

Uso de anticoncepcionais orais combinados e o risco de tromboembolismo venoso: revisão sistemática

The use of combined oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: a systematic review

DOI:10.34117/bjdv7n11-424

Recebimento dos originais: 24/10/2021

Aceitação para publicação: 24/11/2021

Cleisla Gato Pereira Correa

Graduando em Farmácia

Centro Universitário Fametro

Endereço: Centro Universitário Fametro - CEUNI Avenida Constantino Nery 3000 -

Manaus - AM. CEP: 69050-000

E-mail: cleislaptr@gmail.com

Kathleen Castro Barroso

Graduando em Farmácia

Centro Universitário Fametro

Endereço: Centro Universitário Fametro - CEUNI Avenida Constantino Nery 3000 -

Manaus - AM. CEP: 69050-000

E-mail: barrosokathleen18@gmail.com

Bruna Nayara de Barros Araújo

Graduando em Farmácia

Centro Universitário Fametro

Endereço: Centro Universitário Fametro - CEUNI Avenida Constantino Nery 3000 -

Manaus - AM. CEP: 69050-000

E-mail: brunade1998@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: O tromboembolismo possui relação intrínseca com o uso frequente de anticoncepcional oral combinado, sendo os de terceira geração com maior probabilidade de risco quando comparados aos de 2º geração.

OBJETIVO: Avaliar o risco de tromboembolismo venoso profundo entre usuárias de contraceptivos hormonais orais.

MÉTODOS: Estudo de revisão sistemática, utilizando ferramentas de busca: Acadêmica Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), United States National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (Scielo Global). O período analisado foi de março de 2021 a setembro 2021. Foram aplicados os critérios do Prisma para redigir o relatório da revisão. Foram incluídos artigos observacionais, ensaios clínicos, relatos de caso, caso controle e estudo de coorte, português e inglês, entre anos de 2010 a 2021.

RESULTADOS: Dos 420 artigos identificados, foram selecionados 8 para a revisão. Os principais fatores de riscos desencadeados do TEV são trombofilia hereditária, o uso de AOCs de terceira geração, gravidez, trombose venosa e arterial, período pós-parto e o uso de COCs. A idade média de mulheres que fazem uso de AOCs é de 42 anos.

CONCLUSÕES: Pode-se perceber que as mulheres citadas nos estudos adquiriam o tromboembolismo venoso por uso dos AOCs. Mulheres, tanto saudáveis como com outros fatores de riscos, combinados com o uso de AOCs, seja eles de terceira geração, ou com alta dose de EE, e alta dose de estrogênios, tem o risco aumentado de eventos trombóticos.

Palavras-Chave: Tromboembolia Venosa, anticoncepcional oral combinado, trombose venosa.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Thromboembolism is intrinsically related to the frequent use of combined oral contraceptives, with third-generation beings more likely to be at risk when compared to second-generation ones.

OBJECTIVE: To assess the risk of deep venous thromboembolism among users of oral hormonal contraceptives.

METHODS: Systematic review study using search tools: Academic Virtual Health Library (VHL), United States National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (Scielo Global). The period analyzed was from March 2021 to September 2021. Prisma criteria were applied to write the review report. Observational articles, clinical trials, case reports, case-control and cohort study, Portuguese and English, between 2010 and 2021 were included.

RESULTS: Of the 420 articles identified, 8 were selected for review. The main risk factors triggered by VTE are hereditary thrombophilia, the use of third generation COCs, pregnancy, venous and arterial thrombosis, postpartum period and the use of COCs. The average age of women using COCs is 42 years.

CONCLUSIONS: It can be seen that the women mentioned in the studies acquired venous thromboembolism through the use of COCs. Women, both healthy and with other risk factors, combined with the use of COCs, whether third-generation, or with a high dose of EE, and a high dose of estrogen, have an increased risk of thrombotic events.

Keywords: Venous thromboembolism, combined oral contraceptive, venous thrombosis.

1 INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso acontece quando um coágulo se forma na circulação sanguínea, prejudicando o fluxo de sangue nas veias pelo organismo. Os trombos (coágulos) se formam quando algo retarda ou altera o fluxo sanguíneo. A condição pode se manifestar de duas formas: Trombose venosa profunda (TVP) e Embolia pulmonar (EP) (PFIZER, 2020).

O uso de Contraceptivos Orais Combinados (COCs) aumenta as taxas de tromboembolismo venoso (TEV). O método anticoncepcional hormonal oral combinado utiliza dois hormônios sintéticos: estrogênio e progestogênio. Sua ação é na maioria das vezes através da inibição da ovulação, além de provocar alterações nas características físico-químicas no endométrio e muco cervical. Considerado um método com alta taxa

de segurança dentre os métodos de escolha para contracepção. A eficácia do método atinge um percentual na faixa de 0,1% de falha no primeiro ano de uso frequente (SILVA, 2016).

A utilização frequente de métodos contraceptivos orais combinados (compostos de estrogênio e progestagênio), pode aumentar o risco em desenvolver tromboembolismo venoso (BASTOS, 2010). Deste modo os hormônios sexuais femininos presentes nos contraceptivos orais (progesterona e estradiol) podem provocar alterações no sistema cardiovascular de grande relevância, sendo os vasos sanguíneos alvos desses hormônios.

O tromboembolismo possui relação intrínseca com o uso frequente de anticoncepcional oral combinado, sendo os de terceira geração com maior probabilidade de risco quando comparados aos de 2º geração (MORAIS, 2019).

O uso de anticoncepcionais orais combinados pode aumentar a incidência de tromboembolismo atingindo índices que pontuam um risco 2 a 3 vezes analisando-se em escala global. Quando se trata de contraceptivos contendo progesterona de terceira geração (gestodeno e desogestrel) a incidência é de 25 por 100.000 usuárias por ano, estes são de maior incidência do que os de segunda geração. A utilização da contracepção oral de terceira geração (gestodeno, desogestrel) com aumento de duas vezes mais o risco em desenvolver tromboembolismo do que os de segunda geração contendo levonorgestrel (BRITO, 2010).

