



UNIFAMETRO
CURSO DE FAMÁRCIA

FRANCISCO EVANILDO DA SILVA FERREIRA
GISELE NERES DE ALMEIDA CORIOLANO

RISCO DE TROMBOSE POR USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS:
uma revisão bibliográfica sistemática

FORTALEZA
2023

FRANCISCO EVANILDO DA SILVA FERREIRA
(GISELE NERES DE ALMEIDA CORIOLANO)

RISCO DE TROMBOSE POR USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS:
uma revisão bibliográfica sistemática

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel em Farmácia da UNIFAMETRO como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da prof. Dr. Rodolfo Melo Nunes.

FORTALEZA
2023

FRANCISCO EVANILDO DA SILVA FERREIRA
GISELE NERES DE ALMEIDA CORIOLANO

RISCO DE TROMBOSE POR USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS:
uma revisão bibliográfica sistemática

Artigo TCC apresentada no dia 13 de dezembro de 2023 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia da UNIFAMETRO, tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof.^o. Dr. Rodolfo Melo Nunes.
Orientador – UNIFAMETRO

Prof.^a. Dra. Suzana Barbosa Bezerra
Membro - UNIFAMETRO

Esp. Farmacêutica Thais Silva de Aragão
Membro – Residente Multiprofissional em Saúde Coletiva

**RISCO DE TROMBOSE POR USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS: uma
revisão bibliográfica sistemática**

**RISK OF THROMBOSIS DUE TO USE OF ORAL CONTRACEPTIVES: a
systematic literature review**

Francisco Evanildo da Silva Ferreira ¹

Gisele Neres de Almeida Coriolano ²

Rodolfo Melo Nunes.³

RESUMO

A trombose é uma condição que pode ter diversas origens, caracterizada pela modificação nos componentes de coagulação do organismo, resultando na formação de um trombo no interior de veias, vasos ou artérias. No caso dos anticoncepcionais orais, estes contêm em sua formulação dois hormônios sintéticos, o estrogênio e o progestágeno, e estão associados ao desenvolvimento dessa condição. Assim, como objetivo geral pretende-se a partir da literatura científica, analisar a relação do uso de anticoncepcionais combinados com o aumento do risco de trombose, sendo para isso necessário, descrever as alterações homeostáticas com o uso contínuo dos anticoncepcionais orais e elencar os principais fatores de riscos entre os anticoncepcionais orais simples e combinado em relação a trombose. Para alcançar essa proposta a metodologia fundamentou-se em uma revisão bibliográfica sistemática em que artigos selecionados para o estudo foram coletados nas bases LILACS e SCIELO, publicados nos últimos 10 anos, sendo após considerar os critérios de inclusão e exclusão, selecionados sete artigos para apresentar nos resultados e discussão. Conforme evidenciado no estudo realizado, diversos relatos indicam que o uso de anticoncepcionais orais por mulheres com predisposição genética ou associadas a outros fatores, como por exemplo, tabagismo, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outros, aumenta o risco de complicações trombóticas. Essa relação pode ser atribuída à capacidade dos estrógenos e progestágenos de diminuir a coagulação sanguínea e aumentar a propensão pró-coagulante na cascata de coagulação, interferindo na hemostasia. Portanto, é aconselhável que as usuárias desses medicamentos recebam acompanhamento de um médico especialista.

Palavras-chave: Trombose. Anticoncepcionais Hormonais. Riscos.

¹ Graduando do curso de Farmácia pela Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO.

² Graduanda do curso de Farmácia pela Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO.

³ Prof. Orientador do curso de Farmácia da Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO.

ABSTRACT

Thrombosis is a condition that can have different origins, characterized by changes in the body's coagulation components, resulting in the formation of a thrombus within veins, vessels or arteries. In the case of oral contraceptives, they contain two synthetic hormones in their formulation, estrogen and progestin, and are associated with the development of this condition. Thus, as a general objective, we intend, based on the scientific literature, to analyze the relationship between the use of combined contraceptives and the increased risk of thrombosis, and for this it is necessary to describe the homeostatic changes with the continued use of oral contraceptives and list the main risk factors between simple and combined oral contraceptives in relation to thrombosis. To achieve this proposal, the methodology was based on a systematic bibliographic review in which articles selected for the study were collected in the LILACS and SCIELO databases, published in the last 10 years, and after considering the inclusion and exclusion criteria, seven articles were selected to present in the results and discussion. As evidenced in the study carried out, several reports indicate that the use of oral contraceptives by women with a genetic predisposition or associated with other factors, such as smoking, obesity, cardiovascular diseases, among others, increases the risk of thrombotic complications. This relationship can be attributed to the ability of estrogens and progestins to decrease blood clotting and increase the pro-coagulant propensity in the coagulation cascade, interfering with hemostasis. Therefore, it is advisable that users of these medications receive monitoring from a specialist doctor.

