



**UNIVERSIDADE PARANAENSE -UNIPAR
CURSO DE FARMÁCIA MODALIDADE DE
EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA – METODOLOGIA
SEMIPRESENCIAL DA UNIVERSIDADE PARANAENSE –
UNIPAR**

**CRISTIANA APARECIDA DOS SANTOS
SENDY GONÇALVES MORGENSTERN**

**CONTRACEPTIVOS ORAIS E O RISCO DE TROMBOSE VENOSA
PROFUNDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**TOLEDO
UNIPAR - PR
2022**

**CRISTIANA APARECIDA DOS SANTOS
SENDY GONÇALVES MORGENSTERN**

**CONTRACEPTIVOS ORAIS E O RISCO DE TROMBOSE VENOSA
PROFUNDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – Campus Toledo, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação da Professora ANDREIA ASSUNÇÃO SOARES.

**TOLEDO
UNIPAR- PR
2022**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a DEUS , por ter nos dado forças para superar todos os obstáculos e chegar até aqui.

A nossa Professora Orientadora Andreia Assunção Soares, por todo o suporte dado.

A todos os Professores que nos acompanharam ao longo do curso com muito empenho e dedicação.

A nossa família por toda compreensão e apoio.

Agradecemos também nossos amigos que fizeram parte desse processo, nos dando apoio e incentivo.

*“A natureza é o único livro que oferece
conteúdo valioso em todas as suas folhas”*

Johann Goethe

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2.METODOLOGIA	8
3. DESENVOLVIMENTO	10
3.1 HEMOSTASIA E FISIOLOGIA DA COAGULAÇÃO	10
3.1.1 O Sistema Fibrinolítico	11
3.2 HEMOSTASIA E TROMBOSE	12
3.2.1 Conceito de trombose	13
3.2.2 Fatores de riscos associados aos eventos trombóticos	15
3.3 DOS ANTICONCEPCIONAIS	16
3.4 A RELAÇÃO ENTREO USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS E O RISCO DE TROMBOSE	17
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS	22
DECLARAÇÃO DE AUTORIA	25

CONTRACEPTIVOS ORAIS E O RISCO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Cristiana Aparecida Dos Santos¹; Sendy Gonçalves Morgenstern²; Andreia Assunção Soares³

^{1,2} Acadêmicas do Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR

³ Docente de Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR.

RESUMO

A trombose venosa profunda é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo todos os anos, sendo uma patologia causada pela formação de coágulos (trombos) no interior das veias, que geralmente inicia-se nos membros inferiores. Vários fatores de risco estão ligados a causa da trombose, dentre eles o uso da pílula anticoncepcional oral, usada para prevenir a gravidez e, em alguns casos, para tratar distúrbios hormonais que afetam as mulheres. Os contraceptivos orais consistem em hormônios sintéticos, tais como a progesterona e o estrogênio, estudos apontam que os mesmos podem causar resistência as proteínas C reativas, que são anticoagulantes naturais do nosso organismo, podendo levar ao desequilíbrio no sistema circulatório e conseqüentemente afetar a coagulação do sangue. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi relatar sobre as mudanças homeostáticas e sua associação com o uso contínuo de contraceptivos orais e o desenvolvimento da trombose venosa profunda, através de uma revisão bibliográfica. Concluiu-se que os anticoncepcionais hormonais podem ter efeito negativo na trombose venosa, pois os hormônios utilizados em suas formulações provocam alterações na cascata de coagulação e inibem fatores que ajudam o organismo a evitar estados de hipercoagulabilidade. A pílula anticoncepcional é o método hormonal mais utilizado pelas mulheres, frente a esse fato é importante ressaltar a necessidade de evitar a automedicação, procurando sempre um profissional médico para realizar uma anamnese e definir qual o método ideal para cada perfil biológico.

Palavras-chave: Anticoncepcional oral; Hemostasia; Trombose venosa.

ABSTRACT

Deep vein thrombosis is a disease that affects millions of people worldwide every year, being a pathology caused by the formation of clots (thrombi) inside the veins, which usually begins in the lower limbs. Several risk factors are linked to the cause of thrombosis, among them the use of the oral contraceptive pill, used to prevent pregnancy and in some cases to treat hormonal disorders that affect women. Oral contraceptives consist of synthetic hormones, such as progesterone and estrogen, studies show that they can cause resistance to C-reactive proteins, which are natural anticoagulants of our body, which may lead to imbalance in the circulatory system and consequently affect blood coagulation. Thus, the objective of the present work was to report on the homeostatic changes and their association with the continuous use of oral contraceptives and the development of deep vein thrombosis, through a literature review. It was concluded that hormonal contraceptives can have a negative effect on venous thrombosis, because the hormones used in their formulations cause changes

in the coagulation cascade and inhibit factors that help the body avoid states of hypercoagulability. The contraceptive pill is the hormonal method most used by women, facing this fact it is important to emphasize the need to avoid self-medication, always looking for a professional Doctor to perform an anamnesis and define the ideal method for each biological profile.

Keywords: Oral contraceptives; Hemostasis; Venous thrombosis.

Unidade Unipar, 24 de outubro de 2022.

