

A INFLUÊNCIA DA TERAPIA DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS E O RISCO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE INFLUENCE OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE THERAPY AND THE RISK OF DEEP VENOUS THROMBOSIS: A LITERATURE REVIEW

Renata Diniz de Carvalho¹
Francisco Alírio da Silva²

RESUMO: Este artigo tem como principal objetivo, debater sobre a influência da terapia dos contraceptivos orais e o risco de trombose venosa profunda, discutindo a relação dos contraceptivos orais está associada ao risco de trombose venosa profunda através de uma revisão do que a literatura apresenta atualmente sobre os compostos utilizados na formulação das pílulas contraceptiva.

Palavras-chave: Influência. Terapia. Contraceptivos Orais.

ABSTRACT: This article aims to discuss the influence of oral contraceptive therapy and the risk of deep vein thrombosis, discussing the relationship of oral contraceptives is associated with the risk of deep vein thrombosis through a review of what the literature currently presents on the compounds used in the formulation of contraceptive pills.

Keywords: Influence. Therapy. Oral contraceptives.

1 INTRODUÇÃO

Segundo os dados apresentado por Trindade (2019), cerca de 82,4% das mulheres que estão em idade reprodutivas fizeram uso de algum método contraceptivo em algum momento da vida. No que se refere aos contraceptivos, pode-se afirmar que há disponíveis múltiplas vias de administração, que vão desde uso oral a implantes subdérmicos. Embora a idade fértil seja um fator imprescindível para identificar qual método anticoncepcional é o mais adequado, é possível observar que entre as mulheres da população brasileira os contraceptivos orais são os mais usados.

É fato que os anticoncepcionais orais viabilizam a oferta de contracepção vista como eficaz e dispõem de inúmeros benefícios não-contraceptivos, tais como o tratamento de tensões pré-menstruais, de cistos nos ovários, de acne, por

exemplo. Porém, é preciso se atentar aos efeitos controversos. Além de eventos cardiovasculares e alterações na libido, supõe-se que a trombose venosa possa ser um fator adverso que sempre esteve atrelada aos estrogênios os quais compõe os anticoncepcionais orais. Caracterizada pela produção de trombos em veias profundas, a trombose venosa profunda leva ao bloqueio venoso, parcial ou completo.

Diante do exposto, segundo as discussões apresentados por Lima (2017), supõe-se que o estrogênio, utilizado na formulação dos contraceptivos orais, esteja associado como um dos principais fatores de risco para a Trombose venosa profunda, visto que instiga a formação do trombo representados por lesão endotelial e, ainda, hipercoagulabilidade.

Dessa forma, tendo em vista o alto uso da terapia dos contraceptivos orais, o presente estudo se faz importante a nível acadêmico e social.

¹ Graduanda do curso de Medicina, pela Faculdade Santa Maria; Oficial do Corpo de Bombeiros; Bacharela em Segurança Pública; Especialista (pós-graduada) em Gestão Corporativa de Organizações Militares: renataadinizz@gmail.com.

² Bacharel em mMedicina pela Universidade Federal da Paraíba; Docente dos Cursos de Medicina da Faculdade Santa maria de Cajazeiras e da UFCG; Coordenador médico da Maternidade do Hospital Regional de Cajazeiras.

Fundamentada em produções de dados científicos qualificados, a discussão sobre a relação dos anticoncepcionais orais e o risco de trombose profunda se faz necessária na tentativa de atualizar os conhecimentos existentes nesta área.

2 GERAÇÕES DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

Apresentando diferentes características e efeitos, os anticoncepcionais orais combinados estão divididos em quatro gerações. O conceito de geração surgiu da relação entre as doses dos hormônios progesterona e de estrogênio presentes nas composições dos contraceptivos.

Apresentando altas doses de estrogênios, as pílulas contraceptivas de primeira geração passaram a ser comercializadas na década de 60. Porém, devido aos efeitos colaterais que apresentaram, tais como acne, inchaço e pele oleosa, sua indicação e utilização foram gradativamente diminuídas. Segundo os estudos feitos por Souza (2017), em relação as demais gerações, os anticoncepcionais da primeira geração desenvolveram risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso maior devido às excessivas doses de estrogênio.

Os contraceptivos orais de segunda geração, comercializados a partir dos anos 70, contém os derivados de levonorgestrel e norgestrel. Comparados ao de primeira geração, pode-se afirmar que os efeitos colaterais sofreram significativa diminuição, porém, os riscos de trombose venosa permaneceram altos. Diante das possíveis influências de risco de trombose venosa relacionadas aos anticoncepcionais de primeira geração e permanecida com os de segunda geração, na década de 90, os contraceptivos orais de terceira geração passaram a ser desenvolvidos.

