

## **RISCO ELEVADO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA POR USO DE ANTICONCEPCIONAIS COMBINADOS**

DANIELA RUFINA DA SILVA; BIANCA COSTA DA SILVA; LAURA BEATRIZ COSTA LARRÉ; MARIA JOANELLYS DOS SANTOS LIMA

### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A trombose venosa profunda acontece quando o sangue é coagulado em uma veia profunda localizada em um membro inferior, geralmente na panturrilha, coxa ou na pelve. É considerada a principal causa da embolia pulmonar. Enquanto a trombose pode ser assintomática ou pode causar dor e um edema no membro, a embolia pulmonar é uma complicação imediata. Uma das principais causas é o uso de contraceptivo oral combinado, sendo compostos por estrogênio e progestágeno. O tratamento é feito com o uso de anticoagulantes. **OBJETIVO:** Esse trabalho busca abordar sobre o uso de contraceptivos orais combinados que podem causar trombose venosa profunda. **MÉTODOS:** Essa é uma revisão de literatura, obtida da base de dados da *PubMed* e *SciELO*, entre os anos de 2016 à 2020, pesquisada no período de 03 de janeiro de 2024, em artigos e teses, sem restrições de idiomas. Foram analisados 35 artigos e excluídos artigos desatualizados, resultando um total de 12 artigos utilizados. **RESULTADO:** os contraceptivos orais combinados e o progestágenos podem causar trombose dependendo da dose que será utilizada. Contraceptivos são divididos em três gerações e após as análises de estudos, foi constatado que os contraceptivos de terceira geração demonstram maior risco de desenvolver uma trombose se comparado com os contraceptivos da segunda geração. Esse estudo foi realizado entre mulheres que usam contraceptivos e as que não os utilizam. A idade foi um fator primordial para o estudo. **CONCLUSÃO:** Foi constatado que todas as gerações de anticoncepcionais combinados demonstram certo fator de risco para o desenvolvimento de trombose venosa profunda, sendo ideal a criação de novas drogas sem ou quase nenhum risco, ou utilizar outro método contraceptivo, como camisinhas, para evitar o desenvolvimento de trombose.

**Palavras-chave:** Contraceptivos; Etinilestradiol; Progestagêneos; Complicações; Trombose venosa.

### **1 INTRODUÇÃO**

A trombose venosa acontece quando ocorre formação de coágulos de sangue dentro de veias, normalmente em membros inferiores, fazendo com que o fluxo natural do sistema cardiovascular seja interrompido. Quando o coágulo acomete uma veia superficial é denominado de tromboflebite superficial. Quando ocorre em veias mais profundas é denominada trombose profunda (PODOVAN, 2014).

A Trombose Venosa Profunda (TVP) é a forma mais grave da doença, quando não diagnosticada a tempo pode levar a sérias complicações, como embolia pulmonar e a síndrome pós-trombótica (DA FONSECA JUNIOR, 2023). Essa síndrome é caracterizada por dor, inchaço e peso nas pernas, esses sintomas são agravados ao ficar em pé ou caminhar. Ocorre

com frequência em afecções cirúrgicas ou clínicas, podendo ser encontrada em indivíduos saudáveis. Quando não diagnosticada a tempo e tratada de forma correta, pode evoluir, podendo levar a incapacidade do paciente para certas atividades e até ao óbito. Os principais sintomas da trombose são as dores, vermelhidão e inchaço localizado nas pernas.

A Embolia Pulmonar (EP) é considerada a consequência mais grave da TVP, sendo a terceira causa de morte cardiovascular do mundo. É causada pela obstrução das artérias que estão localizadas nos pulmões por coágulos, os trombos ou êmbolos, e ocorre principalmente nas veias profundas das pernas ou das pélvis, sendo liberadas na circulação sanguínea. Em alguns casos raros, é possível que ocorra casos de embolias gordurosas, que são provocadas por traumas ou por fraturas, por embolias aéreas e por líquidos amnióticos. A sua gravidade está relacionada ao tamanho do êmbolo, os de grandes proporções podem interromper completamente a circulação pulmonar, levando o paciente ao óbito (SOARES, 2017).