1. INTRODUÇÃO

A hemostasia é caracterizada como sendo uma série complexa de eventos que acontecem no corpo onde mantêm a fluidez do sangue nos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, em caso de lesão, evita a formação de coágulos (trombos). Assim, quando surge uma lesão vascular, o complexo hemostático gera, através de mecanismos locais, vasoconstrição que reduz o fluxo sanguíneo no local lesionado, propiciando a agregação plaquetária através do fator Von Willebrand e de substâncias intraplaquetárias que estimulam a ligação das plaquetas às fibras de colágeno, originando, deste modo, um tampão hemostático e interrompendo a extravasação do sangue (FERREIRA et al, 2019).

Por sua vez, a trombose tem origem na formação de um trombo em veias profundas. Tendo em vista que este trombo é caracterizado pela formação de um coágulo de sangue responsável pela inflamação na parede do vaso, que pode estar parcial ou totalmente obstruído. Contudo, eles geralmente se formam nos membros inferiores e, como têm uma estrutura sólida e macia, podem romper-se e seguir o caminho da circulação venosa até os pulmões para que o sangue possa ser oxigenado (FEBRASGO, 2016).

Quando um vaso sanguíneo é ferido, ocorre um processo denominado de cascata de coagulação, para apoiar o tampão plaquetário e auxiliar as redes de fibrina, formando um coágulo essencial para o fechamento da lesão do vaso sanguíneo. A formação deste trombo pode ter muitas causas como cirurgia, tabagismo, colesterol alto, mas há alguns fatores de risco como, por exemplo, a utilização de contraceptivos orais (OLIVEIRA, 2018).

Os anticoncepcionais estão disponíveis no mercado com enormes variações de formulação e preço, compostos principalmente pelos hormônios estrogênio e progesterona, de acordo com o estudo da Lima (2017), são apontados como sendo o método contraceptivo reversível mais empregado no mundo.

Todavia, os hormônios estrogênio e progesterona elevam os níveis sanguíneos de fatores de coagulação e proporciona resistência às proteínas C reativas (os anticoagulantes naturais do organismo). Diante disso, o coágulo formado na trombose venosa é o resultado de um desequilíbrio entre fatores anticoagulantes, procoagulantes e fibrinolíticos (SILVA et al., 2018; OLIVEIRA, 2018).

Apesar da eficiência do método na prevenção da ovulação, estudos revelam

que estes hormônios colaboram para um estado de hipercoagulabilidade, que é uma das causas de eventos trombóticos dentro da tríade Virchow (LIMA, 2017).

A tríade de Virchow é uma teoria que foi sugerida pelo patologista Rudolf Virchow, a qual explica os três principais fatores que desencadeiam a ocorrência de eventos trombóticos. Tais fatores são: o dano vascular, alterações no fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade (PADOVAN; FREITAS, 2014).

Para melhorar a segurança e tolerância e manter a eficácia na prevenção da gravidez, os contraceptivos passaram por mudanças em sua formulação desde que entraram no mercado, concentrando-se na introdução de novos progestógenos, que têm um efeito trombótico mais fraco em comparação com os estrogênos (MENDEZ; 2016).

Assim, a quantidade de estrogênio na formulação anticoncepcional pode influenciar a ocorrência de trombose, também é importante avaliar opções com menor potencial trombogênico e definir a melhor terapia em vista de seus riscos. Fatores de risco pré-existentes, tais como: obesidade, doenças cardiovasculares, histórico familiar, tabagismo, entre outros, também devem ser levados em conta antes do uso da contracepção (FEBRASGO, 2016).

Embora raros, os eventos adversos associados ao uso de contraceptivos orais são sérios e de grande importância para a saúde da mulher. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi relatar sobre as mudanças homeostáticas e sua associação com o uso contínuo de contraceptivos orais e o desenvolvimento da trombose venosa profunda, através de uma revisão bibliográfica.

2. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada em fontes com período de publicação entre 2003 e 2022, escritas em português, inglês e espanhol. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio do acesso as bases de dados disponíveis na Biblioteca virtual de saúde (BVS), Portal de periódicos CAPES, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Lilacs e Google Scholar, e como fontes secundárias, revisamos artigos e publicações em revistas científicas, contendo os seguintes descritores: anticoncepcionais orais, hemostasia e trombose.

Os critérios de inclusão foram artigos definindo a relação entre a pílula anticoncepcional e a trombose venosa profunda, análise da composição da pílula

anticoncepcional e critérios para o uso do método para prevenir a trombose venosa profunda. Os critérios de exclusão incluíram todas as outras patologias associadas ao método que não estavam relacionadas à trombose, casos registrados fora do Brasil, e artigos que datam de menos de 2003.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 HEMOSTASIA E FISIOLOGIA DA COAGULAÇÃO

A hemostasia é mediada pela ação de vários mecanismos fisiológicos envolvendo estímulos entre proteínas pró coagulantes e anticoagulantes onde vários componentes estão envolvidos, tais como: vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas de coagulação e fibrinólise (GUIMARÃES, 2016). Neste sentido, a hemostasia se traduz em um conjunto de processos bem regulados, que desempenham duas importantes funções, a saber, são elas :Manutenção de sangue em estado fluido e sem coágulos e indução de um plugue hemostático rápido e localizado em um local de lesão vascular (SPANHOL & PANIS, 2019). Considerando os processos acima, o mecanismo hemostático pode ser dividido em três etapas diferentes: hemostasia primária, hemostasia secundária e fibrinólise (CAGNOLATI et al., 2017).

