

## FARMÁCIA

### A RELAÇÃO ENTRE O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E A OCORRÊNCIA DE TROMBOSE

DOI: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v9i1.522>

*THE RELATIONSHIP BETWEEN THE USE OF ORAL CONTRACEPTIVES AND THE OCCURRENCE OF TROMBOS*

Josiene Evangelista Silva<sup>1</sup>; Kamila dos Santos Santana<sup>2</sup>; Jucélia da Silva Nunes<sup>3</sup>; Jessica Castro dos Santos<sup>4</sup>; André Tomaz Terra Júnior<sup>5</sup>.

**RESUMO:** A trombose é uma doença que pode ter várias causas, ela consiste na alteração dos componentes de coagulação do organismo, levando a formação de um trombo no interior de veias, vasos ou artérias. Os anticoncepcionais orais possuem em sua composição dois hormônios sintéticos, o estrogênio e o progestágeno e estão relacionados ao desenvolvimento da doença. Vários estudos relatam que o uso de anticoncepcionais orais por mulheres que possuem pré-disposição genética ou associados a outros fatores como o tabagismo, alcoolismo, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outros, aumentam o risco de complicações trombóticas. 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, por esse motivo é aconselhável que as usuárias desses medicamentos tenham acompanhamento de um médico especialista. O objetivo deste trabalho foi trazer uma revisão bibliográfica atualizada e criteriosa sobre a relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose.

**Descritores (DeCS)<sup>6</sup>:** Anticoncepcionais orais. Trombose. Hemostasia.

**ABSTRACT:** *Thrombosis is a disease that can have several causes, it consists of the alteration of the coagulation components of the organism, leading to the formation of a*

<sup>1</sup> Bacharela em Farmácia pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA, Ariquemes – RO. E-mail: [josiene08@hotmail.com](mailto:josiene08@hotmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1594-2514>;

<sup>2</sup> Graduada em Farmácia pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente -FAEMA, Ariquemes – RO. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6765-3159>;

<sup>3</sup> Especialista em Análises Clínicas pela FUNORTE, Brasil, Especialização em Química Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal, FACIMED-RO. Docente do curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente -FAEMA, Ariquemes – RO. E-mail: [jucy\\_igg@hotmail.com](mailto:jucy_igg@hotmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0110-6312>.

<sup>4</sup> Fisioterapeuta e Especialista em Terapia Intensiva pela Faculdade Inspirar – Curitiba / PR. Docente do curso de graduação em Fisioterapia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente -FAEMA, Ariquemes – RO. E-mail: [jessica\\_castro08@hotmail.com](mailto:jessica_castro08@hotmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1534-8192>;

<sup>5</sup> Mestre em Oncologia Clínica, Terapia Celular e Células troncos pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto –FMRP/USP. Docente do curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente -FAEMA, Ariquemes – RO. E-mail: [andretomazfaema@gmail.com](mailto:andretomazfaema@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7365-5284>;

<sup>6</sup> Vide <http://decs.bvs.br>.

*thrombus inside veins, vessels or arteries. Oral contraceptives have in their composition two synthetic hormones, estrogen and progesterone and are related to the development of the disease. Several studies report that the use of oral contraceptives by women who have genetic predisposition or associated with other factors such as smoking, alcoholism, obesity, cardiovascular diseases, among others, increase the risk of thrombotic complications. This relationship can be explained because estrogens and progesterone the ability to coagulate blood and increase the procoagulant capacity of the coagulation cascade, thus interfering with hemostasis, it is therefore advisable for users of these medicines to be followed up by a medical specialist. The objective of this study was to present an updated and careful bibliographical review on the relationship between oral contraceptive use and the occurrence of thrombosis.*

**Descriptors:** *Oral contraceptives. Thrombosis. Hemostasis.*

## INTRODUÇÃO

A trombose é uma patologia que pode ocorrer por diversos motivos, ela consiste na alteração dos componentes de coagulação do organismo, acarretando na formação de um trombo no interior de veias, vasos ou artérias, podendo causar uma obstrução parcial e/ou total do local afetado. <sup>(1)</sup> Pode-se ocorrer a formação de trombos em qualquer lugar do sistema cardiovascular, sua denominação varia de acordo com seu formato, tamanho, local e as condições de sua formação. <sup>(2)</sup>

A hemostasia ou sistema hemostático, mantém por meio de mecanismos regulatórios o sangue em seu estado fluido, no interior dos vasos sanguíneos, além de garantir o suprimento sanguíneo em todas as partes do organismo, impedindo a ocorrência de hemorragias e outras complicações. <sup>(3)</sup>

Alterações nessa hemostasia, aumentam o risco de coagulação podendo

influenciar na manifestação de Eventos Trombóticos (ET). A trombose é uma doença ligada ao descontrole da hemostasia, podendo ser explicada por três fatores, sendo eles: alterações no fluxo sanguíneo, lesão endotelial e hipercoagulabilidade, que associadas ou não a outros fatores podem levar ao surgimento do trombo, na chamada Tríade de Virchow. <sup>(4)</sup>