Trombos maiores ou trombos menores que afetam mais de uma artéria apresentam diversos sintomas, como falta de ar, dor no tórax, palidez, ansiedade e aceleração respiratória e cardíaca. Sintomas como pele e unha com cianose, tosse seca ou com presença de sangue, dor aguda no peito e febre, podem ser indicativos de oclusão acometendo uma ou mais artérias do pulmão e de infarto pulmonar (SOUSA, 2018).

Os principais fatores de riscos de embolia pulmonar são causados pelas pílulas anticoncepcionais orais, que estão no grupo dos métodos contraceptivos mais usados no mundo. Ela é composta por estrogênio e progestágeno, o que pode causar efeitos secundários, como a formação de coágulos que obstruem os vasos das pernas e os vasos pulmonares. O uso desses contraceptivos orais está associado à trombose venosa, à trombose venosa profunda e à embolia pulmonar, e esse risco está associado às doses de estrogênio e aos tipos de progestágenos contidos neles (LIMA, 2017).

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Nesse estudo é uma revisão narrativa onde foram utilizadas as bases de dados eletrônicas, *PubMed* e *SciELO*. Pesquisados no período de 03 de janeiro de 2023, em artigos, sem restrições de idiomas. Foram analisados 35 artigos, dos quais usamos

12 para esse trabalho. Foram incluídos artigos recentes, com pesquisa clínicas realizadas e outras que estão em estudo, e foram excluídos artigos desatualizados e com metodologias em desuso. Foram utilizados os descritores: “trombose”, “anticoncepcionais”, “embolia”, “etinilestradiol” e “progestágenos”.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O risco de trombose venosa pode variar de acordo com o tipo de progestágeno que são encontrados nos contraceptivos orais combinados, esses possuem dois hormônios sintéticos, estrogênio e progestogênio, que são semelhantes aos produzidos pelo ovário da mulher: estrógeno e progesterona. Outros fatores de risco para a ocorrência de trombose incluem: histórico familiar, doença cardiovascular, obesidade, hipertensão arterial, sedentarismo, cirurgia ou Diabetes Mellitus (Silva *et al.*, 2019). No caso dos anticoncepcionais combinados, quando o estrogênico etinilestradiol e o progestágenos androgênicos estão juntos, eles são capazes de neutralizar as estimulações de proteínas hepáticas que são induzidas pelo etinilestradiol, e estão relacionadas com uma diminuição do risco de trombose venosa, e quando são comparados com o uso dos não progestágenos ou antiandrogênicos, exercem uma contração que limita o etinilestradiol.

O uso de anticoncepcionais combinados interfere na hemostasia do corpo, pois ele aumenta fatores envolvidos na coagulação ou indicativos de aumento da atividade deste sistema, como a protrombina, o fator VII, fator VIII, fragmento de protrombina 1+2 e D-

Dimer. Fatores anticoagulantes naturais são afetados, a proteína C anticoagulante aumenta enquanto outros fatores anticoagulantes, como antitrombina e proteína S, diminuem. Esta tendência é mais pronunciada nas usuárias de contraceptivos orais combinados (COC) de terceira geração do que nas usuárias de segunda geração (Vandenbroucke 2001; Kemmeren 2002a; Kemmeren 2002b; Kemmeren 2004). Além desses fatores individuais de coagulação, a medição da resistência à proteína C ativada (PCA) fornece informações sobre o equilíbrio geral da coagulação (Vandenbroucke 2001). Vários estudos confirmaram que a resistência está aumentada em usuárias de COC (Kemmeren 2004; Rad 2006; Kluft 2008) e o efeito é mais pronunciado em usuárias de progestagênio de terceira geração do que com progestagênio de segunda geração (Kemmeren 2004). É comum observar isso em mulheres que usam anticoncepcionais combinados de terceira geração mais do que em mulheres que utilizam a segunda geração.

