

Efeitos trombóticos em usuárias de contraceptivos orais combinados ao longo de sua vida fértil: Revisão integrativa

Thrombotic effects on users of combined oral contraceptives throughout their fertile life: integrative review

Efectos trombóticos en los usuarios de anticonceptivos orales combinados a lo largo de su vida fértil: revisión integradora

Recebido: 20/11/2020 | Revisado: 22/11/2020 | Aceito: 29/11/2020 | Publicado: 03/12/2020

Mariana Queiroz Ortega

ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-8728-7734>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: maorteega3@gmail.com

Raphaela Silva Cruz

ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-6836-5223>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: rapha_z17@hotmail.com

Lucas Giacomini Bernardi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5979-6443>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: lucas.bernardi@live.com

Maria Eduarda Delatora Braga

ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-2435-8758>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: duda_braga@hotmail.com

Angélica Augusta Grigoli Dominato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6298-5106>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: angelica@unoeste.br

Resumo

Os contraceptivos hormonais orais combinados (CHC) são utilizados entre mulheres no mundo, elevando o risco de tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). O objetivo foi identificar estudos com efeitos

trombóticos em mulheres na idade fértil associados ao uso de contraceptivos orais combinados. A metodologia utilizada foi revisão integrativa dos artigos da base de dados PubMed utilizando os descritores: “anticoncepcionais orais combinados”, “efeitos trombóticos”, “coágulo sanguíneo”, e as versões em inglês. Os resultados encontrados nos artigos demonstraram que o uso contínuo e prolongado de CHC aumentam o risco de agregação plaquetária e baixa trombólise favorecendo a formação de trombos, tendo como consequência desenvolvimento acentuado de TEV. Desta forma é importante observar os critérios de elegibilidade médica para definir o uso de CHC para pacientes, levando em conta os riscos de um distúrbio trombótico.

Palavras-chave: Contraceptivos orais combinados; Idade fértil; Efeitos trombóticos.

Abstract

Combined hormonal contraceptives (CHC) are used among women of the worldwide, increasing the risk of venous thromboembolism (VTE) including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The objective was to identify studs with thrombotic effects in women of child-bearing age associated with the use of combined oral contraceptives. The methodology used was an integrative review of the PubMed database articles using the health descriptors: “combined oral contraceptives”, “thrombotic effects”, “blood clot”, and Portuguese version. The result found in the article showed that the continuous and prolonged use of CHC increase the risk of platelet aggregation and low thrombolysis favoring the formation of thrombi, resulting in accentuated DVT development. Thus, it is important to observe the medical eligibility criteria to define use of CHC for patients taking into account the risks a thrombotic disorder.

Keywords: Combined oral contraceptives; Fertile age; Thrombotic effects.

Resumen

Los anticonceptivos hormonales orales combinados (AHC) se utilizan en mujeres de todo el mundo, lo que aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TP). El objetivo fue identificar estudios en mujeres en edad fértil con efectos trombóticos asociados al uso de anticonceptivos orales combinados. La metodología utilizada fue una revisión integradora de los artículos de la base de datos PubMed utilizando los descriptores: “anticonceptivos orales combinados”, “efectos trombóticos”, “coágulo de sangre” y las versiones en inglés. Los resultados encontrados en los artículos demostraron que el uso continuo y prolongado de HCC aumenta

el riesgo de agregación plaquetaria y baja trombolisis, favoreciendo la formación de trombos, con el consecuente desarrollo marcado de TEV. Por lo tanto, es importante observar los criterios médicos de elegibilidad para definir el uso de HCC para los pacientes, teniendo en cuenta los riesgos de un trastorno trombótico.

Palabras clave: Anticonceptivos orales combinados; Edad fértil; Efectos trombóticos.

1. Introdução

Contraceptivos hormonais orais combinados (CHC) são medicamentos que apresentam combinações de estrogênio e progestagênio, sendo hormônios semelhantes aos produzidos pelos ovários da mulher (WHO, 2008).

A dosagem de estrogênio e de progesterona contida nos anticoncepcionais orais é um fator importante para entender as alterações geradas no organismo por esses medicamentos. Os CHC são divididos em primeira, segunda, terceira e quarta gerações, decorrente das alterações de composição das pílulas anticoncepcionais. A cada geração, a dosagem de hormônios é diminuída, porque a OMS recomenda que os medicamentos sejam compostos de fórmulas com dosagem cada vez menor (Prado & Santos, 2011). Na década de 1960, as progestinas, comercializadas, eram de primeira geração e continham altas concentrações de estrogênio. As progestinas, de segunda geração, são combinados monofásicos que utilizam dois derivados da progesterona: norgestrel e levonorgestrel e são disponibilizadas às pacientes pelo SUS e são comercializadas desde 1970. A terceira geração surge na década de 1990 e contém três derivados de progesterona sintética: desogestrel, gestodeno e norgestimato. As pílulas de quarta geração, introduzidas nos anos 2000, contêm uma nova progesterona, chamada drospirenona. Apesar das diferentes concentrações dos hormônios, todos os anticoncepcionais orais alteram as vias metabólicas, desta forma devem ser utilizados com cautela (Brandt et al., 2018).

Mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo usam CHC, devido à sua alta eficácia na redução do risco de gravidez indesejada e seu efeito benéfico em diversos sintomas relacionados ao ciclo da mulher. Segundo um relatório da ONU de 2015, as pílulas anticoncepcionais estão entre os métodos contraceptivos mais aceitos, pelas mulheres brasileiras, devido à variedade comercializadas nas farmácias e dispensadas nos postos de saúde (United Nations. Department of Economic and Social Affairs, 2015). No entanto, esses contraceptivos também aumentam substancialmente o risco de coagulação sanguínea,

podendo desencadear tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) (Vinogradova et al., 2015).

TEV é uma doença multifatorial complexa influenciada por várias condições adquiridas ou herdadas, que podem ser desencadeadas conforme o histórico familiar de trombose na família, idade, obesidade, evento tromboembólico prévio, sendo assim o tratamento hormonal é fator de risco adicional aos eventos de TEV (Oliveira, 2018).

Segundo a ANVISA, entre janeiro de 2011 e junho de 2016, no Brasil, foram recebidas 267 notificações de eventos adversos envolvendo o uso de contraceptivos orais, onde 177 (66,3%) foram diagnosticado de forma grave (Souza & Álvares, 2018).

Embora seja rara a presença de tromboembolismo venoso (TEV) entre mulheres saudáveis na idade reprodutiva, ele apresenta uma incidência global de 1 em cada 1000 pessoas/ano e taxa de mortalidade estimada de 370.000 mortes/ano nos países europeus (Stam-Slob et al., 2015). Sendo assim, o risco absoluto (cerca de 7/10.000 mulheres/ano) de desenvolvimento é baixo, apesar de aumentar cerca de quatro vezes, quando comparados ao não uso de tais contraceptivos, e menor que o risco associado à gravidez (Heit et al., 2016). As terceira e quarta gerações de CHC, geralmente, são mais bem toleradas pelas mulheres. No entanto, o risco de desenvolver TEV é aumentado em comparação com os de segunda geração (Reid et al., 2011).

A adversidade da terapia hormonal está na capacidade de desencadear efeitos sobre o mecanismo hemostático, contribuindo para aumentar o risco de TEV, resultado de alterações variadas, especialmente, sobre as vias pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticas (Kemmeren et al., 2002).

Os estrógenos, das pílulas anticoncepcionais, podem aumentar a quantidade de fatores da coagulação (fibrinogênios, II, VII, VIII, IX, X e XI) e diminuir os anticoagulantes naturais reduzindo o fluxo sanguíneo por hiperviscosidade estimulando a agregação plaquetária, aumentando a concentração de fibrinogênio e reduzindo a ação da antitrombina (Lorenzi, 2006). Outro mecanismo está no bloqueio de sistemas que fazem parte da hemostasia como anticoagulantes plasmáticos, ao promover a redução da proteína S e a resistência à proteína C ativada, condicionando à tendência pró-trombótica, que também são modulados pelos progestênicos (Machado & Lima, 2008).

Os CHC podem ainda, desencadear um mecanismo fibrinolítico aumentando o ativador de plasminogênio tecidual e o plasminogênio e reduzindo o inibidor 1 de ativador de plasminogênio. Concomitante, há um aumento dos níveis de inibidores da fibrinólise que é ativada pela trombina, como forma de compensar parcialmente esse mecanismo. É importante

considerar a não existência de evidências sobre a ativação da fibrinólise associada ao tromboembolismo venoso colocando de forma duvidosa as manifestações clínicas com o uso dos CHC (Sandset, 2013). Assim, novos proetagênicos foram criados na tentativa de reduzir as complicações do uso destes fármacos (Silva et al., 2018).

O objetivo foi identificar estudos que descrevessem os efeitos trombóticos em mulheres em idade fértil associados ao uso de contraceptivos orais combinados.