A trombose pode ocorrer por diversos motivos, entretanto os fatores mais conhecidos e comprovados estão ligados ao uso de anticoncepcionais orais (AO), obesidade, gravidez, predisposição genética, doenças cardíacas, tabagismo, alcoolismo, imobilização de membros por longos períodos, idade avançada, varizes, pacientes que passaram por processos cirúrgicos, doenças malignas, entre outros. <sup>(5)</sup>

Os AO, apresentam uma relação com o desenvolvimento da trombose, o que

pode estar relacionado a concentração isolada de estrógeno consumido pela paciente, ou ainda a combinação de estrógenos e progestágenos. Os efeitos pós - trombóticos em alguns casos podem ser fatais, embora poucos casos sejam notificados, a trombose possui relação com uma grande quantidade de óbitos. <sup>(6)</sup>

Ainda que seja necessário a realização de muitas pesquisas, para elucidar-se por completo a relação do uso de anticoncepcionais com a ocorrência de ET, muitas fontes literárias demonstram que a utilização desses medicamentos aumentam muito esse risco. Portanto essa pesquisa tem por finalidade, informar usuárias desses medicamentos e os profissionais de saúde quanto aos riscos trazidos pelo uso do mesmo e esclarecer algumas dúvidas em torno da sua utilização.

## 2 METODOLOGIA

A metodologia adotada para a confecção dessa pesquisa foi a revisão bibliográfica, com o objetivo de fazer uma descrição criteriosa dos dados coletados. Foram utilizados para a pesquisa livros e manuais da área da hematologia e farmacologia, bem como artigos científicos encontrados nas bases de dados eletrônicos: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), PUBMED, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências

da Saúde (LILACS), Portal de Teses da USP e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), todos publicados entre os anos de 2000 a 2016, em português e inglês, a não ser em algumas exceções de publicações literárias relevantes para a construção do presente estudo desenvolvidos entre 1961 a 1999.

Os fatores de inclusão foram: Atender as exigências de tempo fixados de (1961 a 2016) e abordar algum dos descritores citados. No que diz respeito aos fatores de exclusão: Não foram utilizados artigos que não se encontrassem disponíveis ou completos.

Foram utilizados os seguintes descritores “trombose”, “anticoncepcionais orais”, “anticoncepcionais e trombose”, “trombose e hormônios femininos” e “risco de trombose”.

Para que os artigos fossem utilizados na elaboração desta pesquisa, os mesmos deveriam atender à exigência de tratar de assuntos que apresentassem a relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose, bem como, as funções farmacológicas dos anticoncepcionais orais.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 Sistema hemostático

A hemostasia é responsável pelo controle da perda de sangue e por mantê-lo fluido apesar das lesões que o vaso

possa vir a sofrer. O processo hemostático resulta de diversas interações fisiológicas e atua diretamente na prevenção de hemorragias espontâneas ou decorrentes de sangramentos traumáticos. <sup>(7)</sup>

A hemostasia divide-se em: Hemostasia primária, que participa da formação do coágulo sanguíneo, hemostasia secundária ou também chamada de coagulação, que faz a reparação da parede vascular lesada e participa da quebra e retirada do coágulo sanguíneo e hemostasia terciária ou fibrinólise, responsável pela recuperação do fluxo sanguíneo na retirada do trombo. <sup>(8)</sup>

Existem anticoagulantes naturais que são inibidores protéicos mediados por meio do endotélio que fazem parte do sistema hemostático. Esses anticoagulantes naturais bloqueiam e regulam a cascata de coagulação (CC), decorrente da clivagem proteolítica dos fatores da coagulação, representados pelas proteínas C, S e antitrombina III. <sup>(8)</sup>

Diante de uma lesão vascular, o sistema hemostático encarrega-se de resolver a situação. A vasoconstrição diminui o fluxo sanguíneo, em seguida as substâncias retidas nos grânulos (substâncias intraplaquetárias), estimularão o processo de agregação plaquetária, fazendo com que as plaquetas