Na tentativa de controlar os eventos danosos das gerações decorridas, os anticoncepcionais orais de terceira geração tiveram em sua composição progesterona sintética desogestrel, norgestimato e gestodeno. No entanto, em contraste com as mulheres que utilizam os anticoncepcionais de segunda geração, os números de riscos de tromboembolismo venoso são maiores, conforme aponta Souza (2017)

No estudo realizado por Spitzer et al. (1996) também foi observado que a probabilidade de morte por tromboembolismo venoso em mulheres que usam contraceptivos de terceira geração é de cerca de 20 por 1 milhão de usuárias/ano, já para as mulheres que usam produtos de segunda geração a probabilidade é de cerca de 14 por 1 milhão de usuárias/ano ao passo que para as não usuárias, a probabilidade gira em torno de 5

por 1 milhão/ ano (SPITZER et al., 1996 apud SOUZA 2017, p. 69).

Os anticoncepcionais de quarta geração foram desenvolvidos nos anos 2000. Compostos por drospirenona, uma alternativa de progesterona são, atualmente, os mais comercializados. Apresentando menor intensidade efeitos colaterais das gerações passadas, os AOCs dessa geração são os mais utilizados visando a prevenção de gravidez.

Portanto, são muitas as discussões e estudos a respeito da relação do consumo de anticoncepcionais e o desenvolvimento de tromboembolismo venoso. Tais investigações surgem da necessidade de se refletir e definir se, de fato, a terapia dos contraceptivos orais tende a ocasionar um maior risco de tromboembolismo às usuárias.

3 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

3.1 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Este trabalho foi elaborado através de revisão de literatura de caráter qualitativo. Nesse sentido, considerada pertinente para responder aos objetivos propostos neste trabalho, Stake (2011), afirma que a pesquisa qualitativa é caracterizada por ser um tipo de pesquisa “interpretativa, baseada em experiências, situacional e humanística, sendo consistente com suas prioridades de singularidade e contexto”. Para investigação de material, empregou-se como questão norteadora: *Qual a influência das diferentes gerações de contraceptivos orais sobre o risco de trombose venosa profunda?*

3.2 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

A partir das palavras-chaves “Anticoncepcionais orais”, “Tromboembolismo Venoso” e “Concepção hormonal”, foram realizadas buscas em artigos e portais, tais como PubMed e BVS Brasil. Sem restrições de idiomas, foram encontrados quarenta artigos em um período pré definido de 2006 a 2019.

Os critérios de inclusão para esta pesquisa foram: estudos redigidos, tanto no idioma português, quanto inglês e que tenham sido publicados nos últimos 15 anos. A partir do processo de exclusão, foram descartados resumos, dissertações e teses, artigos pagos ou não completo. Ao final da pesquisa e produção deste trabalho, onze artigos passaram a ser utilizados como base de pesquisa e análise de dados.

4 ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E A TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Sendo uma complicação vascular grave, a Trombose Venosa Profunda (TVP) resulta da formação de trombos que aderem as paredes dos vasos sanguíneos, obstruindo-as total ou parcialmente. Segundo as pesquisas realizadas por Lobo e Romão (2011), o primeiro caso de TVP associado ao uso de contraceptivos orais combinados foi registrado em 1961.

Essa correlação se manifesta devido às taxas de tromboembolismo venoso serem mais predispostas em mulheres que fazem a utilização de Contraceptivos Orais Combinados (COCs), como apontam estudos apresentados por Febrasgo (2016). Os anticoncepcionais orais combinados resultam da combinação dos hormônios estrogênio e progestogênio e podem ser classificados em três categorias: monofásico, bifásico e trifásico.

Enquanto as gerações dos AOCs dependem dos hormônios presentes em sua composição, as categorias estão relacionadas à concentração de estrogênio e progestagênio presentes nos comprimidos. Os monofásicos apresentam equivalente concentração dos hormônios; enquanto o bi e o trifásico contém, respectivamente, duas e três concentrações diferentes. A maioria dos contraceptivos orais combinados têm como estrogênio mais utilizado o 33 etinilestradiol e como o progestagênio, pode apresentar o levonogestrel, desogestrel, drospirenona e norelgestimato como alguns dos tipos existentes.

A partir dos estudos realizados acerca do uso dos anticoncepcionais orais combinados, pôde-se observar que os estrogênios presentes na sua composição aumentam, em até 2 a 6 vezes, os riscos de trombose venosa. O etinilestradiol, um estrogênio derivado sintético usados nas composições do COCs, provocam alterações na cascata de coagulação, resultando em um aumento na formação de trombina.

Segundo Lobo e Romão (2011), até meados da década de 90, a associação do tromboembolismo venoso esteve estritamente relacionada à dosagem de estrogênio presente nas pílulas, partindo do pressuposto de que o progestagênio não fosse relevante.