A utilização desses anticoncepcionais orais combinados pode desencadear complicações no sistema circulatório visto que existem receptores de estrogênios e progesterona em todos os vasos sanguíneos que podem afetar a hemostasia, aumentando os fatores de coagulação e diminuindo os inibidores de coagulação, gerando assim trombos que podem eclodir em trombose venosa profunda ou embolia pulmonar (BRITO, 2010).

O tromboembolismo venoso atinge cerca de 10 milhões de pessoas em todo o mundo, no Brasil, estima-se que tenha aproximadamente 400 mil casos de TVP por ano (SANTOS, 2019) e atinge aproximadamente 1 em cada 1000 pessoas/ano. Apesar de ocorrer em qualquer idade, é mais frequente com o avançar dos anos. A frequência geral de ocorrência do TVP entre os sexos é similar, sendo as mulheres mais afetadas na idade reprodutiva devido a fatores hormonais.

O objetivo do presente estudo é avaliar o risco de tromboembolismo venoso profundo entre usuárias de contraceptivos hormonais orais, verificando fatores de riscos associados ao desenvolvimento de TEV durante o uso de contraceptivos hormonais orais

e analisando o perfil de mulheres que desenvolveram TEV durante uso de contraceptivos hormonais orais.

2 MÉTODOS

Será realizado um estudo de revisão sistemática. O relatório sobre os estudos será organizado segundo os critérios *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (Prisma).

Para a elaboração da pesquisa, serão utilizados como base, artigos científicos, sendo todas as buscas feitas entre março de 2021 a setembro de 2021. Sucederá buscas pelas palavras-chave tanto em português como em inglês, “Anticoncepcionais orais combinados”, “Tromboembolia venosa”, “Trombose venosa”, “Fatores de risco”, “Efeitos colaterais e Reações adversas relacionados a medicamentos”, “Método de barreira anticoncepção”, “Estrogênios”, separadas pelo operador booleano “and”. As combinações que serão usadas em português são “anticoncepcionais orais combinados and Tromboembolia Venosa”, “anticoncepcionais orais combinados and trombose venosa”, “Estrogênios and Tromboembolia Venosa”, e em inglês “Contraceptives, Oral, Combined and Venous Thromboembolism”, “Contraceptives, Oral, Combined and Venous Thrombosis”, “Contraception, Barriers and Risk Factors”, “Estrogens and Venous thromboembolism”.

A seleção dos artigos decorrerá conforme o assunto proposto e as bases de dados que será feita as pesquisas, serão: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), United States National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (Scielo Global). Todos os resultados da pesquisa estarão arquivados, possibilitando consultas futuras.

Os critérios de inclusão serão artigos de 2010 até 2021, artigos de mulheres que fizeram usos de anticoncepcionais orais combinados e o risco de tromboembolismo. Artigos em português e em inglês. Os tipos de estudos: observacionais, ensaios clínicos, relatos de caso, caso controle e estudo de coorte.

Os critérios de exclusão, serão artigos de anos anteriores a 2010, uso de outros anticoncepcionais que não seja oral. Outras categorias de doenças. Tipos de estudos: artigos de revisão de literatura, revisão sistemática e de opinião.

3 ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 420 artigos identificados, foram selecionados 8 para a revisão. O fluxograma está organizado de acordo com os critérios Prisma, e ilustra como os estudos foram excluídos (Figura 1).

O resumo dos principais aspectos relativos aos autores, títulos, objetivos, tipos de estudos e conclusões dos 8 trabalhos selecionados encontra-se na Tabela 1.

O estudo de coorte (EFW van V et al, 2016), que envolveu 1005 pacientes femininos originários de 465 probandos (pacientes com TEV estabelecido), foram divididos em grupos, probandos masculinos e femininos, sendo o último grupo subdividido em dois grupos, probandos femininos com TEV e sem TEV. E foram feitas comparações em relação a exposição hormonal (uso de COCs, gravidez, pós-parto). A idade mediana para os probandos com TEV, foi jovem (26,5 anos), probandos femininos sem hormônio TEV relacionado (44,0 anos), e masculinos (45,0 anos).

O risco de TEV em parentes femininos de probandos, foi comparada entre femininos e masculinos. Parentes do sexo feminino abrangeu 24,195 pessoa-ano com 84 TEVs, dos quais 82% estavam relacionados ao uso de AOC ou gravidez e pós-parto. O risco de parentes de mulheres VS probandos masculinos, foi comparável, mas a idade <45 no momento do primeiro TEV e a presença de trombofilia, uso de COC e gravidez, foram fatores que aumentaram o risco significativo de TEV. (EFW van V et al, 2016).

O risco de TEV em parentes femininos de probandos do sexo feminino com e sem TEV relacionados com hormônios. Em consideração a exposição hormonal do probando no momento do TEV, a incidência (RI) de TEV foi maior, RI 0,43 (IC 95%) por 100 pessoas-ano, em parentes de probandos com TEV hormonalmente, do que observado em parentes de mulheres de probandos sem TEV hormonalmente relacionado IR 0,13 (IC 95%). Considerando apenas parentes de probandos do sexo feminino, a heterogeneidade observada com maiores razões de risco, foi gravidez, e em menor medida, o uso de COC é observada em parentes de probandos do sexo feminino com TEV hormonalmente relacionado. Já as estimativas de risco em parentes de probandos do sexo feminino sem TEV foram menores. (EFW van V et al, 2016).