liguem-se as fibras de colágeno e formem um tampão hemostático. <sup>(9)</sup>

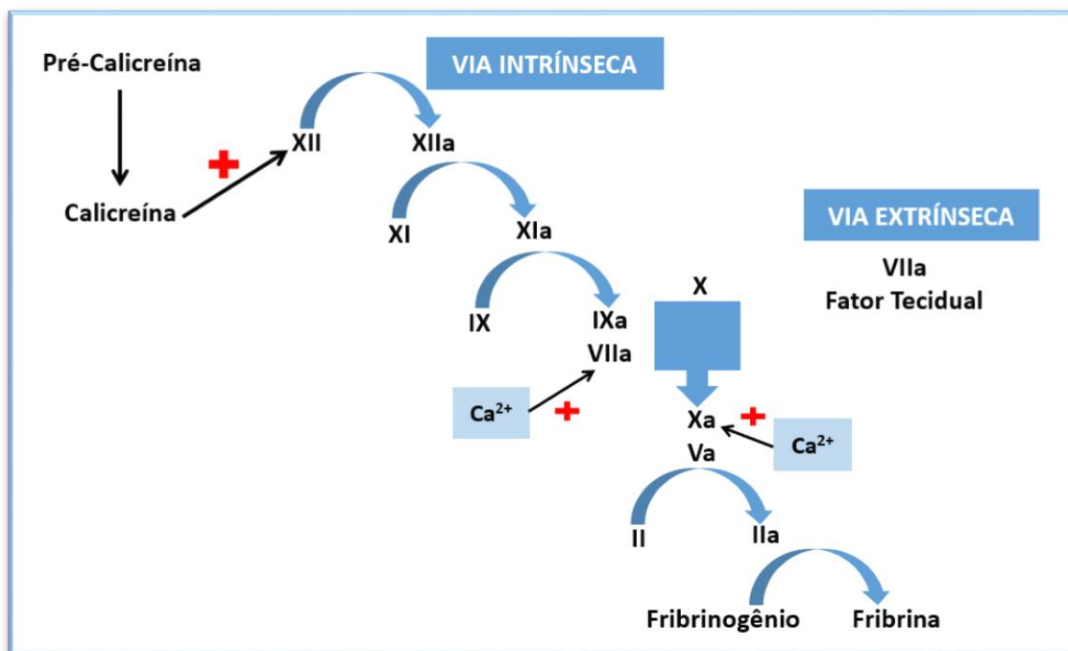
Essa ação é controlada pelo AMP cíclico (Adenosina Monofosfato Cíclico) que encontra-se armazenado nas plaquetas. <sup>(10)</sup> Todo processo ocorre na chamada “cascata de coagulação”, por meio da ativação de várias proenzimas plasmáticas (fatores de coagulação), estimulando a formação de trombina que transforma o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel, que funciona como sítio ativo de ligação para a formação do coágulo hemostático definitivo, que precisa manter-se limitado ao local da lesão conservando o processo hemostático, minimizando a hemorragia em lesões de maior porte e impedindo a propagação da coagulação e conseqüentemente uma trombose. <sup>(2)</sup>

A CC divide-se em via extrínseca e via intrínseca. A via extrínseca é ativada quando há um rompimento da parede vascular, ação que induzirá a agregação plaquetária, continuando a ser ativada pelo fator tecidual que aciona o fator VII. Já a via intrínseca é acionada pelo fator XII. A CC, torna-se uma única via, chamada de via comum, onde o fator X torna-se fator Xa, aliás este fator é fundamental para a formação do coágulo, que será produzido mediante a transformação da protrombina em trombina.

Depois dessa conversão o coágulo será formado e a lesão controlada, a circulação sanguínea será normalizada, após o fibrinogênio ser convertido em

fibrina, com o auxílio da trombina, pois a fibrina tem a função de degradar o coágulo produzido e devolver o fluxo sanguíneo normal. (6)

**Figura 1** - Esquema da cascata da coagulação, proposta na década de 1960, com a divisão do sistema de coagulação em duas vias. CAPM: cininogenio de alto peso molecular; PK: pré-caliceína.



Fonte: Adaptado de (11).

### 3. 2 Anticoncepcionais orais

Os AO são amplamente utilizados em todo mundo. No decorrer dos últimos anos, seu uso teve notável crescimento no Brasil, obtendo 80,6% de adeptas em 2006 com idades entre 15 e 44 anos, segundo dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS). Os AO, são hormônios sintéticos provenientes do estrogênio e da progesterona, são similares aos que são produzidos pelos ovários e podem ser usados em combinação ou isoladamente. Eles são absorvidos pelo intestino e sua ação farmacológica é bloquear a ovulação

de forma reversível. (12)

Os anticoncepcionais orais combinados (AOC) (estrógenos + progestógenos) apresentam eficácia de aproximadamente 99,9%, já as minipílulas (progestógenos isolados) apresentam aproximadamente apenas 99% eficácia. Os AOC dividem-se em: monofásicas, bifásicas e trifásicas. Os monofásicos apresentam as mesmas concentrações de estrógeno e progestógeno em todas as “pílulas” presentes na cartela. As formulações bi e trifásicas possuem duas ou três variações nas concentrações dos

comprimidos presentes na cartela, ou seja, seus comprimidos apresentam os mesmos hormônios, mas em proporções diferentes. (13)

Os AO atuam inibindo a ovulação mediante o bloqueio seletivo da hipófise e do hipotálamo via retroalimentação negativa, não havendo assim liberação de LH, FSH e gonadotrofina, o que fará com que o muco cervical fique espesso e aumente a dificuldade da passagem dos espermatozoides, além de provocar alterações no endométrio, na secreção e na motilidade das tubas uterinas, dificultando dessa forma a gravidez. (14)

Os AO apresentam benefícios primários que estão relacionados, ao seu uso terapêutico como: alta eficiência se usado corretamente, não interfere na atividade sexual, regula o ciclo menstrual, atua no controle da intensidade da dismenorreia, no tratamento do hirsutismo, síndrome do ovário policístico e síndrome pré-menstrual, diminui o sangramento menstrual e por consequência previne casos de anemia e ainda é eficaz na prevenção de cistos foliculares, tumores benignos de mama e ovário, câncer colorretal e de endométrio.