A hemostasia primária é o processo inicial de coagulação, que é desencadeado por uma lesão vascular. Imediatamente após a lesão, os mecanismos locais produzem vasoconstrição, alteração da permeabilidade vascular com a produção de edema, vasodilatação dos vasos na região da lesão e aderência plaquetária. A vasoconstrição é responsável pela diminuição do fluxo sanguíneo no local da hemorragia, enquanto a formação de edema intersticial diminui o gradiente de pressão entre o interior do vaso ferido e a região adjacente, produzindo assim um tampão natural que facilita a hemostasia (CAGNOLATI et al., 2017).

A hemostasia secundária, por sua vez, envolve a coagulação do sangue, ou seja, a transformação do sangue fluido em um gel ou coágulo sólido. O principal evento é a transformação do fibrinogênio solúvel em fibras de fibrina insolúveis sob a ação da trombina, o último passo em uma complexa cascata enzimática. Os componentes desta cascata, chamados fatores de coagulação, estão presentes no sangue como precursores inativos (zimógenos) de enzimas proteolíticas e cofatores (RANG et al., 2017).

Por último, mas não menos importante, eles têm como parte do sistema hemostático a fibrinólise, um processo responsável por restaurar o fluxo sanguíneo nos vasos através da dissolução do coágulo formado após uma lesão vascular (BASSO, 2019).

Em condições normais, a coagulação e a fibrinólise estão em equilíbrio

dinâmico de modo que, enquanto a primeira interrompe a perda de sangue, a segunda remove o excesso de fibrina formada e o sangue retorna ao fluxo normal no vaso restaurado (CAGNOLATI et al., 2017).

3.1.1.O Sistema Fibrinolítico

O sistema fibrinolítico é um conjunto de enzimas cuja função é dissolver um coágulo sanguíneo. O termo fibrinólise está relacionado à degradação da rede de fibrina pela ação enzimática do plasmina, que é capaz de promover esta degradação, sem causar sangramento (LANGER; WOLOSKER, 2016).

O que acontece no processo de fibrinólise é a ativação do plasminogênio, uma proenzima inativa, em plasmina, que tem a função de degradar a fibrina e também ativar as metaloproteinases da matriz extracelular (ABCMED, 2014).

A plasmina é obtida através da ação de dois ativadores fisiológicos, que são o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e o ativador do plasminogênio uroquinase (uPA) (LANGER; WOLOSKER, 2016).

O processo de fibrinólise tem a importante função de restaurar a fluidez do sangue e, portanto, deve ser altamente regulado. Ambos os ativadores têm a especificidade de se ligar ao substrato de plasminogênio, onde é favorecida a hidrólise de uma única ponte de peptídeo, resultando na serina protease ativa, a plasmina. Ela é capaz de degradar a fibrina (fator V) e também o fibrinogênio (fator VIII). A fibrinólise ocorre de uma maneira altamente específica da fibrina, ou seja, é uma ativação local e restrita para remover o excesso de fibrina do ambiente intravascular (ABCMED, 2014).

A alta especificidade deste processo resulta de interações moleculares entre ativadores de plasminogênio, fibrina e inibidores de fibrinólise. Acontece que o ativador plasminogênio não se liga como na ausência de fibrina, ou seja, quando não há coágulo da rede de fibrina, o plasminogênio não é ativado para plasmina, portanto, quando está presente, a fibrina fornece uma superfície adequada, através do aminoácido lisina, para que essa ligação e conseqüente ativação ocorra (LIMA, et al, 2016).

Estudos recentes identificaram um novo componente do sistema fibrinolítico, chamado TAFI (inibidor de fibrinólise ativado por trombina). É um zimógeno de plasma capaz de inibir o processo de fibrinólise pela remoção de resíduos de lisina da molécula de fibrina durante a lise do coágulo. A molécula TAFI é ativada pelo mesmo fator responsável pela ativação da proteína C, representando assim um ponto de

conexão entre o processo de coagulação e o sistema fibrinolítico (ABCMED, 2014).

Em geral, o processo de fibrinólise protege o organismo, atuando na prevenção de trombose ou embolia, além de promover a correta revascularização dos vasos sanguíneos obstruídos (LIMA et al., 2016).

3.2 HEMOSTASIA E TROMBOSE

O sistema circulatório é composto pelo coração e uma vasta rede de vasos sanguíneos através dos quais o sangue circula. Sua principal função é distribuir nutrientes absorvidos no intestino delgado e oxigênio gasoso absorvido nos pulmões para todas as células do corpo, e remover excrementos nitrogenados e dióxido de carbono produzidos durante o metabolismo celular (AMABIS; MARTHO, 2016).

Para que o sistema circulatório funcione adequadamente, há uma série de mecanismos que mantêm o sangue em estado fluido no compartimento vascular, permitindo a perfusão adequada de todos os tecidos do corpo. A ação combinada dos diferentes componentes do sangue para manter a fluidez do sangue e conter processos hemorrágicos ou trombóticos é chamada de hemostasia ou sistema hemostático (SPANHOL; PANIS, 2019).