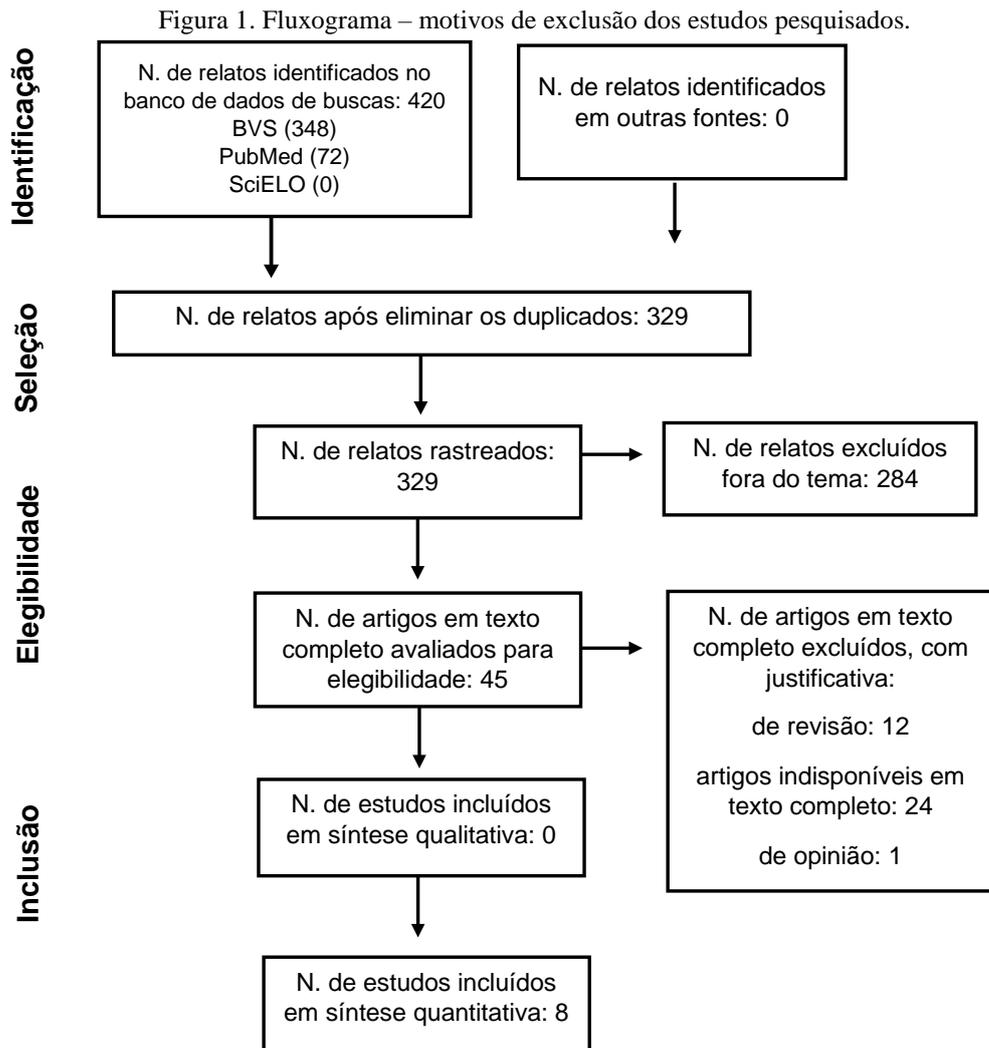
No relato de caso descrito por (Hellfritzsch M et al, 2015), uma menina de 14 anos apresentou início agudo de dor torácica e dispneia seguida de síncope. No hospital foram feitos exames e foi encontrada, hipoxia, taquicardia e hipotenso. No ecocardiograma aguda foi realizada e revelou dilatação no ventrículo direito, hipertensão pulmonar e redução do fluxo sanguíneo pulmonar. A angiografia pulmonar por tomografia

computadorizada revelou grande embolia pulmonar direita e várias embolias periféricas menores bilateralmente. No exame físico estava sem sinais clínicos de trombose venosa.

Devido a vários casos de trombose venosa e arterial em idade jovem em pelo menos 2 gerações da família, o paciente havia sido testado para trombofilia hereditária a 2 anos antes. Ela era heterozigota para mutação da protrombina G20210A. Devido a sangramentos menstruais, ela iniciou o uso de COCs de segunda geração contendo 250 µg de norgestimato e 35 µg de etinilestradiol uma vez por dia, 9 meses antes da internação. O uso do anticoncepcional foi interrompido na admissão e aconselhada a não retomar o tratamento. (Hellfritsch M et al, 2015).

No estudo observacional de (Hugon-Rodin et al, 2017), a classificação do CHC foi de incluir qualquer geração de progesterona combinada com etinilestradiol (EE) e administrada por 1 das 3 vias de administração (oral, vaginal ou transdérmica). E foram classificados de acordo com o tipo de progestogenos associados ao EE. As pílulas de primeira geração continham acetato de noretisterona. De segunda geração com norgestrel ou levonorgestrel contido e as pílulas de terceira geração continha desogestrel ou gestodeno. Classificados também as pílulas separadamente contendo EE associado a norgestimato ou drospirenona ou acetato de ciproterona (CPA) porque o risco de TEV associado a essas associações pareciam ser diferentes. (Hugon-Rodin et al, 2017).

Um total de 3009 mulheres pré-menopáusicas consecutivas com o primeiros TEV foram incluídos no estudo COREVE. Dados eram coletados durante a 1ª visita na Unidade de Hemostasia com um tempo médio desde o TEV de 9 meses. Entre essas mulheres, 2.088 (69,4%) usaram CHC e 921 (30,6%) não eram usuários na hora de seu primeiro TEV. Os usuários de CHC eram significativamente mais jovens e magros em comparação com os não usuários (respectivamente [média ± DP] 29,0 ± 7,2, 31,6 ± 7,1 anos de idade e 23,0 ± 4,4, 23,9 ± 4,8 kg / m²). E não houve diferença na história familiar de TEV entre os grupos. Triagem de trombofilia biológica foi realizado após o primeiro TEV. (Hugon-Rodin et al, 2017).



