

Uso prolongado de anticoncepcional associado ao risco aumentado para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso

Mariana Rodrigues Borges¹; Amanda Silva de Mattos¹; Andressa Maciel Silva¹; Giovanna Luiza Silva Roberto¹; Lorryne Leite Dias¹; Natália da Silva Araújo Marinho¹; Andréia Moreira da Silva Santos².

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

RESUMO: Os anticoncepcionais orais foram desenvolvidos no século XX, em decorrência dos avanços da medicina reprodutiva. Atualmente são amplamente usados por mulheres de todo o mundo, e em sua composição, tem-se a combinação de progesterona e estrogênio, o que pode estimular os receptores nos vasos sanguíneos, possibilitando alterações cardiovasculares como o tromboembolismo venoso. Diante disso, objetivou-se relacionar o uso prolongado de anticoncepcionais orais e o risco de tromboembolismo venoso em mulheres. Essa mini revisão integrativa de literatura buscou artigos na base de dados internacionais US National Library of Medicine (PubMed), usando os Descritores em Ciência da Saúde (DECS): “contraceptives” e “venous thrombosis” utilizando o booleano “AND”. Baseado nas evidências científicas encontradas na literatura, foi comprovado que o uso prolongado de anticoncepcionais orais combinados está associado com a ocorrência de tromboembolismo venoso, o que corresponde a cerca de 51,9% desses casos. Além disso, foi possível correlacionar a incidência de tromboembolismo aos seguintes fatores de risco: composição, mostrando que o uso de anticoncepcional a base de estradiol é preferível em detrimento ao anticoncepcional a base de etinilestradiol; fatores genéticos, em que mais de 44% das mulheres presentes no estudo possuem o risco de trombofilia hereditária espontânea; histórico familiar e hábitos de vida, como exemplo IMC e tabagismo. Dessa forma, fica claro, a sua multicausalidade quando se faz o uso contínuo de anticoncepcionais orais. Por fim, viu-se a necessidade de se realizar mais estudos acerca do tema, em especial no contexto brasileiro, além do levantamento de dados epidemiológicos da incidência de tromboembolismo venoso em mulheres usuárias de contraceptivos orais combinados.

Palavras-chave:

Anticoncepcional.
Trombose venosa. Efeitos colaterais.
Tempo. Saúde da Mulher.

INTRODUÇÃO

O anticoncepcional, por meio dos estudos de Gregory Pincus, biólogo e pesquisador norte-americano, foi desenvolvido no século XX, em decorrência dos avanços da medicina reprodutiva. Foi utilizado, inicialmente, no tratamento de problemas no ciclo menstrual e, somente em 1960, passou a ser usado como método contraceptivo (FERREIRA; D’AVILA; SAFATLE, 2019). Acredita-se que nos países desenvolvidos, cerca de 18% das mulheres fazem uso

prolongado de anticoncepcional oral, e nos países em desenvolvimento, essa proporção chega a 75% das mulheres, o que representa milhões em uso por todo o mundo, incluindo o Brasil (COUTO et al, 2020).

À vista disso, no contexto nacional, houve-se a introdução dos medicamentos contraceptivos na década de 60, oferecendo às mulheres um maior controle de natalidade, sendo seu uso incentivado pelo Governo Federal (MAGALHÃES; MORATO; SANTOS, 2017). Em 2015, foi evidenciado pelo relatório da Organização das Nações Unidas (ONU) que os anticoncepcionais orais são o método contraceptivo mais aceito pelas mulheres brasileiras. Com isso, há uma ampla oferta pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pelo mercado (FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019).

Atualmente, os contraceptivos hormonais orais apresentam em sua composição estrógeno e progesterona, sendo divididos em primeira, segunda, terceira e quarta geração, e a cada geração a dosagem de hormônios é diminuída, por indicação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa orientação foi proposta pois, antigamente, os contraceptivos orais combinados (COC) apresentavam elevadas doses hormonais e, por consequência, ocasionavam diversos efeitos colaterais mais evidentes, como retenção líquida, cefaleia e alteração no peso corporal, além de aumentar o risco de doenças trombolíticas e isquêmicas (FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019). Dentre essas consequências, as que envolvem o sistema cardiovascular têm maior interesse científico ainda hoje, pois, os vasos sanguíneos possuem receptores de estrogênio e progesterona, sendo assim, alvos dos efeitos desses hormônios (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença multifatorial complexa, influenciada por fatores de risco genéticos e ambientais. Esse termo é utilizado para designar a combinação de 2 doenças, a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EV). (MCDAID et al, 2017; SILVA; SÁ; TOLEDO, 2019). Além disso, como exposto acima, o uso prolongado de COC aumenta o risco de desenvolver TEV em 3 a 7 vezes. Ilustração patente desse fato, é que uma em cada mil mulheres que utilizam esse medicamento desenvolve trombose (MCDAID et al, 2017)

