



**Bacharelado em Farmácia**

**LÁLIA MIRELE COSTA ALMEIDA**

**USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS NA INCIDÊNCIA DE  
EVENTOS TROMBÓTICOS: uma revisão integrativa**

**Paripiranga  
2021**

**LÁLIA MIRELE COSTA ALMEIDA**

**USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS NA INCIDÊNCIA DE  
EVENTOS TROMBÓTICOS: uma revisão integrativa**

Monografia apresentada no curso de graduação do Centro Universitário AGES como um dos pré-requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Me. Fabio Kovacevic Pacheco

Paripiranga  
2021

**LÁLIA MIRELE COSTA ALMEIDA**

**USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS NA INCIDÊNCIA DE  
EVENTOS TROMBÓTICOS: uma revisão integrativa**

Monografia apresentada como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia, à Comissão Julgadora designada pelo colegiado do curso de graduação do Centro Universitário AGES.

Paripiranga, 07 de julho de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Me. Fabio Kovacevic Pacheco  
Ages

Prof.<sup>a</sup> Katharina Kelly de Oliveira Gama Silva  
Ages

Ao meu pai Mauricio, pai amoroso, meu suporte e minha inspiração de vida que não mede esforços para me ajudar. Sou grata em tê-lo aqui comigo em mais uma conquista.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela minha vida e por me dar força para seguir em frente e vencer as angústias e ansiedades ao longo do curso.

Aos meus pais, Nadir e Mauricio, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Amo vocês!

Ao meu esposo Magno, por sempre me encorajar e pela paciência em conviver com uma estudante ansiosa. O que não é fácil!

As minhas irmãs Leila e Léa, companheiras para a vida toda, sempre me apoiando, me orientando e me aconselhando a tomar decisões em minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Me. Fábio Kovacevic Pacheco, por seu apoio na construção desse trabalho.

Ao professor Dr. Carlos Adriano Santos Souza por sua disponibilidade.

A todos os meus amigos, que sempre estiveram torcendo por mim.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte dessa etapa decisiva em minha vida.

Suba o primeiro degrau com fé, não é necessário que você veja toda a escada, apenas dê o primeiro passo.

Martin Luther King

## RESUMO

**Introdução:** Os anticoncepcionais orais combinados (AOC), introduzidos no mercado nos anos 60, são um método contraceptivo eficaz utilizado por mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo. No entanto, descobriu-se em 1961 que os mesmos aumentam o risco de trombose em 8-10 eventos a cada 10.000 usuárias/ano, pois o componente hormonal estrogênio altera a hemostasia, gerando um estado de hipercoagulabilidade através do aumento dos fatores VII, IX, X, XII e XIII, fibrinogênio e protrombina, ao mesmo tempo que diminuem a expressão da proteína S e antitrombina III, além de promover a resistência adquirida à proteína C ativada. Diante dessa problemática, o objetivo geral desta pesquisa foi caracterizar a influência do uso de anticoncepcionais orais na incidência de eventos trombóticos.

**Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cuja coleta de dados foi realizada em março de 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, nas bases de dados SciELO, Lilacs, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Google acadêmico, utilizando como descritores anticoncepcionais orais, contraceptivos hormonais, trombose, trombose venosa profunda, tromboembolismo venoso, combinados com os operadores booleanos (AND, OR e NOT), partindo da pergunta norteadora: Quais evidências científicas disponíveis na literatura correlacionam o uso de anticoncepcionais orais com a ocorrência de eventos trombóticos?.

**Resultados:** A triagem inicial com o uso dos descritores nas bases de dados permitiu a identificação de 223 títulos. Com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 39 publicações seguiram para a leitura exploratória dos resumos, tendo sido selecionados e incluídos 21 estudos, com 18 exclusões devido a duplicidade, fuga do tema, indisponibilidade na íntegra e por não responderem a questão norteadora. Destes, 23,80% (5) são de revisão sistemática, 4,76% (1) caso-controle, 19,04% (4) metanálise, 14,28% (3) relato de caso, 33,33% (7) revisão de literatura e 4,76% (1) revisão integrativa. **Conclusão:** Portanto, o uso dos AOC aumenta o risco de trombose em mulheres saudáveis em idade reprodutiva e aumenta proporcionalmente com a associação a trombofilias hereditárias e distúrbios adquiridos, podendo ocorrer em maior risco no primeiro ano de uso e está associado ao tipo e dose do estrogênio, sendo a composição com levonogestrel a mais segura, e a terceira geração mais trombogênica devido ao seu baixo potencial androgênico e resistência adquirida à proteína C ativada. Por isso, a escolha deve basear-se em uma avaliação clínica correta que considere o risco-benefício e as contraindicações de uso para cada mulher individualmente, sendo a orientação farmacêutica fundamental para a escolha da formulação ideal para cada caso.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anticoncepcionais orais combinados. Estrogênio. Hipercoagulabilidade. Trombose.

## ABSTRACT

**Introduction:** Combined oral contraceptives (COCs), introduced on the market in the 1960s, are an effective contraceptive method used by more than 100 million women worldwide. However, it was discovered in 1961 that they increase the risk of thrombosis by 8-10 events per 10,000 users/year, as the estrogen hormone component alters hemostasis, generating a hypercoagulable state through the increase in factors VII, IX, X, XII and XIII, fibrinogen and prothrombin, while decreasing the expression of protein S and antithrombin III, in addition to promoting acquired resistance to activated protein C. Given this problem, the general objective of this research was to characterize the influence of the use of oral contraceptives on the incidence of thrombotic events. **Methodology:** This is an integrative literature review, whose data collection was carried out in March 2021, in Portuguese, English and Spanish, in the SciELO, Lilacs, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Academic Google databases, using as descriptors oral contraceptives, hormonal contraceptives, thrombosis, deep venous thrombosis, venous thromboembolism, combined with the Boolean operators (AND, OR and NOT), starting from the guiding question: What scientific evidence available in the literature correlates the use of oral contraceptives with the occurrence of thrombotic events? **Results:** The initial screening using descriptors in the databases allowed the identification of 223 titles. With the application of the inclusion and exclusion criteria, 39 publications followed for the exploratory reading of the abstracts, with 21 studies having been selected and included, with 18 exclusions due to duplicity, avoidance of the topic, unavailability in full and for not answering the guiding question. Of these, 23.80% (5) are systematic review, 4.76% (1) case-control, 19.04% (4) meta-analysis, 14.28% (3) case report, 33.33% (7) literature review and 4.76% (1) integrative review. **Conclusion:** Therefore, the use of COCs increases the risk of thrombosis in healthy women of childbearing age and increases proportionally with the association with hereditary thrombophilias and acquired disorders, which may occur at greater risk in the first year of use and is associated with the type and dose of estrogen, being the composition with levonorgestrel the safest, and the third generation more thrombogenic due to its low androgenic potential and acquired resistance to activated protein C. Therefore, the choice must be based on a correct clinical evaluation that considers the risk-benefit and the contraindications for use for each woman individually, with pharmaceutical guidance being fundamental for choosing the ideal formulation for each case.