Usuários de CHC eram mais frequentes portadores da mutação do fator V Leiden do que não usuários. Este resultado não mudou após ajuste para idade, IMC e tipo de trombose. 41% dos usuários de CHC foram os primeiros usuários de CHC com uma duração média de 48 meses

(intervalo de 0,1–356 meses). O tempo entre o início do primeiro uso de CHC e o primeiro episódio de TVE foi inferior a 1 ano em 25% dos primeiros usuários de CHC e menos de 3 meses em 10% dos primeiros usuários de CHC. Mais de 70% dos eventos em ambos os grupos foram TVP. Usuários de CHC experimentaram PE com mais frequência em comparação com não usuários com um OR de 1,28 (IC95%: 1,06-1,55). Para mulheres com TVP apenas, os usuários de CHC experimentaram DVT distal com mais frequência do que não usuários com um OR de 2,3 (IC95%: 1,9–2,8). Fatores de Risco associados eram diferentes entre os 2 grupos, com mais frequência TEV relacionado a gesso, viagens e escleroterapia venosa em usuários de CHC em comparação com não usuários. Em

contraste, TEV em não usuários foi mais frequentemente relacionado a repouso no leito e cirurgia. A análise foi repetida após a exclusão da TVP distal. (Hugon-Rodin et al, 2017).

Trinta e seis por cento dos usuários de CHC não tinham nenhum dos clássicos Fatores de risco de TEV (ou seja, idade ≥ 40 anos, IMC ≥ 30 , primeiro grau história familiar de TEV, molde de gesso, repouso no leito, cirurgia, viagens, pós-parto e escleroterapia venosa), 42% tinham 1 fator de risco, e 22% tinham 2 ou mais fatores de risco. Entre os não usuários, 23% não tinha nenhum dos fatores de risco clássicos de TEV, 40% tinham 1 e 37% tinham 2 ou mais. Havia menos usuários de CHC com 2 ou mais fatores de risco associados do que não usuários (respectivamente 22% e 37%; $P < 0,001$). (Hugon-Rodin et al, 2017).

Entre os usuários de CHC, mais de 30% com nenhum ou outro fator de risco teve uma trombofilia biológica detectado após o primeiro VTE. Além disso, trombofilia biológica foi menos frequente em mulheres com pelo menos 2 fatores de risco do que em aqueles com 1 ou nenhum. A porcentagem de mulheres com idade menores de 25 anos com nenhum ou um fator de risco de TEV foi significativamente maior do que em mulheres com idade de mais de 35 anos (89,3% vs 81,8%, respectivamente). Além disso, as mulheres jovens tinham mais frequentemente trombofilia, 32,8% versus 25,8% em mulheres com mais de 35 anos. Entre os usuários de CHC, 26,6% usaram um CHC de segunda geração, mais de 40% usaram um terceiro geração CHC e 18,5% usaram CHC contendo EE e CPA. (Hugon-Rodin et al, 2017).

Mulheres tomando um CHC contendo CPA no momento da trombose eram significativamente mais jovens e magros em comparação com outros usuários de CHC. Eles tinham uma história familiar mais fraca de TEV e o principal fator de risco associado foi uma longa viagem. (Hugon-Rodin et al, 2017).

No relato de caso de (Jeon G et al, 2017), uma mulher de 23 anos nuligrávida foi ao hospital afirmando que estava com dor no peito a 2 dias, e relatou também uma pontada de dor no lado direito do pescoço até a cintura ao respirar e que a dor era aliviada na postura sentada, mas que se agravava na posição deitada. No hospital realizaram o exame de ausculta que revelou um som respiratório rouco que é um pouco raro na parte inferior do pulmão direito. Em outras avaliações não houve nenhuma anormalidade detectada no exame físico, não houve alteração de cor da pele, edema ou assimetria em ambas as pernas, mas ao realizar a tomografia computadorizada de tórax revelou tromboembolismo pulmonar agudo envolvendo ramo segmentado basal do lobo inferior direito.

A paciente antes do ocorrido era saudável e não tinha nenhum histórico familiar de trombose venosa e nenhum outro fator de risco associado, mas por fazer uso de anticoncepcional oral combinado adquiriu tromboembolismo pulmonar. Clinicamente tem sido postulado que a embolia pulmonar é uma seqüela de trombose venosa profunda como coágulos, formados na extremidade inferior, se desprendem e se movem para a vasculatura pulmonar (Jeon G et al, 2017).

A paciente fazia uso de COCs contendo progestágeno de terceira geração (desogestrel). No momento do efeito adverso ela estava usando os AOCs há 4 meses e havia mantido um período de intervalo e reiniciado o uso de AOCs, o risco de TEV é maior em mulheres que reiniciam o uso de AOCs após

Tabela 1. Resumo das informações dos estudos selecionados sobre uso de anticoncepcionais orais combinados e o risco de tromboembolismo venoso e identificados nas ferramentas de busca.

Autor	Título	Objetivo	Tipo de estudo	Conclusões
EFW van V et al, 2016	O impacto de uma história familiar trombótica masculina ou feminina no aconselhamento contraceptivo: um estudo de coorte.	Avaliar nesses parentes do sexo feminino o impacto de uma história familiar originada de um paciente do sexo masculino ou feminino e de investigar se uma história familiar positiva originada de uma paciente do sexo feminino com TEV durante a exposição hormonal (durante o uso de COC ou gravidez) tem um impacto adicional em seu perfil de risco.	Estudo de Coorte	Sugerem que uma história familiar de uma paciente do sexo feminino, especialmente quando o TEV estava relacionado aos hormônios, pode aumentar ainda mais o risco de TEV em seus parentes do sexo feminino. Essa informação pode ser importante no aconselhamento de mulheres sobre opções anticoncepcionais.
Hellfritzs M et al, 2015	Embolia pulmonar relacionada a anticoncepcionais com risco de vida em uma menina de 14 anos com trombofilia hereditária	Enfatizar a importância de avaliar não apenas o genótipo, mas também o fenótipo ao considerar o início de COCs em pacientes com trombofilia.	Relato de Caso	A iniciação de AOCs deve ser baseada na avaliação de risco individualizada com todos os fatores de risco potenciais para TEV, incluindo genótipo e fenótipo. Deve-se considerar outros métodos de anticoncepcionais em pacientes com risco aumentado de TEV.

