



CONTRACEPTIVOS HORMONAIS COMBINADOS: ENTRE A REGULAÇÃO DA FERTILIDADE E O IMPACTO NA HEMOSTASIA

ARIANE DA COSTA GOULART; ANA EMILIA DE LUCENA E MELO PIERINI;
CAMILLY VITORIA LIMA; GABRIELLA PIZOL MARTINS RODRIGUES; ISABELA
SILVEIRA ACETI

RESUMO

Os contraceptivos orais são fármacos diretamente envolvidos com a elevação do risco de tromboembolismo venoso (TEV). Durante o uso da medicação, os fatores anticoagulantes presentes no plasma estão em níveis diminuídos, enquanto os pró-coagulantes estão concomitantemente aumentados, cenário que justifica a maior possibilidade de desenvolvimento de eventos tromboembólicos. O presente estudo visa descrever as alterações decorrentes do uso de anticoncepcionais orais e a relação com o tromboembolismo venoso. Para tal, foram feitas buscas ativas nas bases do PubMed utilizando os descritores em língua inglesa oral contraceptive e thrombosis. Para a combinação dos descritores foi utilizado o operador booleano AND. Por fim, foram encontrados 278 artigos, dos quais, após os critérios de exclusão, 10 artigos foram selecionados e lidos na íntegra. Após análise, destaca-se que o estrogênio presente nos contraceptivos hormonais combinados é o principal fator de risco para tromboembolismo venoso, enquanto o uso dos contraceptivos compostos isoladamente por progestágenos não resulta em alteração direta da hemostasia, permitindo que esses possam ser utilizados como forma alternativa de tratamento em casos de impossibilidade da paciente para com o uso de estrogênio. Além disso, nota-se que a incidência de TEV aumenta de forma proporcional a idade da mulher em uso da medicação, sendo cerca de dez vezes maior a cada vinte anos de idade. Por fim, conclui-se que, embora tais medicamentos sejam uma medida eficaz de controle de natalidade e estejam presentes no cotidiano de grande parte da população feminina, os fármacos contraceptivos hormonais combinados dispõem de efeitos colaterais, sendo um deles o aumento do risco tromboembólico. Diante disso, busca-se minimizar os efeitos adversos dos hormônios sintéticos presentes nesse tipo de medicação e torná-los mais seguros, explorando estrogênios naturais e associando progestágenos sintéticos mais análogos fisiologicamente a progesterona.

Palavras-chave: anticoncepcionais; coagulação; estrogênio; natalidade; progesterona.

1 INTRODUÇÃO

A Trombose Venosa Profunda (TVP) é caracterizada pelo desenvolvimento de trombos profundos que podem ser formados em qualquer veia profunda do corpo, sendo mais comum nas pernas e na pelve, sendo esta condição relacionada com sérias complicações, como embolia pulmonar (EP) e a Síndrome Pós-trombótica (MOHAMED *et al.*, 2020). A TVP pode ser causada por múltiplos fatores, incluindo os genéticos, como mutações do fator V de Leiden ou no gene da protrombina, anormalidades no fibrinogênio gama, além das causas ambientais, entre elas o uso de contraceptivos orais combinados (KHALANI *et al.*, 2020).

Diante disso, destaca-se o desenvolvimento de eventos tromboembólicos relacionados, principalmente, aos hormônios, sendo estes responsáveis pela elevação do risco de tromboembolismo venoso (TEV) em até 6 vezes (GALANAUD *et al.*, 2020). O cenário exposto se justifica pela ligação da utilização de contraceptivos orais (COs) com o aumento da produção de trombina, devido à elevação dos níveis de fatores pró-coagulantes, como os fatores VII, VIII, II e fibrinogênio. Paralelamente a isso, os fármacos anticoncepcionais orais culminam na redução do inibidor da via do fator tecidual, da antitrombina e da proteína S - fatores responsáveis por bloquear a cascata de coagulação - resultando em atividade anticoagulante (GIALERAKI *et al.*, 2017). Assim, os COs combinados de estrogênio e progestagênio podem estimular um estado pró-coagulante, gerando um elevado risco tromboembólico e um desequilíbrio da homeostase da coagulação. Nessa perspectiva, impactos na hemostasia - mecanismo que regula a formação e a dissolução de coágulos sanguíneos - tem associação com a dosagem de estrogênio e a classe do progestágeno (MOHAMED *et al.*, 2020).

O uso de contraceptivos hormonais que contêm estrogênio em sua composição oferece um aumento significativo no risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), embora haja controvérsias em relação à classificação do TEV como "provocado" (há uma causa identificável que desencadeia o evento, exemplo um trauma) ou "não-provocado" (espontânea, geralmente em indivíduos com predisposição genética). A duração do tratamento varia de acordo com essa classificação, permitindo uma terapia anticoagulante de curto prazo para TEV provocados por fatores transitórios e um tratamento indefinido para os não-provocados, desde que o risco de sangramento seja baixo. As diretrizes da Sociedade Americana de Hematologia e da Sociedade Europeia de Cardiologia divergem quanto à duração ideal do tratamento. No entanto, devido a estudos com amostras pequenas e resultados conflitantes, ainda há incerteza em relação à recorrência do TEV associado aos contraceptivos hormonais contendo estrogênio e à possibilidade de interromper com segurança a terapia anticoagulante após três meses de um episódio de TEV, visto que pode necessitar de uma terapia mais longa ou até mesmo indefinida. Dessa forma, estimativas precisas são necessárias para aprimorar o aconselhamento médico e otimizar as estratégias de tratamento para mulheres que apresentam TEV relacionado aos contraceptivos hormonais (WIEGERS *et al.*, 2022).