Keywords: Thrombosis. Hormonal Contraceptives. Scratches.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, há uma variedade de métodos contraceptivos disponíveis, e a escolha do método mais apropriado, seguro e eficaz deve levar em consideração a idade fértil de cada mulher. Os métodos não hormonais incluem opções como camisinha masculina e feminina, diafragma, espermicida, método da tabela, coito interrompido, vasectomia e laqueadura das trompas. Por outro lado, os métodos hormonais incluem o anticoncepcional oral, minipílula, “pílula” do dia seguinte, dispositivo intrauterino (DIU) e injeções com depósito subcutâneo ou muscular (Silva, 2012). É importante destacar que os contraceptivos hormonais orais são amplamente utilizados por mulheres como uma opção contraceptiva comum.

No Brasil, de acordo com dados de 2006 da Pesquisa por Amostragem de Domicílios (PNAD) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), cerca de 10,4 milhões de mulheres utilizam anticoncepcionais. Esses anticoncepcionais podem ser classificados com base em sua composição hormonal, dosagem e tipo de hormônio (Duncan; Schmidt; Giugliani, 2013). Em relação à composição hormonal, eles podem ser categorizados como métodos combinados, que contêm tanto estrogênio quanto progestagênio, e métodos isolados, que contêm apenas progestagênio (Loose-Mitchell; Stancel, 2012). Quanto à dosagem e ao tipo de hormônio, esses métodos são classificados como de primeira, segunda, terceira ou quarta geração (Duncan; Schmidt; Giugliani, 2013).

O uso de anticoncepcionais orais pode oferecer benefícios além da prevenção da gravidez, como o tratamento de condições como dismenorreia, acne, tensão pré-menstrual, cistos ovarianos, endometriose e outros (Loose-Mitchell; Stancel, 2012). No entanto, esses mesmos contraceptivos também podem estar associados a efeitos adversos, como um leve aumento na pressão arterial, diabetes mellitus, eventos cardiovasculares, alterações na libido e risco de tromboembolismo (Brito; Nobre; Vieira, 2010).

No Brasil, o uso de contraceptivos, até o ano de 2019 chegou ao índice de 82%, um aumento de 59% em relação ao ano de 1970. Os países menos desenvolvidos, de acordo com o estudo realizado pela Organização das Nações Unidas (ONU), registram um menor uso de métodos contraceptivos. De acordo com os dados, aproximadamente 216 milhões de mulheres em todos o mundo não conseguem ter acesso aos métodos anticoncepcionais, liderando nesse grupo a

região da África subsaariana. Já a América do Norte registra o maior número de adeptos aos métodos contraceptivos, com 75% (Vitor, 2021).

São diversos os motivos que podem levar uma pessoa a ter trombose, uma patologia que consiste na alteração dos componentes de coagulação do organismo. Tal problema resulta na formação de um trombo no interior das artérias, vasos ou veias, que pode originar tanto uma obstrução parcial como total do local afetado (SILVA et al., 2018). A formação do trombo pode acontecer em qualquer parte do sistema cardiovascular, podendo a partir do seu formato, local, tamanho e condições de sua formação receber uma denominação (Ferreira; D'Ávila; Saflate, 2019).

Por meio de mecanismos regulatórios, o sistema hemostático, também chamado de hemostasia, mantém, no interior dos vasos sanguíneos, o sangue em seu estado fluído, assegurando também, em todas as partes do organismo o suprimento sanguíneo, de modo que impeça o surgimento de hemorragias, assim como outras complicações (Silva et al., 2018). No entanto, esses mecanismos, ao detectarem o rompimento de algum vaso sanguíneo, entram em ação com o intuito de conservar a integridade do endotélio e conter o sangramento (Oliveira, 2018).

É importante mencionar que, o risco de coagulação é aumentado com as alterações na hemostasia, podendo influenciar na manifestação de eventos trombóticos (ET). Nesse contexto, faz-se necessário compreender que trombose se trata de uma doença que está relacionada ao descontrole da hemostasia, sendo esta explicada a partir de três fatores, que são: hipercoagulabilidade, lesão endotelial e alterações no fluxo sanguíneo. Tais fatores, ao serem relacionados ou não com outros fatores podem contribuir para o surgimento do trombo (Lima, 2017).

São vários os motivos que levam ao surgimento da trombose, no entanto, os fatores mais conhecidos e comprovados cientificamente estão relacionados ao uso de anticoncepcionais orais, doenças cardíacas, alcoolismo, predisposição genética, gravidez, imobilização de membros por longo período, dentre outros (Silva, et al. 2018).