Entretanto, é preciso atentar-se às gerações COCs. A partir de pesquisas acerca dos progestagênios utilizados nos AOCs de terceira geração, como gestodeno, desogestrel, drospirenona e a ciptoterona, foi possível observar que, se comparadas às pílulas de segunda geração que

contém levonogestrel, ocasionam riscos superiores tromboembólicos. Nessa perspectiva, em seus estudos, Febrasgo (2016) comenta

(...) os autores demonstram que o risco absoluto de tromboembolismo venoso é de aproximadamente 10 a cada 10.000 usuárias por ano, e estimaram que 2.000 mulheres usuárias de pílulas contendo desogestrel, gestodeno ou drospirenona teriam que trocar o contraceptivo para uma associação de levonogestrel para prevenir um caso de tromboembolismo venoso ao longo de um ano. (2016, p. 23)

Dessa forma, as pílulas de anticoncepcionais orais que contém em sua composição 30-35 microgramas de estrogênio etinilestradiol associado ao progestagênio gestodeno, desogestrel, ciproterona e à drospirenona, apresentam riscos de trombose venosa maior do que os COCs de segunda geração, associados a levonogestrel. Nessa perspectiva, Bastos (2014), em sua investigação sobre os COCs, acrescenta

Todos os contraceptivos orais combinados investigados nesta análise foram associados a um risco aumentado de trombose venosa. O tamanho do efeito dependeu tanto do progestágeno usado quanto da dose de etinilestradiol. O risco de trombose venosa para contraceptivos orais combinados com 30-35 µg de etinilestradiol e gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona e drospirenona foi semelhante e cerca de 50-80% maior do que com levonogestrel³. (Tradução nossa)

Embora tenha surgidos com a finalidade de conter os efeitos adversos, como as náuseas, mastalgia e acne, pode-se notar, portanto, que, através dos estudos citados, os contraceptivos orais de terceira geração representam um maior risco de trombose venosa se comparado aos contraceptivos de segunda geração, dada a sua composição de progesterona sintética como o desogestrel, norgestimato e gestodeno.

Sabendo, portanto, de todo o histórico e resultados trazidos pelas pílulas contraceptivas produzidas até então, os contraceptivos de quarta geração introduzidos nos mercados, propuseram, em

³ All combined oral contraceptives investigated in this analysis were associated with an increased risk of venous thrombosis. The effect size depended both on the progestogen used and the dose of ethinylestradiol. Risk of venous thrombosis for combined oral contraceptives with 30-35 µg ethinylestradiol and gestodene, desogestrel,

ciproterone acetate and drospirenone were similar, and about 50-80% higher than with levonogestrel. The combined oral contraceptive with the lowest possible dose of ethinylestradiol and good compliance should be prescribed—that is, 30 µg ethinylestradiol with levonogestrel.

sua composição, um novo derivado de progesterona. Comercialmente encontrados pelo nome de Stezza, por exemplo, os AOCs são compostos por uma menor dosagem de hormônio, resultantes da combinação da progesterona acetato de nomegestrol e o estrogênio estradiol, uma opção ao etinilestradiol, hormônio usado nas versões orais. Atualmente, devido ao desenvolvimento de pesquisas, tais pílulas tentam reproduzir a fisiologia biológica das mulheres

Compostos por acetato de nomegestrol e estradiol, os ACOs de quarta geração monofásicos, apresentam, como benefícios, um menor ciclo menstrual e um menor volume de sangramento. Além disso, a fim de facilitar a terapia hormonal via AOCs, as cartelas contraceptivas se organizam em 24 pílulas ativas, de cores brancas, em quantidade iguais de hormônios e 04 comprimidos amarelos sem hormônios.

Sabe-se, até então, que os anticoncepcionais combinados compostos por progestagênio e etinilestradiol sintéticos podem gerar um maior risco de tromboembolismo. Nessa perspectiva, Gaussem (2011) fez um estudo de casos clínicos entre mulheres saudáveis com faixa etária de 18 a 38 anos, a fim de comparar os monofásicos de quarta geração, compostos pela combinação de nomegestrol (NOMAC) com estradiol (E2) e os anticoncepcionais de segunda geração.

Na discussão apresentada por Gaussem (2011), pôde-se observar que os fatores de coagulação não aumentaram com o uso das pílulas de quarta geração em comparação aos de segunda. Supõe-se que, devido as pílulas usarem em sua composição hormônios derivados que se assemelhem aos hormônios produzidos no organismo das mulheres, os níveis de coagulação tenham diminuído significativamente. Gaussem (2011) reforça que “(...) o regime de pílula NOMAC / E2 tem menos efeitos adversos na coagulação biológica do sangue e marcadores de fibrinólise do que LNG / EE”.

