

O IMPACTO DOS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR DA MULHER E OS DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS COMO UMA ALTERNATIVA

Data de submissão: 05/04/2023

Data de aceite: 02/05/2023

Giulia Reis de Miranda Pinto

Universidade de Vassouras
Barra do Piraí – RJ
Orcid ID: 0000-0001-7131-649X

Géssica Silva Cazagrande

Universidade de Vassouras
Vassouras – RJ
Orcid ID: 0000-0002-3579-1880

Ivana Picone Borges de Aragão

Universidade de Vassouras
Rio de Janeiro - RJ
Orcid ID: 0000-0002-4295-0165

RESUMO: Atualmente, a contracepção é uma prática difundida em todo o mundo, com o intuito, principalmente, de planejamento familiar. No Brasil, aproximadamente 81% das mulheres com parceiro fixo fazem uso de algum contraceptivo e, destas, 25% optam pelo contraceptivo oral hormonal. Contudo, apesar de amplamente utilizados, compreendem uma quantidade expressiva de efeitos adversos, dos quais destacam-se os eventos cardiovasculares e tromboembólicos. O objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre o uso dos anticoncepcionais orais combinados e as suas complicações à nível cardiovascular.

Para isso, foram realizadas buscas nas bases de dados do PubMed, MedLine e LILACS, utilizando os descritores “oral contraceptives”, “thrombosis”, “intrauterine devices”, “benefits” e “copper”. Foram selecionados 28 artigos após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Eles foram capazes de elucidar fatos para os contraceptivos orais combinados apresentarem riscos à saúde feminina e também de demonstrarem os dispositivos intrauterinos (DIU) como método contraceptivo alternativo. Logo, notou-se que apesar dos anticoncepcionais orais combinados apresentarem elevada morbimortalidade, continuam sendo métodos amplamente escolhidos em detrimento dos DIUs, o que pode se justificar através da precariedade de informações acerca destes, bem como ausência de incentivo pelos profissionais da saúde ao seu uso.

PALAVRAS-CHAVE: Contraceptivos orais; Trombose; Dispositivos intrauterinos; Benefícios; Cobre

THE IMPACT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES ON WOMEN'S CARDIOVASCULAR HEALTH AND THE INTRAUTERINE DEVICES AS AN ALTERNATIVE

ABSTRACT: The contraception is currently widely manner widespread and realized by many womens all over the world, with the main purpose of family planning. In Brazil, nearly 81% of womens with fix partner make a use of some contraceptive method and of these, 25% has oral hormonal contraceptive as contraceptive method. However, despite of widely used, such medicines comprise an expressive amount adverse effects, of which stand out cardiovascular and thromboembolic events. The point of this study was evaluating the relationship between the use of combined oral contraceptives and your complications, specially at cardiovascular level, and convince about the possibility to use DIU as alternative contraceptive method. Therefore, this integrative literature review aims to point out the adverse effects of these drugs on the cardiovascular health of users. For this, searches were performed in the databases of PubMed, MedLine and LILACS, using the descriptors “oral contraceptives”, “thrombosis”, “intrauterine devices”, “benefits” and “copper”. A total of 28 articles were selected after applying these inclusion and exclusion criterias: articles between 2014 and 2021, free, in English and Portuguese and reviews, meta-analysis, guidelines and consensus and articles outside the topic covered were excluded. These studies were able to elucidate reasons why COC pose risks to women’s health and also to present the IUD as an alternative contraceptive method. Therefore, it was possible to note that although combined oral contraceptives have high morbidity and mortality, they are still widely used methods to the detriment of IUD, which can be justified by the precariousness of information about them, as well as the lack of encouragement by health professionals to use this type of contraception.

KEYWORDS: Oral contraceptives; Thrombosis; Intrauterine devices; Benefits; Copper

INTRODUÇÃO

Atualmente, a contracepção é uma prática amplamente difundida e realizada por diversas mulheres em todo o mundo com o intuito, principalmente, de planejamento familiar, embora existam outros benefícios, como o tratamento de cistos ovarianos, endometriose, acne e dismenorrea.^{27,29} Por consequência, nota-se uma extensa variedade de métodos contraceptivos disponíveis no mercado, dos quais é possível destacar o uso do anticoncepcional oral hormonal. No Brasil, entre a faixa etária compreendida de 15 a 49 anos, aproximadamente, 81% das mulheres com parceiro fixo fazem uso de algum tipo de método contraceptivo e, destas, 25% tem como método o contraceptivo oral hormonal.²⁹

O primeiro anticoncepcional oral hormonal foi aprovado em 1960.²⁷ E, nos dias atuais, já podemos classificá-lo quanto à sua composição, dosagem e tipo de hormônio. Em relação à composição, há a disponibilidade de método isolado (composto somente de progesterona) ou combinado, no qual além da progesterona há a presença de estrogênio.²⁹ Quanto à dosagem e tipos de hormônios utilizados, os anticoncepcionais orais combinados podem ser classificados como: de primeira, segunda, terceira e quarta geração. Compreende-se como primeira geração, aqueles com 50 mcg de etinilestradiol (EE), enquanto que a

segunda geração possui dosagens associadas mais baixas do composto, tais quais 20, 30 ou 35 mcg, associados a progesterona do tipo noretrindona e seus derivados. A terceira geração, por sua vez, contém as progesteronas gestodeno ou desogestrel associadas ao EE, que foram formuladas com o intuito de promover menor potencial androgênico que as demais. Por fim, a quarta geração é composta por um derivado da espironolactona, a drospirenona, que também possui ação antiandrogênica.²²

