

CAPÍTULO 1

O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E O RISCO TROMBOEMBÓLICO VENOSO: UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO

Data de submissão: 04/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Mariana Dejavite Ercole

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP

Raylton Tomiosso

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP
<http://lattes.cnpq.br/4102572921821965>

Rafael Jorge Ruman

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP
<http://lattes.cnpq.br/0394450687161239>

Milena de Araújo Prestes

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP

Beatriz Martins Moraes

Discente do curso de graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco, SP

Larissa Bento Cruz

Oficial Médica 2º Tenente do Exército Brasileiro - 2º RM/12º GAC, Jundiaí, SP
<https://lattes.cnpq.br/9683459674733743>

Douglas Silva Bento

Discente do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP) - Campus Regente Feijó - Itu, SP.

RESUMO: Os anticoncepcionais orais (COCs) são uma forma muito comum de contracepção e podem causar alterações na hemostasia sanguínea, coagulopatia e trombose venosa. Descrevemos a associação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de trombose venosa profunda. Trata-se de uma revisão bibliográfica utilizando dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), U.S. National Library of Medicine (Pubmed) e Scielo. Foram incluídos artigos na íntegra, em português, espanhol e inglês, pesquisas de ensaio clínico e controlado randomizado, estudo de caso e revisão sistemática com metanálise. Um total de 93 artigos foram encontrados e 14 artigos foram utilizados no total. Foi evidenciado que eventos tromboembólicos são multifatoriais com alta incidência em mulheres usuárias de COCs.
PALAVRAS-CHAVE: oral contraceptives,

INTRODUÇÃO

As pílulas anticoncepcionais orais combinadas (COCs) são uma forma muito comum de contracepção em todo o mundo, e incluem o estrogênio e progestágeno como os principais componentes hormonais (REISET et al., 2018). Embora sejam eficazes na prevenção da gravidez, podem trazer efeitos colaterais graves como a trombose venosa (BRAGA; VIEIRA, 2013). Um dos fatores que podem causar uma alteração na hemostasia sanguínea é o uso de contraceptivo hormonal oral (MORAIS; SANTOS; CARVALHO, 2019). Segundo Sousa e Álvares (2018), o bloqueio total ou parcial da circulação sanguínea por um coágulo que impede a oxigenação do tecido adjacente pode ser definido como trombose venosa e pode causar patologias como o infarto do miocárdio, a tromboembolia pulmonar, dentre outras catástrofes. A trombose venosa (TV) apresenta alta incidência no Brasil, com cerca de 0,6 a cada 1000 habitantes anualmente (SOUZA; ÁLVARES, 2018). Os estudos acerca do tema são escassos, o que demonstra a necessidade de pesquisas para o entendimento dos fatores de risco à população feminina a fim de reduzir a incidência ou o agravamento desta importante doença.

OBJETIVO

Descrever a associação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de trombose venosa profunda.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, com levantamento realizado nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), *U.S. National Library of Medicine (Pubmed)* e *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*. As publicações abrangeram o período de 1968 a 2023. Os descritores utilizados foram “oral contraceptives” e “thrombosis”, com a expressão booleana “and” entre os termos. Critérios de inclusão: artigos na íntegra com, idiomas português, espanhol e inglês, pesquisas de ensaio clínico e controlado randomizado, estudo de caso e revisão sistemática com metanálise nos últimos 10 anos, e nos últimos 12 anos na Scielo. Foram excluídos os artigos que explanaram sobre outros tipos de trombofilia, tromboses sem uso de anticoncepcionais orais e pesquisas com crianças.

RESULTADOS

Foram encontrados 93 artigos. Na *Pubmed*, 48 artigos foram encontrados, dos quais 37 relataram sobre outros tipos de trombofilia e 5 sobre tromboses sem uso de anticoncepcionais orais, foram selecionados 6 artigos. Um total de 30 artigos foram encontrados na BVS, 26 foram excluídos por relatarem sobre outros tipos de trombofilia e 4 foram selecionados. Em relação a *Scielo*, foram encontrados 15 artigos e 11 excluídos por tratarem sobre crianças e outros tipos de trombofilia, e 4 artigos foram selecionados. Para a pesquisa final, foram incluídos 14 artigos.