2. Metodologia

O estudo foi configurado como uma revisão integrativa da literatura de natureza qualitativa e exploratória. Qualitativa, por estimular a análise e permitir o desenvolvimento de conceitos e idéias a partir dos dados obtidos. Pereira, Shitsuka, Parreira & Shitsuka, (2018) reforçam a possibilidade de interpretação do investigador com suas opiniões sobre a importância do fenômeno em estudo. Exploratória por ter o objetivo de contribuir para uma maior compreensão do tema estudado, descrevendo ou caracterizando a natureza das variáveis em análise (Köche, 2011). A revisão integrativa resume os resultados dos estudos realizados anteriormente, facilitando o acesso ao tema de interesse de forma atualizada (Souza, Silva & Carvalho, 2010). Ainda, possibilita ao leitor escolher os procedimentos no dia a dia da rotina de trabalho, favorecidos pelas evidências científicas.

A metodologia utilizada para realizar o estudo foi subdividida em seis etapas: identificação do tema e seleção da questão de investigação; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; categorização dos mesmos; análise e interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento. Este percurso facilitou a identificação dos resultados relevantes e das lacunas, direcionando o progresso do estudo, para a orientação dos profissionais em relação aos caminhos e decisões a serem tomadas durante o desenvolvimento diário das funções profissionais.

Tipo de estudo

Foi desenvolvida a revisão integrativa da literatura médica através da estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Controle, “*Outcome*” (controle)) para formulação da pergunta clínica desse estudo, sendo: Pacientes: usuárias de contraceptivos orais combinados, Intervenção: trombose, Controle: ausência de trombose, Resultado: Outcome: contraceptivos orais

combinados desencadeados de trombose. O estudo pretendeu responder à pergunta: “Efeitos trombóticos podem ser desencadeados em mulheres em idade fértil, que fazem uso de contraceptivos orais combinados?”

Critério de busca

A revisão da literatura foi realizada através da busca de artigos publicados na base de dados PubMed, utilizando Descritores das Ciências da Saúde (DeCS): “anticoncepcionais orais combinados”, “contraceptives, oral, combined”, “anticonceptivos orales combinados”, “efeitos trombóticos”, “trombose”, “thrombosis”, “trombosis”, “coágulo sanguíneo” “coágulo de sangue”, “trombo”, “female”, “adult” “young_adult”, “adolescent”. Foi utilizado também, como estratégia de busca, os operadores booleanos “AND” / OR.

Critério de elegibilidade

A busca foi realizada por 4 autores, que inicialmente analisaram separadamente os artigos encontrados na PubMed, em seguida reuniram-se para discussão e escolha daqueles inseridos no estudo. O quinto autor participou através da escolha dos critérios de elegibilidade e na correção do estudo. Os estudos, disponíveis na íntegra, incluídos foram relatos de mulheres no período fértil em uso de contraceptivos orais combinados, ensaios clínicos, revisões integrativas, meta-análises sistemáticas, estudo experimental e de coorte, indexados entre 2015 a 2018.

Extração dos dados

Os dados foram extraídos após a leitura completa dos artigos encontrados na PubMed. Durante a leitura dos mesmos, as informações foram ordenadas em planilha de cálculo contendo os aspectos da análise (ano de publicação, periódico, objetivos dos estudos e desfechos) e finalmente classificados.

3. Resultados e Discussão

Na base de dados do estudo foram selecionados 40 artigos publicados sendo 21 deles foram descartados por não atenderem os critérios de inclusão.

Quadro 1. Autores, ano e periódico de publicação dos artigos utilizados no estudo.

AUTOR (ES)	ANO	PERIÓDICO
(Roach et al., 2015)	2015	Cochrane Database Syst Rev.
(van Vlijmen et al., 2016)	2016	J Thromb Haemost
(Sitruk-Ware, 2016)	2016	Views and reviews
(Swanepoel et al., 2016)	2016	Microscopy and Microanalysis
(Sugiura et al., 2016)	2016	Thromb Res
(Hugon-Rodin et al., 2017)	2017	Biomarkers
(Tepper et al., 2017)	2017	Contraception
(Park & Jeon, 2017)	2017	Obstet Gynecol Sci
(McDaid et al., 2017)	2017	PLoS One
(Swanepoel et al., 2017)	2017	Microscopy and Microanalysis
(Stegeman et al., 2017)	2017	European Journal of Internal Medicine
(Kobayashi et al., 2017) ¹	2017	The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research
(Suchon et al., 2017)	2017	Clin Genet
(Gialeraki et al., 2018)	2018	Clin Appl Thromb Hemost
(Emmerson et al., 2018)	2018	Microsc Microanal
(Sugiura et al., 2018)	2018	Journal of Obstetrics and Gynaecology Research
(Emmerson et al., 2018)	2018	Microsc Res Tech
(Hugon-Rodin et al., 2018)	2018	Thromb Haemost
(Lidegaard, 2018)	2018	BJOG

Fonte: Autores.