A hemostasia envolve a ativação de vários mecanismos, tais como: vasoconstrição, construção de tampões plaquetários (agregação plaquetária), ativação de fatores de coagulação e o crescimento e manutenção do tecido fibroso para tornar o coágulo sanguíneo mais estável. Vários ativadores e inibidores estão envolvidos na hemostasia normal, incluindo plaquetas, fatores endoteliais e fatores de coagulação do sangue (SOARES, 2017).

Todo o processo hemostático está inteiramente relacionado à quantidade de plaquetas, resistência e contratilidade do vaso, estabilidade do coágulo e um processo de coagulação adequado. Assim, quando há uma falta de controle neste sistema que promove o processo de coagulação, um evento trombótico ou trombose é iniciado no corpo (SPANHOL; PANIS, 2019; MESQUITA, 2014).

Trombose é a formação ou desenvolvimento de trombos dentro dos vasos sanguíneos, veias e artérias, causando a oclusão total ou parcial do vaso. Sabe-se que três fatores principais levam ao início de um trombo: danos endoteliais, alterações no fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade do sangue, que pode agir sozinho ou em combinação. Estes três fatores constituem o que é conhecido como a tríade Virchow.

Eventos trombóticos podem ocorrer em quase qualquer parte do corpo, com os

membros inferiores afetados em 90% dos casos, o que caracteriza o quadro clínico de trombose venosa profunda (SPANHOL; PANIS, 2019).

Vários fatores de risco para o desenvolvimento de trombose são descritos, tais como: idade avançada, imobilização prolongada dos membros, pacientes submetidos a traumas, obesidade, insuficiência cardíaca, varizes, predisposição genética, tabagismo, gravidez tardia e puerpério, doenças malignas, uso de contraceptivos hormonais, entre outros (SPANHOL; PANIS, 2019; GUIMARÃES, 2016).

Em se falando de diagnóstico de trombose, a literatura recomenda a análise do histórico clínico e familiar do paciente exames físicos combinados com testes laboratoriais e de imagem. Entre os testes de laboratório e de imagem destacam-se: D-Dimer (DD), Doppler colorido (CD), venografia/phlebografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

O quadro clínico, quando sintomatológico o paciente apresenta, dor, edema, eritema, cianose, dilatação do sistema venoso superficial, aumento da temperatura, desgaste muscular (rigidez dos músculos da panturrilha) e dor à palpação (SBACV, 2017).

3.2.1 Conceito de trombose

A trombose venosa refere-se aos coágulos sanguíneos mais graves que se formam no sistema venoso. Aqueles que afetam os vasos sanguíneos superficiais são chamados de trombos de flebite, e aqueles que afetam o interior dos músculos são chamados de trombose venosa profunda. A trombose pode se formar espontaneamente ou pode resultar de lesões parietais traumáticas ou inflamatórias. Há mais de um século, Virchow desenvolveu as recomendações fisiopatológicas mais aceitas para trombose venosa profunda, baseadas em três etapas: alteração da parede do vaso, fluxo venoso e composição do sangue (SOUZA e LIMA, 2015).

O tromboembolismo venoso (TEV) é um diagnóstico com causas multifatoriais, podendo se referir à processos trombóticos profundos (quando ocorrem em veias profundas) (TVP) e pulmonares (quando ocorrem em veias pulmonares, caracterizando a patologia conhecida como embolia pulmonar) (EP). O primeiro refere-se à formação de um coágulo (trombo) nas veias profundas, que pode causar obstrução parcial e/ou total deste vaso, enquanto o segundo ocorre quando este trombo formado nas veias se solta e atinge o pulmão, produzindo uma oclusão embólica dos vasos sanguíneos (MAGALHÃES et al., 2017).

A TVP é frequentemente acompanhada de embolia pulmonar (EP) sintomática ou assintomática e, quando o paciente é bem estudado, a maioria dos casos de TVP pode ser diagnosticada. De fato, mais de 90% dos casos de EP se originam de coágulos sanguíneos nas veias profundas das extremidades inferiores. Tromboembolismo venoso (TEV) é um termo comumente usado que se refere indistintamente às duas possibilidades (TVP e EP) (MANZOLI et al., 2012).

Além da alta mortalidade causada pela trombose, seus sobreviventes estão predispostos a uma recorrência dentro de cerca de 10 anos do evento ou a desenvolver uma síndrome pós-trombótica, na qual apresentam dor, edema e úlceras, reduzindo sua qualidade de vida (ESHRE, 2013), ou seja, embora seja uma condição clínica considerada rara, a TVP é preocupante porque pode ter conseqüências devastadoras.

A TVP geralmente é assintomática e em alguns casos é identificada após o diagnóstico de EP, mas seus principais sinais e sintomas são inchaço das extremidades, vermelhidão, dor, fadiga e dilatação dos vasos superficiais. Os sinais e sintomas da EP pulmonar são mais óbvios e incluem: dor torácica severa, pulso rápido, falta de ar, ansiedade, suor e tosse (que em alguns casos pode levar a hemoptise). Estima-se que 1 em cada 100 pessoas com TVP morre de EP, o que é evitável quando a condição é identificada cedo e tratada corretamente (ESHRE, 2013).

Apesar de ser comum em homens de meia-idade, o TEV ocorre de maneira mais frequentemente em mulheres em idade fértil. Isto acontece devido à exposição a pílulas contraceptivas e mudanças hormonais durante a gravidez e pós-parto (CROUS-BOU et al., 2016). O primeiro caso de TEV associado ao uso de contraceptivos orais combinados foi relatado pela primeira vez em 1961 (SUGIURA et al., 2015), desde então a relação entre o medicamento e a incidência da doença tem sido objeto de vários estudos.