No entanto, apesar de amplamente utilizados, tais medicamentos demonstram efeitos adversos, dos quais destacam-se os eventos cardiovasculares e tromboembólicos.²⁹ É sabido, que mulheres em idade reprodutiva e usuárias de anticoncepcional oral combinado, além de apresentarem alterações no metabolismo de lipídios e glicemia, inflamação crônica e estresse oxidativo, também podem apresentar aumento das subfrações aterogênicas da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumento da pressão arterial.²⁴ Outra característica relevante desses medicamentos é sua função como agentes pró-coagulantes, favorecendo um estado de hipercoagulabilidade.¹¹

Outros métodos existentes, porém, menos conhecidos são os dispositivos intrauterinos (DIUs). Eles passaram a ter disponibilidade e sua popularidade ainda está em ascensão. Sua comercialização iniciou-se no ano de 1960, inicialmente nos Estados Unidos, sendo hoje um método muito empregado em países da Ásia, como a China, Coréia e Uzbequistão, onde aproximadamente metade de todas as mulheres em idade fértil utilizam o método. Dentre uma das suas principais vantagens, encontra-se taxa de falha menor que 1% ainda no primeiro ano de inserção, sendo um dos métodos atualmente disponíveis mais eficazes e com menos efeitos adversos.¹²

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre o uso dos anticoncepcionais orais combinados e as suas complicações, especialmente, a nível cardiovascular, e apresentar o DIU como método contraceptivo alternativo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal, realizado por meio de uma revisão integrativa de literatura, utilizando as bases de dados PubMed, MedLine e LILACS. Os descritores de saúde (DeCS) utilizados para fazer as buscas foram: *“oral contraceptives”*, *“thrombosis”*, *“intrauterine devices”*, *“benefits”* e *“copper”* utilizando-se o operador booleano AND entre as palavras citadas. A busca com as palavras chave foi realizada em seis etapas utilizando os descritores da seguinte forma: *“oral contraceptives”* and *“thrombosis”* que foram pesquisadas nas bases do PubMed e do MedLine, *“intrauterine devices”* and *“benefits”* que também foram pesquisadas nas bases do PubMed e MedLine, enquanto *“intrauterine devices”* and *“copper”* foi realizada na base de dados LILACS, além de pesquisar isoladamente *“oral contraceptives”* também nesta.

As seguintes etapas foram seguidas para a realização desta revisão integrativa de

literatura: estabelecimento do tema e das bases de dados a serem utilizadas para a pesquisa, utilização do operador DeCS, definição dos parâmetros de elegibilidade, verificação das publicações nas bases de dados, definição dos critérios de inclusão e exclusão, exame das informações encontradas, análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Nesse estudo, foram incluídos artigos publicados entre 2014 e 2021, gratuitos, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os estudos que não apresentavam relação clara e objetiva com o tema abordado, bem como os que compreenderam revisão de literatura, meta-análise, diretrizes, consensos, guidelines, assim como artigos repetidos entre as bases.

RESULTADOS

A busca realizada nas três bases de dados utilizadas obteve como resultado total: 7551 artigos, sendo 3329 no PubMed, 3109 no MedLine e 1113 no LILACS. Após a aplicação de cada critério de inclusão e exclusão selecionou-se 18 no PubMed, 4 no MedLine e 6 no LILACS, totalizando 28 artigos para os resultados. A primeira busca foi realizada através do PubMed, com os seguintes descritores: “*oral contraceptives*” and “*thrombosis*” e, desta, foram encontrados 2.817 artigos, sem a aplicação de qualquer filtro. Após a aplicação de filtro de tempo, de 2014 a 2021, o resultado foi de 304 artigos. Em seguida, aplicou-se o filtro de gratuidade, reduzindo para 121 e, após filtrar para o idioma manteve-se este resultado. Ao fim, após a exclusão de artigos de revisão de literatura, meta-análise, diretrizes e consensos, o total encontrado foi de 41. Em relação ao tema, foram selecionados 14 artigos. (Tabela 1)