Por possuírem ação farmacológica que inibem a ovulação, os anticoncepcionais orais têm como principal propósito prevenir a gravidez. O risco de tromboembolismo venosos, por exemplo, passou a ter uma maior taxa com a descoberta dos anticoncepcionais orais combinados e introduzidos na indústria farmacêutica (Ferreira; D'Ávila; Saflate, 2019). A relação do desenvolvimento da trombose com o uso dos anticoncepcionais pode ter relação com a concentração

isolada de estrógeno consumido pela paciente, podendo também ser motivado pela combinação de estrógenos e progestágenos (Oliveira, 2018).

Assim, como objetivo geral pretende-se analisar, a partir da literatura científica, a relação do uso de anticoncepcionais combinados com o aumento do risco de trombose, sendo para isso necessário, descrever as alterações homeostáticas com o uso contínuo dos anticoncepcionais orais e elencar os principais fatores de riscos entre os anticoncepcionais orais simples e combinado em relação a trombose.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Para a mulher, o desenvolvimento de pesquisas até a descoberta do contraceptivo hormonal proporcionou uma maior autonomia e liberdade, isso porque, foi possível ter um maior controle nas taxas de natalidade, facilitando também sua entrada no mercado de trabalho, assim como maior controle do planejamento familiar, com base na condição socioeconômica do casal (Ferreira; D'Ávila; Saflate, 2019).

O uso dos métodos contraceptivos, segundo Wannmacher (2003), influenciou também na liberdade sexual, auxiliando na redução do número de gravidez, seja ela precoce ou indesejada, evidenciando dessa forma a importância dos métodos propostos.

No âmbito da farmacocinética, os hormônios, após a ingestão dos anticoncepcionais hormonais, são absorvidos no trato-gastrointestinal, passando pela corrente sanguínea e sendo conduzido então até o fígado. São metabolizados, 42% a 58% dos estrógenos em conjugados sulfatos e glucoronídeos, sendo que destes não apresentam atividade contraceptiva (Ferreira; D'Ávila; Saflate, 2019). Segundo os autores, é na bile que são secretados estes metabolitos, sendo esvaziados no trato gastrointestinal. Vitor (2021) explica que as bactérias intestinais hidrolisam parte desses metabolitos, sendo então liberado estrogênios ativos e excretados pelas fezes os estrogênios remanescentes. Já o estrogênio ativo, este é reabsorvido, estabelecendo dessa forma o ciclo entero-hepático.

Os hormônios sofrem uma ação dos anticoncepcionais hormonais, impedindo a ovulação, conservando os níveis constantes de progesterona e estrogênio dificultando a secreção hipofisária de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) por meio do mecanismo de “feedback”, fazendo com que os óvulos fiquem “adormecidos” e consequentemente impedindo a ovulação

(Wannmacher, 2003). Dessa forma, segundo o autor, ao utilizar o medicamento a ovulação e fecundação são reduzidos.

Nos dias atuais, os contraceptivos orais são amplamente usados em todo o mundo, percebendo nos últimos anos um crescimento expressivo no Brasil, apresentando em 2019 uma maior procura entre mulheres de 15 a 44 anos de idade, representando um aumento de 86,5% de acordo com a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) (Lubianca; Wannmacher, 2021).

Os especialistas estimam que até o ano de 2030, 778 milhões de mulheres usarão algum método contraceptivos, sendo o aumento mais expressivo nas regiões do sul da Ásia e na África.

Os anticoncepcionais orais têm como principal objetivo prevenir a gravidez da mulher. No entanto, não podem ser esquecidos que todo medicamento pode apresentar algum efeito colateral.

Embora apresentem fatores prós e contra, destacam-se também as reações adversas, que em algumas mulheres podem apresentar-se de forma grave e irreversível, como por exemplo, trombose venosa profunda (TVP), acidente vascular cerebral (AVC) e tromboembolismo pulmonar (TEP) (Lubianca; Wannmacher, 2021).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) alerta que mulheres que apresentam uma predisposição ou já tiveram eventos trombóticos, devem buscar acompanhamento médico para melhor conhecer os riscos do uso dos contraceptivos orais, sendo estes riscos classificados de categoria 4.

METODOLOGIA

Este estudo foi elaborado a partir de uma revisão bibliográfica sistemática, do tipo qualitativo onde foi realizada uma busca referente ao tema. Este tipo de estudo é caracterizado como uma abordagem ampla e metodológica referente aos modelos de revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não experimentais na compreensão completa e abrangente do fenômeno (Vosgerau; Romanowski, 2014).