Hugon-Rodin et al, 2017	Primeiro tromboembolismo venoso e anticoncepcionais hormonais em jovens francesas.	Avaliar grupos de mulheres usuárias e não usuárias de anticoncepcionais hormonais combinados que apresentaram fatores de riscos adicionais de TEV.	Estudo observacional	Os usuários de CHC com o primeiro VTE diferem de não usuários com relação ao histórico clínico e genético. Dois terços das mulheres que usam CHC e experimentam um evento de VTE tiveram fatores de risco adicionais de TEV. Compreensão das características de TEV e dos fatores de risco associados podem ajudar identificar mulheres com alto risco de TEV e contribuir para mais avaliação precisa do benefício-risco antes de prescrever um CHC.
Jeon G et al, 2017	Embolia pulmonar em uma mulher saudável usando anticoncepcionais orais contendo desogestrel.	Entender que mulheres jovens sem quaisquer fatores de risco ou predisposição genética para trombose podem desenvolver embolia pulmonar a partir de formulações de baixas doses de COCs.	Relato de caso	O tamanho do efeito do risco de TEV entre usuários de COCs dependia tanto da dose de etinilestradiol quanto do progestágeno usados. Não está claro por que os diferentes progestágenos fornecidos fazem diferença no risco de TEV de COCs, mas uma possibilidade é que haja uma diferença nos efeitos inibitórios do progestágeno sobre o efeito pró-coagulante do etinilestradiol.
Khialani D et al, 2020	O efeito conjunto de fatores de risco genéticos e diferentes tipos de anticoncepcionais orais combinados no risco de trombose venosa	Investigar o efeito conjunto entre um fator de risco genético para TV, (ou seja, mutações F5 rs6025, F2 rs1799963 e FGG rs2066865) e o uso de COC no risco de TV.	Caso de base populacional-estudo de controle	Resultados indicam que em mulheres portadoras da mutação F5 rs6025 ou F2 rs1799963, o aconselhamento detalhado sobre todas as opções contraceptivas pode ser indicado para capacitá-las a tomar uma decisão informada sobre o contraceptivo ideal. No entanto, se um COC for preferido, com base nos resultados deste estudo, o COC contendo o progestágeno levonorgestrel com 30 µg de EE foi associado ao menor risco de TV.
Palacios S et al, 2019.	Ensaio multicêntricos de fase III sobre a eficácia anticoncepcional,	Avaliar a eficácia contraceptiva da pílula somente DRSP e fornecer informações de segurança. A tolerabilidade em relação	Ensaio Clínico.	A nova pílula somente DRSP fornece eficácia contraceptiva clínica semelhante aos COCs atualmente comercializados

	tolerabilidade e segurança de uma nova pílula somente de drospirenona.	a um padrão de sangramento em comparação com o POP existente era um objetivo secundário desses estudos.		contendo DRSP, tendo um bom perfil de segurança, ampliando o grupo de mulheres capazes de usar este método. Ponto forte: fornece informações clinicamente significativas sobre um novo POP. Ponto fraco: O número de ciclos para avaliar adequadamente o IP ainda não é suficiente, mesmo que indicativo, para tirar conclusões quanto ao risco de TEV.
Roach REJ et al, 2013.	O risco de trombose venosa em mulheres com mais de 50 anos que usam contracepção oral ou terapia hormonal pós-menopausa.	Determinar e comparar o risco de TV associado ao uso de CO e HT.	Estudo de caso- controle	Relatamos uma análise epidemiológica detalhada do risco de primeira trombose venosa em usuárias de hormônios femininos com mais de 50 anos. Essas mulheres apresentam o maior risco de trombose venosa quando usam anticoncepcionais orais, especialmente se tiverem trombofilia genética ou história familiar positiva de trombose venosa.
Zermatten MG et al, 2020.	Geração de trombina em uma mulher com fator V de Leiden heterozigoto e anticoncepcionais orais combinados: relato de caso	Relatamos aqui a evolução do perfil de geração de trombina com e sem contracepção oral combinada em uma mulher de 30 anos portadora de uma mutação do fator V Leiden heterozigoto.	Relato de Caso	Um perfil de geração de trombina severamente aumentado em uma mulher com mutação heterozigótica do fator V Leiden enquanto tomava um AOC e uma melhora acentuada do perfil laboratorial protrombótico após sua descontinuação. A geração de trombina pode ser uma ferramenta promissora para identificar mulheres que tomam AOC, possivelmente com alto risco de tromboembolismo venoso.

Um intervalo sem acompanhamento médico. (Jeon G et al, 2017).

No estudo de base populacional- caso controle de (Khialani D et al, 2020), foram utilizados para análise dados de estudo de avaliações genéticas e múltiplas ambientais de fatores de risco para trombose venosa. Foram selecionadas mulheres de 18 a 49 anos que faziam uso de COCs frequentemente contendo EE combinado com os progestágenos:

gestodeno, desogestrel, levonorgestrel e acetato de ciproterona. Todas as mulheres preencheram um questionário padronizado sobre fatores de risco para TV, como história familiar de trombose, gravidez e uso de anticoncepcional oral no ano anterior à data-índice. A data-índice é a data do evento trombótico para os pacientes e seus parceiros e a data de preenchimento do questionário para os controles aleatórios.