E efeitos secundários que estão mais relacionados a estética, tais como: Controle da acne, melhoram a aparência da pele, atuam positivamente na

densidade óssea, além de possibilitar períodos sem menstruar quando administrado de forma contínua. (15)

Na contramão de tantos benefícios e de seu alto índice de consumo, os AO apresentam alguns efeitos adversos preocupantes, principalmente em relação ao aumentado do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e ET. Nosso organismo possui receptores de progesterona e estrógenos e em todas as camadas constituintes dos vasos sanguíneos, por isso o uso de pílulas anticoncepcionais podem levar ao desenvolvimento dos eventos trombóticos. (16)

Quando uma mulher decide iniciar o consumo de AO, o primeiro passo é procurar um médico para realização de uma pesquisa minuciosa do histórico familiar e pessoal da paciente, na intenção de diagnosticar possíveis casos de trombofilias ou predisposições genéticas. Bem como, exames físicos de pressão arterial, mamografia, fígado, órgão pélvicos e colpocitologia oncológica (Papanicolau), caso a paciente seja sexualmente ativa. (17).

Para eliminar-se por completo as suspeitas, o médico ainda pode solicitar exames laboratoriais como: hemograma completo, coagulograma, testes de proteína C ativada, anticorpos



antifosfolipídios, dosagem sanguínea do dímero D, anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM, e testes de

deficiência da proteína C e da proteína S e da antitrombina. <sup>(18)</sup>

**Quadro 1** - Demonstra as estipulações da Organização Mundial de Saúde (OMS), para a utilização dos anticoncepcionais denominada: Critério de elegibilidade médica para os contraceptivos.

<b>Categoria</b>	<b>Classificação</b>	<b>Categoria</b>
1	Condição para a qual não há restrição ao uso do método contraceptivo.	Utilize o método em quaisquer circunstâncias.
2	Condição quando as vantagens em utilizar-se o método geralmente superam aos riscos, teóricos.	Utilizar de modo geral o método.
3	Condição na qual os riscos, comprovados ou teóricos, geralmente superam as vantagens do uso do método.	Não é recomendado uso do método, a menos, que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis.
4	Condição que representa um risco de saúde inaceitável caso o método anticoncepcional seja utilizado	Não utilizar o método.

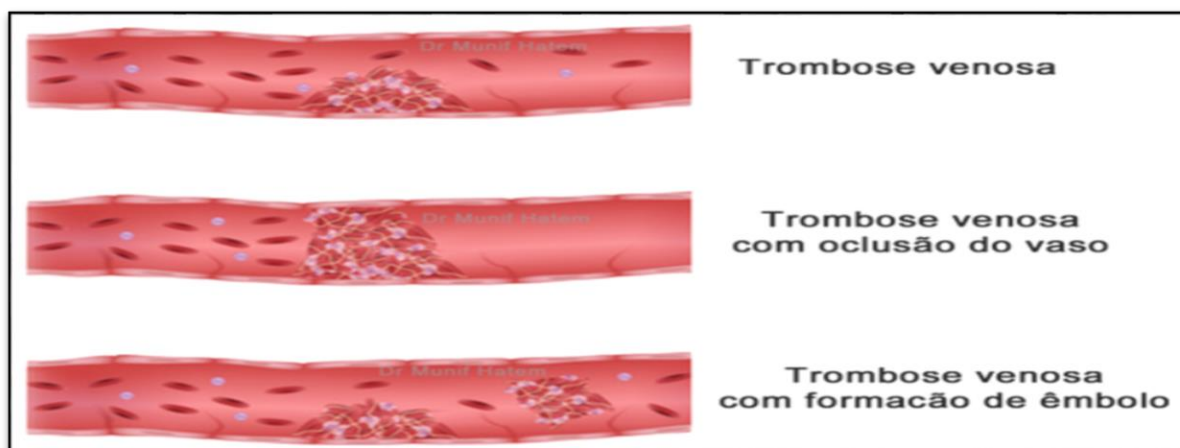
Fonte <sup>(19)</sup>.

### 3.3 Trombose.

A trombose é uma doença grave, que apresenta elevado índice de mortalidade, ela é causada pelo desenvolvimento de constituintes sanguíneos de massa atípica, os chamados “trombos” no interior dos vasos e envolve diversos fatores

fisiológicos na corrente sanguínea podendo desenvolver-se em veias ou artérias, denominando-se trombose venosa (TV) ou trombose arterial (TA), respectivamente, ambas de grande interesse médico. <sup>(20)</sup>

Figura 2 - imagem ilustrativa dos diferentes tipos de coágulos sanguíneos presentes na trombose.



Fonte <sup>(21)</sup>.

Alterações na hemostasia sanguínea são associadas aos acontecimentos trombóticos, que atingem pessoas de todas as idades e sexos. As manifestações

trombóticas podem ocorrer em qualquer parte do nosso corpo, entretanto, 90% dos casos acontecem nos membros inferiores.