No Quadro 1 estão apresentadas as autorias, ano e periódico de publicação dos 19 artigos incluídos no estudo.

Quadro 2. Autores, objetivo do estudo e desfecho (resultados) encontrados nos artigos incluídos no estudo.

AUTOR (ES)	OBJETIVO	DESFECHO
(Roach et al., 2015)	Estimar o risco de infarto do miocárdio ou derrame isquêmico em usuários em comparação com não usuários de diferentes tipos, doses e gerações de contracepção oral combinada.	Risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico aumentou 1,6 vezes em mulheres que usavam COC. O risco foi maior para pílulas com > 50 microgramas de estrogênio. Quando combinado com os resultados de estudos sobre o risco de trombose venosa em usuários de COC, parece que a pílula de COC contendo levonorgestrel e 30 µg de estrogênio é a forma oral mais segura de contracepção hormonal.
(van Vlijmen et al., 2016)	Realizar uma metanálise avaliando o risco adicional de TEV em usuários de COC com trombofilia.	Os COC parecem ser fatores de risco aumentado em mulheres com trombofilia hereditária grave, porém o risco de TEV aditivo de trombofilia leve é modesto. Quando nenhum outro fator de risco estiver presente, por exemplo, histórico familiar, os COC podem ser oferecidos a essas mulheres quando contraceptivos alternativos confiáveis não são tolerados.
(Sitruk-Ware, 2016)	Analisar a segurança do uso de contraceptivos hormonais combinados em relação ao desenvolvimento de TEV e o equilíbrio entre benefícios e riscos desses esteroides contraceptivos.	Os CHC continuam sendo uma opção segura e eficaz para evitar gravidez indesejada, e o risco de TEV é geralmente baixo. Importante considerar os fatores de risco individuais antes da prescrição, para evitar riscos cumulativos e minimizar a ocorrência de eventos indesejados.

(Swanepoel et al., 2016)	Investigar o efeito de diferentes constituintes de COC na formação de coágulos, particularmente o empacotamento da rede de fibrina e a viscoelasticidade do sangue total.	A abordagem individualizada e orientada à paciente pode evitar problemas de saúde devido ao uso de COC em mulheres suscetíveis. O acompanhamento do perfil de coagulação deve ser realizado para avaliar o possível risco de trombose.
(Sugiura et al., 2016)	Estimar o risco atual de tromboembolismo entre usuários de COC no Japão.	As taxas de incidência de tromboembolismo, principalmente TEV, nos atuais usuários japoneses de COC ficaram claras pela primeira vez, sendo um pouco mais baixas do que as pessoas nos países ocidentais.
(Swanepoel et al., 2017)	Determinar a influência da progesterona e de diferentes progestinas sintéticas encontradas nos COC na viscoelasticidade de coágulos sanguíneos totais, bem como na morfologia dos eritrócitos e na ultraestrutura da membrana, em um estudo laboratorial in vitro.	Embora nem todas as usuárias de COC experimentem um evento trombótico, a predisposição trombótica, devido à doença inflamatória ou hematológica, devem ser monitorados de perto para evitar trombose patológica.
(Hugon-Rodin et al., 2017)	Investigar o impacto da globulina de ligação a hormônios sexuais séricos (SHBG) na geração de trombina (TG) em mulheres, de acordo com a contracepção hormonal.	Mostrou evidências adicionais de que o SHBG pode ser usado como biomarcador na avaliação do perfil protrombótico da contracepção hormonal.
(Tepper et al., 2017)	Avaliar os riscos comparativos de tromboembolismo venoso (TEV) associados ao uso de COC de baixa dose (menos de 50 µg estradiol) contendo diferentes progestogênicos.	Em comparação com o uso de COC contendo levonorgestrel, os COC contendo outros progestogênicos podem estar associados a um pequeno aumento no risco para TEV.

(McDaid et al., 2017)	Identificar as variantes genéticas relacionadas ao desenvolvimento de tromboembolismo venoso, associados ou não ao uso de contraceptivos orais.	Foram identificadas duas novas variantes genéticas associadas ao desenvolvimento de TEV, bem como um modelo de previsão robusto para avaliar o risco de trombose em mulheres que usam contraceptivos orais combinados. Esse modelo supera a prática médica atual, bem como os modelos publicados anteriormente, e é o primeiro modelo específico para o uso do CC.
(Stegeman et al., 2017)	Determinar a associação entre variação genética no metabolismo de primeira passagem do etinilestradiol, risco de trombose venosa e o efeito nos níveis de globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG).	A variação genética no gene UGT2B7 pode, em parte, explicar o risco de trombose venosa em usuários de contraceptivos orais combinados.
(Kobayashi et al., 2017)	Analisar a incidência de tromboembolismo venoso e embolia arterial e trombose na população oriental em relação a população ocidental e com o uso de diferentes tipos de progestina.	Riscos diferentes de TEV de acordo com o tipo de progestina no Japão em relação aos países ocidentais, e uma conclusão definitiva sobre o risco de acordo com a idade. O risco de embolia arterial e trombose, a diferença por tipo de progestina foi pequena, mas, se tornou maior aos ≥ 50 anos de idade. A taxa de mortalidade causada por tromboembolismo é extremamente baixa entre os usuários de COC.