**KEYWORDS:** Combined oral contraceptives. Estrogen. Hypercoagulability. Thrombosis.

## LISTAS

### LISTA DE FIGURAS

<b>01:</b> Fluxograma detalhado da busca e seleção dos estudos incluídos.....	17
<b>02:</b> Tríade de Virchow .....	24
<b>03:</b> Risco de desenvolvimento de Trombose Venosa Profunda (TEV) em diferentes progestagênios em comparação ao não uso.....	31

### LISTA DE QUADROS

<b>01:</b> Estratégia de busca.....	16
<b>02:</b> Caracterização dos artigos incluídos nessa revisão integrativa.....	18
<b>03:</b> Desordens primárias e secundárias que predispõem à ocorrência de eventos trombóticos.....	24
<b>04:</b> Recomendações sobre uso de CHO e risco de trombose.....	32

### LISTA DE SIGLAS

AOC	Anticoncepcionais orais combinados
TV	Trombose venosa
TA	Trombose arterial
TVP	Trombose venosa profunda
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
DECS	Descritores em Ciências de Saúde
MESH	Medical Subject Headings

CO	Contraceptivo oral
COC	Contraceptivo oral combinado
FVL	Fator V Leiden
MG	Miligrama
MCG	Micrograma
µg	Micrograma
COH	Contraceptivo hormonal oral
EUA	Estados Unidos da América
FSH	Follicle Stimulating Hormone
LH	Hormônio Luteinizante
TEV	Tromboembolismo venoso
PA	Pressão arterial
IAM	Infarto agudo do miocárdio
AVE	Acidente vascular encefálico
SUS	Sistema Único de Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de chance
EE	Etilenoestradiol
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
ICAM	Molécula de adesão intercelular
VCAM	Molécula de adesão celular-vascular
CT	Colesterol total
HDL	Lipoproteína de alta densidade
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
TG	Triglicerídeos
LNG	Levonorgestrel
DRSP	Drospirenona
CPA	Ciproterona
DSG	Desogestrel
AEM	Agência Europeia de Medicamentos

## LISTA DE SÍMBOLOS

- % Porcentagem
- ® Marca registrada

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	15
2.1 Tipo de estudo .....	15
2.2 Elaboração da pergunta norteadora ou formulação do problema.....	15
2.3 Estratégia de busca.....	15
2.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	16
2.5. Coleta de dados.....	16
<b>3 RESULTADOS</b> .....	17
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	21
4.1 Contracepção hormonal oral .....	21
4.2 Trombose: fatores etiopatogênicos.....	22
4.3 Anticoncepcionais orais combinados e o desenvolvimento da trombose.....	25
4.4 Anticoncepção segura e o papel do farmacêutico.....	32
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	34
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	35
<b>ANEXOS</b> .....	38

# 1 INTRODUÇÃO

Os anticoncepcionais orais combinados (AOC) que contém em sua composição a associação de estrogênio e progestagênio sintéticos, são o método contraceptivo reversível mais utilizado em todo o mundo, com mais de 100 milhões de usuárias, geralmente entre 15 e 49 anos (SAMPAIO et al., 2019), encontrando-se amplamente disponíveis no mercado com variedades na formulação e preço, e, muitas das vezes sendo utilizados sem prescrição médica ou orientação farmacêutica (LIMA, 2017). No entanto, apesar da eficácia para impedir a ovulação, existe uma associação clara entre o uso dos AOC e o desencadeamento da trombose, tanto a venosa (TV) quanto a arterial (TA) (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

Por isso, desde a sua introdução no mercado nos anos 60, os AOC vêm sofrendo modificações em sua composição no intuito de melhorar sua tolerância e segurança, sem perder a qualidade e eficácia necessárias para evitar gestações não planejadas. Uma das mais importantes, é a introdução de novos progestágenos, os quais apresentam menos efeitos colaterais que os estrógenos, com destaque para os eventos tromboembólicos em mulheres em idade fértil, cujo risco é 2-4 vezes maior em relação a não usuárias (MENDEZ; NÚÑEZ, 2016).

A trombose, caracterizada pela presença de coágulo sanguíneo dentro de veia ou artéria, é uma doença comum, com incidência anual de 2/10.000 pessoas, e seu risco torna-se ainda mais elevado com o uso das pílulas contraceptivas (8-10 eventos a cada 10.000 usuárias/ano), pois tais medicamentos contribuem para o estado de hipercoagulabilidade, uma das causas para a ocorrência de eventos trombóticos dentro da tríade de Virchow, proposta no século XIX, com interferência direta na hemostasia, aliada ao fluxo sanguíneo anormal e lesão endotelial (MONTEIRO; SANTOS; HEINEN, 2018). Esse risco foi descrito pela primeira vez em 1961 (LIMA, 2017).

Mulheres que fazem o uso de AOC apresentam maior probabilidade para o desenvolvimento de trombose venosa profunda (TVP), consequência de alterações nas vias intrínseca e extrínseca da coagulação, mediada por mecanismos transcricionais, através da elevação de proteínas C, redução da proteína S e

antitrombina III, que são anticoagulantes, bem como alteração nos fatores VII, IX, X, XII e XIII, sendo o estrogênio o componente dos anticoncepcionais ligado ao estado de hipercoagulabilidade sanguínea (STECKERT; NUNES; ALANO, 2016).

A incidência de TVP é duas vezes maior em usuárias de anticoncepcionais de terceira geração, quando comparados aos de segunda geração (MENDEZ; NUÑEZ, 2016). Por isso, a quantidade de estrógeno presente na composição da pílula anticoncepcional, e o tipo de hormônio utilizado, influenciam diretamente no desencadeamento da trombose, sendo importante também avaliar fatores de risco pré-existentes, como doenças cardiovasculares, histórico familiar, obesidade, tabagismo, entre outros, antes do uso de AOC (STECKERT; NUNES; ALANO, 2016).

Sendo essa alternativa contraceptiva amplamente disseminada, é mais do que necessário que sejam tomadas medidas para a escolha de opções com menor potencial trombogênico (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010), devendo a escolha ser feita de forma individualizada, com a eleição de opções com baixo nível hormonal, pois na maioria das vezes, para mulheres saudáveis em idade reprodutiva, os riscos são superados pelos benefícios, sendo as pílulas contraceptivas consideradas um método eficaz e seguro quando utilizadas de forma orientada e sem contraindicações (FEBRASGO, 2016).

Diante dessa realidade, esse estudo justifica-se pela necessidade de entender a relação entre o uso dos AOC e o desencadeamento dos eventos trombóticos, através das alterações na cascata de coagulação dose-hormônio dependentes, evidenciando a importância do profissional farmacêutico na escolha de opções contraceptivas mais seguras.

Portanto, o objetivo geral desta pesquisa foi caracterizar a influência do uso de anticoncepcionais orais na incidência de eventos trombóticos. No que se refere aos objetivos específicos, buscou-se identificar os anticoncepcionais orais envolvidos e faixa etária relacionada, conhecer meios eficazes de prevenção, bem como o papel do farmacêutico no uso seguro desse método contraceptivo.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 Tipo de estudo**

O presente trabalho de conclusão de curso trata-se de uma revisão integrativa acerca do uso de anticoncepcionais orais e eventos trombóticos, que segundo Souza, Silva e Carvalho (2010) é um método de pesquisa que permite sintetizar os conhecimentos disponíveis na literatura, com a aplicabilidade prática dos resultados obtidos, através da discussão crítica dos métodos utilizados e reflexões para pesquisas futuras.

Essa abordagem metodológica inclui tanto estudos experimentais quanto não experimentais, além de utilizar literatura teórica e empírica, propiciando uma compreensão completa do fenômeno analisado. Nesse aspecto, sua condução identifica, analisa e sintetiza resultados, em um processo norteado por seis fases: elaboração da pergunta norteadora ou formulação do problema, busca ou amostragem na literatura (estratégia de busca), coleta de dados, análise crítica dos artigos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

### **2.2 Elaboração da pergunta norteadora ou formulação do problema**

Para a realização da revisão integrativa foi estabelecida a seguinte questão norteadora: Quais evidências científicas disponíveis na literatura correlacionam o uso de anticoncepcionais orais com a ocorrência de eventos trombóticos?. A partir da formulação deste problema, foi possível iniciar a coleta dos dados, seguindo a estratégia de busca.