Dessa forma, supõe-se que a utilização de ACOs da segunda e terceira geração apresentam-se como um risco potencial para desenvolvimento de tromboembolismo, se comparada a combinação de hormônios utilizadas na composição dos contraceptivos de quarta geração. Porém, é necessário que mais dados e casos sejam analisados para que se possa confirmar se os anticoncepcionais compostos por estradiol e acetato de nomegestrol, de fato, apresenta o risco de coagulação em menor grau.

5 CONCLUSÃO

Em uma sociedade em que inúmeras mulheres consomem os contraceptivos orais, é de grande importância que se discuta sobre os efeitos que tais pílulas possam causar na saúde das usuárias.

Dessa forma, o presente trabalho não se objetiva limitar a concluir as análises sobre a influência dos contraceptivos orais e os riscos de trombose venosa profunda, mas, sim, instigar e contribuir para que novas investigações sejam realizadas acerca de tal temática.

Dessa maneira, como antecipado na introdução, consideramos que a composição do estrogênio combinado com progestagênio possua relação com os riscos de desenvolvimento da trombose venosa profunda. Porém, pelos os dados apontados nos estudos aqui mencionados, tal relação não deve ser categorizada estritamente pelos hormônios presente nas composições dos contraceptivos orais, mas sim, pela dosagem e o quadro de saúde individual de cada mulher que utilizam esse método contraceptivo.

Foi possível identificar, ainda, que a baixa dosagem de etinilestradiol com levonorgestrel, contendo um valor menor ou igual a 30 microgramas pode apresentar um menor risco de tromboembolismo. Entretanto, as formulações de contraceptivos orais que apresentam 35 microgramas de estrógeno associado com levonorgestrel, ou ainda, gestodeno-desogestrel, remetem a um demasiado risco de trombose venosa profunda.

Dessa forma, conclui-se que a utilização do estrogênio utilizado na composição dos contraceptivos orais pode estar associada aos principais fatores de risco para a trombose venosa profunda. Além disso, é possível observar, de acordo com os estudos, que os contraceptivos orais de terceira geração representam um maior risco de trombose venosa se comparado aos contraceptivos de outras gerações.

Portanto, sabendo das vantagens e desvantagens que a terapia dos contraceptivos orais combinados pode trazer para a saúde da mulher, é fundamental que estes sejam consumidos de maneira adequada. Dessa forma, além de estudar e analisar o histórico familiar e quadro clínico de cada paciente, é necessário que os profissionais da saúde atentem às mulheres sobre os riscos tromboembólicos, além de apontar outros métodos de contracepção.

REFERÊNCIAS

BASTOS M, *et. al.* **Combined oral contraceptives: venous thrombosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2014;(3):CD010813.

DUARTE, Ana Jayne Vieira Gonçalves. **Os anticoncepcionais orais como fatores de risco para a trombose venosa profunda.** 2017. 47 f. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ciências da

Saúde e Educação, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2017.

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados.** Nº 1, vol. 4. novembro, 2016.

GAUSSEM, P., Alhenc-Gelas M., Thomas JL, Bachelot-Loza C., Remones V., Ali FD **Efeitos hemostáticos de um novo contraceptivo oral combinado, acetato de nomegestrol / 17β-estradiol, em comparação com os de levonorgestrel / etinilestradiol. Um estudo duplo-cego, randomizado.** *Thromb Haemost.* 2011; 105 (3): 560–567. - PubMed

LIMA, Jade Silva e. **Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: Uma revisão de literatura.** 2017, 76 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – UFPB, João Pessoa, 2017. Acesso em 24 de janeiro. Disponível em <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/3542>>

LOBO, Rita Ataíde and ROMÃO, Fátima. **Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda.** *Angiol Cir Vasc*, Dez 2011, vol.7, no.4, p.208-214. ISSN 1646-706X

MENEZES, Patrícia Ribeiro de Santana. **Relação entre o uso de contraceptivos orais combinados e**

o risco de trombose venosa profunda. 2018. 37f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – UNIME, Itabuna, 2018.

ROACH REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. **Contraceptivos orais combinados: o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico.** *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (8): CD011054. 10.1002 / 14651858.CD011054.pub2 - DOI - PMC - PubMed

STAKE, R. E. **Pesquisa qualitativa: estudando como as coisas funcionam.** Porto Alegre: Penso, 2011.

SOUZA, N. M. V. **A influência das diferentes gerações de contraceptivos orais sobre a hemostasia e o risco de trombose venosa profunda.** UFMG, Departamento de Farmacologia, Belo Horizonte, MG, dez. 2017, 78f.

TRINDADE, R.E, Siqueira, B.B, de Paula, T.F, Felisbino-Mendes, M.S. **Uso de contracepção e desigualdades do planejamento reprodutivo das mulheres Brasileiras.** *Cien Saude Colet [periódico na internet]* (2019, out). Acesso em 23 de janeiro. Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/uso-de-contracepcao-e-desigualdades-do-planejamento-reprodutivo-das-mulheres-brasileiras/17372>