DISCUSSÃO

O artigo intitulado “*A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception*”, relata que mulheres em uso de contraceptivos orais combinados apresentaram de 8 à 10 eventos entre 10.000 mulheres/ano, o que evidencia o aumento do fator de risco pelo uso dos COCs. O artigo “*Combined oral contraceptives: venous thrombosis*”, refere que o tamanho do efeito dependeu tanto do progestágeno utilizado quanto da dose, e que todos os COCs investigados nesta análise foram associados a um risco aumentado de TV, pois afetam a hemostasia de diversas maneiras e apresentam indicativos de aumento da atividade deste sistema (fator II, fator VII e fator VIII, protrombina 1/2 e D-Dímero). A pesquisa “*Hormonal contraception and thrombosis*”, corrobora que a dominância estrogênica dos contraceptivos relacionada com a dose de estrogénio e o tipo de progestina, foi avaliada através de ensaios de níveis de globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG), logo a SHBG foi proposta como um marcador do risco de TV, e enfatiza que o uso de COCs aumenta o risco em 4 vezes quando comparados com não usuárias. O trabalho “*Obesity and contraceptive use: impact on cardiovascular risk*”, relata que o excesso de peso é um fator de risco independente para eventos TV, visto que em mulheres com 40 anos ou menos, o risco de trombose venosa profunda (TVP) aumenta 6,1 vezes em comparação com mulheres não obesas da mesma faixa etária. O artigo “*The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis*”, comenta que a probabilidade de TV em mulheres que tomam COCs era três vezes maior do que em não usuárias, mesmo quando diferentes contraceptivos e dosagens foram levados em conta no aumento do risco, conclui que os eventos tromboembólicos são fenômenos multifatoriais, envolvendo fatores adquiridos e genéticos. A pesquisa “*The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk*”, constatou que mulheres com trombofilia hereditária, o uso de COCs aumentou o risco de TV, e a presença de mutação leve do gene F5 rs6025 ou F2 rs1799963, aumenta o risco de TV em usuárias de COCs em até 7 vezes mais. O artigo “*Harms of third- and fourth-generation combined oral contraceptives in premenopausal women: A systematic review and meta-analysis*”

evidencia que em mulheres na pré- menopausa, o uso de contraceptivos orais de terceira e quarta geração está associado ao menor risco de trombose. A pesquisa “*Epidemiology and 3-year outcomes of combined oral contraceptive-associated distal deep vein thrombosis*”, conclui que os hormônios contendo estrogênio e progestina, tem alta taxa de envolvimento em casos de TV. O artigo “*The impact of a male or female thrombotic family history on contraceptive counseling: a cohort study*”, relata que a trombofilia hereditária e a história familiar são fatores de risco independentes, o risco inicial pode ser ainda aumentado em mulheres em idade reprodutiva, pela utilização de COCs. O trabalho “*The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy*”, descreve que doses e tipos variados de estrogênio e progesterona afetam o risco de trombose venosa de maneira diferente, entretanto o risco relativo de trombose venosa foi especialmente elevado em mulheres que utilizam COCs com um ou mais defeitos trombofílicos. A pesquisa “Trombose venosa profunda num membro superior em mulher a fazer anticoncepcional oral e com trombofilia hereditária: Factor V Leiden”, resume que os indivíduos homozigóticos para o factor V Leiden apresentam um risco de trombose venosa entre 20 a 50 vezes superior. O artigo, “*Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica en puérperas*”, demonstra que o uso de COCs aumenta em 4 vezes o risco de trombose, pois bloqueiam o cromossomo 5 da diidrofolato redutase, enzima que intervém na síntese de ácido fólico e altera o metabolismo da homocisteína, com a consequente criação de estados de hiper-homocisteinemia, produzindo efeitos trombóticos. A pesquisa “Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda”, concluiu que os mecanismos biológicos envolvidos no tromboembolismo relacionado com os estrogénios prendem-se com o fato de aumentarem os fatores procoagulantes da cascata da coagulação (fator VII, X, XII e XIII); e diminuírem os fatores anticoagulantes (Proteína S e antitrombina), e que a incidência de trombose aumenta lentamente com a idade, gravidez, e em usuárias de COCs. A pesquisa “*Effect of a low-dose oral contraceptive on venous endothelial function in healthy young women: preliminary results*”, relata que não foram observadas redução significativa da venodilatação do endotélio dependente e independente após o uso de COCs.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Eventos tromboembólicos são fenômenos multifatorial e tem alta incidência em mulheres usuárias de COCs, principalmente com alterações genéticas trombofílicas hereditários, bem como quando associados a outros fatores de risco adquiridos como gravidez, período pós-parto, obesidade, falta de atividade e envelhecimento.