### **2.3 Estratégia de busca**

A coleta dos dados foi realizada em março de 2021, com um recorte temporal de 2010 a 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, indexados nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed/MEDLINE (US

*Library of Medicine*), Cochrane Library, Google acadêmico, utilizando como descritores do DeCS (Descritores em Ciências de Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*): trombose (*thrombosis*), trombose venosa profunda (*deep vein thrombosis*), tromboembolismo venoso (venous thromboembolism), anticoncepcionais orais (*oral contraceptives*) e contraceptivos hormonais (*hormonal contraceptives*), combinados com os operadores booleanos AND, OR e NOT (QUADRO 1).

**Bases de dados:** SciELO, Lilacs, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Google acadêmico.

**Combinação dos descritores:** “anticoncepcionais orais” OR “contraceptivos hormonais” AND “trombose” OR “trombose venosa profunda” OR “tromboembolismo venoso”.

**Quadro 1:** Estratégia de Busca.

**Fonte:** Criação do autor (produzida em 2021).

## 2.4 Critérios de inclusão e exclusão

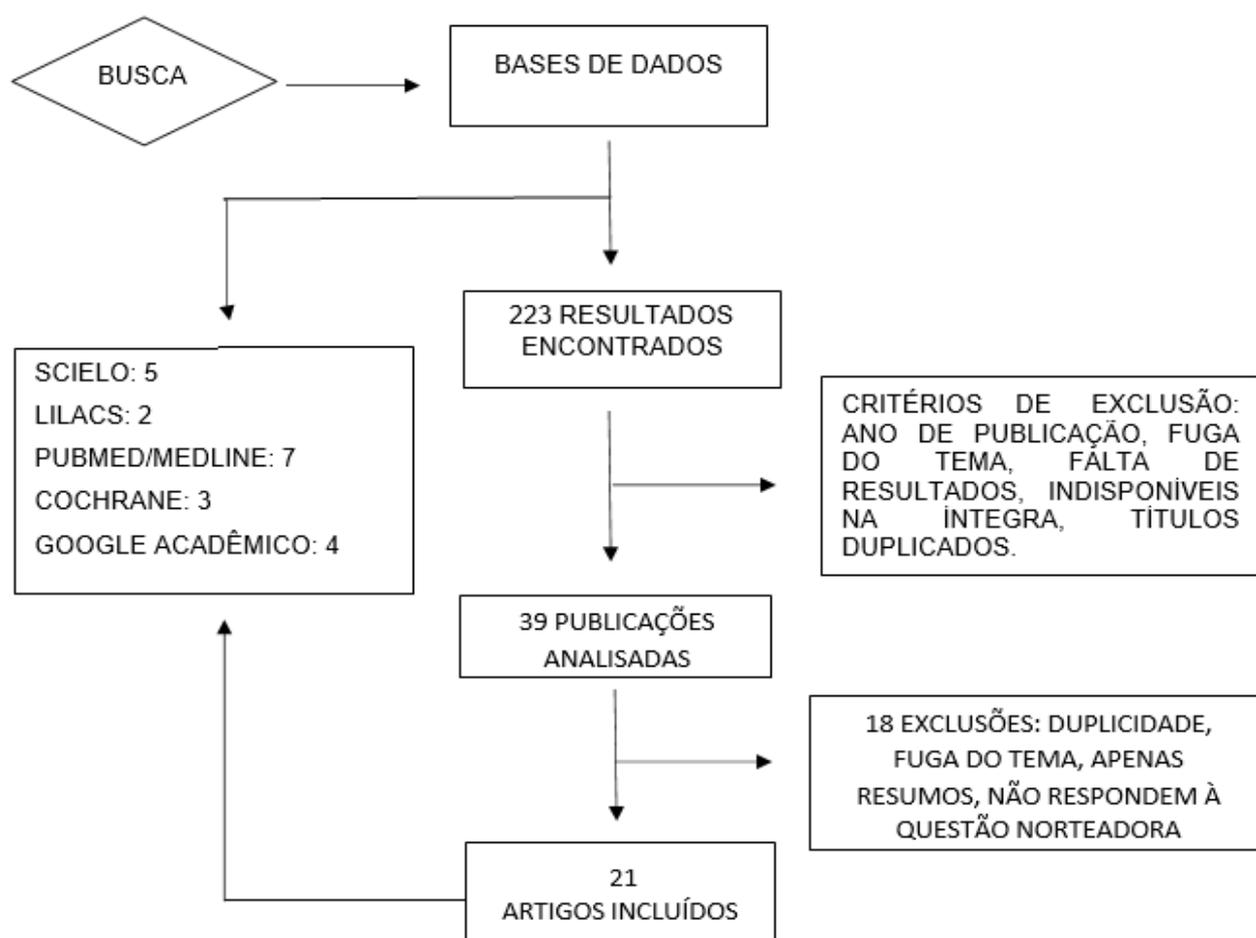
Os títulos e resumos dos estudos foram avaliados conforme os seguintes critérios de inclusão pré-definidos para determinar a relevância do tema: (i) artigos originais nos idiomas português, inglês e espanhol (ii) disponíveis na íntegra, eletronicamente, publicados nos últimos 11 anos. Comentários, editoriais, teses de doutorado, dissertações de mestrado, artigos que não estavam em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra e que não respondiam à questão norteadora, bem como títulos duplicados, foram categorizados como critérios de exclusão.

## 2.5 Coleta dos dados

Nessa etapa, utilizou-se o método de pesquisa integrado, com a seleção de “todos os índices” e “todas as fontes”, visando uma busca mais completa e detalhada de títulos, os quais foram submetidos a análise, com a interpretação dos resultados, avaliando semelhanças e divergências entre os mesmos, para a construção de inferências acerca da influência do uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de eventos trombóticos.

### 3 RESULTADOS

A triagem inicial feita com os descritores anticoncepcionais orais, contraceptivos hormonais, trombose, trombose venosa profunda e tromboembolismo venoso permitiu a identificação de 223 títulos. Com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 39 publicações seguiram para a leitura exploratória dos resumos, tendo sido selecionados e incluídos 21 estudos, após leitura na íntegra. No que se refere às bases de dados,  $n=5$  (23,80%) pertenciam ao Scielo,  $n=2$  (9,52%) ao Lilacs,  $n=7$  (33,33%) ao PubMed/MEDLINE,  $n=3$  (14,28%) ao Cochrane, e  $n=4$  (19,04%) ao Google Acadêmico. Foram feitas 18 exclusões por duplicidade, fuga do tema, apenas resumos e por não responderem à questão norteadora (FIGURA 1).



**Figura 1:** Fluxograma detalhado da busca e seleção dos estudos incluídos.

**Fonte:** Elaboração do Autor (2021).

Dos 21 artigos selecionados, 100% atendem à pergunta norteadora proposta, ou seja, explanam sobre a relação entre o uso de contraceptivos orais combinados e a ocorrência de trombose. Destes, 57,14% (12) abordam amplamente sobre as alterações hemostáticas, e 33,33% (7) mencionam a importância da relação da contracepção oral com outros fatores de risco.