Sabe-se que o risco é cerca de 4 vezes maior nos usuários de anticoncepcionais orais combinados (AOC) do que em não-usuárias. Entretanto, apesar deste aumento, o risco absoluto permanece baixo (7 por 10.000 mulheres/ano) (SITRUK-WARE, 2016) e inferior ao risco associado à incidência de TEV durante a gravidez (5-20 por 10.000 mulheres/ano) e no período pós-parto (40-65 por 10.000 mulheres/ano) (ASRM, 2017). Além disso, sabe-se que a duração do uso da pílula, a alta concentração de estrogênio e formulações com progestógenos de terceira e

quarta gerações estão associadas a um risco maior de desenvolvimento da doença.

Além do TEV, temos também a trombose venosa cerebral (TVC), uma doença em que o trombo afeta as veias venosas e os seios nasais do cérebro, uma condição rara que responde por menos de 1% dos casos de AVC. Esta doença rara tem uma incidência anual adulta de 0,22 por 10.000 indivíduos e é 3 vezes mais comum nas mulheres, sendo os contraceptivos orais o principal fator de risco associado nas mulheres jovens. É uma condição clínica pouco reconhecida, por isso é frequentemente subdiagnosticada (OLIVEIRA, 2018). Seu principal sintoma é a dor de cabeça, difusa ou localizada, afetando cerca de 70 à 91% dos pacientes, associada a outros sinais e sintomas: papiledema, vômitos, distúrbios motores focais, convulsões e nível de consciência alterado (ÖZDEMIR, 2015).

3.2.2 Fatores de riscos associados aos eventos trombóticos

Além das trombofilias genéticas e adquiridas, outros fatores de risco associados ao TEV são: histórico familiar de trombose, idade, obesidade, histórico de eventos tromboembólicos e uso de contraceptivos. Estima-se que a incidência seja maior a partir da meia-idade (entre 5 e 7 por 1.000 pessoas-ano), provavelmente devido à prevalência de outros fatores de risco (CROUS-BOU et al., 2016), ou seja, quanto mais velha a idade, maior o risco. Nas mulheres de 25 anos, a incidência aproximada é de 51 por 100.000 mulheres/ano, dobrando para 123 aos 50 anos, subindo para 207 aos 60, 351 aos 70 e 703 por 100.000 mulheres/ano aos 80 anos. A obesidade, por sua vez, interfere no fluxo sanguíneo, promovendo a estase, aumentando os fatores protrombóticos e diminuindo a atividade fibrinolítica (ESHRE, 2013).

Os fatores de risco atuais e individuais (particularmente aqueles associados ao risco tromboembólico) e o risco relacionado ao uso de anticoncepcionais e eventos tromboembólicos devem ser cuidadosamente avaliados. Mulheres sem histórico familiar ou pessoal de eventos tromboembólicos venosos podem desenvolver essa condição após o uso desse medicamento (FURTADO, CURT e DE OLIVEIRA FILHA, 2015).

3.3 DOS ANTICONCEPCIONAIS

Os contraceptivos orais são o método contraceptivo hormonal mais utilizado pelas mulheres em todo o mundo. A composição farmacológica dos contraceptivos hormonais varia em termos de doses e tipos de hormônios. Existem métodos simples que contêm apenas progesterona, e métodos combinados que contêm estrogênio e progesterona e podem ser classificados como primeira, segunda, terceira e quarta gerações (STECKE et al, 2016).

A primeira geração de anticoncepcionais, chegou ao mercado em 1960, contou com o uso de altas doses de estrogênio. A segunda, uma década depois, em 1970, era uma combinação de drogas monofásicas contendo os derivados da progesterona noretisterona e levonorgestrel. Mais tarde, em 1990, uma terceira geração chegou ao mercado, contendo desogestrel, gestodeno e norgestimato, em uma formulação menos androgênica. Mais recentemente, na década de 2000, surgiu uma progesterona de quarta geração, a drospirenona (LIMA, 2017).

Tais medicamentos podem ser monofásicos (21, 24 ou 28 comprimidos e a mesma quantidade de hormônios), bifásicos (com duas doses de hormônios) ou trifásicos (com três fases diferentes), sendo apenas uma fase o fármaco mais utilizado. Portanto, há uma grande variedade de anticoncepcionais no mercado e estes também podem ser encontrados no Sistema Único de Saúde (SUS), a forma de contracepção mais acessível, o que contribui para torná-lo o mais aceito e utilizado pelas mulheres no Brasil (FÉLIX AMÉRICO et al. 2013).

A dose de hormônios na pílula está diretamente relacionada às mudanças no corpo feminino, e as mudanças na composição justificam a divisão em primeira, segunda, terceira e quarta gerações, de modo que as doses de hormônios diminuem a cada geração. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que quanto maior a concentração do hormônio, maior a incidência de efeitos colaterais como dor de cabeça, retenção hídrica e distúrbios da trombólise (BASTOS et al, 2014).

Os contraceptivos orais variam em seu risco de eventos tromboembólicos, dependendo do tipo de progestina contida na preparação. Os dados atualmente disponíveis sugerem que os contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel, noretisterona ou norgestimato têm o menor risco de eventos tromboembólicos venosos (BASTOS et al, 2014).