<sup>(22)</sup>

A hemostasia pode sofrer alterações por diversos fatores, elevando o risco do acontecimento de trombose, pode-se citar, como exemplo os fatores adquiridos como: idade (40 anos acima), varizes, obesidade, tabagismo, pós parto, uso de AO, gravidez, câncer, insuficiência cardíaca, doenças agudas, bronquite, enfisema pulmonar, fraturas ósseas, AVC, cirurgias e reposição hormonal, podendo ainda citar, fatores predisponentes ou hereditários, como: distúrbios plaquetários e/ou da coagulação. <sup>(23)</sup>

O que difere a TV da TA é o local de formação do coágulo. A TV é a obstrução de uma veia e a TA é a obstrução de uma artéria. O tipo mais comum da doença é trombose venosa profunda (TVP), que ocorre nas veias profundas presentes nos músculos das pernas e pelve. <sup>(24)</sup>

Tromboembolismo venoso é o termo empregado para designar tanto a trombose em veias profundas como o embolismo pulmonar, esse tipo de trombo é formado por células vermelhas e fibrina. O coágulo obstrutivo observado na TV é resultado de um desequilíbrio entre os fatores anticoagulantes, pró - coagulantes e fibrinolíticos. <sup>(25)</sup>

A embolia pulmonar (EP), dá-se mediante o desprendimento e deslocamento de um trombo originário do sistema venoso profundo, provocando o

entupimento da artéria pulmonar ou de seus ramos. É uma doença com alta mortalidade quando não tratada e representa um grande desafio à medicina moderna, pois as situações que predisõem ao tromboembolismo crescem em ritmo acelerado. <sup>(26)</sup>

A TVP é uma entidade muito comum e grave, que pode causar à EP Apesar da EP e a TVP serem enfermidades antigas, elas ainda são vistas como um grande problema de saúde pública, pois mesmo com a diminuição do número de casos nas últimas décadas, elas ainda são as principais causadoras de morte evitáveis em ambientes ambulatoriais. <sup>(27)</sup>

O diagnóstico da trombose ocorre mediante a observação de manifestações clínicas e exames confirmatórios laboratoriais e de imagem, que possibilitam a visualização da velocidade da circulação sanguínea. Nas manifestações clínicas são avaliadas a coloração do local, aumento do calibre venoso, aumento da temperatura, dor a palpação muscular e a dor espontânea. A ultrassonografia é um método não invasivo, usado na identificação de alterações no fluxo sanguíneo, possuindo alta especificidade e apresentando confiabilidade em seus resultados. <sup>(10)</sup>

O Doppler é um exame que utiliza-se do ultrassom para avaliar em tempo real a



velocidade de circulação sanguínea, quando ele é incorporado ao exame de ultrassonografia, o mesmo libera resultados bastante confiáveis, sobre a suspeita de possíveis casos de EP. O Eco dopple colorido é o método mais utilizado no diagnóstico da TVP, o exame consiste na avaliação da fisiologia, anatomia e as particularidades do fluxo sanguíneo, associando imagem e a análise de compressão do vaso. <sup>(18)</sup>

A flebografia é um processo invasivo que abrange todo sistema venoso e consiste na aplicação de contraste iodado na veia, monitorando-se como acontece o preenchimento vascular, caso alguma região fique sem preencher, constata-se a presença do trombo. A flebografia é excelente na detecção da TVP, porém atualmente pelo seu alto custo e efeitos adversos trazidos pelo contraste, ele só é utilizado quando outros métodos não obtém êxito na detecção doença. <sup>(28)</sup>

O diagnóstico da TVP e da EP ainda pode ser realizado por meio da tomografia computadorizada ou da sensibilidade da angiotomografia que são parecidos ao eco dopple colorido, porém esses métodos não apresentam evidências suficientes para ser recomendado no diagnóstico de EP e TVP em fase, sendo indicados apenas para pacientes com casos suspeitos e que não passam utilizar o Dopple. A

ressonância magnética é similar ao eco dopple colorido e por esse motivo também é empregada na detecção da TVP quando o dopple libera resultados não conclusivos. <sup>(18)</sup>

Também existe o diagnóstico laboratorial que é realizado por meio de exames como: hemograma completo e velocidade de sedimentação; avaliação do esfregaço do sangue periférico; pesquisa dos níveis de PT e APTT; pesquisa por Anticorpos anticardiolipina e anti- $\beta$ 2-GPI; TT (e tempo de reptilase); Doseamento do Fibrinogênio; Teste de resistência à proteína C activada e análise de DNA para o factor V de Leiden; AT (doseamento imunológico e funcional); PC e PS: doseamento imunológico e funcional; Análise do gene da Protrombina para a variante G20210A; Determinação da homocisteína plasmática. <sup>(29)</sup>