No que diz respeito ao delineamento do estudo, observou-se que 23,80% (5) dos artigos os autores denominaram revisão sistemática, 4,76% (1) caso-controle, 19,04% (4) de metanálise, 14,28% (3) relato de caso, 33,33% (7) de revisão de literatura e 4,76% (1) de revisão integrativa. Foi construído um quadro para sintetizar as informações mais relevantes encontradas nos estudos incluídos, isto é, autor (es) e ano de publicação, objetivo, método e resultados (QUADRO 2).

<b>AUTOR (ES)/ ANO</b>	<b>TIPO DE ESTUDO</b>	<b>TAMANHO DA AMOSTRA</b>	<b>RESULTADOS PRINCIPAIS</b>
Brito, Nobre e Vieira (2010)	Revisão de literatura	Não se aplica	Os COC aumentam risco de trombose venosa e arterial mesmo em mulheres saudáveis, porém esse risco é baixo. O risco para TEV ou TA independe da via de administração do contraceptivo hormonal combinado
Stocco (2011)	Caso controle	70 mulheres distribuídas em quatro grupos: grupo I (controle-20), grupos II, III e IV com 20, 16 e 14 pacientes, respectivamente.	Verificou-se que o grupo II apresentou maiores mudanças no perfil lipídico, caracterizando um estado pró-trombótico. O III promoveu um maior número de alterações hipercoagulantes. Já no IV, o medicamento promoveu maior proteção endotelial.
Manzoli et al. (2012)	Metanálise	Não se aplica	O uso de CO aumenta significativamente o risco de TEV, principalmente os de segunda geração. O risco é maior em portadoras de mutações genéticas G20210A e Fator V Leiden (FVL).
Stegeman et al. (2013)	Metanálise	Não se aplica	Todos os anticoncepcionais orais combinados investigados aumentaram o risco de trombose em comparação com o não uso; menor risco em combinações com levonorgestrel.
Braga e Vieira (2013)	Revisão de literatura	Não se aplica	A obesidade aumenta de 2,7 a 4,6 vezes o risco de desenvolvimento de trombose, e a história familiar de tromboembolismo venoso garante o acréscimo de 2,5 vezes a esse risco.
Bastos et al. (2014)	Revisão sistemática	Não se aplica	Os anticoncepcionais orais combinados analisados aumentaram significativamente o risco de trombose, efeito que depende tanto da dose de progesterona quanto do etilenoestradiol.

Malhotra, Agrawal e Garg (2015)	Relato de caso	1 paciente: Mulher de 25 anos em uso de COC (Levonorgestrel 0,15 mg + Etinilestradiol 0,03 µg)	Ocorrência de trombose venosa superficial e profunda em usuária de COC (Levonorgestrel 0,15 mg + Etinilestradiol 0,03 µg).
Maia (2015)	Relato de caso	1 paciente: Mulher de 34 anos, caucasiana, em uso de anticoncepcional oral combinado, heterozigótica para o fator V Leiden.	O fator V Leiden contribui para o risco de tromboembolismo venoso geralmente em combinação com outro fator de risco adicional, por exemplo, o uso de contraceptivos orais.
Padovan e Freitas (2015)	Revisão de literatura	Não se aplica	O uso de anticoncepcionais orais eleva em até três vezes mais o risco de um estado trombótico. Esse risco se torna maior em pacientes com algumas mutações na protrombina e no fator V Leiden. O levonorgestrel está associado ao menor risco em casos de trombose.
Van Vlijmen et al. (2016)	Metanálise	Não se aplica	Em usuários de COC, trombofilia leve e grave aumentou o risco de TEV quase 6 vezes. O risco absoluto de TEV é muito maior em usuários de COC com trombofilia grave do que naqueles com trombofilia leve. Geralmente os casos ocorrem dos 15 aos 49 anos.
Lima (2017)	Revisão sistemática	Não se aplica	O risco de tromboembolismo venoso se deve a mecanismos transcricionais induzidos pelos estrógenos e progestagênios envolvendo as vias intrínseca e extrínseca da coagulação. Para pacientes com risco ou histórico de trombose prévia ou herdada é proscrito o uso de contracepção hormonal combinada para qualquer via de administração.
Keenan et al. (2018)	Revisão sistemática	Não se aplica	As usuárias de contracepção oral com levonorgesterol aumentaram o risco de TV em uma faixa de 2,79-4,07, enquanto outras preparações hormonais orais aumentaram o risco em 4,0-48,6.
Gumpel (2018)	Revisão de literatura	Não se aplica	Em todos os casos, o risco de TEV aumenta com a idade. O risco é maior no início do tratamento, nos primeiros 6-12 meses.

Gialeraki et al. (2018)	Revisão de literatura	Não se aplica	A idade é um forte fator prognóstico independente para o desenvolvimento de trombose. Além disso, o risco de desenvolvimento de TEV é maior durante nos primeiros 6 a 12 meses após início do tratamento.
Morais, Santos e Carvalho (2019)	Revisão de literatura	Não se aplica	Os anticoncepcionais hormonais combinados promovem alterações hemostáticas e fatores de coagulação que culminam no desenvolvimento de eventos trombóticos (venoso e pulmonar).
Souza et al. (2018)	Revisão de literatura	Não se aplica	No Brasil, as publicações tem a finalidade de conscientizar e alertar as mulheres para o risco que a pílula possa trazer ao seu organismo, em especial para a cascata de coagulação, podendo se desenvolver para uma TVP.
Oedigen, Scholz e Razum (2018)	Metanálise	Não se aplica	Em comparação ao levonorgestrel com 30-40 µg de etinilestradiol, todos os COC mostraram um risco de TEV significativamente aumentado. A prescrição de COC com a menor dose possível de etinilestradiol pode ajudar a evitar casos de TEV em mulheres jovens e saudáveis.
Sampaio et al. (2019)	Revisão sistemática	Não se aplica	O uso dos contraceptivos orais combinados aumenta a concentração plasmática de alguns fatores de coagulação e reduzem os níveis plasmáticos de inibidores da coagulação.
Tabares (2020)	Revisão sistemática	Não se aplica	Contraceptivos orais combinados com doses maiores de estrogênio (>30 mg) e levonorgestrel (progestágeno), estão associados ao alto risco de trombose venosa, em comparação às pílulas anticoncepcionais contendo ≤30 mg estrogênio e levonorgestrel (progestogênio). A redução das doses de etinilestradiol reduzem o risco de trombose.
Rahhal et al. (2020)	Relato de caso	1 paciente: mulher de 35 anos, em uso do anticoncepcional Marvelon (etinilestradiol 30 mcg e desogestrel 150 mcg), por 6 Meses.	O risco de trombose arterial induzida por contraceptivo oral é maior com outros fatores de risco para trombose, como tabagismo, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia. Contraceptivos orais combinados de baixa dose de terceira geração podem causar infarto do miocárdio em jovens mulheres, mesmo na ausência de outros fatores de risco cardiovascular.
Couto et al. (2020)	Revisão integrativa	Não se aplica	A mulher, ao utilizar esses hormônios, tem maior probabilidade de desenvolver TEV, uma vez que os anticoncepcionais hormonais orais agem no sistema cardiovascular.