(Suchon et al., 2017)	Identificar mulheres em risco de trombose venosa (TV) sob contraceptivos orais combinados (COC) é um importante problema de saúde pública. Investigar o impacto sobre a doença de polimorfismos genéticos recentemente identificados como associados ao risco de TV na população em geral.	A consideração desse fator de risco genético poderia ajudar a avaliar melhor o risco de TV em usuários de COC.
(Park & Jeon, 2017)	Relatar caso de embolia pulmonar em uma mulher nuligravida de 23 anos que usava COC sem nenhum fator de risco adicional para trombose.	Este caso demonstra que mesmo as mulheres jovens com boa saúde podem estar em risco de tromboembolismo venoso a partir de formulações de doses baixas de COC como um medicamento de venda livre.
(Emmerson et al., 2018)	Investigar o impacto de dois etinilestradiol (EE) e drospirenona (DRSP) contendo COC (3 mg de DRSP / 20 µg de EE e 3 µg de DRSP / 30 µg de EE) na viscoelasticidade de coágulos sanguíneos totais, juntamente com as características biofísicas e bioquímicas eritrócitos.	As formulações DRSP / EE impactam as propriedades biofísicas e bioquímicas dos eritrócitos para causar uma mudança na hemostasia para um estado protrombótico. Embora esses efeitos sejam principalmente sub-clínicos, os efeitos e riscos ao longo prazo envolvidos com o uso desses hormônios devem ser considerados individualmente
(Gialeraki et al., 2018)	Resumir o conhecimento atual sobre a fisiopatologia do estado pro trombótico induzido por contraceptivo oral (CO) e terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres e o risco de trombose associado à administração de vários CO e TRH comercializados.	Os eventos de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar aumentaram em mulheres na pós-menopausa que receberam terapia de reposição hormonal em comparação as mulheres que não fizeram o uso desses hormônios.

(Sugiura et al., 2018)	Analisar a incidência e o prognóstico do tromboembolismo associado aos contraceptivos orais combinados (COC) por faixa etária no Japão.	A relação embolia arterial e trombose para tromboembolismo geral tende a aumentar com o avanço da idade. Todos os casos de embolia arterial e trombose tiveram um prognóstico significativamente pior em comparação com todos os casos de TEV.
(Emmerson et al., 2018)	Investigar as possíveis alterações nos parâmetros viscoelásticos de coágulos sanguíneos e plasmáticos, juntamente com as características biofísicas dos eritrócitos e especificamente das fibras de fibrina em mulheres utilizando um COC contendo GSD.	Alterações nos eritrócitos e fibrina mostram que a formulação hormonal investigada contribui para um perfil trombogênico para usuárias. A expansão espontânea das redes de fibrina deformadas pode ocluir vasos na microcirculação, o que pode ter complicações subclínicas duradouras. As alterações observadas para eritrócitos e fibrina mostram que a formulação hormonal investigada contribui para um perfil trombogênico para usuárias.
(Hugon-Rodin et al., 2018)	Estimar a interação entre os tipos de contracepção hormonal combinada (CHC) e a mutação do fator V Leiden (FVL) no risco de evento de trombose venosa (TEV).	O uso de CHC interage com FVL conforme o tipo de progestina. Os CHC contendo progestina de terceira geração, drospirenona ou acetato de ciproterona apresenta maior interação em relação aos de segunda geração.
(Lidegaard, 2018)	Avaliar especificamente o risco de trombose venosa (TEV) em usuários de contraceptivos orais combinados (COC) com drospirenona.	O risco de TEV com COC contendo drospirenona permanece desconhecido.

Fonte: Autores.

O Quadro 2 contém as informações relacionadas aos objetivos e os desfechos descritos pelos autores dos artigos incluídos no estudo.