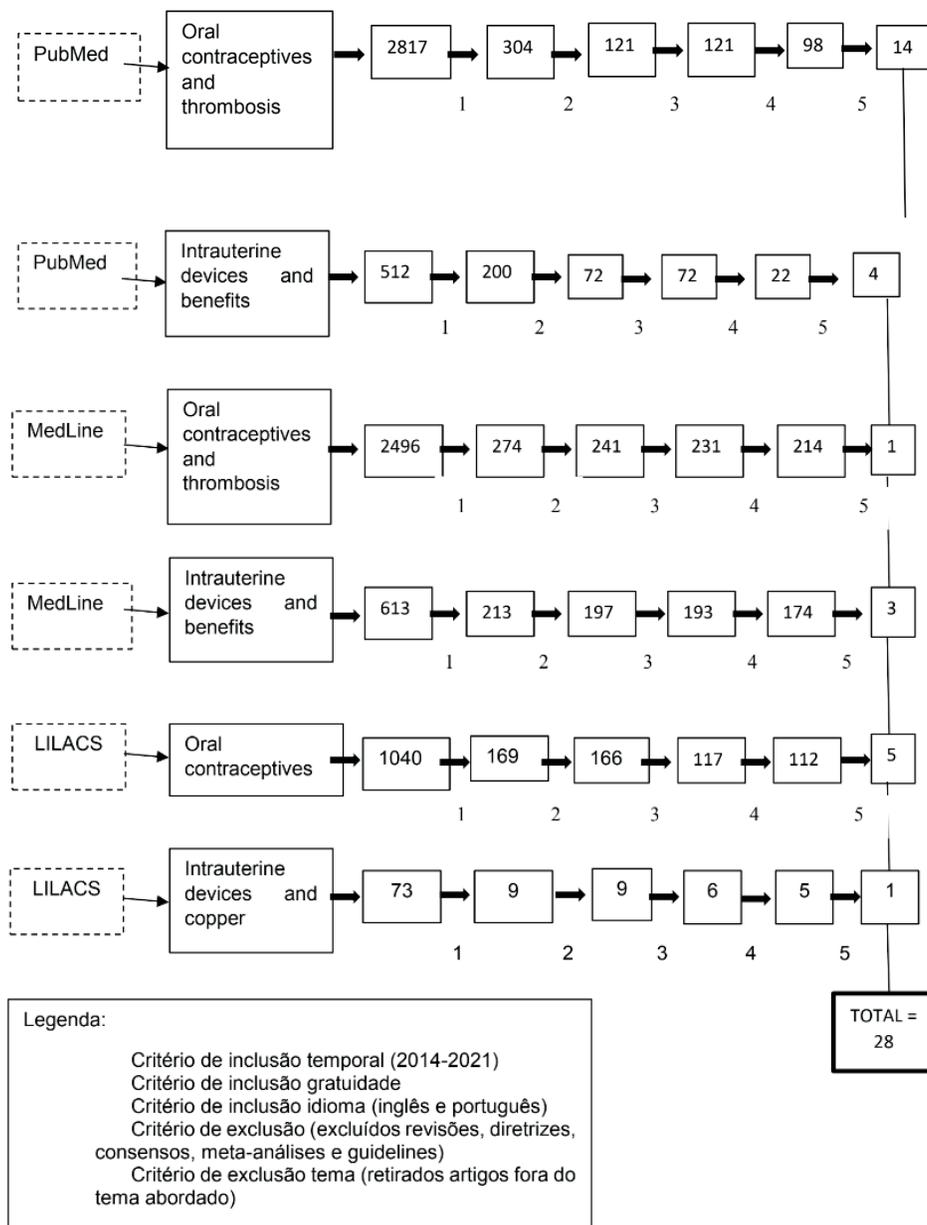


Figura 1. Fluxograma para identificação dos artigos encontrados, através das buscas realizadas nas bases de dados.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Pontos importantes
Jang YS, Lee ES, Kim YK. ¹	2021	Estudo de série de casos retrospectivo (n = 13)	Ressalta a importância de o médico valorizar o risco de tromboembolismo venoso em mulheres que possuam fatores de risco para essa entidade, antes de prescrever os anticoncepcionais orais combinados.
Khialani D, Cessie SL, Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Vlieg AVH. ²	2020	Estudo de caso controle (n=3202)	Tanto os fatores genéticos quanto o uso de contraceptivos orais combinados aumentam o risco de evento trombótico venoso, contudo, o risco foi maior quando ambos estavam coexistindo numa mesma mulher.
Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, Genty C, Richaud C, Rolland C, et al. ³	2020	Estudo de coorte (n = 8256)	Após a identificação de mulheres que já tinham sofrido evento trombótico durante o uso de contraceptivo oral combinado foi solicitado que o uso fosse cessado e essas mulheres foram acompanhadas por 3 anos para estudar a recorrência desse tipo de evento e somente 1 mulher apresentou recorrência.
Rahhal A, Khir F, Adam M, Aljundi A, Mohsen MK, Al-Suwaidi J. ⁴	2020	Relato de caso	O uso de anticoncepcional oral combinado pode causar infarto agudo do miocárdico mesmo em mulheres jovens sem qualquer fator de risco.
Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P, et al. ⁵	2018	Estudo de coorte (n= 770)	Os contraceptivos orais combinados contribuem tanto para a ocorrência de tromboembolismo venoso quanto para o arterial, mas a etiologia é multifatorial.
Xu F, Liu C, Huang X. ⁶	2017	Relato de caso	O uso de contraceptivo oral foi fator importante na gênese de trombose venosa cerebral e infarto cerebral, culminando em déficit neurológico transitório.
McDaid A, Logette E, Buchillier V, Muriset M, Suchon P, Pache TD, et al. ⁷	2017	Estudo de caso-controle (N= 1622)	Foi possível determinar uma combinação de parâmetros clínicos e genéticos que podem auxiliar a prever risco de trombose venosa em usuárias de contraceptivos orais combinados.
Béliard A, Verreth L, Grandjean P. ⁸	2017	Relato de caso	Considerar trombose venosa mesentérica em usuárias de contraceptivo oral combinado, em caso de dor abdominal súbita sem qualquer outra causa que a justifique.
Park MJ, Geon GH. ⁹	2017	Relato de caso	O risco para desenvolvimento de tromboembolismo venoso nas usuárias depende tanto da dose de estrogênio quanto da progesterona usada e sua dosagem.
El-Reshaid K, Al-Bader S, Sallam H. ¹⁰	2016	Relato de caso	Nem sempre os contraceptivos orais combinados causarão tromboembolismo em sítio pulmonar, se atentar a outros sítios possíveis.
Suzuki N, Suzuki K, Mizuno T, Kato Y, Suga N, Yoshino M, et al. ¹¹	2016	Relato de caso	Esse relato foi importante para demonstrar que COCs são capazes de causar crises hipertensivas, como uma emergência hipertensiva, já que houve lesão de órgão-alvo.

Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, Sá MFS, et al. ¹²	2015	Estudo de caso-controle (n=70)	Demonstrou que o efeito hipercoagulante do contraceptivo combinado não depende somente da dose de estrogênio. Mesmo o de menor dose de EE alterou fatores da coagulação.
Al Abdulhai SA, El-Ali MW, El-Dahshan MES. ¹³	2015	Relato de caso	Apesar de segura para mulheres com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido (SAF), a noretrindona não é recomendada para pacientes com alto risco de trombose e pode ter sido a causa da trombose nessa usuária.
Sasaki Y, Shimabukuru A, Isegawa T, Tamori W, Koshiishi T, Yonaha H. ¹⁴	2014	Relato de caso	Trombose venosa renal deve ser incluída como possível diagnóstico em usuárias de contraceptivos orais combinados que tenham clínica de dor em flanco.

Tabela 1. Especificação dos artigos selecionados na base de dados do PubMed utilizando os descritores: “oral contraceptives” and “thrombosis” de acordo com autor, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Fonte: Pinto GRM, et. Al (2023)

Outra busca feita nessa mesma base foi com os descritores: “intrauterine devices” and “benefits” e ela resultou em 512 artigos, destes, 200 se encontravam entre 2014-2021, e 72 eram gratuitos e encontrados em inglês e português. Após a aplicação do critério de exclusão, teve-se 22 artigos no total e, desses 22, 4 estavam de fato dentro do tema. (Tabela 2)

Autor	Ano	Tipo de estudo	Pontos importantes
Bingham AL, Garrett CC, Bayly C, Kavanagh AM, Keogh LA, Bentley RJ, et al. ¹⁵	2018	Estudo comparativo transversal	Os contraceptivos orais dependem da adesão da paciente para sua eficácia ser plena, enquanto o dispositivo intrauterino não depende da paciente.
Nanda G, Rademacher K, Solomon M, Mercer S, Wawire J, Ngahu R. ¹⁶	2018	Relatos de experiência e entrevistas	O que pesou na escolha do método contraceptivo ser o dispositivo intrauterino foi o fato do nível de hormônio contido ser bem menor, trazendo menos riscos à saúde.
Eva G, Nanda G, Rademacher K, Mackay A, Negedu O, Taiwo A, et al. ¹⁷	2018	Entrevistas	Satisfação das usuárias com o uso do dispositivo intrauterino foi alta, especialmente nos casos de problemas com outros métodos.
Hubacher D. ¹⁸	2015	Ponto de vista	O nível de levonogestrel liberado pelo dispositivo intrauterino é o que reduz os efeitos colaterais, ao contrário das pílulas contraceptivas.

Tabela 2. Especificação dos artigos selecionados na base de dados do PubMed utilizando os descritores: “intrauterine devices” and “benefits” de acordo com autor, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Fonte: Pinto GRM, et. Al (2023)

Na base MedLine foram utilizados na busca os descritores “oral contraceptives”

and “*thrombosis*” e encontrados 2496 artigos relacionados, em contrapartida, ao aplicar o critério de inclusão temporal (2014-2021) o resultado foi de 274. Em seguida, aplicados critério de gratuidade e idiomas obteve-se 241 e 230 artigos, respectivamente. Ao final, retirando-se as revisões sistemáticas, meta-análises, guidelines, diretrizes e consensos, obtiveram-se 214 artigos. Enquanto isso, somente 1 estava seguindo o tema abordado. (Tabela 3)

Autor	Ano	Tipo de estudo	Pontos importantes
Qingling H, Xue C, Chaoyong X, Xuan C. ¹⁹	2019	Relato de caso	Usuária de contraceptivo oral com cefaleia súbita sempre pensar na possibilidade de trombose venosa cerebral de seio.

Tabela 3. Especificação dos artigos selecionados na base de dados do MedLine utilizando os descritores: “*oral contraceptives*” and “*thrombosis*” de acordo com autor, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Fonte: Pinto GRM, et. Al (2023)

Ainda nessa base buscou-se pelos seguintes descritores: “*intrauterine devices*” and “*benefits*” e, então, foram encontrados 612 artigos. A partir daí, filtrando de 2014-2021 encontrou-se 212, destes, 196 eram gratuitos e 193 em inglês. No término da busca, retirando-se as revisões sistemáticas, meta-análises, consensos, diretrizes e guidelines, totalizou-se 174 artigos, dentre eles, 3 seguiam o tema proposto de forma clara e precisa. (Tabela 4)

Autor	Ano	Tipo de estudo	Pontos importantes
Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Caetano C, Faustmann T, Lukkari-Lax E, Heikinheimo O. ²⁰	2021	Jornal	Os dispositivos intrauterinos possuem tanto benefícios contraceptivos como não contraceptivos também.
Spotnitz ME, Natarajan K, Ryan PB, Westhoff CL. ²¹	2020	Estudo de coorte retrospectivo (n=10.674)	Os dispositivos intrauterinos de cobre apresentam menor risco de causar neoplasia cervical de alto grau em comparação aos de levonorgestrel.
Hubacher D, Spector H, Monteith C, Chen PL, Hart C. ²²	2017	Ensaio clínico randomizado (n=916)	O nível de satisfação das usuárias de dispositivos intrauterinos é alto.