**Quadro 2:** Caracterização dos artigos incluídos nessa revisão integrativa.

**Fonte:** Elaboração do autor (2021).

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 Contracepção hormonal oral

Os contraceptivos hormonais orais (CHO) representam o método reversível mais utilizado por mulheres em idade fértil para evitar a concepção, sendo que na população feminina brasileira, o uso corresponde a cerca de 25% (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010). Os mesmos surgiram em 1960, sendo utilizados pela primeira vez nos Estados Unidos da América (EUA), como um divisor de águas para a saúde feminina, permitindo a autonomia para evitar gestações não planejadas (MENDEZ; NÚÑEZ, 2016), além de serem eficazes em casos de dismenorreia, tensão pré-menstrual, endometriose, cistos, acne e hipertensão (SOUZA; ÁLVARES, 2018).

Os AOC são assim chamados porque associam um estrogênio a um progestagênio. Quando são isolados, a apresentação é somente à base de progestagênio, sendo conhecidos como minipílulas. A principal finalidade desses medicamentos é impedir que ocorra a ovulação, inibindo a secreção de dois hormônios essenciais a esse processo: o folículo estimulante (FSH – Follicle Stimulating Hormone) e o luteinizante (LH). Além disso, também tornam o muco cervical mais espesso, dificultando a passagem dos espermatozoides, bem como promovendo alterações no endométrio e nas trompas de falópio (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

Desse modo, os CHOs são esteroides que apresentam hormônios sintéticos, os quais inibem a produção endógena pelo organismo feminino. O estrogênio tem como principal finalidade impedir que o hormônio folículo estimulante seja liberado, evitando que o oócito se desenvolva e amadureça. Já a progesterona age no espessamento do muco cervical, além de suprimir a ovulação e alterar a estrutura do endométrio, evitando que o blastocisto seja implantado (STOCCO, 2011).

Segundo Stocco (2011) e Souza e Álvares (2018), desde que foram introduzidos no mercado como método contraceptivo, os contraceptivos orais combinados (COC) se tornaram a escolha de cerca de 80% das mulheres, apresentando uma alta eficácia quando utilizados corretamente, embora possam desencadear efeitos colaterais como dores de cabeça, aumento de peso corporal, sangramentos, diabetes mellitus tipo II, aumento da pressão arterial (PA), e eventos

tromboembólicos como a trombose venosa profunda (TVP), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE).

Tais medicamentos podem ser monofásicos (com 21, 24 ou 28 comprimidos e mesma quantidade de hormônios), bifásicos (com duas fases de dosagem hormonal) ou trifásicos (com três diferentes fases), sendo os mais utilizados os que possuem apenas uma fase. Assim, existe no mercado uma grande variedade de pílulas anticoncepcionais, as quais também podem ser encontradas no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a forma de contracepção mais acessível, o que contribui para que seja o método mais aceito e utilizado pelas mulheres brasileiras (SOUZA; ÁLVARES, 2018).

A dosagem de hormônios nas pílulas está diretamente relacionada às alterações provocadas no organismo feminino, e as modificações na composição justificam a divisão em primeira, segunda, terceira e quarta gerações, de modo que a cada geração diminui-se a dose hormonal, conforme recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), pois quanto maior a concentração de hormônios maior a ocorrência de efeitos colaterais como cefaleia, retenção hídrica e desordens trombolíticas (FERREIRA; D'ÁVILA; SAFLATE, 2019).

A primeira geração começou a ser comercializada em 1960, caracterizando-se por uma alta dosagem de estrogênio. A segunda surgiu dez anos após, em 1970, sendo combinados monofásicos contendo o norgestrel e levonorgestrel, que são derivados da progesterona. Posteriormente, em 1990 introduziu-se no mercado a terceira geração, contendo desogestrel, gestodeno e norgestimato, formuladas para serem menos androgênicas. E mais recentemente, nos anos 2000 surgiu a quarta geração, com a progesterona drospirenona (SAMPAIO et al., 2019; FERREIRA; D'ÁVILA; SAFLATE, 2019).

#### **4.2 Trombose: fatores etiopatogênicos**

A hemostasia é um processo regulado que mantém a circulação sanguínea em perfeitas condições dentro dos vasos, garantindo que o sangue se mantenha líquido, evitando a formação de coágulos (SOUZA; ÁLVARES, 2018). Fisiologicamente, o sangue deve manter-se líquido, fluindo adequadamente na parte central do vaso, sem entrar em contato com o endotélio, o qual deve permanecer

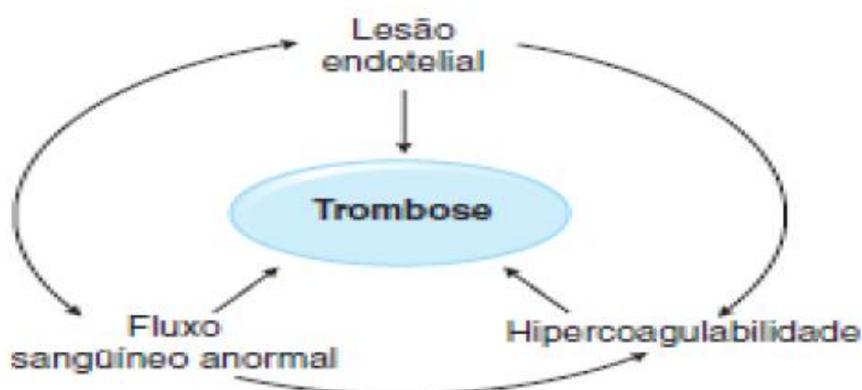
íntegro, havendo a formação rápida de um tampão hemostático diante de uma lesão para evitar hemorragias (LIMA, 2017).

Quando ocorre uma falha na hemostasia com favorecimento da coagulação, com agregação plaquetária desordenada e formação de fibrina, o sangue solidifica dentro do vaso, levando à formação de um trombo (MONTEIRO; SANTOS; HEINEN, 2018). Nesse sentido, Padovan e Freitas (2015) descrevem a trombose como sendo uma patologia multifatorial da hemostasia, havendo a formação de coágulo dentro de veias ou artérias, o que altera a circulação sanguínea e provoca a oclusão parcial ou total do vaso acometido.

Para Moraes, Santos e Carvalho (2019), trata-se de uma alteração circulatória, na qual através da ativação inadequada dos fatores de coagulação e alteração da hemostasia, são formados trombos, que podem dificultar ou obstruir a passagem sanguínea ou percorrer pela circulação e causar embolia pulmonar, bem como outras complicações sérias como o AVE e IAM, além de insuficiência venosa crônica e síndrome pós-flebítica. Os sintomas mais comuns são o edema, dor, ardência e alteração na coloração da pele, que fica vermelho-escuro ou arroxeadas, podendo surgir eczema. As complicações são o maior problema, pois podem ser fatais ou debilitantes.

A formação de um trombo pode ocorrer espontaneamente ou resultar de uma lesão, seja ela inflamatória ou parietal traumática. Também pode ser em resposta à estase sanguínea e fluxo vascular anormal. Quando acomete o sistema venoso profundo, chama-se Trombose Venosa Profunda (TVP), mais comum nos membros inferiores, cerca de 90% dos casos, sendo o trombo composto por células vermelhas e fibrina (PADOVAN; FREITAS, 2015).

Para explicar os mecanismos envolvidos no surgimento da trombose, no século XIX, Rudolph Virchow propôs que a formação de trombos estaria relacionada a três fatores: a lesão endotelial, fluxo sanguíneo anormal e hipercoagulabilidade, teoria conhecida como tríade de Virchow (MORAIS; SANTOS; CARVALHO, 2019) (FIGURA 2). Este primeiro refere-se a alterações na parede vascular, expondo a matriz extracelular subendotelial. O segundo está relacionado à mudança no fluxo laminar, fazendo com que as plaquetas entrem em contato com o endotélio. E o terceiro é uma mudança na cascata de coagulação, com multiplicação de plaquetas (LIMA, 2017).