Os artigos incluídos no estudo mostraram que 26,3% descreveram o risco aumentado de TEV em pacientes que fazem uso de CHC. O risco de desenvolvimento de TEV em usuárias de CHC foram descritos em 5,3% dos estudos e 10,6% relataram que o risco parece estar diminuído entre ocidentais. Em 10,6% dos artigos mostraram que os CHC de quarta geração tem maior risco de desenvolvimento de TEV, quando comparados aos de primeira geração, tanto em orientais como ocidentais. As alterações eritrocitárias e formação de fibrina foram descritas por 10,6% dos artigos, no entanto, embolia pulmonar foi descrita em um estudo (5,3%). Os artigos demonstraram o risco de desenvolver TEV nos primeiros meses de uso foram 21,0%, no entanto, 36,8% descreveram que está aumentado o desenvolvimento da patologia em idade superior aos 40 anos. Outro fator de risco está no IMC ($\text{IMC} > 25 \text{ Kg/m}^2$) associado à história familiar de trombofilia também são fatores de risco importantes para TEV, em 26,3% dos artigos e 21% dos estudos associaram o tabagismo com aumento do risco de alterações hemostática. O sistema sanguíneo ABO parece estar envolvida no risco aumentado de TEV, descrito em dois artigos (10,6%), demonstrando que ocorre principalmente nas pacientes não “O”. Os adesivos transdérmicos ou anéis vaginais não demonstraram evidências suficientes para o risco de TEV, em comparação às pacientes que fazer CHC em 15,9% dos estudos. Em 21,0% dos estudos foram descritos que mulheres com histórico familiar e trombofilia leve (fator V Leiden e mutação da protrombina G20210A) apresentam um risco aumentado para desenvolver TEV. Identificaram polimorfismos em dois genes que afetam a atividade da enzima, CYP2C9, envolvida no metabolismo de primeira passagem dos etinilestradiol, e a enzima SUGCT, que afeta a alteração substancial nos níveis de globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG), e dessa forma apresentando um risco aumentado de desenvolver TEV em 10,6% dos artigos.

O presente trabalho constitui uma análise dos efeitos trombóticos causados por CHC, durante o período fértil da mulher. Os resultados dos estudos analisados demonstraram que há benefício no uso dos CHC e que sobrepõe ao malefício, embora exista a probabilidade, mesmo que baixa (1% ao ano), de ocorrer um tromboembolismo venoso (TEV) (McDaid et al., 2017).

Além disso, é importante avaliar o perfil individual da mulher que irá fazer uso destes fármacos, pois com histórico familiar de TEV, idade acima de 35 anos, presença de doenças autoimunes, hematológicas ou inflamatórias, histórico de tabagismo, elevado Índice de Massa Muscular (IMC) e até mesmo variações genéticas podem aumentar a incidência de TEV (van

Vlijmen et al., 2016). Em relação à dose medicamentosa, não há evidências razoáveis, que doses acima de 50 µg apresentem maior risco de TEV que doses menores, e também que outras opções como anel vaginal contraceptivo ou adesivo contraceptivo apresentem menor risco de desenvolver a TEV, mas há evidências significativas que CHC com drospirenona ou progestágenos apresentem risco ligeiramente maior que aqueles que contêm noretindrona ou levonorgestrel (Roach et al., 2015; Tepper et al., 2017).

A combinação entre etinilestradiol e drospirenona causam alterações na morfologia dos eritrócitos e suas propriedades bioquímicas fazem com que ocorram mudanças na hemostasia indo para um estado hipercoagulável ou protrombótico. Como a taxa de fluxo e a viscosidade são afetadas caso aconteça ruptura na membrana eritrocitária atinge o funcionamento celular podendo levar à obstrução vascular (Emmerson et al., 2018). A intenção dos CHC é de melhorar a vida das mulheres, principalmente no âmbito familiar, tratamento de acne, endometriose e dismenorréia (Emmerson et al., 2018; Heit et al., 2016).

Os estudos mostram a importância da utilização dos critérios de elegibilidade médica para definir o uso de COC para pacientes, levando em conta os riscos de um distúrbio trombotico. Deve-se considerar fatores genéticos e bioquímicos para trombose, além de histórico familiar de formação de coágulos (Swanepoel et al., 2017).

Também há evidências de que pacientes que apresentam uma predisposição trombotica por doença inflamatória ou hematológica devem fazer acompanhamento periódico para evitar a formação de uma TEV (Emmerson et al., 2018).

Os estudos mostram a importância da utilização dos critérios de elegibilidade médica para definir o uso de COC para pacientes, levando em conta os riscos de um distúrbio trombotico. Deve-se considerar fatores genéticos e bioquímicos para trombose, além de histórico familiar de formação de coágulos. Também há evidências de que pacientes que apresentam uma predisposição trombotica por doença inflamatória ou hematológica devem fazer acompanhamento periódico para evitar a formação de uma TEV.