Em relação aos contraceptivos compostos exclusivamente de progestágenos (POPs), estudos indicam que, de modo geral, a hemostasia não é afetada e, conseqüentemente, não há associação significativa com o risco de tromboembolismo venoso. Nesse contexto, esses medicamentos podem ser utilizados como forma alternativa de tratamento em casos de mulheres impossibilitadas de utilizar fármacos contendo estrogênio (KHALANI *et al.*, 2020). Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs), como os contraceptivos orais, usualmente possuem como componentes principais o estrogênio e a progesterona. Tais fármacos passaram por modificações ao longo do tempo devido a evidências que indicaram um aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) associado ao uso da medicação. Inicialmente, as formulações continham doses mais elevadas de estrogênio, fatores este que estava associado à elevação do risco de TEV. No entanto, medidas foram tomadas para reduzir essa dose e, atualmente, existem COCs com doses tão baixas quanto 10 µg de etinilestradiol. Além disso, os progestágenos utilizados também foram modificados para fornecer diferentes perfis hormonais, de modo que diferentes classes de progestágenos foram desenvolvidas ao longo do tempo, como os estranes, pregnanas e gonanes. Novos progestágenos, como desogestrel, gestodeno e drospirenona, foram projetados para ter uma maior afinidade pelos receptores de progestagênio e menor impacto nos outros receptores de esteróides, de modo a minorar efeitos indesejáveis, como retenção de líquido, ganho de peso ou acne, ambos relacionados à atividade androgênica. Dessa forma, é importante considerar a potência do estrogênio e a classificação farmacodinâmica ao avaliar as associações de progestágenos e estrogênio nos contraceptivos orais (MORIMONT *et al.*, 2021).

Somado a isso, é importante destacar que os contraceptivos orais combinados são classificados em gerações de acordo com o progestágeno presente em sua formulação, sendo então catalogados de um a quatro. No entanto, essa classificação pode ser enganosa, visto que nem sempre reflete melhorias reais em eficácia e segurança. Um estudo realizado com mulheres da Arábia Saudita analisou a associação entre o uso de contraceptivos orais e o desenvolvimento de trombose, observando nos resultados maior risco de desenvolvimento da doença a partir do uso de fármacos de terceira geração, sendo esse risco ainda maior mediante o uso dos de quarta (MOHAMED *et al.*, 2020). Deve-se destacar, também, que mulheres com mais de quarenta anos em uso de anticoncepcionais combinados apresentam elevado risco de TEV, quando comparadas a pacientes mais jovens (GIALERAKI *et al.*, 2017).

Nesse contexto, é importante enfatizar que os tratamentos com fármacos contendo hormônios são universalmente presentes atualmente, tanto em mulheres jovens - com o uso anticoncepcionais orais combinados (COCs) - como nas pós-menopáusicas, que utilizam terapia de reposição hormonal (TRH). Nesse sentido, o uso dessas terapias é de grande prevalência e as complicações causadas por elas podem atingir muitas pessoas (LAVASSEUR *et al.*, 2022).

Diante do exposto, o presente estudo visa descrever as alterações decorrentes do uso de anticoncepcionais e a relação com o tromboembolismo venoso.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa. Nesse contexto, foram feitas buscas ativas nas bases do PubMed utilizando os descritores em língua inglesa oral contraceptive e thrombosis. Para a combinação dos descritores foi utilizado o operador booleano AND. Por fim, foram encontrados 278 artigos, dos quais, após os critérios de exclusão, 10 artigos foram selecionados e lidos na íntegra.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inferese-se que o estrogênio presente em grande parte dos contraceptivos hormonais combinados (CHC), como o etinilestradiol, é apontado como o principal fator de risco para o tromboembolismo venoso (TEV). Embora a maioria dos progestágenos, quando usados isoladamente, não provoque alterações nos fatores de coagulação, o estrogênio interfere em vários aspectos do sistema hemostático, seja qual for sua forma de administração, em virtude da propriedade trombogênica específica desse composto sintético. Logo, o progestágeno nos CHC atua em um papel neutralizador ou modulador nos efeitos do estrógeno, assim, selecionar um progestágeno androgênico que se contrapõe a ação do estrogênio apresentaria um efeito neutro no sistema hemostático. Somado a isso, os níveis de SHBG (globulina de ligação aos hormônios sexuais) não estão diretamente associados ao risco de trombose venosa, uma vez que ele é apenas um indicador sensível à atuação do estrogênio e androgênio, por exemplo, o hormônio estrógeno é responsável por aumentar o nível dessa proteína (SITRUK-WARE, 2016).