Tendo isso em vista, delineou-se como questão norteadora desse estudo: quais os fatores de riscos para o desenvolvimento de trombose venosa decorrente do uso prolongado

de anticoncepcional oral? Como também a busca por responder se há possibilidade de prever o evento trombolítico associado ao COC.

Com isso, diante do grande número de mulheres em uso de contraceptivos orais e da ampla distribuição no Brasil, somado aos seus efeitos adversos, buscou-se desenvolver essa mini revisão integrativa como uma forma de esclarecimento acerca dos riscos de TEV atrelado ao uso prolongado desse método contraceptivo, além de analisar os outros fatores que corroboram esse quadro. Ademais, outra motivação foi a necessidade de instigar o meio científico acerca desse assunto, uma vez que a produção nacional é precária.

Por fim, essa mini revisão integrativa de literatura tem por objetivo relacionar o uso prolongado de anticoncepcionais orais e o risco de tromboembolismo venoso em mulheres.

METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de uma mini revisão integrativa desenvolvido acerca do tema “Uso de anticoncepcional e seus efeitos colaterais a longo prazo”, tendo como questão norteadora: quais os riscos do desenvolvimento de trombose venosa decorrente do uso prolongado de anticoncepcional oral? A base de dados internacional utilizada foi a Us National Library of Medicine (PubMed), usando os Descritores em Ciência da Saúde (DECS): “contraceptives” e “venous thrombosis” utilizando o booleano “AND”.

O recorte temporal estabelecido para o estudo foi de 2017 a 2021, sendo encontrados 161 resultados. Após a análise dos títulos, foram selecionados 33 artigos, e desses escolheu-se 5, por meio da análise dos resumos. Os critérios de inclusão para a seleção desses artigos foram a disponibilidade de texto completo e por estarem em concordância com a pergunta norteadora. Os critérios de exclusão foram os estudos que abordaram tipos de contraceptivos não orais, além de revisões de literatura e textos guideline.

RESULTADOS

Baseado nas evidências científicas encontradas na literatura, o uso prolongado de anticoncepcionais orais é um fator que está associado com a ocorrência de Trombose Venosa (Dulicek et al, 2017; McDaid et al, 2017; Fruzzetti e Cagnacci, 2018; Khialani et al, 2020; Galanaud et al, 2020). Ilustração patente disso é que segundo Galanaud et al (2020) 51,9% dos casos de TEV está vinculado com o uso de COC, de acordo com a amostra estudada. Para a estruturação dos resultados foi feita a análise dos cinco artigos selecionados, categorizando-os de acordo com

seus fatores de risco para ocorrência de TEV em três vertentes, sendo elas: TEV vinculada à composição do COC, TEV vinculada aos fatores genéticos e TEV vinculada aos hábitos de vida e histórico familiar.

TEV vinculada à composição do COC

Fruzzetti e Cagnacci (2018), mostraram que o uso de anticoncepcional a base de estradiol é preferível em detrimento ao anticoncepcional a base de EE, quando se associa ao risco TEV. O estudo de Khialani et al (2020) ainda releva que as diferentes combinações de progesterona também interferem na incidência de TEV, sendo que os tipos: desogestrel e o acetato de ciproterona possuem um risco maior, enquanto o levonorgestrel e o gestodeno possuem um menor risco de desenvolvimento de TEV, em comparação com os outros progestagênios.

TEV vinculada aos fatores genéticos

Outra perspectiva de análise encontrada por Khialani et al (2020) é a associação entre os fatores genéticos e o uso de anticoncepcionais orais no desenvolvimento de um evento tromboembólico, que juntos aumentam significativamente a sua incidência. Isso é elucidado, também, pelo Dulicek et al (2017), ao demonstrar a relevância do fator genético quando traz o dado em que mais de 44% das mulheres presentes no estudo possuem o risco de trombofilia hereditária espontânea, quando se faz o uso de contraceptivos orais. McDaid et al (2017), reforça a ideia de que a variante genética corrobora para o desenvolvimento de TEV quando se faz uso de COC.