REFERÊNCIAS

1. ABELINO CASTILLO, Y. E. et al. Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica en puérperas. Rev cienc méd pinar río, 2013.

2. BARATLOO, A. et al. The risk of venous thromboembolism with different generation of oral contraceptives; A systematic review and meta-analysis. *Emergency* (Tehran, Iran), v. 2, n. 1, 2014.
3. BRAGA, G. C., & Vieira, C. S. Contracepção hormonal e tromboembolismo. *Revista Brasília Med* 2013; 50 (1) : 58-62. Disponível em: <<https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v50n1a10.pdf>>. Acesso em: 1 dez. 2023.
4. DE BASTOS, M. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *The Cochrane library*, v. 2014, n. 3, 2014.
5. DRAGOMAN, M. V. et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 141, n. 3, p. 287–294, 2018.
6. FLORES-RODRIGUEZ, A. et al. Harms of third- and fourth-generation combined oral contraceptives in premenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, v. 71, n. 8, p. 871–888, 2023.
7. 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, n. 7, p. 1216–1223, 2020.
8. GIRIBELA, C. R. G. et al. Effect of a low-dose oral contraceptive on venous endothelial function in healthy young women: Preliminary results. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, v. 62, n. 2, p. 151–158, 2007.
9. KHIALANI, D. et al. The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk. *British journal of haematology*, v. 191, n. 1, p. 90–97, 2020.
10. LEÃO, A. et al. Utilização de contraceptivos orais contendo etinilestradiol e a ocorrência de trombose venosa profunda em membros inferiores. Disponível em: <<https://faculdadeacesita.com.br/wp-content/uploads/2021/01/USE-OF-ORAL-CONTRACEPTIVES-CONTAINING-ETINYLERADIOL-AND-THE-OCCURRENCE-OF-DEEP- VENOUS-THROMBOSIS-IN-INFERIOR-MEMBERS.pdf>>. Acesso em: 1 dez. 2023.
11. MAIA, H. O. Trombose venosa profunda num membro superior em mulher a fazer anticoncepcional oral e com trombofilia hereditária – Factor V Leiden. *Rpmgf*, v. 31, n. 2, p. 121–124, 2015.
12. Morais, L. X., Santos, L. P., & Carvalho, I. F. F. R. Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente de anticoncepcionais orais combinados. *Revista Eletrônica de Ciências Humanas, Saúde e Tecnologia*, 8(1), 85-109, 2019.
13. ROACH, R. E. J. et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, v. 11, n. 1, p. 124–131, 2013.
14. ROSANO, G. M. C. et al. Obesity and contraceptive use: impact on cardiovascular risk. *ESC heart failure*, v. 9, n. 6, p. 3761–3767, 2022.
15. SITRUK-WARE, R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertility and sterility*, v. 106, n. 6, p. 1289–1294, 2016.
16. VAN VLIJMEN, E. F. W. et al. The impact of a male or female thrombotic family history on contraceptive counseling: a cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, v. 14, n. 9, p. 1741–1748, 2016.