4. Considerações Finais

Os estudos sobre riscos de ocorrências de trombose em mulheres na idade fértil, que utilizavam CHC mostraram que, ao longo prazo, há aumento de agregação plaquetária e baixa trombólise, desencadeada pela propagação dos fatores da coagulação, redução de seus inibidores naturais, que favorecem a formação de trombos, e da progestina influenciar na taxa de formação de coágulos sanguíneos. Gestodene associado mostrou alterar,

significativamente, a conformação das redes de fibrina causando a oclusão de vasos da microcirculação, resultando assim em fenômenos trombóticos. Todos esses fatores estão ligados diretamente ao risco acentuado de TEV, em mulheres com uso contínuo e prolongado de CHC. No entanto, levonorgestrel parece ter efeito diminuído na formação de TEV em relação à outras substâncias como cyproterone, desogestrel, drospirenona e gestodene. Baseando-se nos resultados encontrados é importante que sejam observados os critérios de elegibilidade para definir o uso de CHC, levando-se em conta os riscos de um distúrbio trombótico. Então, torna-se imprescindível esgotar a realização de estudos sobre a exploração dos efeitos dos CHC de baixa probabilidade em causar efeitos trombóticos, nas pacientes com ausência de outros fatores de risco de TEV.

Referências

Brandt, G. P., Oliveira, A. P. R. & Burci, L. M. (2018) Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. *RGS*. 18(1), 54–62.

Emmerson, O., Bester, J., Lindeque, B. G. & Swanepoel, A. C. (2018) The Impact of Two Combined Oral Contraceptives Containing Ethinyl Estradiol and Drospirenone on Whole Blood Clot Viscoelasticity and the Biophysical and Biochemical Characteristics of Erythrocytes. *Microsc Microanal* 24(6),713–728. DOI: <https://dx.doi.org/10.1017/S1431927618015453>

Gialeraki, A., Valsami, S., Pittaras, T., Panayiotakopoulos, G. & Politou, M. (2018). Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb* 24(2), 217–225. DOI: <https://dx.doi.org/10.1177/1076029616683802>

Heit, J. A., Spencer, F. A., & White, R. H. (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 41(1), 3–14. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>

Hugon-Rodin, J., Alhenc-Gelas, M., Hemker, H. C, Brailly-Tabard, S., Guiochon-Mantel, A., Plu-Bureau, G., et al. (2017). Sex hormone-binding globulin and thrombin generation in women using hormonal contraception. *Biomarkers* 22(1), 81–5. DOI: <https://dx.doi.org/full/10.1080/1354750X.2016.1204010>

Hugon-Rodin, J., Horellou, M. H., Conard, J., Gompel, A. & Plu-Bureau, G. (2018). Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden Mutation and Risk of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost 118(05)*, 922–928. DOI: <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1641152>

Kemmeren, J. M., Algra, A., Meijers, J. C. M., Bouma, B. N. & Grobbee, D. E. (2002). Effects of second and third generation oral contraceptives and their respective progestagens on the coagulation system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost 87(2)*, 199–205.

Kobayashi, T., Sugiura, K. & Ojima, T. (2017). Risks of thromboembolism associated with hormone contraceptives in Japanese compared with Western women. *J Obstet Gynaecol Res 43(5)*, 789–797. DOI: <https://dx.doi.org/10.1111/jog.13304>

Köche, J. C. (2011). *Fundamentos de metodologia científica: teoria da ciência e iniciação à pesquisa* (Edição digital). Petrópolis, RJ. Vozes.

Lidegaard, Ø. (2018). Severely biased review of studies assessing the risk of venous thrombosis in users of drospirenone-containing oral contraceptives. *BJOG An. Int. J. Obstet Gynaecol 125(8)*, 929–931. DOI: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.15211>

Lorenzi, T. (2006). *Manual de hematologia: propedêutica e clínica*. (4th ed.), Guanabara Koogan, editor. Rio de Janeiro.

Machado, A. I., & Lima, J. (2008). Trombofilias e contracepção. *Acta Obs Ginecol Port. 2(2)*, 84–95.