Diante disso, as taxas de risco ao usar os contraceptivos orais combinados (COCs) envolvem diversos fatores. Por conseguinte, uma mulher de 17 anos - com risco basal de trombose de 1 a 10 por 100.000 por ano - apresenta um risco relativo 5 vezes maior com a inserção dos COCs. Caso a jovem seja portadora do fator V Leiden - descoberto na década de 1990, frisando a necessidade de investigá-lo, sobretudo, em pacientes com eventos de trombose anterior a essa data -, seu risco relativo torna-se 35 vezes maior, ainda que o risco absoluto permaneça baixo (0,35% ao ano) (KHALANI *et al.*, 2020). É válido também ressaltar que a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) acresce cerca de 10 vezes a cada 20 anos de

idade e se estabiliza por entre os 75 anos, destaca-se mulheres na perimenopausa - fase que antecede a menopausa - visto que dispõem de um risco maior de TEV associado ao uso de COCs (83-123 por 100.000 por ano) (TRENOR *et al.*, 2011).

4 CONCLUSÃO

Os contraceptivos hormonais combinados desempenham um papel singular entre os métodos de planejamento familiar, além de serem métodos seguros e eficientes na regulação da fertilidade. É válido ressaltar que sua seleção deve ser feita por um profissional da saúde que exerça uma escolha adequada, levando em consideração as condições de risco e a fase reprodutiva da paciente (LAVASSEUR *et al.*, 2022).

Portanto, o estudo apresenta que a maioria dos contraceptivos hormonais combinados disponíveis no mercado contêm estrogênio e progestágeno sintéticos combinados, os quais, embora resultam em um controle de fertilidade eficaz, dispõe de efeitos colaterais, entre eles, o aumento do risco de trombose venosa (MOHAMED *et al.*, 2020).

Diante disso, visando um progresso nesses medicamentos, busca-se por contraceptivos com menos efeitos adversos e, portanto, mais seguros, explorando o uso de estrogênios naturais, como o estradiol, o qual colabora na regulação do sistema de coagulação, através do aumento de fatores anticoagulantes naturais (proteína S) e redução na produção de fatores de coagulação (fibrinogênio), prevenindo a formação excessiva de coágulos sanguíneos (MORIMONT *et al.*, 2021). Juntamente com os estrogênios naturais, procura-se associar com progestágenos também mais análogos ao hormônio fisiológico progesterona, apesar de que contraceptivos compostos exclusivamente de progestágenos (POPs) não afetam a hemostasia, estando desassociado aos riscos trombóticos, nos CHCs os efeitos adversos podem suceder (KHALANI *et al.*, 2020). Essa abordagem visa minorar os efeitos adversos dos hormônios sintéticos, uma vez que ao usufruir de um composto com uma estrutura química mais próxima ao hormônio endógeno, ou seja, produzido pelo organismo, maiores são as chances de garantir um perfil metabólico mais favorável e menos impacto ao sistema hemostático (SITRUK-WARE, 2016).

REFERÊNCIAS

GALANAUD, Jean-Philippe *et al.* Epidemiology and 3-year outcomes of combined oral contraceptive-associated distal deep vein thrombosis. **Research And Practice In Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 4, n. 7, p. 1216-1223, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12409>.

GIALERAKI, Argyri *et al.* Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. **Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 217-225, 4 jan. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029616683802>.

KHALANI, Deeksha *et al.* Hormonal Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [S.L.], v. 46, n. 08, p. 865-871, 5 out. 2020. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715793>.

KHALANI, Deeksha *et al.* The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 191, n. 1, p. 90-97, 27 abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16666>.

LAVASSEUR, Corinne *et al.* Hormonal therapies and venous thrombosis: considerations for prevention and management. **Research And Practice In Thrombosis And Haemostasis**,

[S.L.], v. 6, n. 6, p. 12763, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12763>.

MOHAMED, Abdulrahman B. O. *et al.* Oral Contraceptive Types in Relation to ABO Blood Groups Among Saudi Women of Different Reproductive Age Groups and Impact on Venous Thromboembolism. **Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis**, [S.L.], v. 26, p. 107602962096605, 1 jan. 2020. SAG Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029620966051>.

MORIMONT, Laure *et al.* Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 12, p. 1-17, 9 dez. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.769187>.

SITRUK-WARE, Regine. Hormonal contraception and thrombosis. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 106, n. 6, p. 1289-1294, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.039>.

TRENOR, Cameron C. *et al.* Hormonal Contraception and Thrombotic Risk: a multidisciplinary approach. **Pediatrics**, [S.L.], v. 127, n. 2, p. 347-357, 1 fev. 2011. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2221>.

WIEGERS, Hanke M.G. *et al.* Risk of recurrence in women with venous thromboembolism related to estrogen-containing contraceptives: systematic review and meta :analysis. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 20, n. 5, p. 1158-1165, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15661>.