A revisão bibliográfica combina informações da literatura teórica e empírica, acionando diferentes propósitos na busca por um elemento em comum, como: definição de conceitos, revisão de teorias, revisão de evidências e análise de problemas metodológicos. Por esta característica ela tem uma amostra ampla através

da multiplicidade de sugestões. Isso permite um panorama consistente e compreensível de conceitos adversos (Cordeiro; et al., 2007).

Assim, ao final do estudo pretende-se responder a seguinte problemática: Qual a relação do uso de anticoncepcionais combinados com o aumento do risco de trombose?

Os artigos selecionados para o estudo foram coletados no mês de agosto de 2023 nas bases da biblioteca virtual em saúde (BVS) que é composto de bases de dados bibliográficos como Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO).

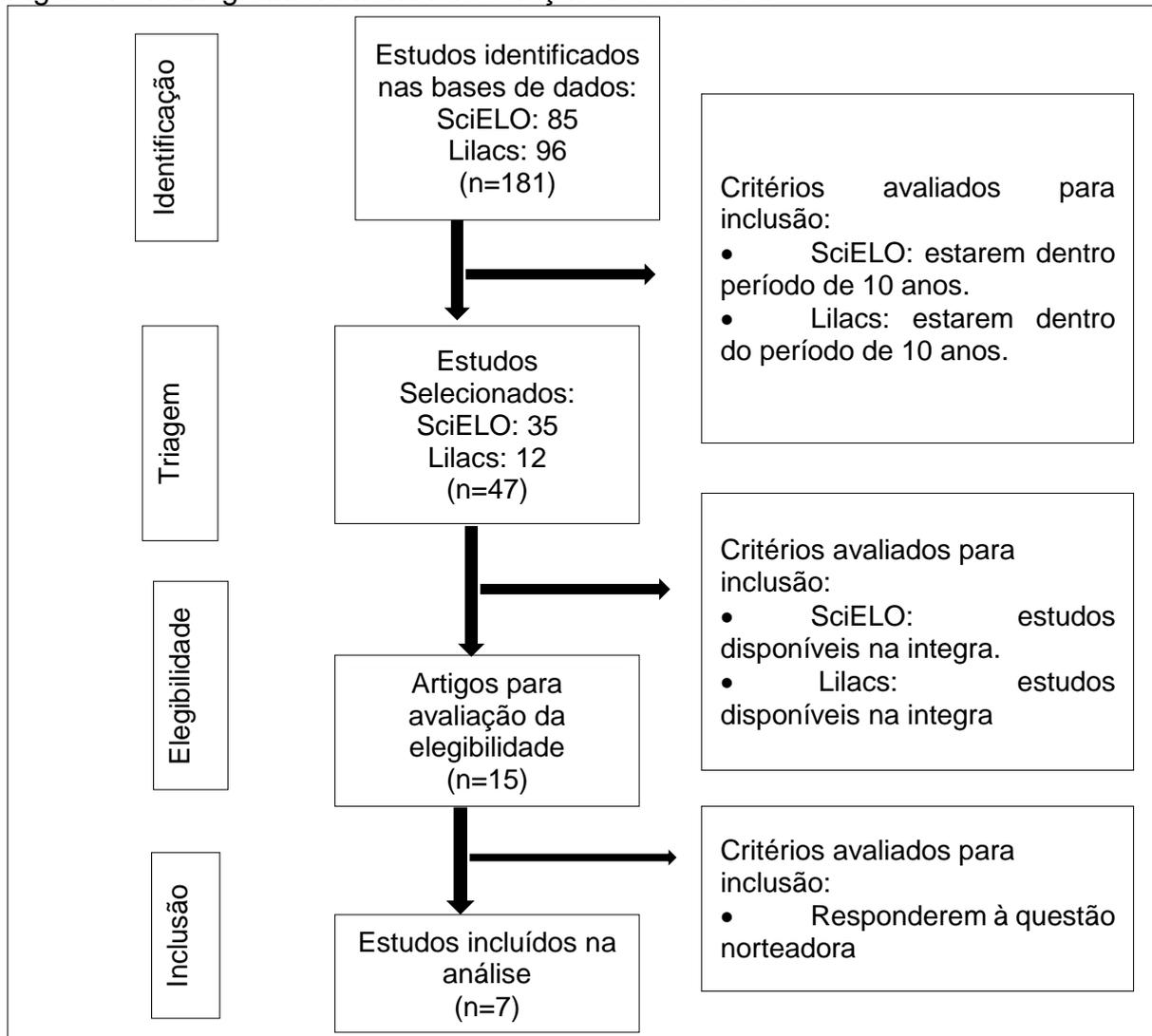
A amostra da pesquisa foi composta pelos artigos coletados nas bases virtuais, após considerar os critérios de inclusão e exclusão, ou seja, foram incluídos no estudo artigos disponíveis na íntegra, independente da abordagem metodológica, publicados nos últimos 10 anos (2013 a 2023), disponível na língua portuguesa, inglês e espanhol. Foram excluídos resumo, banners e folders.