Tabela 4. Especificação dos artigos selecionados na base de dados do MedLine utilizando os descritores: “*intrauterine devices*” and “*benefits*” de acordo com autor, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Fonte: Pinto GRM, et al. (2023)

Enquanto isso, as duas últimas buscas foram realizadas na base LILACS, usando

os descritores “*oral contraceptives*” na primeira e “*intrauterine devices*” and “*copper*” na segunda. Na primeira foram encontrados 1040 artigos, destes, 169 compreendidos entre 2014-2021, sendo 166 gratuitos e 117 em inglês e português. Retirando-se as revisões sistemáticas, consensos, meta-análises, diretrizes e guidelines tem-se 112 artigos. Contudo, dentro do tema abordado foram selecionados ao final dessa busca 5. (Tabela 5)

Autor	Ano	Tipo de estudo	Pontos importantes
Silva CS, Sá R, Toledo J. ²³	2019	Estudo epidemiológico de base populacional (n = 100)	16% das participantes relataram casos de trombose na família pelo uso desse método.
Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH, Araújo WS, et al. ²⁴	2018	Estudo de caso-controle (n = 42)	O grupo em uso de anticoncepcional oral combinado apresentou maiores níveis de LDL-c comparado ao grupo controle.
Guedes JVM, Nunes NR, Ferreira LGR, Vilar TG, Pinheiro MB, Domingueti CP. ²⁵	2018	Estudo de caso-controle (n = 113)	Em usuárias de contraceptivo oral combinado foram encontrados níveis mais altos de Proteína C, triglicerídeos, HDL-c em comparação a não usuárias.
Steckert APP, Nunes SF, Alano GM. ²⁶	2016	Estudo epidemiológico transversal retrospectivo (n = 197)	92,96% das usuárias de COCs nesse estudo faziam uso de alguma formulação com capacidade de causar TEV.
Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RL, Giesta BDA, Santos ACND, Neto MG, et al. ²⁷	2014	Estudo analítico prospectivo (n = 36)	É imperativo avaliar a relação risco-benefício ao prescrever os COCs e, acompanhar essas pacientes mais de perto, tendo em vista potenciais riscos cardiovasculares.

Tabela 5. Especificação dos artigos selecionados na base de dados do LILACS utilizando o descritor: “*oral contraceptives*” de acordo com autor, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Fonte: Pinto GRM, et al. (2023)

Quanto à última procura, apenas 9 foram publicados entre os anos de 2014 e 2021, e esses 9 encontrados foram de texto gratuito. Em relação ao idioma, somente 6 se enquadram no critério (artigos em inglês e português). Ao fim, retirando-se as revisões sistemáticas obtiveram-se 5 artigos, com somente 1 relacionado ao tema de fato. Todos os artigos duplicados entre as bases foram excluídos. (Tabela 6)

Autor	Ano	Tipo de estudo	Pontos importantes
Trigueiro TH, Ferrari JC, Souza SRRK, Wall ML, Barbosa R. ²⁸	2020	Estudo longitudinal prospectivo (n = 83)	Antes da colocação do DIU, 43,4% das participantes do estudo tinham os COCs como método de escolha.

Tabela 6. Especificação dos artigos selecionados na base de dados do LILACS utilizando o descritor: “*intrauterine devices*” and “*copper*” de acordo com autor, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Fonte: Pinto GRM, et. al (2023)

Por fim, foram selecionados 28 estudos e, dentre eles: 9 eram relatos de caso, 5 estudos de caso-controle, 3 estudos de coorte, 2 estudos epidemiológicos, 1 ensaio clínico, 1 estudo de série de casos, 2 entrevistas, 1 estudo longitudinal, 1 estudo comparativo, 1 estudo analítico, 1 ponto de vista e 1 jornal.

Após seleção e análise dos artigos selecionados, a maior parte registrou que os anticoncepcionais orais combinados apresentam como efeito adverso a trombose venosa, sendo mais comum a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). Porém, existiram 5 relatos de caso que demonstraram a ocorrência de trombose em outros sítios menos comumente acometidos, como cerebral, cardíaco, renal, mesentérico, ovariano e esplênico. A maioria dos estudos defende que o efeito pró-coagulante dos COCs (Contraceptivos Orais Combinados) se deve estritamente a dose de estrogênio utilizada, mas 2 estudos puderam inferir que não depende somente disso, mas também do tipo de progesterona utilizada. Os estudos relacionados aos COCs demonstraram, em quase sua totalidade, que a presença de fatores de risco como por exemplo obesidade, tabagismo, história familiar, anormalidades genéticas, estavam presentes nas usuárias que sofreram eventos trombóticos. Todos os estudos relacionados aos DIUs chamaram a atenção para sua alta eficácia contraceptiva e possibilidade de tratar a dismenorrea, assim como também elucidaram a ausência de eventos tromboembólicos por esse tipo de método. Esses mesmos também chamaram a atenção para os riscos envolvidos pela colocação do método, como perfuração uterina e doença inflamatória pélvica. Em contrapartida, nas 3 entrevistas selecionadas todas as usuárias desse método relataram satisfação com o mesmo.