Os pacientes e seus parceiros foram direcionados para uma clínica de anticoagulantes para uma terapia de anticoagulação oral, pois dentre os pacientes estudados e avaliados também havia pessoas que tiveram o primeiro episódio de trombose venosa profunda. 3 meses após a descontinuação da terapia de anticoagulação oral os pacientes juntamente com os seus parceiros foram convidados a ir a clínica de anticoagulação para uma entrevista e coleta de amostra de sangue ou swab bucal para extração de DNA. (Khialani D et al, 2020).

Os detalhes sobre o uso atual e frequente de AOCs foram verificados durante as entrevistas. Os fatores de risco genéticos F5 rs6025, F2 rs1799963 e FGG rs7066865 foram determinados por reação em cadeia da polimerase com o uso do ensaio TaqMan. No total foram analisados 1426 casos e 1777 controles e tantos os casos quanto os controles usando COC eram mais jovens, com idade média de variação de 36 anos (18-49 anos) para casos e de variação de 34 anos (18-49 anos) para controles. Não houve diferenças na distribuição dos tipos de progestágenos em COC em controles com ou sem história familiar, mas houve uma pequena diferença na distribuição dos tipos de progestágenos em mulheres com ou sem fatores de riscos genéticos. Os fatores genéticos, assim como o uso de anticoncepcionais orais aumentam o risco de TV, no entanto o risco é bem maior para usuárias de COCs contendo desogestrel, progestágeno, gestodeno e acetato de ciproterona em comparação com o levonorgestrel. (Khialani D et al, 2020).

O estudo mostrou que mulheres com trombofilia hereditária, uso de COC aumentou ainda mais o risco de TV. Todos os efeitos conjuntos foram menores para FGG rs206686 em comparação com F5 rs6025 e F5 rs6025 ou F2 rs 1799963 combinados, uma vez que FGG rs206685 é mais prevalente na população. A presença da mutação F5 rs6025 ou F2 rs1799963 aumenta o risco de VT em usuárias de COCs 6 vezes e 7 vezes mais. (Khialani D et al, 2020).

No ensaio clínico de (Palacios S et al, 2019), dois estudos prospectivos e multicêntricos de fase III foram realizados em mulheres saudáveis com idades de 18 anos a 45 anos, esses estudos foram realizados com a finalidade de avaliar a eficácia e segurança da pílula apenas drospirenona. O medicamento do seguinte estudo foi um

comprimido contendo 4mg de DRSP não micronizado por dia, por via oral, com administração consecutiva de 24 comprimidos ativos e quatro comprimidos de placebo e nenhum intervalo sem comprimidos entre dois ciclos consecutivos.

A duração da ingestão do tratamento no estudo foi de 13 ciclos de 28 dias, com uma visita de acompanhante. Os eventos adversos relatados pelas mulheres ou observados pelos investigadores clínicos durante o estudo foram registrados usando o formulário de relato de caso. A trombose venosa profunda ou embolia pulmonar e hiperclâmia foram considerados EAs (Efeito Adverso) de interesse especial e levaram a descontinuação. (Palacios S et al, 2019).

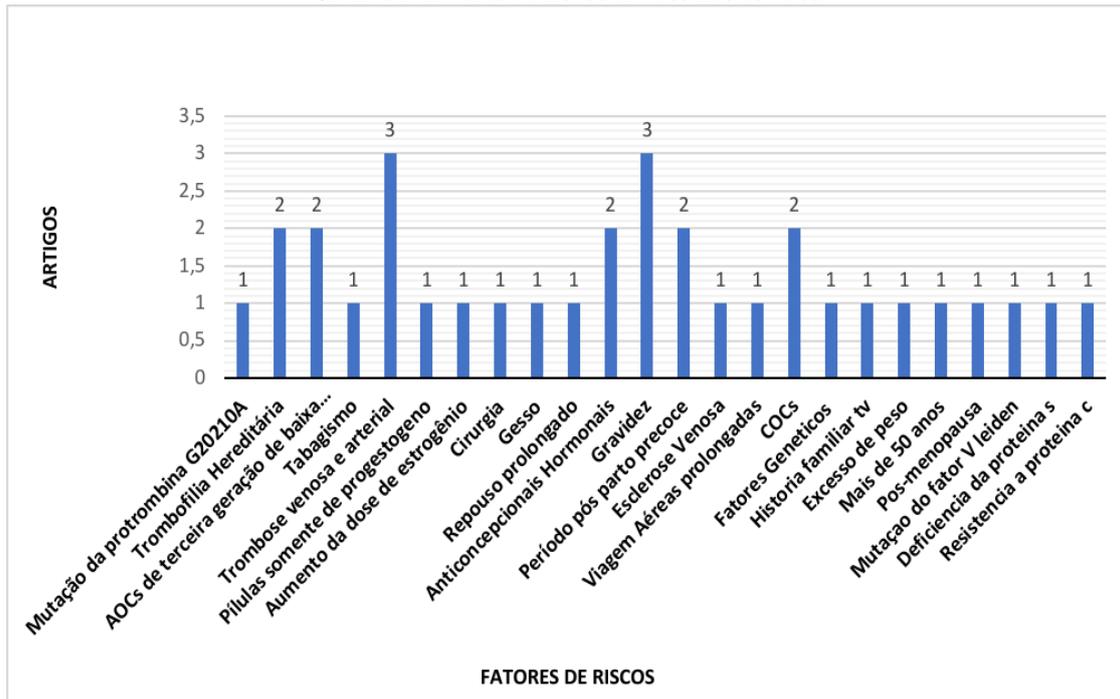
Ao todo o estudo realizou o tratamento em 1571 mulheres que foram tratadas com 4mg de DRSP, durante o estudo 3 pacientes engravidaram e todas as 3 gravidezes foram consideradas falhas no tratamento. Todas as 3 gravidezes ocorreram em mulheres de 35 anos. Nenhum caso de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar foi relatado e os eventos adversos mais frequentes foram: acne (47 casos), dor de cabeça (32 casos) e sangramento uterino anormal (38 casos). Com isso entendemos que os estrogênios em anticoncepcionais hormonais combinados são a principal causa do risco elevado dos eventos tromboembólicos. (Palacios S et al, 2019).