De fato, o uso de anticoncepcionais é benéfico, pois reduz o fluxo menstrual, diminui a intensidade das cólicas, trata cistos e, claro, previne gestações indesejadas, aumentando assim a probabilidade de planejamento familiar (SOUZA e ÁLVARES, 2018).

Por outro lado, podem causar inúmeros efeitos adversos, tais como aumento da pressão arterial, dores de cabeça, tromboembolismo, diabetes mellitus, eventos cardiovasculares e diminuição da libido (STECKER et al., 2016).

No entanto, seu uso requer acompanhamento cuidadoso de um profissional durante todo o uso desses medicamentos. Mulheres que fazem uso de anticoncepcionais hormonais apresentam níveis séricos de zinco reduzidos e, além disso, afetam sua distribuição, resultando em pico de massa óssea cronicamente abaixo do normal nesses indivíduos (SOUZA e ÁLVARES, 2018).

O risco mais preocupante para a saúde da mulher representado pelos anticoncepcionais orais é o aumento da chance de trombose venosa. Isso se deve à inibição de certos fatores anticoagulantes naturais no organismo por hormônios sintéticos, como: proteína S inibitória e antitrombina, fenômeno causado pelo estrogênio (MATTOS, 2012).

3.4 A RELAÇÃO ENTRE CONTRACEPTIVOS ORAIS E O RISCO DE TROMBOSE

Foi analisado o risco aumentado de tromboembolismo em usuárias de contraceptivos orais. Além disso, foi observado que as pílulas anticoncepcionais afetam a pressão arterial, que está associada à suscetibilidade genética à hipertensão e à duração do uso de drogas (BASTOS et al, 2014).

Os anticoncepcionais hormonais orais, mesmo em doses muito baixas na composição, carregam um risco substancial de tromboembolismo, e os casos de hipertensão em mulheres em uso de anticoncepcionais hormonais são uma preocupação (SOUZA e ÁLVARES, 2018).

O risco aumentado de trombose venosa faz parte dos efeitos colaterais dos anticoncepcionais orais, pois seus componentes induzem alterações na cascata de coagulação, prejudicam a hemostasia e inibem os fatores naturais de coagulação (FURTADO, CURT e DE OLIVEIRA FILHA, 2015).

De acordo com Huang et al (2019), o uso de pílulas contraceptivas orais é um fator de risco conhecido para trombose do seio venoso cerebral nas mulheres. Panos et al (2014) analisaram a incidência de tromboembolismo pulmonar em mulheres sem uso de pílulas orais, sendo 1,64% em pacientes com distúrbios trombolíticos e 0,18% em pacientes normais, sabendo que o uso de pílulas orais combinadas aumentam o risco de TEV em até 3 vezes.

Patil et al (2014) descreveram que a trombose do seio venoso cerebral pode ser causada por uma série de condições pró-trombóticas e distúrbios do sistema de coagulação, tais como: a causa herdada da resistência da proteína C secundária ao polimorfismo do fator V Leiden, resistência das proteínas C e S, e deficiência de antitrombina III.

Como os componentes das pílulas hormonais combinadas reagem com as camadas que compõem os vasos sanguíneos, por possuírem receptores de estrogênio e progesterona, isso permite que o endotélio responda aos componentes do sangue, o que, além de estimular o estado de hipercoagulabilidade, resulta na inibição de fatores naturais de coagulação (BORGES, TAMAZATO e FERREIRA, 2015).

O estrogênio utilizado nos anticoncepcionais combinados interfere na hemostasia devido às alterações que sofre, aumentando assim a chance de desenvolver tromboembolismo arterial e venoso, que pode causar doença endotelial por alteração do sistema de coagulação. Por outro lado, os progestágenos isolados não demonstraram alterar os fatores de risco trombóticos (FERREIRA, D'ÁVILA e SAFATLE, 2019).

Stegeman et al (2013) relataram que todos os contraceptivos orais estudados estavam associados a um aumento do risco de trombose venosa. Parkin et al (2011) mostraram que os contraceptivos à base de drospirenona tem um risco 3 vezes maior de eventos tromboembólicos em comparação com o uso de levonorgestrel.

O uso combinado de anticoncepcionais orais com progestágenos de terceira geração está associado ao desenvolvimento de resistência adquirida à proteína C ativada mais elevada em comparação com anticoncepcionais contendo progestinas de segunda geração, mais propensos a níveis mais elevados de fatores de coagulação e níveis mais baixos de antitrombina e proteína S. Outra informação importante é que as usuárias desses anticoncepcionais apresentam fibrinólise menos acentuada. Quanto ao manejo clínico, a escolha do método contraceptivo deve ser

baseada na avaliação de todos os riscos e benefícios inerentes ao método e no histórico familiar da mulher (KEENAN et al, 2018).

A triagem para trombo filia hereditária é recomendada para mulheres com história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso. Mulheres com histórico de tromboembolismo venoso ou trombo filia hereditária não devem usar contraceptivos orais combinados. Os contraceptivos orais combinados de terceira geração não devem ser prescritos para mulheres com outros fatores de risco para tromboembolismo venoso.

