Trombofilia hereditária e história familiar de primeiro grau são fatores de risco independentes estabelecidos (VAN VLIJMEN et al. 2016).

Mcdaid et al. (2017) afirmam que TEV é um complexo multifatorial, uma doença influenciada por várias condições adquiridas ou herdadas. As condições herdadas incluem mutações nos diversos genes de fatores anticoagulantes ou trombolíticos de coagulação, conhecidos como o gene do fator V Leiden (F5) e a protrombina Gene do fator II (F2). Tais mutações também podem estar presentes nos genes que codificam as proteínas C e S; entretanto, apesar de aumentarem significativamente o risco de desenvolver trombose venosa, elas são raras. Outras causas herdadas prováveis podem incluir um possível aumento na expressão de fatores procoagulantes, como o fator VIII, fator de von Willebrand e

fatores IX e XI. Além disso, grupos sanguíneos não ABO, com a exceção do grupo A2, demonstraram aumentar o risco de desenvolvimento de trombose.

Khialani et al. (2020) também confirmam que a trombose venosa é um quadro patológico que apresenta fatores de risco genéticos, como ocorrência de mutações do Fator V Leiden (F5 rs6025) ou da protrombina (F2 rs1799963). O uso de contraceptivos orais e a mutação F5 rs6025 têm efeito sinérgico para TV (efeito 30 vezes maior em relação a não usuárias e não portadoras de mutações). Tais informações são ratificadas por Xu et al. (2017), que expõem que outra variante hereditária associada é o fibrinogênio gama (FGG rs2066865), variante associada a formação e estabilização de trombos.

O risco de tromboembolismo aumentado a partir do uso de anticoncepcionais hormonais combinados também existe para mulheres com diabetes tipo 1 e tipo 2, como afirmam O'Brien et al. (2017). Os autores acrescentam que o estrogênio exerce influência negativa na via da proteína C anticoagulante e é provavelmente o mecanismo primário do efeito protrombótico dos contraceptivos hormonais combinados, bem como dos hormônios pós-menopáusicos. Para o estudo, foram identificadas 146.080 mulheres com diabetes que sofreram 3.012 eventos tromboembólicos. Apenas 28% das mulheres em idade reprodutiva com diabetes tinham alguma reivindicação de contracepção hormonal, com a maioria recebendo contraceptivos orais contendo estrogênio. As taxas de tromboembolismo foram mais altas entre as mulheres que usaram o adesivo contraceptivo (16 por 1.000 mulheres-ano) e mais baixas entre as mulheres que usaram contraceptivos intra-uterinos (3,4 por 1.000 mulheres-ano) e subdérmico (0 por 163 mulheres-ano). Comparado com o uso de contraceptivos intra-uterinos, os anticoncepcionais injetáveis somente com progesterina foram associados a um risco aumentado de tromboembolismo.

CONCLUSÃO

De acordo com os dados apresentados, o uso de contraceptivos hormonais estão diretamente associados com o risco de trombose e acidente vascular encefálico. É evidente que fatores relacionados à genética, idade, características da usuária e formulações das pílulas também influenciam diretamente no desenvolvimento dessas duas doenças.

Em relação à idade da usuária, pode-se concluir que mulheres mais velhas, principalmente acima de 50 anos, apresentam um risco maior de desenvolver trombose e AVE. Já em relação ao tempo de uso, o risco de AVE entre as usuárias de contraceptivos orais aumentou com a extensão do tempo cumulativo de uso. O risco em questão ampliou significativamente quando o tempo acumulado de uso foi de 5 anos ou mais. Em contrapartida, alguns autores demonstraram que a duração do uso da pílula influenciou no risco de desenvolver trombose somente em mulheres mais jovens (média de idade de 25 anos), mas que não interagiu com mulheres mais velhas.

Além disso, produtos contendo somente progestágenos estão associados a um risco aumentado de tromboembolismo em mulheres com menos de 35 anos, enquanto produtos contendo estrogênio estão associados a um risco aumentado de tromboembolismo em todas as idades, podendo concluir que contraceptivos que contém baixas doses de estrogênio estão associados a um menor risco de trombose, tornando-se uma contracepção mais segura. Todavia, ainda que apresente um risco aumentado de tromboembolismo, os anticoncepcionais de progestágeno isolado têm sido descritos como um método de anticoncepção mais seguro, dependendo das características da paciente e a possível presença de fatores de riscos prévios, uma vez que o hormônio em questão afeta de forma mínima o sistema de coagulação e fibrinólise.