**Figura 2:** Tríade de Virchow  
**Fonte:** Golan et al. (2014)

Na tríade de Virchow, as pílulas anticoncepcionais combinadas promovem o desencadeamento da trombose através da hipercoagulabilidade, trombofilia que contribui com menor frequência para a trombose, se enquadrando dentre as desordens secundárias ou adquiridas, onde é importante ressaltar que o risco é maior quando o uso está associado a alguma desordem primária ou genética (PADOVAN; FREITAS, 2015) (QUADRO 3).

DESORDENS PRIMÁRIAS (GENÉTICAS)	DESORDENS SECUNDÁRIAS (ADQUIRIDAS)
Mutação no gene do fator V Leiden	Uso de anticoncepcionais orais
Mutação no gene da Protrombina	Repouso ou imobilização prolongado
Aumento dos níveis do fator VIII, IX, XI	Infarto do miocárdio
Aumento dos níveis de fibrinogênio	Fibrilação atrial
Deficiência da antitrombina III	Lesão tecidual/trauma
Deficiência da proteína G	Câncer
Deficiência da proteína S	Válvulas cardíacas protéticas
Defeitos na fibrinólise	Gravidez e puerpério
Resistência à proteína C ativada	Síndrome nefrótica
Homocistinúria homozigótica	Tabagismo

**Quadro 3:** Desordens primárias e secundárias que predisõem à ocorrência de eventos trombóticos.  
**Fonte:** Adaptado de Padovan e Freitas (2015).

Acerca disso, Maia (2015) traz um relato de caso clínico no qual a paciente de 34 anos tem uma trombofilia hereditária, com mutação no fator V Leiden, e está

fazendo uso de um AOC há cerca de dois meses. A mesma foi diagnosticada por meio de exames de imagem com uma TVP na porção terminal da veia subclávia do membro superior direito, tendo como manifestações clínicas a dor, desconforto, parestesia e edema. O uso da pílula aumenta em 14 vezes o risco de trombose em pessoas que apresentam essa desordem genética, por isso seu uso foi interrompido.

Uma revisão sistemática e metanálise realizada por Manzoli et al. (2012) também concluiu que existe essa associação, o que varia de acordo com a geração do anticoncepcional, a presença de uma mutação genética, fatores de risco e tipo de desfecho, sendo que a razão de chance (OR) estimada é de 3 a 5. Os estudos de coorte analisados e os caso-controle demonstraram um OR de 3,41 comparando mulheres usuárias e não usuárias, havendo um acréscimo no risco em mulheres portadoras de mutações genéticas G20210A e Fator V Leiden.

Ainda nesse contexto, Vlijmen et al. (2016) aborda que mulheres com trombofilias hereditárias (deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, fator V Leiden e mutação da protrombina-G20210A), usuárias de COC apresentam maior risco de desfecho trombótico, pois tratam-se de alterações endógenas na hemostasia.

#### **4.3 Anticoncepcionais orais combinados e o desenvolvimento da trombose**

Os hormônios sexuais femininos, desde muito tempo, têm sido alvo de pesquisas para verificar seus efeitos sobre o sistema cardiovascular, uma vez que os vasos sanguíneos apresentam receptores para estrógeno e progesterona em todas as suas camadas (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010). Nesse contexto, é importante destacar que apenas um ano após o lançamento dos AOC no mercado, em 1961, foram relatados efeitos colaterais relacionados às altas doses do hormônio estrogênio presente na composição, com destaque para a trombose (BRAGA; VIEIRA, 2013).

Tabares (2020) chama a atenção para o fato da trombose venosa apresentar uma baixa incidência em mulheres em idade reprodutiva usuárias desses contraceptivos, em paralelo a uma alta repercussão e preocupação com a saúde pública, considerando que podem ocorrer muitas complicações que comprometem

diretamente a qualidade de vida das usuárias, além do aumento da mortalidade, cuja, conforme Malhotra, Garg e Agrawal (2013), ocorre de 1 a 2% dos casos.

O maior risco para a ocorrência de TEV com o uso desses medicamentos se deve a sua ação sobre o sistema cardiovascular (COUTO et al., 2020). Por isso, segundo Brito, Nobre e Vieira (2010), existe uma associação clara entre o uso dos AOC e o desencadeamento da trombose, tanto a venosa (TV) quanto a arterial (TA). Para o tromboembolismo venoso, destacam-se como fatores etiopatogênicos principais a hipercoagulabilidade e a estase sanguínea. Já para a TA, o fator determinante é a lesão endotelial.

Sampaio et al. (2019) destacam que o risco de trombose venosa em mulheres em idade reprodutiva varia de 5 a 10 episódios ao ano para cada 10.000 mulheres, aumentando em três vezes em usuárias de pílulas contraceptivas combinadas. No entanto, ainda é um risco menor quando comparado ao visto na gravidez e puerpério. Stocco (2011) considera que o risco de TEV em usuárias dessas pílulas pode ser de 5 a 12 casos a cada 10.000 mulheres por ano, em paralelo às não usuárias, cuja estimativa de ocorrência é de 2 casos.

Nessa mesma linha, Keenan et al. (2018) e Rahhal et al. (2020) concordam que o risco é estabelecido pelo mecanismo de ação dessas drogas, sendo mais comum a trombose venosa. A arterial, depende da presença de outros fatores pré-existentes, como tabagismo, hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia, não sendo comum em mulheres que não apresentem problemas cardiovasculares. Metanálises recentes demonstraram que o risco de TA não varia entre as diferentes gerações de progesterona, embora seja elevado proporcionalmente ao aumento da dose de estrogênio.

O desencadeamento de trombose com o uso de AOC se dá diante de um mecanismo hemostático, no qual o estrogênio liga-se a receptores alfa e beta que se encontram nas células endoteliais, modificando as ações endógenas reguladoras e os elementos da parede dos vasos sanguíneos. Consequentemente, altera-se a via intrínseca e extrínseca da coagulação, elevando os fatores coagulantes, além de interferir na geração de trombina, fibrina e promover a diminuição dos anticoagulantes naturais (LIMA, 2017; MORAIS; SANTOS E CARVALHO, 2019).

Logo, o etilenoestradiol (EE) é capaz de induzir alterações no sistema de coagulação, aumentando a trombina, e os fatores VII, VIII, IX, X, XII e XIII e o fibrinogênio, ao mesmo tempo que reduz os inibidores fisiológicos da coagulação,

que são a antitrombina III e proteína S. Com esse mecanismo, surge um efeito pró-coagulante, que mesmo considerado leve, aumenta o risco para a ocorrência da TEV, observando-se nos testes que avaliam a hemostasia uma resistência adquirida à proteína C e um aumento da trombina (BRAGA; VIEIRA, 2013; GIALERAKI et al., 2018; MORAIS; SANTOS; CARVALHO, 2019). Tabares (2020) traz também, que elevam a protrombina o fragmento 1 e 2 e o dímero D.

Stocco (2011) realizou um estudo para compreender os efeitos dos contraceptivos hormonais sobre a hemostasia, do qual participaram 70 mulheres, divididas em 4 grupos, sendo um destes o controle, não fazendo o uso de nenhum anticoncepcional. O grupo II usou dose diária de 3000µg drospirenona + 30µg etinilestradiol (Yasmin e Elani Ciclo®); o grupo III 3000µg drospirenona + 20µg etinilestradiol (Yaz®); e o grupo IV 150µg levonogestrel + 30µg etinilestradiol (Ciclo 21, Nociclin, Gestrelan, Nordette, Ciclofemme, Microvlar®).