Os eventos tromboembólicos ocorrem tipicamente no primeiro ano de uso de contraceptivos hormonais, mais especificamente dentro de quatro meses após o início do uso. No entanto, a duração do uso de anticoncepcional oral combinado não alterou o risco de trombose venosa após um ano, sugerindo que o risco não foi cumulativo ao longo dos anos. Portanto, trocas desnecessárias de ACO não são recomendadas, pois cada uma dessas trocas pode aumentar o risco de TV durante sua fase de adaptação (COUTO et al., 2020).

O complexo mecanismo da TVP causada pelo uso de anticoncepcionais orais não foi totalmente elucidado, mas sabe-se que o estrogênio presente nessas drogas pode interagir com receptores específicos nas células endoteliais presentes nos vasos sanguíneos que são responsáveis pelas diversas regulações dos vasos sanguíneos. Essas modulações podem causar diversas alterações no sistema de coagulação, como diminuição dos anticoagulantes naturais, aumento dos fatores de coagulação e aumento da produção de fibrinogênio e trombina, resultando em leves efeitos pró-coagulantes (STECKERT, NUNES e ALANO, 2016).

As pílulas anticoncepcionais apresentam risco significativo de desenvolver trombose venosa profunda, portanto, acompanhamento médico adequado deve ser realizado para avaliar a suscetibilidade aos fatores de coagulopatia para que o tratamento adequado possa ser instituído de acordo com a situação. Apesar dos riscos, os anticoncepcionais orais continuam sendo um método contraceptivo altamente eficaz, reversível, de fácil acesso e oferecem benefícios nas estratégias de prevenção da gravidez (ZANLUCA, DAMHA e TOREGANI, 2016).

O tratamento farmacológico envolve terapia anticoagulante, como o uso de antagonistas de vitamina K, heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular.

De acordo com Santos (2003) evidenciou-se que o desenvolvimento de

trombose devido ao uso de contraceptivos orais combinados pode ser explicado pelo fato de que os estrogênios desses medicamentos se ligam aos receptores nas células epiteliais. Assim, há um controle das ações responsáveis pela regulação dos elementos dos vasos sanguíneos, alterações no sistema de coagulação, aumento da trombina e fibrina, fatores de coagulação e uma diminuição dos anticoagulantes naturais. O componente estrogênico que compõe os contraceptivos orais interage com receptores específicos presentes nas células endoteliais e é responsável por diversas ações reguladoras sobre os componentes da parede vascular, ações sobre fatores de coagulação, aumento da trombina e fibrina, reduzindo assim inibidores de coagulação e ativador do plasminogênio, constituindo um mecanismo complexo que leva à ocorrência de eventos trombolíticos (SANTOS, 2003). Segundo a ANVISA (2015), o risco de trombose em mulheres que usam contraceptivos orais aumenta naquelas que, além de usar este medicamento, fumam, são obesas, têm uma predisposição genética e têm mais de 35 anos de idade.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelo presente trabalho, concluiu-se que a pilula anticoncepcional é o método mais utilizado pelas mulheres, devido a facilidade de acesso, seus benefícios e eficácia, esse método contribui significativamente para o aparecimento de certos problemas que comprometem a saúde da mulher, já que a terapia hormonal pode promover, entre seus efeitos indesejáveis, mudanças no sistema de coagulação.

Os distúrbios de coagulação podem ser a causa de patologias como a trombose venosa profunda, que se desenvolve a partir de várias condições, incluindo a predisposição genética, um fator de grande importância que deve ser analisado nas mulheres que desejam se submeter ao tratamento com contraceptivos hormonais orais, pois aumentam o risco de trombose.

Assim, para cada caso, deve-se ter o acompanhamento médico, onde será feita uma anamnese e avaliado o histórico individual e familiar de cada paciente, visando prescrever o método contraceptivo mais adequado de acordo com as características e necessidades de cada uma, dando preferências ao uso de contraceptivos com riscos menores e com melhor adesão.

Evidencia-se a importância da orientação dos profissionais farmacêuticos, no sentido de conscientizar as mulheres em idade fértil de que, apesar dos benefícios, a terapia hormonal oral também apresenta riscos à saúde destas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABCMED. **Você sabe o que é fibrinólise e qual a sua importância?** 2014. Disponível em: <http://www.abc.med.br/p/540387/voce+sabe+o+que+e+fibrinolise+e+qual+a+sua+importancia.htm> . Acesso em 11 de julho de 2022.

AMABIS, J.M.; MARTHO, G.R. **Fundamentos da Biologia Moderna**. 4. ed. São Paulo: Moderna, 2006. 839 p.

ASRM - American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertility and Sterility*, v.107, n.1, p.43-51, jan. 2017

BASSO, F.G. **Avaliação da atividade fibrinolítica oral em pacientes sob anticoagulação oral**. 2009. 64 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Campinas, SP

BASTOS, M. et al. **Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review)**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 3, 2014

BORGES, B. L. et al. **Interação Medicamentosa: Antibióticos X Contraceptivos Oraís**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) da Fundação Educacional de Fernandópolis, São Paulo, 72f, 2011

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde sexual e saúde reprodutiva. **Ministério da Saúde**, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

BRASIL, M. B. et al. **Contraceção hormonal e sistema cardiovascular**. *Arq Bras Cardiol*, v. 96, n. 4, p. 81-9, 2010.