TEV vinculada aos hábitos de vida e histórico familiar

Além dos fatores supracitados, é válido ressaltar que a influência dos hábitos de vida associados ao uso de contraceptivos interfere no surgimento de TEV. Com isso, de acordo McDaid et al (2017) há uma correlação entre as variáveis clínicas, sendo elas: IMC, história familiar e tabagismo quando analisado as causas de surgimento de TEV. Essa ideia, também, é reforçada pelo Dulicek et al (2017), ao identificar o tabagismo como uma condição de risco, posto que 25% das mulheres estudadas que desenvolveram a TEV eram tabagistas e faziam o uso combinado de contraceptivo oral.

DISCUSSÃO

A maioria das mulheres utilizam o método COC, que em geral possuem em sua formulação derivados que afetam a homeostasia, o que leva a alteração dos fatores de coagulação (COUTO et al, 2020). De acordo com Ferreira, D'Avila e Safatle (2019), os hormônios presentes nas pílulas contraceptivas induzem modificações no sistema de coagulação, diminuindo os anticoagulantes naturais, por meio da redução do fluxo sanguíneo por viscosidade aumentada, estimulando a agregação plaquetária, aumentando a concentração de fibrinogênio e reduzindo a ação da antitrombina. No entanto, é válido ressaltar que a TEV é multifatorial, associando-se à fatores de riscos hereditários e adquiridos (COUTO et al, 2020).

Como foi discorrido nos resultados, Fruzzetti e Cagnacci (2018) afirmam que as composições das pílulas anticoncepcionais estão diretamente correlacionadas ao desenvolvimento de TEV. Vieira, Oliveira e Sá (2007) trazem em seu estudo que a alta dosagem de EE está associada a um aumento de duas vezes no risco de TEV quando comparada à baixa dosagem. Essa relação da incidência de TEV com o EE ocorre, pois, esse hormônio induz alterações significativas no sistema de coagulação, como descrito acima, por meio do aumento do fibrinogênio, fatores como o VII, VIII, IX, X, XI e XII, além de reduzir os inibidores naturais da coagulação como a proteína S, proteína C e antitrombina, facilitando, assim, o desenvolvimento dos efeitos tromboembólicos, segundo Magalhães, Morato e Santos (2017).

Sousa e Álvares (2018) trazem que em estudos anteriores acreditava-se que a principal causa da TVP era devido à alta dosagem de estrogênio presente no medicamento. Contudo, em 1995, pesquisas evidenciaram que os anticoncepcionais orais de terceira geração composto por progestágenos (gestodeno e desogestrel) aumentam duas vezes as alterações na hemostasia comparado ao levonorgestrel que é de segunda geração, dessa forma, sendo o anticoncepcional oral com esse composto preferível para a prescrição médica. Isso se deve ao fato que o levonorgestrel possui um maior efeito androgênico (ou menor poder estrogênico) quando combinado ao EE, o que o associa ao menor risco de trombose, em detrimento aos outros tipos de progestágenos (VIEIRA, OLIVEIRA E SÁ, 2007).

Mulheres que usam COC e que apresentam história de casos de trombose na família, ou seja, que possuem condições hereditárias, compõem o principal grupo de risco para o desenvolvimento da trombose venosa (MAGALHÃES, MORATO E SANTOS, 2017). Esse histórico hereditário pode incluir mutações nos diversos genes de fatores trombolíticos ou

anticoagulantes, como o gene Fator V Leiden e o gene Fator II da protrombina. Além disso, essas mutações também podem estar presentes na codificação das proteínas C e S, porém, apesar de aumentarem consideravelmente o risco de desenvolvimento de trombose venosa, são raras (MCDAID et al, 2017).

Nesse sentido, o grau de potencialização vai depender do tipo de trombofilia: há trombofilias que envolvem a mutação do gene da protrombina, aumentando em três vezes o risco de TEV, enquanto as que envolvem o fator V de Leiden podem aumentar em até 80 vezes esse risco (VIEIRA, OLIVEIRA E SÁ, 2007). Contudo, o estudo feito por Khialani et al (2020), correlaciona ao que foi elencado acima, ao afirmar que o uso do histórico familiar como meio para indicação de determinado COC, não é totalmente preciso, visto que apresentam um difícil rastreamento dos marcadores de risco genético conhecidos. Entretanto, essa associação pode auxiliar o médico na avaliação do risco-benefício quanto ao uso de COC, quando necessário (KHALANI et al, 2020).