O componente progestagênico, quando usado em combinação com estrogênios, pode estar envolvido na etiologia de doenças venosas e arteriais. A drospirenona é um progestágeno único derivado da espirolactona que se aproxima das propriedades da progesterona, possui propriedades antimíneno-corticóides e antiandrogênicas. Essa nova pílula somente DRSP fornece eficácia contraceptiva clínica semelhante aos COCs atualmente comercializados contendo DRSP (Palacios S et al, 2019).

No estudo de caso-controle de (Roach REJ et al, 2013), 2.550 mulheres com mais de 50 anos, em média 59 anos (variação 50-70) 1.082 com um primeiro caso de TV e 1468 controles foram incluídos para casos de uso de contracepção oral e terapia hormonal. Todos os participantes preencheram um questionário detalhado sobre os fatores de risco para trombose venosa. 1.082 pacientes, 900 controles de parceiros e 568 controles de discagem de dígitos aleatórios.

Cerca de 553 (54%) haviam sido diagnosticadas com TVP e 475 (46%) com embolia pulmonar. Em nosso estudo com usuárias de hormônios com mais de 50 anos, o uso de contracepção oral foi associado ao maior risco de trombose venosa em comparação com o uso não hormonal, especialmente quando contendo desogestrel ou gestodeno como progestágeno (risco 9 a

Gráfico 1. Fatores de riscos citados nos estudos.



COCs: Contraceptivos orais combinados; AOCs: Anticoncepcionais Orais Combinados.

Desogestrel ou gestodeno como progestágeno (risco 9 a 10 vezes maior). Após o ajuste de idade, IMC, tabagismo e histórico familiar de TV, o risco relativo de TV associado ao uso de contracepção oral foi de 6,3, bem alto comparado a terapia hormonal. (Roach REJ et al, 2013).

Este resultado mostra que mulheres com mais de 50 anos de idade que fazem uso de contracepção oral possui um risco fortemente aumentado de trombose venosa, em especial mulheres com trombofilia hereditária ou história familiar de TV. Indicando 9 em cada 1000 mulheres desenvolvem TV a cada ano. (Roach REJ et al, 2013).

No relato de caso descrito (Zermatten MG et al, 2020), uma mulher saudável de 30 anos, onde não relatou fatores de risco para TV foi recrutada como probando para a fase piloto da validação de um novo ensaio de geração de trombina totalmente automatizado, padronizado e normalizado, ST Genesis Thrombin Generation System (Stago, Asnières-sur-Seine, França) e reagentes ThromboScreen (Stago). No entanto, no exame laboratorial apareceu uma mutação do fator V Leiden heterozigoto. Ela fazia uso de anticoncepcional combinado com ciproterona (2mg) e etinilestradiol (35mg) desde os 18 anos 26 anos e fazia uso novamente nos últimos 18 meses. Com base neste perfil, os anticoncepcionais orais combinados e a mutação do fato V são fatores de risco trombóticos multiplicativos.

Dentre os estudos selecionados, os principais fatores de riscos desencadeados do TEV estão mostrados no gráfico 1. Pode-se observar que os fatores mais citados, são de condições adquiridas, como trombofilia hereditária, o uso de AOCs de terceira geração, gravidez, trombose venosa e arterial, período pós-parto e o uso de COCs.

Os COCs contendo desogestrel, gestodeno ou drospirenona em combinação com etinilestradiol (terceira ou quarta geração) estão associados a um maior risco de TEV, do que os COCs com etinilestradiol e levonorgestrel ou noretisterona (COCs de segunda geração) (Rott H, 2012).

O perfil de mulheres que fizeram o uso de contraceptivos hormonais orais, sua idade média foi de 42 anos (14-70 anos). Mulheres jovens com idade média de 20 anos, são as que mais foram citadas nos estudos com maior frequência de fatores de riscos e trombofilia hereditária.

Está bem estabelecido que existem diversos fatores de riscos para o tromboembolismo venoso, e que os estrogênios em anticoncepcionais hormonais combinados são uma das principais causas do risco elevado de eventos tromboembólicos. Sabemos ainda que os anticoncepcionais orais estão associados ao aumento dos fatores de coagulação, juntamente com o aumento da atividade dos inibidores fibrinolíticos (Kuhl W, 2019).

Em alguns artigos analisados encontramos mulheres totalmente saudáveis que adquiriram o tromboembolismo venoso devida a formulações de baixa dose de COCs. Este caso nos lembra também que mulheres jovens e saudáveis podem ocorrer o risco de adquirir o tromboembolismo venoso, mesmo ainda sem fatores adicionais como já foram relatados.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão enfatiza diversos aspectos relacionados ao uso de Anticoncepcionais hormonais orais combinados e deixa claro que o uso ocasiona riscos à saúde da mulher. Dentre os artigos analisados, pode-se perceber que as mulheres citadas nos estudos adquiriam o tromboembolismo venoso por uso dos AOCs. Mulheres, tanto saudáveis como mulheres com outros fatores de riscos, combinados com o uso de AOCs, seja eles de terceira geração, ou com alta dose de EE, e alta dose de estrogênios, tem o risco aumentado de eventos trombóticos. E para cada situação, deve-se ter o acompanhamento, e mesmo assim, a mulher preferir o uso de AOCs, apenas aqueles com menor risco e com boa adesão deve ser indicado.

AGRADECIMENTOS

Para elaboração e apresentação deste trabalho muitas pessoas me ajudaram e me apoiaram de forma incondicional, e agradecer é o mínimo que eu poderia fazer para demonstrar minha gratidão. Então, agradeço, primeiramente à Deus, por estar sempre comigo me dando a força necessária para conseguir vencer a cada batalha, agradeço também a minha família que em momento algum pensou duas vezes em me ajudar durante as dificuldades, sou muito grata a Deus por ter me dado pai e mãe que tenho, sem eles eu não seria nada. Agradeço a todos os meus professores, orientadores e minhas amigas que fizeram parte de tudo isso juntamente comigo.