Os resultados das análises demonstraram que o grupo III, com menor dose do etinilestradiol apresentou diminuição na TP (tempo de protrombina), TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada), proteína S, molécula de adesão intercelular (ICAM) e molécula de adesão celular-vascular (VCAM), e aumento do fibrinogênio, e D-dímero, alterações favoráveis a hipercoagulabilidade (STOCCO, 2011).

O grupo II, na TP e proteína S. Ambos alteraram o perfil lipídico, aumentando colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e triglicérides (TG), o que leva a um estado pró-trombótico. E o grupo IV, diminuiu os parâmetros hemostáticos TP e proteína C, aumentando ICAM E VCAM, promovendo melhor proteção endotelial (STOCCO, 2011).

Para Gialeraki et al. (2018), altas doses do etilenoestradiol induzem a maiores mudanças na coagulação, evidenciando que os AOC com doses de 20 µg de EE aparentemente têm um efeito não significativo ou nulo nos parâmetros coagulantes. Por esse motivo, Rahhal et al. (2020) explanam que a evolução das pílulas orais combinadas foi necessária para reduzir os efeitos colaterais, principalmente a trombose, baixando-se a dose do estrogênio de 150 mcg para uma concentração menor ou igual a 30 mcg.

Dessa maneira, conforme destaca Sampaio et al. (2019) a dose do hormônio está diretamente relacionada ao risco trombótico, de modo que AOC contendo 50 mg de etinilestradiol é mais trombogênico que aqueles com menos de 35 mg, o qual é ainda mais perigoso que os que contém 20 mg. Por isso, Stegeman et al. (2013)

salientam que a redução da dose do EE efetivamente foi associada ao menor risco de trombose venosa.

No entanto, não é somente esse fator que deve ser considerado, sendo muito importante verificar a relação entre a dose e o tipo de hormônio presente na pílula, pois em 1995 descobriu-se que os progestágenos de terceira geração, contendo o gestodeno e o desogestrel possuem um risco maior que os de segunda geração, como levonorgestrel, demonstrando que a associação é um forte fator para o aumento do risco (STEGEMAN et al., 2013). De acordo com Sampaio et al. (2019), o aumento na incidência varia de 1,5 a 3.

Acerca disso, Stocco (2011) esclarece que o efeito hipercoagulante depende tanto da dose do estrogênio quanto da estrogenicidade total dos componentes da formulação. Em complemento, Bastos et al. (2014) e Lima (2017) explanam que quanto maior for o potencial androgênico da pílula, menor será o seu poder estrogênico, e, portanto, menor será o risco da trombose. Por isso, os AOC contendo levonogestrel possuem menor risco que aqueles contendo gestodeno ou desostrel, visto que esses de terceira geração são menos androgênicos.

Isso explica-se pelo fato da terceira geração estar relacionada a resistência adquirida à proteína C ativada, aliada a uma maior produção de fatores de coagulação. Outro achado importante em estudos epidemiológicos foi uma menor hiperfibrinólise (GIALERAKI et al., 2018). De acordo com Bastos et al. (2014), o mecanismo relacionado ao favorecimento da TV pelos progestágenos de terceira geração é a resistência adquirida à proteína C ativada, síndrome que consiste na redução da atividade anticoagulante dessa proteína, reconhecida pela primeira vez em 1993 por Dahlback. A transmissão ocorre através de um caráter autossômico dominante, havendo a substituição da arginina pela glicina na posição 506 do fator V.

Rahhal et al. (2020) realizou um estudo de caso, no qual uma mulher de 35 anos, sem fatores de risco cardiovascular, apresentou infarto agudo do miocárdio (IAM), devido a trombose, 6 meses após o uso de AOC de baixa dosagem de terceira geração, o Marvelon (etinilestradiol 30 mcg e desogestrel 150 mcg). Esse efeito colateral grave comprovou que, mesmo na ausência de outros fatores de risco, as pílulas contraceptivas combinadas são capazes de gerar trombose em mulheres jovens, a qual pode evoluir para um infarto e, inclusive, contribuir para a mortalidade.

No entanto, essa é uma situação rara, sendo o segundo relato publicado, já tendo ocorrido em uma jovem de 20 anos, apenas um mês após ao uso.

Assim, conforme concluiu o estudo de Stegeman et al. (2013), a dimensão do efeito trombogênico depende do progestágeno usado e da dose de etinilestradiol. Nesse aspecto, tal como traz Malhotra, Garg e Agrawal (2013), é muito importante ter em vista que quanto maior a dose de EE utilizada, maior o risco, o que não significa que baixas doses não possam ter esse efeito, já que apresentam um relato de caso de uma jovem de 25 anos, sem histórico familiar de TEV e não fumante, que teve trombose após dois meses utilizando o COC de segunda geração (Levonorgestrel 0,15 mg + Etinilestradiol 0,03 µg).

Couto et al. (2020) conduziram uma revisão integrativa da literatura, na qual destacaram que em países desenvolvidos, os AOC estão associados à ocorrência de aproximadamente 13% dos casos de AVE em mulheres em idade reprodutiva. Esses medicamentos alteram a PA por conterem em sua composição o etinilestradiol, o que naturalmente contribui para a predisposição à trombose.

Como já discutido, o desfecho trombose em usuárias de AOC tem maiores chances de ocorrer na presença de outros fatores como hipertensão arterial, enxaqueca, sedentarismo, obesidade, dislipidemia, tabagismo, histórico familiar de doenças cardiovasculares e pré-disposição à trombose. Além de fatores ambientais, a genética também pode estar relacionada, como em casos de mutações na protrombina e no FVL (COUTO et al., 2020)

Nesse contexto, o risco é maior diante da multicausalidade, referente a associação de um fator adquirido com um fator de risco hereditário (KEENAN et al., 2018). Gumpel (2018) enfatiza que a presença de uma trombofilia exerce um efeito sinérgico, incrementando o risco. Vlijmen et al. (2016), por sua vez, acredita que o risco aditivo de mutação do fator V Leiden ou da protrombina-G20210A é modesto, considerando que se esse for o único risco e não houverem outras alternativas, pode ser feito o uso do AOC.

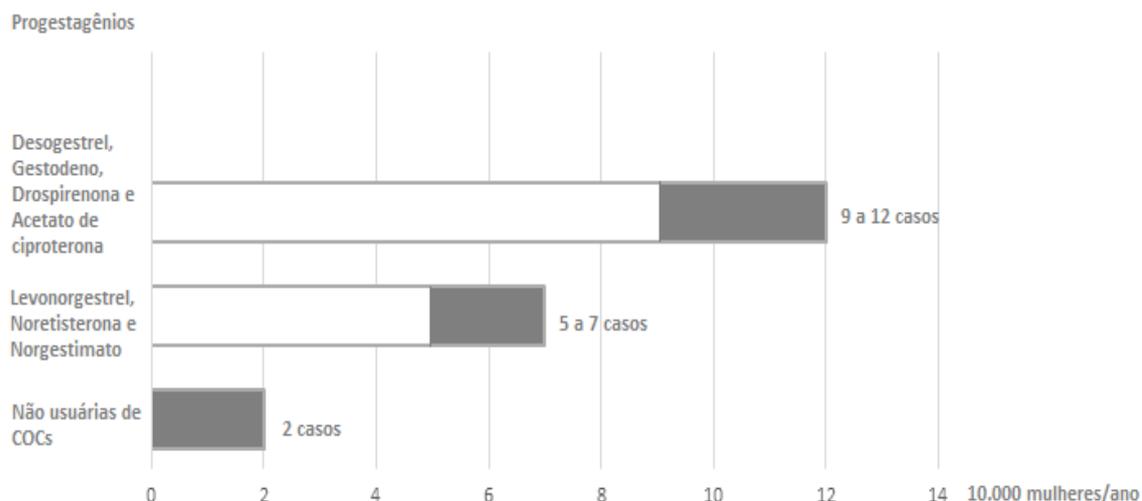
Outro ponto extremamente importante é que quanto mais precoce for o uso do anticoncepcional hormonal, maior a chance do desenvolvimento de trombose, verificando-se na literatura um maior relato de TEV em mulheres que utilizam as pílulas contraceptivas a mais tempo (SAMPAIO et al., 2018). O risco é maior nos primeiros meses de uso, independentemente do tipo de formulação prescrita (BRAGA; VIEIRA, 2013; TABARES, 2020), mais precisamente nos 6-12 meses