A coleta dos dados consistiu em pesquisas com os descritores presentes no título ou no resumo e que abordavam os riscos de trombose por uso de anticoncepcionais hormonais. Serão utilizados os descritores que foram identificados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “trombose”, “anticoncepcionais hormonais”, “riscos” sendo o cruzamento realizado com o operador booleano “AND”, “NOT”.

Para melhor entendimento da busca dos artigos selecionados para o estudo usou-se o fluxograma PRISMA que foi recomendado por um grupo de pesquisadores do Canadá, contendo 27 itens e um diagrama de fluxo de seleção de artigos, o qual é avaliado a partir de quatro fases (Identificação, Triagem, Elegibilidade e Inclusão). O propósito desse PRISMA é auxiliar os autores a escrever relatório final, como por exemplo, artigos científicos, dissertações e tese (Moher et al. 2009).

Após considerar os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 7 artigos para a revisão. O detalhamento pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Foi realizada uma análise dos estudos incluídos na pesquisa de revisão. Esses estudos foram avaliados de forma criteriosa fazendo leitura e fichamentos das ideias dos autores, para então fazer a categorização dos estudos.

Na interpretação dos resultados, ou seja, a discussão dos achados da pesquisa foi feita a partir da comparação dos resultados e conclusões dos teóricos entre os diferentes estudos selecionados para revisão. Por fim, foi realizada a síntese de todo conteúdo, sendo a mesma escrita de forma clara e definindo todos os procedimentos empregados, para que o leitor compreenda o processo de elaboração da pesquisa de revisão, sendo os estudos classificados em categorias para melhor apresentação dos resultados e discussão.

Por se tratar de um estudo de revisão de literatura, a qual não envolve a participação de seres humanos para a sua realização, a pesquisa não sofreu

apreciação por Comitê de Ética, como preconizado na Resolução 466/12. No entanto, salienta-se que foram resguardados todos os direitos autorais das publicações selecionadas para esta pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os sete artigos selecionados para compor a amostra final deste estudo foram sintetizados no Quadro 1, em que foram apresentadas as seguintes informações: autores, ano, títulos, objetivos e resultados:

Quadro 1. Descrição das publicações selecionadas (autores, ano, títulos, objetivos e resultados)

Autor/ano	Título	Objetivo	Resultados
Braga e Vieira (2013)	Contraceção hormonal e tromboembolismo	Revisar a relação entre os contraceptivos hormonais e o risco de tromboembolismo.	O progestagênio, quando associado ao estrogênio, pode modular o risco de tromboembolismo venoso. Os progestagênios isolados, usados em contraceção, não alteram o risco de trombose venosa e arterial.
Magalhães, Morato e Santos (2017)	Anticoncepcional oral como fator de risco para trombose em mulheres jovens	Avaliar e comparar os testes de coagulação e fatores de risco para o desenvolvimento de trombose em mulheres jovens devido ao uso de anticoncepcionais orais combinados.	Os fatores de risco mais prevalentes para trombose foram o uso de contraceptivo oral combinado, bebida alcoólica e obesidade
Silva et al. (2018)	A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose	Apresentar uma visão atualizada e criteriosa sobre a relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose.	Essa relação pode ser explicada devido aos estrógenos e progestágenos diminuírem a capacidade de coagulação sanguínea e aumentarem a capacidade pró-coagulante da cascata de coagulação, interferindo assim na hemostasia
Morais, Santos e Carvalho (2019)	Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente de anticoncepcionais orais combinados	Relacionar a utilização do anticoncepcional oral combinado às alterações hemostáticas e fatores de coagulação que podem ser fatores desencadeadores de tromboembolismo (venoso ou pulmonar).	É considerável que se alerte as mulheres sobre o desenvolvimento de complicações tromboembólicas quando (da) utilização indiscriminadamente de anticoncepcionais orais combinados.
Cruz, Bottega e Paiva (2021)	Anticoncepcional oral: efeitos colaterais e a sua relação com a trombose venosa	Avaliar como ocorre as reações ao anticoncepcional hormonal oral no corpo da mulher e sua relação com a trombose venosa.	Os contraceptivos hormonais podem ter como efeito adverso a trombose venosa, pois os hormônios utilizados em sua formulação acarretam mudanças na cascata de coagulação e inibem fatores que auxiliam o