DISCUSSÃO

Os resultados puderam evidenciar quase na totalidade dos artigos selecionados que os anticoncepcionais orais combinados são, atualmente, métodos amplamente utilizados em todo o mundo, pois cerca de 93 milhões de mulheres os utilizam como método contraceptivo.³⁰ Essa expressiva escolha pelo método se justifica pela sua alta eficácia em evitar a gravidez e promover outros efeitos benéficos durante o ciclo menstrual.¹⁸ Como por exemplo redução do fluxo menstrual e da dismenorrea.⁴ Todavia, com o aumento do uso

desse tipo de método também cresceram os casos de doenças cardiovasculares, como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), acidentes vasculares e trombose, e isso demonstrou que os COCs aumentaram a vulnerabilidade da saúde feminina.²⁶ Quanto à HAS, isso pode ser elucidado, por exemplo, através do estudo de Santos et al.²⁴, no qual foi visto que os anticoncepcionais orais combinados geraram aumento de 20 a 40mmHg na pressão arterial sistólica e de 10 a 20mmHg na pressão arterial diastólica das usuárias analisadas.²⁴ O relato apresentado por Suzuki et. Al³¹ corrobora com o resultado anterior, ao apresentar um caso de COCs envolvidos na gênese de crises hipertensivas, tendo ainda, como consequência, a trombose.³¹

Entende-se que a fisiopatologia principal do tromboembolismo venoso (TEV) está galgada na Tríade de Virchow, a qual é composta por três variáveis: estase sanguínea, lesão vascular e hipercoagulabilidade.² Entretanto, grande parte dos resultados obtidos demonstrou que a trombose é uma entidade multifatorial, sendo influenciada por condições adquiridas e/ou hereditárias e fatores ambientais, como traumas, cirurgias, mutações genéticas, obesidade, tabagismo, etc.^{5,18} Apesar disso, o risco desses eventos somente por ser usuária de COCs é de 3 a 7 vezes maior, dependendo diretamente da dose de estrogênio e do tipo de progesterona presente na formulação.¹⁸ Por outro lado, no estudo conduzido por Stocco et al.³⁰, as maiores alterações hemostáticas foram evidenciadas no grupo que utilizava menor dose de EE.³⁰ Apenas um estudo apontou que os anticoncepcionais contendo somente progesterona apresentariam menores riscos para a ocorrência de trombose quando comparado aos COCs¹⁰, mas isso pode ser debatido pelo relato de Park, Geon²⁰, no qual foi demonstrado um caso de TEP em usuária de contraceptivo contendo somente desogestrel.²⁰ Ainda, um estudo esclareceu que usuárias de métodos contraceptivos contendo somente progesterona foram expostas a um risco de TEV 5 a 6 vezes maior do que aquelas que nunca foram expostas ao hormônio.¹⁰ Ou seja, é imprescindível levar em consideração que todos os tipos de anticoncepcionais orais podem ampliar o risco de eventos tromboembólicos.²⁰

Dos artigos analisados, observou-se que a maioria pontuava que os eventos de trombose estão mais restritos a ocorrerem na forma de TVP e TEP. Contudo, alguns relatos de caso refutam essa informação, como no caso de Beliárd, Verreth e Grandjean², no qual a paciente foi vítima de uma trombose venosa mesentérica pelo uso de COCs, já outro relato pôde demonstrar uma trombose venosa renal também em uma usuária desse método e, por último, foi descrito por El-Reshaid K, et al. (2016) uma trombose de veia ovariana e esplênica.^{2,6,25} Esses casos mais raros chamam a atenção para o fato de que é necessário estar atento a um quadro clínico de dor em flanco bem como dor abdominal aguda com exame físico pouco específico em usuárias de contraceptivos orais combinados, pois normalmente o diagnóstico acaba sendo retardado, causando riscos à vida e consequências irreversíveis, como por exemplo a perda dos ovários.^{2,6,25}

Importante parcela dos artigos relacionados aos COCs, defendeu que eles causavam

somente tromboembolismo venoso, inclusive, foi investigado o efeito deles para risco de trombose arterial em uma meta-análise Cochran incluindo 24 estudos, que demonstrou que eles não se associam a maior risco de desenvolvimento de infarto cerebral e infarto agudo do miocárdio (IAM).¹⁰ Em contrapartida, Rahhal A, et al. (2020)²³, descreveram o caso de uma mulher de 35 anos vítima de IAM de parede anterior pelo uso de COCs, sem fatores de risco adicionais, e, também foi descrito por Xu F, et al. (2017)³⁴ um relato de caso de uma mulher que foi vítima de infarto de artéria cerebral, incluindo também quadro convulsivo e déficits neurológicos transitórios.³⁴ Importante salientar que há mais de meio século eventos trombóticos tanto de natureza venosa quanto arterial são complicações relacionadas ao uso desses métodos bastante conhecidas.⁵

Grande parte dos estudos analisados avaliaram a influência dos anticoncepcionais orais combinados sobre os lipídios, carboidratos e na hemostasia do corpo humano. Foi percebido que nas usuárias de COCs os níveis de proteína C reativa (PCR) e d-dímero se encontraram elevados, bem como os de LDL e triglicerídeos. O aumento desses parâmetros refletiu em uma maior vulnerabilidade para sofrimento de eventos de natureza cardiovascular nas usuárias, inclusive, foi estabelecida uma correspondência entre a PCR e o d-dímero, demonstrando relação entre inflamação subclínica e hipercoagulabilidade, já que mediadores inflamatórios ativaram moléculas relacionadas à coagulação e o sistema responsável por garantir a hemostasia ao ter sido ativado estimulou a produção desses mediadores. Portanto, a união desses fatores contribuiu para aumentar a aterogênese e trombogênese nessas mulheres.¹¹ Em relação aos níveis de LDL foi percebido que quanto mais longo o tempo de uso do contraceptivo, maior era o efeito sobre o perfil lipídico das usuárias, além disso, o maior valor de LDL no grupo que utilizou contraceptivo sugere que as usuárias possuem curva lipídica pós-prandial com maior potencial aterogênico, mostrando, assim, maior risco para ocorrência de doenças cardiovasculares.^{21,29}