O tratamento dos ET deve ser realizado corretamente, pois tanto a TV quanto TA são doenças graves e cada vez mais comuns. Pacientes em âmbitos hospitalares são tratados com heparina intramuscular e endovenosa de baixo peso molecular na maioria das vezes, por apresentarem tempo de meia vida maior, não apresentarem exigência de controle severos de coagulograma, melhores efeitos e boa biodisponibilidade em dosagens menores em comparação a

heparina não fracionada. Na fase aguda da doença, prescreve-se anticoagulantes orais, como a Rivaroxabana e Varfarina, para prevenir o surgimento de novos trombos e eliminar os existentes. Também existe o tratamento não medicamentoso por meio de compressão venosa, que ameniza os sintomas causados pelo edema e ajuda na recuperação do sistema circulatório. <sup>(30)</sup>

### **3.3 Trombose e os anticoncepcionais orais.**

Estudos relatam um aumento da incidência dos ET entre 4 a 8 vezes em usuárias de AO. A predisposição para esse estado pode ser hereditária ou adquirida, no caso da adquirida o uso de AO é uma das causas. Os AO começaram a ser comercializado em 1959 e tornaram-se motivo de preocupação quanto a complicações relacionadas a ocorrência ET, AVC e infarto do miocárdio, já que, logo após sua introdução no mercado apareceu o primeiro caso de trombose relacionado ao uso desse medicamento. O caso foi relatado 1961 em uma enfermeira que fazia tratamento de endometriose, a paciente teve tromboembolismo pulmonar após a administração de 100µg de mestranol. <sup>(31)</sup>

O risco de desenvolver-se TV aumenta de 2 a 6 vezes em usuárias de AO, este fato está diretamente associado a

quantidade de estrógenos e progestágenos presente nas pílulas contraceptivas. Porém deve-se deixar claro que a via de administração desses medicamentos não possui nenhuma relação com o desenvolvimento de trombose, pois já foi comprovado cientificamente que o principal responsável por distúrbios da coagulação é o etinilestradiol (EE) que faz parte da composição desses medicamentos. <sup>(32)</sup>

Estudos demonstraram a relação entre o risco de desenvolvimento de ET e a dosagem de estrogênio presente nos contraceptivos, despertando a teoria de que o aparecimento de trombose esteja relacionado com a utilização prolongada de AO e as altas dosagens de estrógenos presentes nesses medicamentos. Justamente por esse motivo, começaram a ser formulados novos anticoncepcionais com concentrações menores de estrogênio, na tentativa de diminuir as ocorrências de trombose. <sup>(33)</sup>

Contudo o tipo de progestogênio que acompanha o estrogênio na formulação do medicamento, também foi indicado como fator de risco para o desencadeamento de ET, com o objetivo de diminuir essa complicação, foram formulados novos progestagênios, chamados de terceira geração com menos efeitos adversos, quando comparados aos de segunda

geração, inclusive metabólicos e hemodinâmicos, porém não houve uma diminuição substancial nos casos de trombose. <sup>(34)</sup>

O EE desempenha a função de ativação da hemostasia, elevando entre 30 e 50% atividade dos fatores de coagulação (fibrinogênios, II, VII, VIII, IX, X e XI). Na maioria das vezes a atividade de vários componentes da coagulação apresentam elevação assim que se inicia o consumo de AOC, podendo permanecer elevados de 8 até 12 semanas após a interrupção de sua utilização. <sup>(35)</sup>

Estudos comprovaram que os AO contendo em suas formulações desogestrel, gestodeno (progestagênios de terceira geração), aumentam em duas vezes o risco para o desenvolvimento de trombose em relação ao levonorgestrel que é de (segunda geração), demonstrando que não só a concentração de estrogênio está associada ao risco de ET, como também o tipo de progestagênio associado, o que salienta a necessidade de mais estudos sobre a ação dos progestagênios sobre a hemostasia e qual sua influência sobre o desenvolvimento da trombose. <sup>(36)</sup>

O levonorgestrel (progestagênio de segunda geração) apresenta risco diminuído para o tromboembolismo em comparação aos outros progestagênios

que apresentam riscos parecidos ou superiores, possivelmente porque ele seja mais androgênico em comparação aos demais, e por esse motivo apresentar menor resistência a proteína C. Entretanto é necessário conhecer os riscos e benefícios adicionais de cada progestagênio, ainda que alguns deles, apresentem maior segurança em ao desenvolvimento de trombose. <sup>(37)</sup>

Os progestagênios de terceira geração desenvolvem acentuada resistência adquirida a proteína C ativada, além de apresentar elevação das substâncias coagulantes e redução dos anticoagulantes naturais se comparado aos de segunda geração, é justamente por essa razão que usuárias de AOC, compostos por progestagênios de terceira geração, possuem maior predisposição para os casos de trombose. A resistência adquirida a proteína C, age como um marcador que indica o aumento do risco para o surgimento de ET. <sup>(38)</sup>

Em mulheres que utilizam AO a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) é importantíssima na medição dos riscos trombóticos. O SHBG é uma proteína que tem origem no fígado e está diretamente envolvida no transporte de estrogênio e testosterona. Estudos revelam que o uso de AOC possui uma relação direta com a quantidade de SHBG

e o surgimento de trombose, ou seja, quanto mais elevado for a concentração de SHBG, maior o risco de trombose. Segundo estudos os AOC contendo drospirenona, desogestrel e acetato de ciproterona, possuem maior quantidade de SHBG do que os que possuem levonorgestrel em sua composição. Os hormônios sexuais naturais distinguem dos sintéticos na atividade que exercem sobre as células endoteliais. A elevação do risco do surgimento de ET em mulheres que utilizam AOC pode ser explicada pela disfunção endotelial vascular. <sup>(39)</sup>