			organismo a evitar a hipercoagulabilidade
Ferreira e Paixão (2021)	A relação entre o uso da pílula anticoncepcional e o desenvolvimento da trombose venosa profunda no Brasil	Demonstrar o uso crônico de anticoncepcionais orais e reações adversas que podem advir de seu uso, em destaque a Trombose Venosa Profunda (TVP).	A orientação médica é de relevante importância para a paciente que inicia pela primeira vez o uso de AO, como para aquelas que desejam trocar o medicamento por algum motivo, pois esses dois momentos são críticos para surgimento da TVP.
Santos et al. (2021)	A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose	Revisar e analisar a relação da anticoncepção hormonal como fator de risco cardiovascular	O uso do estrogênio exógeno contido nos ACOs, principalmente em altas doses, é um fator preponderante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

Conforme pode ser visto no quadro 1, um artigo foi publicado em 2013, outro em 2017, 2018 e 2019 e três em 2021. De modo geral todos os artigos buscam analisar a relação uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose

De acordo com os estudos selecionados para revisão é possível perceber uma relação entre o uso de contraceptivos orais combinados e o risco de trombose. Conforme Moraes, Santos e Carvalho (2019), a utilização de contraceptivos hormonais representa uma estratégia crucial na diminuição da morbimortalidade materna e perinatal, uma vez que previne gestações não planejadas. Além desse benefício, os contraceptivos hormonais oferecem diversas vantagens não contraceptivas, tais como a redução da dismenorreia, da tensão pré-menstrual, do fluxo menstrual e do risco de certos cânceres, como os de endométrio, ovário e cólon, conforme explicado por Magalhães, Morato e Santos (2017).

Os anticoncepcionais orais são agrupados por geração, levando em consideração as modificações em suas composições. A Organização Mundial da Saúde (OMS) ressalta a importância de que esses medicamentos tenham uma fórmula de dosagem baixa. As pílulas de primeira geração, as mais antigas, consistiam em mestranol (um estrogênio) e noretisterona (um progestógeno). No entanto, devido a efeitos colaterais como cefaleia intensa, essas pílulas não são mais utilizadas (Ferreira; Paixão, 2021).

De acordo com Ferreira e Paixão (2021), as pílulas de segunda geração contêm etinilestradiol em doses variando de 30 a 50 µg, juntamente com levonorgestrel, e ainda são adotadas por algumas mulheres. Entre os nomes

comerciais estão Ciclo 21, Microvlar e Level. As pílulas de terceira geração, as mais recentes, apresentam etinilestradiol em doses de 30 µg ou menos, além de progestógenos mais modernos como Gestodeno (Adolesse, Tâmis, Ginesse), Ciproterona (Diane 35, Selene, Diclin), Drospirenona (Yaz, Yasmin, Elani, Ciclo), e Desogestrel (Cerazette, Mercilon), sendo as mais utilizadas

No entanto, Santos et al. (2021) elucidam que, apesar dessas considerações, existem efeitos adversos vinculados à utilização desses contraceptivos, incluindo o risco de tromboembolismo venoso. No âmbito desse tema, é importante destacar que os trombos são classificados conforme sua composição e os processos de formação, sendo distintos entre trombos hialinos, trombos vermelhos, trombos brancos e trombos mistos.

Os trombos hialinos são encontrados em capilares, arteríolas e vênulas de vários órgãos, sendo compostos por plaquetas, fibrina e ocasionalmente por hemácias. Em contrapartida, os trombos vermelhos têm uma aparência semelhante ao sangue coagulado, consistindo principalmente em hemácias e localizando-se nas veias. Já os trombos brancos são constituídos principalmente por plaquetas e fibrina, preferencialmente ocorrendo nas artérias e nas cavidades cardíacas. Os trombos mistos, os mais frequentes, são caracterizados pela combinação de camadas fibrinosas brancas e coágulos vermelhos (Morais; Santos; Carvalho, 2019).

Conforme a explicação de Braga e Vieira (2013), inicialmente, o risco de tromboembolismo venoso foi vinculado à presença do componente estrogênico nos contraceptivos orais combinados, seguindo uma relação dependente da dose. Houve uma redução progressiva na quantidade de etinilestradiol, indo de 100 µg para 20 µg ou 15 µg.

Segundo Silva et al. (2018), estudos indicaram que doses superiores a 50 µg de etinilestradiol resultaram em um aumento de duas vezes no risco de tromboembolismo venoso, em comparação com doses mais baixas. Entretanto, em formulações ultrabaixas (15 e 20 µg), não foi observada uma redução significativa do risco. Além disso, foi constatado que o risco é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo e está também relacionado ao tipo de progestagênio utilizado na composição.