Nos artigos relacionados aos DIUs, a sua totalidade pôde demonstrar que a eficácia do DIU hormonal se assemelhou à esterilização no primeiro ano de inserção, promovendo proteção contra gravidez por até 5 anos. Como é o único método com capacidade de liberar progesterona diretamente no útero, promoveu diminuição dos efeitos colaterais.¹⁴ Assim como os COCs, esse tipo de DIU também promoveu controle da dismenorreia e redução do sangramento menstrual intenso, se apresentando como bom aliado às mulheres para manter sua produtividade laboral.⁹ Como todo método, o DIU não é isento de riscos, um deles é a perfuração uterina durante a inserção, todavia, esse risco foi de apenas 0,4 a cada 1.000 dispositivos inseridos.³³ Apesar desses benefícios relatados, dados de prevalência recentes nos Estados Unidos indicaram que os métodos contraceptivos de ação curta (SARCs), como os COCs, são, ainda, quatro vezes mais utilizados que os LARCs. Não obstante, nesse mesmo ensaio clínico foi comprovado que o nível de felicidade com o uso dos LARCs (Long-Acting Reversible Contraception) foi alto na população que antes buscava os SARCs para uso.¹⁴ No estudo conduzido por Eva G, et al. (2018)⁷, o mesmo pôde ser evidenciado,

a satisfação das usuárias de DIU de levonorgestrel que foram entrevistadas foi alta, todas as 30 entrevistadas afirmaram que tinham pretensão de continuar com o uso desse tipo de método contraceptivo e, dessas, 28 o recomendariam para outras mulheres. O motivo principal relacionado à grande satisfação foi a ausência de efeitos colaterais quando comparado a outros métodos, como os COCs, por exemplo.⁷ Entretanto, foi percebido que o preço mais elevado gerou limitação ao seu uso. Mas, isso poderia ser melhorado com a sua implementação na rede pública de saúde.⁷ Segundo Hubacher D, et al. (2017), o preço não foi somente o único obstáculo, mas também falta de aconselhamento pelos próprios médicos, já que foram levantados dados que menos da metade deles oferecia os métodos intrauterinos como opção contraceptiva.⁷ Todos os artigos analisados evidenciaram, por fim, que os DIUs quando comparados aos COCs não apresentaram casos de eventos cardiovasculares, apesar da possibilidade de desencadear doença inflamatória pélvica ou aborto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é possível concluir que nenhum dos dois métodos abordados estão isentos de riscos, entretanto, os anticoncepcionais orais combinados apresentaram maiores ameaças à saúde cardiovascular da mulher, causando de forma mais corrente e preocupante efeitos adversos que geraram elevada morbimortalidade, mesmo que muitos estudos defendam que tal método possua elevada segurança. Ainda que seja realizada uma triagem para fatores de risco para trombose, não se trata de uma ferramenta totalmente eficaz para predizer o perigo de seu uso, pois a ausência deles não exclui a possibilidade de um episódio trombótico. Por conseguinte, é importante ressaltar que com os fatos apresentados, aparentemente os benefícios dos COCs parecem não suplantam os riscos, já que existem outras opções mais seguras disponíveis, como os DIUs, com igual ou maior eficácia contraceptiva, bem como com outras benesses não contraceptivas, principalmente as mesmas concedidas pelos COCs. No entanto, algumas barreiras existem e parecem justificar a menor adesão a esse tipo de contracepção. Não obstante, o fundamental é perceber que os DIUs não apresentaram efeitos deletérios à saúde cardiovascular da mulher, apresentando-se assim, como métodos contraceptivos mais seguros quando comparados aos COCs, necessitando de serem apresentados mais frequentemente como uma alternativa contraceptiva.

REFERÊNCIAS

1. Al Abdulhai SA, El-Ali MW, El-Dahshan ME-S. **Bleeding and thrombosis in a patient with primary antiphospholipid syndrome using norethisterone: a case report.** J Med Case Rep. 22 de abril de 2015;9:87.

2. Béliard A, Verreth L, Grandjean P. **Oral contraceptive and acute intestinal ischemia with mesenteric venous thrombosis: a case report.** *OAJC*. 27 de janeiro de 2017;8:9–11.
3. Bingham AL, Garrett CC, Bayly C, Kavanagh AM, Keogh LA, Bentley RJ, et al. **The levonorgestrel intrauterine device in Australia: analysis of prescribing data 2008–2012.** *BMC Womens Health* [Internet]. 27 de novembro de 2018 [citado 16 de junho de 2021];18. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257965/>>
4. Brynhildsen J. **Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks.** *Ther Adv Drug Saf*. outubro de 2014;5(5):201–13.
5. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P, et al. **Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females With Oral Contraceptives Use.** *Clin Appl Thromb Hemost*. julho de 2018;24(5):797–802.
6. El-Reshaid K, Al-Bader S, Sallam H. **Multiple visceral venous thromboses associated with oral contraceptive use.** *Saudi J Kidney Dis Transpl*. dezembro de 2016;27(6):1256–9.
7. Eva G, Nanda G, Rademacher K, Mackay A, Ngedu O, Taiwo A, et al. **Experiences With the Levonorgestrel Intrauterine System Among Clients, Providers, and Key Opinion Leaders: A Mixed-Methods Study in Nigeria.** *Glob Health Sci Pract*. 27 de dezembro de 2018;6(4):680–92.
8. Galanaud J-P, Sevestre M-A, Pernod G, Genty C, Richaud C, Rolland C, et al. **Epidemiology and 3-year outcomes of combined oral contraceptive-associated distal deep vein thrombosis.** *Res Pract Thromb Haemost*. outubro de 2020;4(7):1216–23.
9. Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Caetano C, Faustmann T, Lukkari-Lax E, Heikinheimo O. **More than just contraception: the impact of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on public health over 30 years.** *BMJ Sex Reprod Health*. 29 jan, 2021.
10. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. **Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis.** *Clin Appl Thromb Hemost*. março de 2018;24(2):217–25.
11. Guedes JVM, Nunes NR, Ferreira LGR, Vilar TG, Pinheiro MB, Domingueti CP, et al. **Evaluation of lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein and D-dimer in users of oral contraceptives of different types.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. fevereiro de 2018;54(1):14–20.
12. Hsia JK, Creinin MD. **Intrauterine Contraception.** *Semin Reprod Med*. maio de 2016;34(3):175–82.
13. Huang Q, Chai X, Xiao C, Cao X. **A case report of oral contraceptive misuse induced cerebral venous sinus thrombosis and dural arteriovenous fistula.** *Medicine (Baltimore)*. agosto de 2019;98(33):e16440.
14. Hubacher D, Spector H, Monteith C, Chen P-L, Hart C. **Long-acting reversible contraceptive acceptability and unintended pregnancy among women presenting for short-acting methods: a randomized patient preference trial.** *Am J Obstet Gynecol*. fevereiro de 2017;216(2):101–9.
15. Hubacher D. **The Levonorgestrel Intrauterine System: Reasons to Expand Access to the Public Sector of Africa.** *Global Health: Science and Practice*. 1º de dezembro de 2015;3(4):532–7.