Bruna Nayara

A Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho e do curso. Sou grata a minha mãe, por me apoiar, me incentivar a não desistir, e do esforço investido na minha educação. Aos amigos/familiares, por todo o apoio, paciência e pela ajuda, durante a minha trajetória. Aos professores, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o meu aprendizado e a direção correta que o trabalho deveria tomar. Agradecida pela parceria das minhas amigas na realização deste trabalho.

Cleisla Gato

Primeiramente quero agradecer à Deus pela vida e pela oportunidade de realizar os meus sonhos. Agradeço imensamente aos meus pais que mesmo nos meus deslizes me deram forças e um voto confiança para prosseguir. A toda a minha família seja diretamente e indiretamente me apoiaram, em especial a minha avó Graça que sempre orou e chorou comigo nos momentos que eu achava que não conseguiria. Aos meus amigos que sempre me deram palavras de ânimo ao decorrer da minha vida acadêmica. Aos meus professores, orientadores, preceptores, coordenadores por toda assistência no âmbito do conhecimento tanto teórico quanto prático. As minhas amigas Bruna e Cleisla por me acompanharem na construção deste trabalho. Até aqui nos ajudou o Senhor.

Kathleen Barroso

REFERÊNCIAS

Brito, Milena Bastos, Nobre, Fernando e Vieira, Carolina Sales Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2011, v. 96, n. 4 [Acessado 17 outubro 2021], pp. e81-e89. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000022>>. Epub 25 Feb 2011. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000022>.

Deeksha Khialani, Wilem.Lijfering, Suzanne C. Cannegieter, Frist R. Rosendaal, Astrid Hyckam V. O efeito Conjunto de fatores de risco genéticos e Diferentes tipos de anticoncepcionais orais combinados no risco de trombose venosa. Sociedade Britânica de Hematologia.2020,191,90-97.

GAZZANA, M. Trombose mata um milhão de pessoas por ano. Setor Saúde. São Paulo, 2014. Disponível em: <<https://setorsaude.com.br/trombose-mata-um-milhao-de-pessoas-por-ano>>. Acesso em: 23 mar. 2021.

HELLFRITZSCH, Maja et al. Embolia pulmonar relacionada a anticoncepcionais com risco de vida em uma menina de 14 anos com trombofilia hereditária. Am J Case Rep, [S. l.], ano 2015, v. 16, p. 667-669, 29 set. 2015. DOI 10.12659. Disponível em: <http://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/894721>. Acesso em: 10 set. 2021.

Hugon-Rodin, Justine MD a, b, c ; Horellou, Marie-Hélène MD c, d ; Conard, Jacqueline MD c, d ; Flaujac, Claire MD d ; Gompel, Anne MD PhD b, c ; Plu-Bureau, Geneviève MD PhD a, b, c, d, * Primeiro tromboembolismo venoso e anticoncepcionais hormonais em jovens francesas, Medicina: agosto de 2017 - Volume 96 - Edição 34 - p e7734 doi: 10.1097 /MD.00000000000007734.

MORAIS, L. X; PEREIRA, L.; CARVALHO, I. F. Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente anticoncepcionais orais combinados. FaSem, Goiânia, v. 8, n. 1, p. 91-125, jan- jul, 2019.

PADOVAN, F.; FREITAS, G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. Brazilian Journal of surgery and clinical research – BJSCR, Paraná, v. 9, n. 1, p. 73-77, dez. /fev, 2014.

PALACIOS, S. Ensaios multicêntricos de fase III sobre a eficácia anticoncepcional, tolerabilidade e segurança de uma nova pílula somente de drospirenona, Alemanha. 2019; 98:1549-1557

Parque Min- Jeong, Gyun-Ho Jeon. Embolia Pulmonar em uma mulher saudável usando anticoncepcionais orais contendo desogestrel. Coréia, v.60;2017.

PFIZER (SP). Tromboembolismo Venoso (TEV). SP: Pfizer, 29 set. 2020. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/seu-coracao/tromboembolismo-venoso-tev>. Acesso em: 17 out. 2021.

Rahhal, A., Khir, F., Adam, M. et al. Os anticoncepcionais orais combinados de baixa dosagem induzem infarto do miocárdio trombótico da parede anterior: relato de caso. BMC Cardiovasc Disord 20, 182 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01462-9>

Roach REJ, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. O risco de trombose venosa em mulheres com mais de 50 anos usando contracepção oral ou terapia hormonal pós-menopausa. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 124–31.

Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Aug;24(4):235-40. doi: 10.1097/GCO.0b013e328355871d. PMID: 22729096.

SANTO, S. Tromboembolismo venoso mata mais que o cancro. Atlas da Saúde, Minas Gerais, 2019. Disponível em: <<https://www.atlasdasaude.pt/artigos/tromboembolismo-venoso-mata-mais-que-o-cancro>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

SBACV - Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular. Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento, 2015. Disponível em: <<http://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2021.

SILVA, M. F. Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados. FEBRASGO, São Paulo, v. 4, n.1, nov, 2016.

SILVA, M. Epidemiologia de Tromboembolismo Venoso. *Jornal Vascular Brasileiro*, Porto Alegre- RS, v. 1, n. 2, p. 83-84, 2002.

Van Vlijmen EFW, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Kluin-Nelemans HC, Meijer K. O impacto de uma história familiar trombótica masculina ou feminina no aconselhamento contraceptivo: um estudo de coorte. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1741-8

Zermatten MG, Bertaggia Calderara

D, Aliotta A, Alberio L. Geração de trombina em uma mulher com fator V Leiden heterozigoto e combinação oral contraceptivos: um relato de caso. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4: 429–432. <https://doi.org/10.1002/rth2.12318>.