Ademais peso, idade, tabagismo associados ao COC são todos fatores ambientais adicionais vinculados a um risco aumentado de TEV (MCDAID et al, 2017). Além de uso de bebidas alcoólicas, hipercolesterolemia, estados de hipercoagulação e hipertensão arterial sistêmica (MAGALHÃES, MORATO E SANTOS, 2017). Com isso, de acordo com Brito et al (2020), em pacientes com esses fatores de risco para trombose venosa é preferível o uso de contracepção com progestagênios isolados, apesar de o uso de EE ser permitido. À vista disso, vale ressaltar que além das condições supracitadas, o uso de maneira inadequada ao longo dos anos, sem consulta médica e sem orientação correta, de anticoncepcionais orais, também favorece os quadros tromboembólicos (SILVA, SÁ E TOLEDO, 2019).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, percebe-se claramente a correlação entre o COC e a incidência de TEV, sendo mais intensa quando associado a outros fatores de risco, visto que o uso de COC pode gerar modificações na coagulação, aumentando consideravelmente o risco de um tromboembolismo. Além disso, o tipo e a dosagem hormonal corroboram para eventos tromboembólicos, uma vez que estimula o sistema de coagulação e causa redução dos seus inibidores naturais, tendo como exemplo o EE, sendo assim o menos recomendado. Porém, ao associá-lo com progestagênios de segunda geração, o risco é diminuído por apresentar um menor potencial estrogênico.

Apesar da trombofilia estar associada à herança genética esse não deve ser o único parâmetro analisado pelo médico para a prescrição de COC, em virtude da dificuldade de se realizar o mapeamento preciso desses marcadores. Paralelo a esses fatores genéticos, também há influência dos hábitos de vida, tendo como os principais: idade, IMC, peso e tabagismo. Dessa forma, em pacientes com essas condições, é preferível o uso de contraceptivos com progestagênios isolados. Em suma, fica evidente a multicausalidade da TEV quando se faz o uso contínuo de anticoncepcionais orais combinado.

A escassez de estudos originais, principalmente nacionais, além de artigos recentes, restringindo-a em apenas 5 artigos, são as limitações dessa mini revisão. No entanto, mesmo havendo poucos estudos, é importante ressaltar que os resultados correlacionam ao uso prolongado de COC com a TEV. Por fim, há necessidade de se realizar mais estudos acerca do tema, em especial no contexto brasileiro, além do levantamento de dados epidemiológicos da incidência de TEV em mulheres usuárias COC.

REFERÊNCIAS

BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S. Contraceção hormonal e sistema cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 96, n. 4, p. e81–e89, 2011.

COUTO P.L.S., et al. Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres. *Enferm. Foco* 2020; v.11 n.4 p. 79-86 Bahia. Ago. 2020.

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.

FERREIRA, L.F.; D'AVILA, A.M.F.C.; SAFATLE, G.C.B. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. *Revista Feminina*, v.47, n.7, p. 426-32, 2019

FRUZZETTI, F.; CAGNACCI, A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptives? *Journal of Contraception*, v. 9, p. 75-79, 2018.

GALANAUD J.P., et al. Epidemiology and 3 year outcomes of combined oral contraceptive-associated distal deep vein thrombosis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. v 4, ed 7 p. 1216-1223 França Set. 2020 DOI: <https://doi.org/10.1002/rth2.12409>

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 Hematology*, v. 191, p. 90-97, 2020.

MAGALHÃES, A.V.P.; MORATO, C.B.A.; SANTOS, G.M.R. Oral contraceptive as a risk factor for stroke in young women. *Journal of Medicine and Health Promotion*, v.2, n.3, p. 681-691, out/dez 2017

MCDALD, A., et al. Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users. *PLoS ONE*, v.12, n.7, e0182041, 2017 DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182041>

SILVA, C.S.; SÁ, R.; TOLEDO, J. Métodos Contraceptivos e Prevalência de Mulheres Adultas e Jovens com risco de Trombose, no Campus Centro Universitário do Distrito Federal-UDF. *REVISA*, v.8, n.2, p.190-7, 2019. DOI: <https://doi.org/10.36239/revisa.v8.n2.p190a197>

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

VIEIRA, C.S.; OLIVEIRA, L.C.O.; SÁ, M.F.S. Hormônios femininos e hemostasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 29, n.10, p. 538-547,