16. Jang Y-S, Lee ES, Kim Y-K. **Venous thromboembolism associated with combined oral contraceptive use: a single-institution experience.** *Obstet Gynecol Sci.* 1º de abril de 2021.
17. Khialani D, le Cessie S, Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. **The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk.** *Br J Haematol.* outubro de 2020;191(1):90–7.
18. McDaid A, Logette E, Buchillier V, Muriset M, Suchon P, Pache TD, et al. **Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users.** *PLoS One.* 2017;12(7):e0182041.
19. Nanda G, Rademacher K, Solomon M, Mercer S, Wawire J, Ngahu R. **Experiences with the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Kenya: qualitative interviews with users and their partners.** *Eur J Contracept Reprod Health Care.* agosto de 2018;23(4):303–8.
20. Park M-J, Jeon G-H. **Pulmonary embolism in a healthy woman using the oral contraceptives containing desogestrel.** *Obstet Gynecol Sci.* março de 2017;60(2):232–5.
21. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RL, Giesta B de A, Santos ACN dos, Gomes M, et al. **Comparação da Lipemia Pós-Prandial de Mulheres que Utilizam e Não Utilizam Contraceptivo Oral.** *Arq Bras Cardiol.* 13 de junho de 2014;103:245–50.
22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. **Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline.** *Fertil Steril.* janeiro de 2017;107(1):43–51.
23. Rahhal A, Khir F, Adam M, Aljundi A, Mohsen MK, Al-Suwaidi J. **Low dose combined oral contraceptives induced thrombotic anterior wall myocardial infarction: a case report.** *BMC Cardiovasc Disord.* 19 de abril de 2020;20(1):182.
24. Santos ACN dos, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH de, Araújo WS, et al. **Elevação da Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado.** *Arq Bras Cardiol.* 11 de outubro de 2018;111:764–70.
25. Sasaki Y, Shimabukuro A, Isegawa T, Tamori Y, Koshiishi T, Yonaha H. **Renal vein thrombosis associated with oral contraception and smoking: a case report from Japan, with literature review.** *CEN Case Rep.* maio de 2014;3(1):100–5.
26. Silva CS da, 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 (Online).* 2019;190–7.
27. Sitruk-Ware R. **Hormonal contraception and thrombosis. Fertility and Sterility.** 1o de novembro de 2016;106(6):1289–94.
28. Spotnitz ME, Natarajan K, Ryan PB, Westhoff CL. **Relative Risk of Cervical Neoplasms Among Copper and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Users.** *Obstet Gynecol.* fevereiro de 2020;135(2):319–27.

29. Steckert APP, Nunes SF, Alano GM. **Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias.** Arquivos Catarinenses de Medicina. 12 de setembro de 2016;45(1):78–92.
30. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, de Sá MFS, et al. **Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study.** Medicine (Baltimore). janeiro de 2015;94(4):e385.
31. Suzuki N, Suzuki K, Mizuno T, Kato Y, Suga N, Yoshino M, et al. **Hypertensive Crisis and Left Ventricular Thrombi after an Upper Respiratory Infection during the Long-term Use of Oral Contraceptives.** Intern Med. 2016;55(1):83–8.
32. Trigueiro TH, Ferrari JC, Souza SRRK, Wall ML, Barbosa R. **Acompanhamento da inserção de dispositivos intrauterinos de cobre por enfermeiros e médicos: estudo longitudinal prospectivo.** Rev Bras Enferm [Internet]. 11 de novembro de 2020 [citado 16 de junho de 2021];73. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/reben/a/Tp4sWQSYGdvPbTJgTCSL4zn/?lang=pt>>
33. Whaley NS, Burke AE. **Intrauterine Contraception. Womens Health (Lond Engl).** 1º de novembro de 2015;11(6):759–67.
34. Xu F, Liu C, Huang X. **Oral contraceptives caused venous sinus thrombosis complicated with cerebral artery infarction and secondary epileptic seizures: A case report and literature review.** Medicine (Baltimore). dezembro de 2017;96(51):e9383.