CAGNOLATI, D.; SANKARANKUTTY, A.K.; ROCHA, JPS. BEER A.; CASTRO E SILVA, O. **Hemostasia e distúrbios da coagulação**. Disponível em: rca.fmrp.usp.br/servico/gastro/documentos/cirurgia/gastro/.../hemostasia_revisa.do.

COUTO, P. L. S. et al. **Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres**. *Enferm. Foco*, v. 11, n. 4, p. 79-86, 2020

CROUS-BOU, M et al. **Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism**. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v.42, n.8, p.808-820, 2016

ESHRE Capri Workshow Group. **Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk**. *Human Reproduction Update*, v.19, n.5, p.471- 482, jul. 2013

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Série orientações e recomendações. **Tromboembolismo Venoso e Contraceptivos**

Hormonais Combinados. 2016; 1(4). [acesso 12 de julho 2022] Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/04TROMBOEMBOLISMO_VENOSO_E_CONTRACEPTIVOS_HORMONAIIS_COMBINADOS.pdf

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.

GUIMARÃES, M.A. **Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: revisão de literatura.** 2016. 34 f. Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2016

GUMPEL, C. G. **Anticoncepción en la mujer con TEV o con trombofilia sin TEV previo.** *Hematología*, v. 22, p. 110-116, sep, 2018

HUANG, Q et al. **A case report of oral contraceptive misuse induced cerebral venous sinus thrombosis and dural arteriovenous fistula.** *Medicine*, 98(33), e16440. 2019

LANGER, B., WOLOSKER, M.; **Coagulação e fibrinólise: ideias atuais e suas aplicações clínicas,** *Rev Med (São Paulo)*. 2006 out.-dez.; 85 edição comemorativa:157-64

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.

MAGALHÃES A.V.P et al. **Anticoncepcional oral como fator de risco para trombose em mulheres jovens.** *Journal of Medicine and Health Promotion*, v. 2, n.3, p.681-691, out/dez 2017

MENDEZ, D. N.; NÚÑEZ, D.C. **Riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres consumidoras de anticonceptivos hormonales combinados.** *MEDISAN*, Santiago de cuba, v. 20, n. 12, p. 2548- 2557, dic. 2016

MESQUITA, R. S. S. C. de. **Revisão sobre a relação do uso de estrógenos e progestágenos e a ocorrência trombose.** 2014. 31 f. Monografia (Graduação). Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2014.

OLIVEIRA, J.C. **Tromboembolismo Venoso Associado ao uso de Anticoncepcionais Oraís 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

ÖZDEMİR H.H, et al. **Evaluation of cerebral venous thrombosis secondary to oral contraceptive use in adolescents.** *Neurological Sciences*, v.36, p.149-153, 2015

PADOVAN, F. T; FREITAS, G. **Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda.** *Braz. J. Surg. Clin. Res*, 2014; v.9, n.1, p.73-77

PANOS, G. D et al. **Unusual Presentation of Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated with Contraceptive Usage**. Journal of Ophthalmic & Vision Research, 9(2), 281–284. 2014.

PARKIN, L. et al. **Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel**: Nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ (Clinical Research Ed.), 342, d2139. 2011

PATIL, V. C et al. Clinical profile and outcome of cerebral venous sinus thrombosis at tertiary care center. Journal of Neurosciences in Rural Practice, 5(3), 218–224. 2014

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. Farmacologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.829 p

SANTOS, M.E.R.C., Terapia de reposição hormonal e trombose. Sociedade Brasileira de angiologia e cirurgia vascular, Minas Gerais, V.2, N.1, p.17-22.,2003

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]. 2018; 9 (1):383-398

SITRUK-WARE, R. Hormonal contraception and thrombosis. Fertility and Sterility, v.106, n.6, nov 2016

SOARES, V. Farmacologia Humana Básica.1ª ed. Rio de Janeiro: Difusão, 2011.672 P

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR (SBACV). Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento. Disponível em:<<http://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>.

SPANHOL, K.T.; PANIS, C. Contraceptivos orais e eventos trombóticos. Infarma. 2009; 21(3/4):7-13

STECKERT, A. P. P.; NUNES, S. F.; ALANO, G. M. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. Arq. Catarin Med. Santa Catarina, 2016

STEGEMAN, B. H et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. BMJ (Clinical Research Ed.), 347, f5298. 2013.

SUGIURA, K et al. Thromboembolism ad the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. Thrombosis Research, v.136, p.1110-1115, 2015

TABARES, G. G. Complicaciones provocadas por los anticonceptivos orales combinados. Eventos tromboembólicos. Ginecol Obstet Mex., v. 88 (Supl 1), p. 140-155, 2020

DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Declaro para os devidos fins que eu, Cristiana Aparecida dos Santos RG: 8.557.641-0– SSP-PR e Sendy Gonçalves Morgenstern RG: 12.314.426-0 – SSP-PR alunas do Curso de Farmácia-Unipar Campus Toledo sou autor do trabalho intitulado: “CONTRACEPTIVOS ORAIS E O RISCO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA”, que agora submeto à banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso – Farmácia

Também declaro que é um trabalho inédito, nunca submetido à publicação anteriormente em qualquer meio de difusão científica.

Cristiana A. dos Santos

Cristiana Aparecida dos Santos

Sendy G. Morgenstern

Sendy Gonçalves Morgenstern