Vale ressaltar, pois, que os fatores de risco associados ao uso da anticoncepção oral exercem impacto considerado na possibilidade de desenvolvimento de um dos quadros patológicos. Dessa forma, os estudos feitos se complementam no que diz respeito à relação entre contraceptivos hormonais e as doenças citadas, deixando clara a sua influência existente.

REFERÊNCIAS

ABIDI, S. et al. Influence of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on cerebrovascular resistance and cardiorespiratory function during Valsalva or standing. **J Appl Physiol**, v.123, n.2, p.375–386, 2017.

ALBUQUERQUE, H.P.C.; VIDAL, P.C. Trombose venosa profunda: revisão dos conceitos atuais. **Rev Bras Ortop**, v.31, n.10, p.851-856, 1996.

AMKI, M.E. et al. Contraceptive drugs mitigate experimental stroke-induced brain injury. **Cardiovascular Research**, v.115, n.3, p. 637–646, 2019.

BRANDT G.P. et al. Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. **RGS**, v.18, n.1, p.54-62, 2018.

CHAMPALOUX, S. W. et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. **Am J Obstet Gynecol**, v.216, n.489, p.1-7, 2017.

CHAVES, M.L.F. Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco. **Rev Bras Hipertens**, v.7, n.4, p.372-382, 2000.

CORREA, D. A. S. et al. Fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v.51, n.1, p.1-10, 2017.

DEHLENDORF, C. Contraceptive counseling and selection for women. UpToDate feb 2020.

DE LIMA, L. N. et al. Conhecimento dos estudantes da área de saúde acerca dos riscos dos anticoncepcionais orais. **Revista Eletrônica Acervo Saúde** (ISSN 2178-2091), vol. 36, 2019.

DE 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.4, p.681-691, 2017.

DE OLIVEIRA, I. G. de; SANTOS, L. V. F. dos. Verificação de fatores de risco a Saúde entre Mulheres usuárias de métodos contraceptivos hormonais em Redenção-CE. 15 f. **TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem**, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira. Acarape, 2016.

DULICEK, P. et al. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females With Oral Contraceptives Use. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v.24, n.5, p.797-802, 2018.

FARIA, A.C.A. et al. Percurso da pessoa com acidente vascular encefálico: do evento à reabilitação. **Rev Bras Enferm**, v.70, n.3, p.520-528, 2017.

GE, S. et al. Associations of hormonal contraceptives and infertility medications on the risk of venous thromboembolism, ischemic stroke, and cardiovascular disease in women. **J Investig Med**, v.2018, n.0, p.1-7, 2018.

GHIASIAN, M.; MANSOUR, M.; MORADIAN, N. Prognosis of fasting in patients with cerebral venous thrombosis using oral contraceptives. **Iran J Neurol**, v.18, n.2, p.82-84, 2019.

KHIALANI, D. et al. The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk. **British Journal of Haematology**, p.1-8, 2020.

KHOMAND, P.; HASSANZADEH, K. A case-series study of cerebral venous thrombosis in women using short course oral contraceptive. **Iran J of Neurol**, v.15, n.2, p.92-95, 2016.

LARIVÉE, N. et al. Drospirenone-containing combined oral contraceptive and the risk of arterial thrombosis: a population-based nested case-control study. **BJOG**, v.2017, n.124, p.1672-1679, 2016.

LIMA, A. B. S. L. et al. Anticoncepcionais: relação com trombose venosa profunda. 17º Congresso de Iniciação Científica da FASB, ISSN 2594-7951. Barreiras – Ba, 2019.

MARTINELLI, I. et al. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism: A case control study. **Thrombosis Research**, v.141, p.153-157, 2016.

MCDALD A. et al. Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users. **PLoS ONE**, v.12, n.7, p.1-12, 2017.

O'BRIEN, S.H. et al. Hormonal Contraception and Risk of Thromboembolism in Women With Diabetes. **Diabetes Care**, vol.40, n.2, p. 233-238, 2017.

STECKERT, A.P.P.; NUNES, S.F; ALANO, G.M. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. **Arq. Catarin Med**, v.45, n.1, p.78-92, 2016.

SUGIURA, K. et al. The Incidence and Prognosis of Thromboembolism Associated With Oral Contraceptives: Age-dependent Difference in Japanese Population. **J Obstet Gynaecol Res**, v.44, n.9, p.1766-1772, 2018.

VAN VLIJMEN, E. F. et al. The impact of a male or female thrombotic family history on contraceptive counseling: a cohort study. **J Thromb Haemost**, v.14, n.9, p.1741-1748, 2016.

XU, Z. ESR2 Genetic Variations and Combined Oral Contraceptive Use Associated with the Risk of Stroke. **Archives of Medical Research**, v.48, p.203-211, 2017.