Devido o aumento no número de casos de trombose em decorrência do uso de AOC contendo a mesma concentração de estrógenos e diferentes progestagênios, chegou-se a conclusão de que o efeito hipercoagulante dos AOC, não possui associação apenas a concentração estrogênica, mas pela “estrogenicidade total” (efeito da associação de estrogênio e progestágenios no organismo) da formulação. A estrogenicidade aumenta com a elevação na concentração estrogênica e abaixa com a elevação da ação antiestrogênica do progestagênio. <sup>(25)</sup>

O uso de anticoncepcionais orais isolados (AOI), contendo somente progestagênios possuem pouco efeito sobre o sistema de coagulação, não oferecendo grande risco para a ocorrência

de trombose, no entanto alguns episódios foram relatados por usuárias desse tipo de anticoncepcional. Estudos apontam efeitos favoráveis sobre a hemostasia com a utilização desse método, com o aumento nos níveis da proteína S e retração da resistência adquirida a proteína C. <sup>(19)</sup>

No primeiro ano de uso dos AOC é quando corre-se o maior risco de desenvolver-se trombose, mais precisamente nos três primeiros meses, o que demonstra que sua utilização não é acumulativa e não geram alterações que ocasionem trombose após a descontinuidade de seu uso. Contudo é indispensável a realização de exames específicos para averiguação do seu estado hemostático da paciente e quanto a troca do medicamento, para evitar ocorrência da trombose. <sup>(36)</sup>

Em mulheres que possuem trombofilia, predisposição genética ou adquirida para o desenvolvimento de trombose, a utilização de AOC independentemente da sua via de administração é contraindicada, já a utilização de métodos não hormonais, como DIU, diafragmas e os AOI, contendo apenas progestagênios estão liberados conforme determinação da OMS. <sup>(19)</sup>

O consumo de AO deve ter acompanhamento médico, levando-se sempre em consideração o risco benefício

do medicamento, bem como, o fator genético da paciente e a associação a outros fatores de risco. Na intenção de diminuir o risco de ET e auxílio na escolha do melhor medicamento respeitando a individualidade de cada paciente é necessário a realização de exames para o diagnóstico de trombofilias hereditárias antes do começo da utilização do medicamento. <sup>(40)</sup>

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os AOC influenciam na hemostasia podendo elevar os fatores de coagulação e diminuir os anticoagulantes naturais e o principal causador dessas alterações são os estrógenos presentes nesses medicamentos, por apresentar relação dose- dependente para o desenvolvimento de ET. Entretanto o tipo de progesterônio combinado com a mesma concentração de estrógeno podem provocar hipercoagulabilidade, demonstrando que os desequilíbrios na hemostasia não possuem relação apenas com as concentrações de estrógenos e sim com a “estrogenicidade total” presente no medicamento, por esse motivo foram desenvolvidos novos progesterônios com a intenção de minimizar as complicações relacionadas ao uso do mesmo.

Vista como uma doença grave, a trombose possui diferentes denominações dependendo do local afetado,

posicionamento e formato do trombo. Essa enfermidade pode ocorrer por vários fatores e o uso de AO é uma prática que aumenta consideravelmente esse risco. A ocorrência de ET relacionados ao uso dessa classe de medicamento poderia ser diminuída por meio do acompanhamento médico, bem como, a realização de exames prévios que verificassem a predisposição genética para a doença, o problema é que esse exame possui um alto custo e por esse motivo raramente é realizado. Em Mulheres que possuem predisposição genética ou trombofilia é aconselhável o uso de AOI, pois praticamente não influenciam no sistema hemostático e por esse motivo diminuem o risco de ocorrência da doença.

O fato é que, embora ainda seja necessário a realização de muitas pesquisas para entender o real papel dos AO tanto combinados quanto isolados sobre a hemostasia é possível afirmar que esses medicamentos aumentam muito o risco de ocorrência de ET, ainda mais se a usuária possuir predisposição genética ou associar o uso desses medicamentos a fatores de risco como o tabagismo, alcoolismo, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outros, exatamente por esse motivo que é de fundamental importância a conscientização quanto ao uso racional e correto desses

medicamentos, levando-se sempre em consideração o risco benefício do mesmo, pois apesar de todos os riscos trombóticos

trazidos pelos AO, seus benefícios ainda os superam.