O risco de tromboembolismo venoso relacionado ao contraceptivo oral combinado que contém etinilestradiol e levonorgestrel é duas vezes superior em comparação ao risco em mulheres não usuárias, tornando essa opção combinada

menos propensa a induzir trombose. Já os contraceptivos que incluem desogestrel, gestodeno, drospirenona e ciproterona aumentam em quatro vezes o risco de tromboembolismo venoso, quando comparados ao risco em mulheres não usuárias (Braga; Vieira, 2013).

De acordo com as pesquisas conduzidas por Ferreira e Paixão (2021), os progestagênios pertencem a um grupo de esteroides com a característica de se ligarem aos receptores de progesterona, resultando em efeitos distintos devido à sua afinidade variada com os receptores de progesterona e à capacidade de se ligarem aos receptores de estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides. Essas diversas afinidades podem ocasionar diferentes riscos de trombose, sendo determinado pelo progestagênio associado ao estrogênio.

Os progestagênios pertencentes à terceira geração demonstram uma notável resistência adquirida à proteína C ativada, além de exibirem elevação nas substâncias coagulantes e redução nos anticoagulantes naturais em comparação com os progestagênios de segunda geração. É exatamente por essa razão que as usuárias de contraceptivos orais combinados, que contêm progestagênios de terceira geração, apresentam uma predisposição aumentada para casos de trombose. A resistência adquirida à proteína C age como um indicador que aponta o aumento do risco para o desenvolvimento de eventos trombóticos (Silva et al., 2018).

Em mulheres que utilizam contraceptivos orais (CO), a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) desempenha um papel crucial na avaliação dos riscos trombóticos. A SHBG é uma proteína produzida no fígado e está diretamente envolvida no transporte de estrogênio e testosterona. Estudos indicam que o uso de contraceptivos orais combinados está diretamente relacionado à concentração de SHBG e ao surgimento de trombose, ou seja, quanto maior a quantidade de SHBG, maior é o risco de trombose. Conforme pesquisas, contraceptivos orais contendo drospirenona, desogestrel e acetato de ciproterona apresentam uma concentração mais elevada de SHBG em comparação aos que contêm levonorgestrel em sua composição (Silva et al., 2018).

Os estrogênios, conforme Cruz, Bottega e Paiva (2021), têm uma maior associação com a trombose venosa profunda devido à sua capacidade de inibir fatores essenciais da anticoagulação natural. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que contraceptivos orais combinados não sejam utilizados em mulheres com síndrome trombogênica reconhecida. O estrogênio, nas últimas décadas, tem

sido associado ao aumento do risco de trombose venosa, levando à redução progressiva de sua dose. Entretanto, estudos indicam que os novos progestágenos empregados em contraceptivos hormonais orais não conseguem reduzir o risco de trombose, estando, inclusive, associados ao aumento dos riscos de tromboembolismo venoso e arterial.

Conforme indicado por Ferreira e Paixão (2021), a incidência de eventos trombóticos em pacientes que fazem uso de estrogênio em baixa dose de terceira geração resulta em um aumento de risco quatro vezes maior, enquanto aquelas que utilizam estrogênio em baixa dose de segunda geração apresentam um aumento de risco três vezes maior. É crucial ressaltar que esse risco inicialmente elevado pode ser agravado diante de outros fatores de risco, como imobilidade, cirurgias e trombofilias.

Conforme destacado por Cruz, Bottega e Paiva (2021), os anticoagulantes orais mais comumente empregados são a Rivaroxabana e a Varfarina, ambos destinados a atuar como profiláticos na prevenção da formação de novos trombos. Após a ocorrência de um evento trombótico, é crucial seguir um acompanhamento médico, suspender o uso do contraceptivo hormonal oral e, se possível, realizar uma investigação genética relacionada ao problema. Há relatos de que, após um evento trombótico, algumas pessoas optaram por adotar o preservativo masculino como novo método anticoncepcional.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os contraceptivos orais combinados (AOC) impactam a hemostasia, podendo aumentar os fatores de coagulação e reduzir os anticoagulantes naturais. Essas alterações são principalmente atribuídas aos estrógenos presentes nesses medicamentos, sendo que existe uma relação dose-dependente para o desenvolvimento de eventos trombóticos. No entanto, o tipo de progestagênio combinado com uma concentração equivalente de estrógeno pode induzir hipercoagulabilidade, indicando que os desequilíbrios na hemostasia não estão exclusivamente ligados às concentrações de estrógeno, mas sim à “estrogenicidade total” presente no medicamento. Por esse motivo, foram desenvolvidos novos progestagênios com o objetivo de reduzir as complicações associadas ao seu uso.