McDaid, A., Logette, E., Buchillier, V., Muriset, M., Suchon, P., Pache, T. D., et al. (2017). Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users. Garcia de Frutos P, editor. *PLoS One.12(7)*, e0182041. DOI: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0182041>

Oliveira, J. C. (2018). Tromboembolismo venoso associado ao uso de anticoncepcionais orais combinados: uma revisão da literatura. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade

de São Paulo. DOI: <http://bdta.aguia.usp.br/directbitstream/fc825039-bfc8-4aa5-a87f-ac45ff5a6b03/2954732.pdf>

Park, M. J. & Jeon, G. H. (2017). Pulmonary embolism in a healthy woman using the oral contraceptives containing desogestrel. *Obstet Gynecol Sci* 60(2), 232. DOI: <http://ogscience.org/journal/view.php?doi=10.5468/ogs.2017.60.2.232>

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica. Núcleo de Tecnologia Educacional*. Santa Maria, RS. UFSM.

Prado, S. D. & Santos, D. L. (2011). Contracepção em usuárias dos setores público e privado de saúde. *Rev Bras Ginecol Obs*. 33(7), 143–149.

Reid, R., Leyland, N., Wolfman, W., Allaire, C., Awadalla, A., Best, C., et al. (2011). Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: *An update*. *Int J Gynecol Obstet*. 112(3), 252–256. DOI: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2010.12.003>

Roach, R. E. J., Helmerhorst, F. M., Lijfering, W. M., Stijnen, T., Algra, A. & Dekkers, O. M. (2015). Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(8), CD011054. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011054.pub2>

Sandset, P. M. (2013). Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res* 131:S4–7. DOI: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384813700094>

Silva, J. E., Santana, K. D. S., Nunes, J. D. S., Santos, J. C. dos & Terra Júnior, A. T. (2018). A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose. *Rev Científica FAEMA*. 9(1), 383-398. DOI: <http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/522>

Sitruk-Ware, R. (2016). Hormonal contraception and thrombosis. *Fertil Steril*. 106(6),1289–1294. DOI: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216627474>

Souza, I., & Álvares, A. (2018). A trombose venosa profunda como reação adversa do uso

contínuo de anticoncepcionais orais. *Científica Sena Aires* 7(1), 54-65.

Stam-Slob, M. C., Lambalk, C. B. & van de Ree, M. A. (2015). Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism. *BMJ* 351:h4847. DOI: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h4847>

Stegeman, B. H., Vos, H. L., Helmerhorst, F. M., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H. & van Hylckama Vlieg, A. (2017). Genetic variation in the first-pass metabolism of ethinylestradiol, sex hormone binding globulin levels and venous thrombosis risk. *Eur J Intern Med* 42,54–60. DOI: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620517302170>

Suchon, P., Al Frouh, F., Ibrahim, M., Sarlon, G., Venton, G., Alessi, M. C., et al. (2017). Genetic risk factors for venous thrombosis in women using combined oral contraceptives: update of the PILGRIM study. *Clin Genet* 91(1),131–136. DOI: <http://doi.wiley.com/10.1111/cge.12833>

Sugiura, K., Kobayashi, T. & Ojima, T. (2016). Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. *Thromb Res* 137, 11–16. DOI: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384815302164>

Sugiura, K., Ojima, T., Urano, T. & Kobayashi T. (2018). The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res* 44(9),1766–1772. DOI: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.13706>

Swanepoel, A. C., Emmerson, O. & Pretorius, E. (2017). Effect of Progesterone and Synthetic Progestins on Whole Blood Clot Formation and Erythrocyte Structure. *Microsc Microanal* 23(3),607–617. DOI: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1431927617000484/type/journal_article

Swanepoel, A. C., Roberts, H. C., Soma, P., Lindeque, B. G., & Bester J. (2018). Hemorheological mechanisms for increased thrombosis in subjects using gestodene. *Microsc Res Tech* 81(12),1489–1500. DOI: <http://doi.wiley.com/10.1002/jemt.23149>

Swanepoel, A. C., Visagie, A. & Pretorius, E. (2016). Synthetic Hormones and Clot Formation. *Microsc Microanal* 22(4):878–86. DOI: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1431927616011478/type/journal_article

Tepper, N. K., Dragoman, M. V., Gaffield, M. E & Curtis, K. M. (2017). Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception* 95(2), 130–139. DOI: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010782416304553>

United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World contraceptive patterns 2015. New York; 2015.

van Vlijmen, E. F. W., Wiewel-Verschueren, S., Monster, T. B. M. & Meijer K. (2016). Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 14(7), 1393–1403. DOI: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.13349>

Vinogradova, Y., Coupland, C. & Hippisley-Cox J. (2015). Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 350, h2135. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013557>

World Health Organization (2008). *Reproductive Health and Research and John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Family planning: a global handbook for providers*. WHO, editor. Baltimore.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Mariana Queiroz Ortega – 30%

Raphaela Silva Cruz- 20%

Lucas Giacomini Bernardi– 15%

Maria Eduarda Delatora Braga- 15%

Angélica Augusta Grigoli Dominato- 20%