## REFERÊNCIAS

1. Montenegro M, Franco M. Patologia: processos gerais. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1999.
2. Kumar V, Fausto N, Abbas A. Robbins and Cotran bases patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
3. Cotran, RS, Kumar V, Robbins SL. Patologia, Bases Patológicas das Doenças. 7ª ed. São Paulo: Elsevier. 2005.
4. Spanhol KT. Contraceptivos orais e eventos trombóticos. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). Instituto de Ensino Superior de Londrina – Faculdade Integrado INESUL. 2008.
5. Orra HA. Trombose Venosa Profunda. 2008.
6. Rezende SM, Soares TH. Distúrbios tromboembólicos. Revista Brasileira de Medicina. 2010.
7. Vivas WLP. Manual prático de hematologia. 2004.
8. Barbosa RG, Borghesan AC, Cerqueira NF, Hussni CA, Alves ALG, Nicoletti JLM; Fonseca BPA. Fisiopatologia da trombose e tromboflebite da veia jugular de equinos: revisão. Veterinária e Zootecnia. 2009.
9. Rodrigues ES, Castilho-Fernandes A, Covas DT, Fontes AM. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações. 2012.
10. Mesquita RSSC. Revisão sobre a relação do uso de estrógenos e progestágenos e a ocorrência trombose. 2014.
11. Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. Medicina, Ribeirão Preto. 2001.
- 12-. Spanhol KT, Panis C. Contraceptivos orais e eventos trombóticos. Infarmácia-Ciências Farmacêuticas. 2013.
- 13.\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. 2001.
14. Santos MV, Loyola GSI, Moraes MLC, Lopes LC. A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos. Revista de Ciências Médicas-ISSN. 2012.
15. Sousa AI, Torres AA; Dias V. Caso Priscila: métodos contraceptivos. Especialização em Saúde da Família: Núcleo Profissional Enfermagem-UFCSPA. 2012.
16. Portela DP, Vieira NQ, Francelino EV. Centro de Farmacovigilância do Ceará. Uso de anticoncepcionais e o risco de trombose. 2015.
- 17.\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Libbs Farmacêutica Ltda. 2016.
18. Porto CLL, Marques MÁ, Yoshida RA. Projeto Diretrizes SBACV. Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento. 2015.
19. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol. 2010.
20. Moreira A, Rabenhorst SHB,



- Pitombeira, MH. Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009.
21. Hatem M. Complicações em próteses de quadril. 2015.
22. Rollo HA, Fortes VB, Fortes Jr, Archângelo T, Yoshida WB, Lastória S, Maffei FHA. Abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de trombose venosa profunda dos membros inferiores. Jornal Vascular Brasileiro. 2005.22
23. Brasileiro AL, Moura LK, Santos PCM. Prevenção da Trombose Venosa Profunda no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. 2003.
24. Parodi TV, Pereira AF, Ribeiro CZ. Fatores predisponentes e avaliação laboratorial na formação de trombos e êmbolos-Pré-disposição a trombose e embolia. 2015.
25. Stocco B. Avaliação do efeito de contraceptivos hormonais sobre a hemostasia. Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. 2011.
26. Caramelli B, Gottschall CAM, Blacher C, Casagrande EL, Eraldo de Azevedo LEA, Manente ERF, Mesquita ET, Bodanese LC, Rocha MS. Diretriz de Embolia Pulmonar. 2004.
27. Engelhorn ALV, Garcia A C F, Cassou M F, Birckholz L, Engelhorn C A. Profilaxia da trombose venosa profunda: estudo epidemiológico em um hospital escola. J Vasc Bras. 2002.
28. Penha GS, Damiano AP, Carvalho T, Lain V, Serafim JD. MOBILIZAÇÃO PRECOCE na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores. Jornal Vascular Brasileiro. 2009.
29. Machado SAA. Terapêutica Anticoagulante. Monografia do 2º Ciclo de Estudos Conducentes ao Grau de Mestre em Análises Clínicas submetida à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. 2014.
30. Barros MVL, Pereira VSR, Pinto DM. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. J. vasc. Bras. 2012.
31. Alvares F, Filho JT, Pádua AI. Tromboembolismo pulmonar: diagnóstico e tratamento. Revista de Medicina de Ribeirão Preto. 2003.
32. Vieira CS, Oliveira LCO, Sa MF S. Hormônios femininos e hemostasia. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2007.
33. Kemmeren Jr, Algra A, Grobbee D. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. British Medical Journal. 2001.
34. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke J. P. Female hormones and thrombosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, v. 22, n. 2, p. 201-210, 2002.
35. Van der bom JG, Bots M L, Haverkate F, Meijer P, Hofman A, Kluft C, Grobbee DE. Activation products of the haemostatic system in coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease. Thrombosis and haemostasis. 2001.
36. Kemmeren J, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, Rosing J, Grobbee D. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. Blood Journal. 2004.
37. Odlind V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous

thromboembolism with combined oral contraceptive pills?. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2002.

38. Tans G, Vlieg AVH, Thomassen LGD, Curvers J, Bertina RM, Rosing J, Rosendaal F R. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *British journal of haematology*. 2003.

39. Peek MJ, Markham R, Fraser IS. *Endocrinology: The effects of natural and synthetic sex steroids on human decidual endothelial cell proliferation*. Human Reproduction. 1995.

40. Lobo RA, Romão F. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. *Angiol Cir Vasc*. 2011.

---

### Como citar (Vancouver)

Silva JE, Santana KS, Nunes JS, Santos JC, Terra Júnior AT. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v9i1.522>