Embora ainda haja a necessidade de realizar mais pesquisas para aprofundar e compreender completamente o papel dos anticoncepcionais orais, tanto combinados quanto isolados, na hemostasia, é possível afirmar que esses medicamentos aumentam significativamente o risco de eventos trombóticos. Esse risco é ainda mais pronunciado se a usuária apresentar predisposição genética ou associar o uso desses medicamentos a fatores de risco, como tabagismo, alcoolismo, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outros. Portanto, é de vital importância promover a conscientização sobre o uso racional e adequado desses medicamentos, considerando sempre a relação entre riscos e benefícios. Apesar dos riscos trombóticos associados aos anticoncepcionais orais, seus benefícios continuam sendo relevantes.

Nesse contexto, destaca-se a limitação do desenvolvimento do estudo em identificar artigos mais recentes, inclusive com amostra que represente a população que de fato faz uso desse medicamento, haja vista que os anticoncepcionais são agrupados de acordo com a classificação da geração e, conforme a geração, vai reduzindo a concentração e a dose, e embora a OMS recomende dose baixa, isso não impede que as mulheres desenvolvam a trombose através da utilização dos anticoncepcionais combinados.

REFERÊNCIAS

- BRAGA, G. C.; VIEIRA, C. A. Contraceção hormonal e tromboembolismo. **Brasília Med** v. 50, n. 1, p: 58-62, 2013.
- BRITO M. B, NOBRE, F.; VIEIRA C.S. Contraceção Hormonal e Sistema Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol.** v. 96, n 4, p. 81-89. 2010.
- CORDEIRO, A. M; OLIVEIRA, G. M; RENTERÍA, J. M; GUIMARÃES, C. A. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.
- CRUZ, S. L. A. de; BOTTEGA, D dos S.; PAIVA, M. J. M. Anticoncepcional oral: efeitos colaterais e a sua relação com a trombose venosa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p: 1-10, 2021.
- DUNCAN, B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J. **Medicina Ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

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

FERREIRA, B. B. R.; PAIXÃO, J. A. de. A relação entre o uso da pílula anticoncepcional e o desenvolvimento da trombose venosa profunda no Brasil. **Artigos. Com**, v. 29, p: 1-9, 2021.

LIMA, J. S. **Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais**: uma revisão de literatura. 2017. 76f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.

LOOSE-MITCHELL, D. S.; STANCEL, G. M. Estrogênios e Progestogênios. *In*: Goodman, L. S.; Gilman, A. **Goodman e Gilman as bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: mcgraw-Hill Interamericana do Brasil LTDA; p.1201-1229, 2012.

LUBIANCA, J. N.; WANNMACHER, L. **Uso racional de contraceptivos hormonais orais**. Ministério da Saúde (BR). Uso racional de medicamentos. 2021.

MAGALHÃES, A. V. P. de; MORATO, C. B. A.; SANTOS, G. M. R. Anticoncepcional oral como fator de risco para trombose em mulheres jovens. **Journal of Medicine and Health Promotion**. v. 2, n. 4, p: 681-691, 2017.

Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D. G. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**. v. 6, n. 7, p: e1000097, 2009. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

MORAES, L. V.; SANTOS, L. P.; CARVALHO, I. F. F. R. Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente de anticoncepcionais orais combinados. **RECHST – Edição** 2019, v. 8, n. 1, p. 91-125, jan.-jul. 2019.

OLIVEIRA, J. C. **Tromboembolismo Venoso Associado ao uso de Anticoncepcionais Orais Combinados**: uma revisão da literatura. 2018. no. 33p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

SANTOS, T. M. dos; et al. Os anticoncepcionais orais como fator de risco cardiovascular: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v. 13, n. 9, p: 1-8, 2021.

SILVA, J. P. **Saúde Sexual**: Importância da contracepção. 2012. Disponível em: josepereiradasilva.com/pt/especialidades/importancia-da-contracepcao. Acesso em: 24 ago. 2023.

SILVA J. E, et al. A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose. **Rev Cient Fac Educ e Meio Ambiente [Internet]**. v. 9, n. 1, p: 383-398, 2018.

VITOR, D. N. **Anticoncepcionais orais combinados**. Parecer Técnico Científico. 2021.

VOSGERAU, D. S. A. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Revista de Diálogo Educacional**, v. 14, n. 41, p: 165-189, 2014.

WANNMACHER, L. **Anticoncepcionais Orais**: o que há de novo. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2003.