Foram analisados mais estudos com mulheres de 20 anos a 45 anos, saudáveis e que faziam uso de anticoncepcionais combinados e foram excluídas mulheres em terapia de reposição hormonal na pós-menopausa, e foi possível observar que o uso de contraceptivos orais combinados aumentou o risco de trombose em comparação com o não uso do método. Em geral, os progestágenos de primeira geração são noretisterona e linestrol, o de segunda geração, levonorgestrel, e terceira geração são gestodeno, desogestrel e norgestimato (figura 1). Em um estudo dos estudos revisados, os anticoncepcionais combinados da primeira geração foram aqueles que incluíam norgestrel e levonorgestrel; os de segunda geração possuíam norgestrel e levonorgestral, já os de terceira geração incluíam desogestrel e gestodeno como progestágenos, ou seja, classificaram-se os anticoncepcionais combinados pela geração de progestagênio, e o uso de contraceptivos com drospirenona mostrou que os riscos de trombose venosa foram bem maiores comparado com o uso de contraceptivos orais que foram combinados com o progestágenos de segunda geração.

**Figura 1-** Composição e geração dos anticoncepcionais combinados (FERREIRA, 2021).

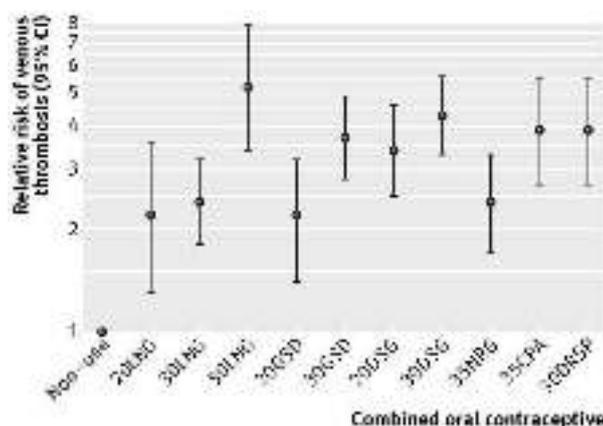
<b>Geração</b>	<b>Estrógeno</b>	<b>Progestógeno</b>
Primeira geração	Mestranol	Noretisterona; linestrol
Segunda geração	Etinistradiol	levonorgestrel
Terceira geração	Etinistradiol	Gestodeno; ciproteterona; drospirenona; desogestrel;

Em comparação com mulheres não usuárias, o risco de trombose venosa em usuárias dos contraceptivos orais com progestágenos de primeira geração aumentou 3,2 vezes, 2,8 vezes para progestágenos de segunda geração e 3,8 vezes para progestágenos de terceira geração. O risco de trombose para aquelas que usam progestagênio de segunda geração foi parecido ao risco das que usam da primeira geração. Para as que usam os anticoncepcionais da terceira geração há um risco ligeiramente superior ao da segunda geração. Todos os tipos individuais de contraceptivos orais combinados aumentaram o risco de trombose em mais de duas vezes em comparação com a não utilização deles. O maior risco de trombose venosa foi encontrado entre usuárias de 50 µg de etinilestradiol com levonorgestrel, e o risco foi semelhante em usuárias de 30 µg de etinilestradiol com drospirenona, 35 µg de etinilestradiol com acetato de ciproterona e 30 µg de etinilestradiol com desogestrel. As usuárias de 30 µg de etinilestradiol com levonorgestrel, 20 µg de etinilestradiol com levonorgestrel e 20 µg de etinilestradiol com desogestrel, tiveram o menor risco de trombose. Não houve diferença no risco de trombose venosa entre 20 µg de etinilestradiol e 30 µg de etinilestradiol com levonorgestrel, enquanto foi observada diferença no risco entre 20 µg de etinilestradiol com desogestrel e 30 µg de etinilestradiol com desogestrel, por exemplo.

Em outro estudo revisado, foi visto um risco duas vezes maior de trombose venosa por utilização de COC, em comparação com a não utilização (Figura 2). A estimativa do risco relativo foi mais elevada nas usuárias de 50 µg de etinilestradiol com levonorgestrel e mais baixa nas que usavam de 20 µg de etinilestradiol com levonorgestrel e 20 µg de etinilestradiol com desogestrel. Teve um efeito relacionado à dose para gestodeno, desogestrel e levonorgestrel, com doses mais altas associadas à maior risco de trombose. Enquanto o risco de trombose venosa para 35 µg de etinilestradiol com acetato de ciproterona e 30 µg de etinilestradiol com drospirenona foi semelhante ao risco para 30 µg de etinilestradiol com desogestrel.

A combinação de contraceptivos orais combinados com 30-35µg de etinilestradiol e de gestora, desogestrel, drospirenona e de acetato de ciproterona, foi maior para o risco de trombose venosa comparada com o levonorgestrel, cerca de 50-80%. Devido a esses dados, é aconselhável prescrever anticoncepcionais de uso oral combinado com a menor dose de etinilestradiol, cerca de 30 µg de etinilestradiol associado com levonorgestrel.

**Figura 2 - Fonte: Stegeman, 2013.**



#### 4 CONCLUSÃO

Após intensa pesquisa, foi observado que todas as gerações de progestagênios estavam associadas com risco aumentado de trombose venosa, e que a utilização dos da terceira geração demonstram um alto risco comparado com os da segunda geração. Foi provado que todos os tipos individuais de contraceptivos de uso oral combinados demonstraram um alto

risco de trombose em comparação com os não utilizados, e o risco de coágulos aumentam de acordo com a dose administrada de estrogênio.

A idade é um fator para associação entre o uso de anticoncepcionais e a trombose venosa. As mulheres que fazem uso de contraceptivos da segunda geração são mais velhas do que as mulheres que fazem uso da contracepção da terceira geração. Também foi possível notar que o risco de trombose venosa aumentou com o risco das doses de etinilestradiol, mas isso depende também do progestágeno que foi fornecido. Indivíduos que desenvolvem algum tipo de coágulo sanguíneo precisam fazer um tratamento adequado e caso seja necessário, continuar com o uso de anticoagulantes para proteção de futuras tromboses.

## REFERÊNCIAS

ABOU-ISMAIL, M. Y., CITLA SRIDHAR, D., & NAYAK, L. (2020). Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. In **Thrombosis Research** (Vol. 192).

DRAGOMAN, M. V., TEPPER, N. K., FU, R., CURTIS, K. M., CHOU, R., & GAFFIELD, M. E. (2018). A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. In **International Journal of Gynecology and Obstetrics** (Vol. 141, Issue 3).

KHIALANI, D., ROSENDAAL, F., & VLIEG, A. V. H. (2020). Hormonal Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 46(8).

LAVASSEUR, C., NEUKAM, S., KARTIKA, T., SAMUELSON BANNOW, B., SHATZEL, J., & DELOUGHERY, T. G. (2022). Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, 6(6).

STEGEMAN, B. H., DE BASTOS, M., ROSENDAAL, F. R., VAN HYLCKAMA VLIEG, A., HELMERHORST, F. M., STIJNEN, T., & DEKKERS, O. M. (2013). Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. In **BMJ (Online)** (Vol. 347, Issue 7925).

VANDENBROUCKE, J. P., HELMERHORST, F. M., BLOEMENKAMP, K. W. M., & ROSENDAAL, F. R. (1997). Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: From epidemiologic controversy to new insight in coagulation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 177(4).