iniciais, principalmente se a usuária nunca fez o uso de nenhum AOC. Após o primeiro ano, o risco diminui, e desaparece 3 meses após a suspensão do uso (GUMPEL, 2018).

Oedingen, Scholz e Razum (2018) realizaram uma revisão sistemática e metanálise sobre esse tema, na qual tiveram o objetivo de quantificar o risco, considerando o tipo de progestágeno e a dose de estrogênio, avaliando estudos com um intervalo de confiança de 95%. Foi demonstrado que preparações associando o desogestrel a 30-40 µg de estrogênio apresentaram o maior risco relativo, quando comparado a drospirenona, por exemplo. Um menor risco foi evidenciado nas combinações contendo gestodeno e ciproterona com 30-40 µg de estrogênio. O principal resultado foi que a formulação mais segura é o levonorgestrel com 30-40 µg de etinilestradiol, em comparação a todos os outros COC.

A metanálise e revisão sistemática de Stegeman et al. (2013), por sua vez, demonstrou que um maior risco de trombose venosa foi encontrado entre os usuários de 50 µg de etinilestradiol com levonorgestrel (50LNG), e o risco foi semelhante em usuários de 30 µg de etinilestradiol com drospirenona (30DRSP), 35 µg de etinilestradiol com acetato de ciproterona (35CPA) e 30 µg de etinilestradiol com desogestrel (30DSG). Os usuários de 30 µg de etinilestradiol com levonorgestrel (30LNG), 20 µg de etinilestradiol com levonorgestrel (20LNG) e 20 µg de etinilestradiol com gestodeno (20GSD) tiveram o menor risco de trombose.

A Agência Europeia de Medicamentos (AEM) também realizou em 2014 um levantamento do risco de desenvolvimento de TEV com o uso de alguns progestágenos, no qual demonstrou-se que os AOC que mais geram casos de trombose (9-12 por ano) são o desogestrel, gestodeno, drospirenona e acetato de ciproterona. Os mais seguros seriam o levonorgestrel, a norestisterona e o norgestimato (5-7 por ano) (AEM, 2014) (FIGURA 1).



**Figura 3:** Risco de desenvolvimento de Trombose Venosa Profunda (TEV) em diferentes progestagênios em comparação ao não uso.

**Fonte:** Agência Europeia de Medicamentos (AEM, 2014).

Nesse aspecto, Sampaio et al. (2019) enfatiza que prescrição de AOC cuja sua formulação haja a presença dos hormônios ciproterona, drospirenona, gestodeno ou desogestrel, apresentam um maior potencial de risco, em relação ao levonorgestrel, levonorgestrel, noretisterona e norgestimate. Em relação a outras composições, o clormadinon, dienogest ou nomegestrol são opções cujo risco para trombose ainda é desconhecido. Stocco (2011) chama a atenção para o fato de que as progestinas com potencial para diminuir a estrogenicidade da formulação são eficazes para contrabalancear os efeitos trombóticos produzidos pelo estrogênio.

Em contrapartida, embora o risco global seja relativamente baixo, principalmente quando comparado ao puerpério, cujo pode aumentar a ocorrência em até 84 vezes (BRAGA; VIEIRA, 2013), requer atenção por ser maior do que o encontrado na população geral, diante da grande aceitação e uso, tendo em vista a eficácia do método (GIALERAKI et al., 2018).

Estima-se que em todo o mundo, haja mais de 100 milhões de mulheres usuárias de anticoncepcionais hormonais, o que torna mais do que necessário que sejam tomadas medidas para a escolha de opções com menor potencial trombogênico, pois a trombose pode trazer complicações sérias como embolia pulmonar, AVE, IAM e insuficiência venosa crônica (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2010).

Por isso, os efeitos colaterais devem ser levados sempre em consideração, se fazendo necessários ainda muitos estudos para compreender os impactos sobre a hemostasia, principalmente com os AOC de quarta geração, os mais recentes lançados no mercado (STOCCO, 2011).

#### 4.4 Anticoncepção segura e o papel do farmacêutico

Quando se fala sobre o uso seguro dos anticoncepcionais orais, antes de mais nada é necessário ter em vista que a decisão sobre a escolha do método contraceptivo que deve ser utilizado precisa basear-se em uma avaliação global de todos os potenciais riscos e benefícios, considerando doenças pré-existentes, contraindicações e histórico familiar. O rastreio de trombofilias hereditárias é um dos pontos chave. Se positivo, não é recomendado o uso do COC (COUTO et al., 2020).

Os resultados obtidos no estudo de Oedingen, Scholz e Razum (2018) demonstraram que a menor dose do etilenoestradiol pode ser uma forma eficaz de evitar a ocorrência de TEV. Couto et al. (2020), corroboram essa informação enfatizando que doses menores do EE possuem a mesma eficácia contraceptiva do que as altas dosagens, com o bônus de maior segurança devido aos menores riscos de efeitos colaterais.

Mendez e Nuñez (2016) destacam que para selecionar o método anticoncepcivo idóneo para cada mulher faz-se necessário avaliar cuidadosamente os fatores de risco envolvidos caso a caso, interrompendo a anticoncepção hormonal quando se apresentarem manifestações clínicas indicativas de TEV, ou quando forem coletadas informações que contraindiquem o uso, informando a usuária em todas as situações sobre o risco de trombose.

Brito e Vieira (2013) salientam sobre a importância de uma anamnese cuidadosa, coletando dados importantes sobre o estado de saúde da mulher, como obesidade, pois eleva o risco entre 2,7 e 4,6 vezes, e histórico familiar, cujo acrescenta 2,5 vezes ao risco, sendo importante seguir as recomendações de uso descritas abaixo (QUADRO 4).

· Avaliar na anamnese fatores de risco de trombose venosa e arterial;
· Se a mulher tiver risco de trombose e tiver contraindicação ao estrogênio (passado de tromboembolismo venoso e ou trombofilia), indicar progestagênios isolados ou métodos não hormonais;
· Preferir contraceptivos combinados com menos de 50 µg de etinilestradiol para reduzir risco de tromboembolismo venoso e trombose arterial;

<p>· O tipo de progestagênio usado na composição do contraceptivo oral combinado altera o risco de tromboembolismo venoso, sendo o levonorgestrel o associado ao menor risco. Os demais contraceptivos combinados oferecem o mesmo risco de tromboembolismo venoso. Lembrar que o risco absoluto é pequeno.</p>
<p>· Progestagênio isolados não alteram o risco de tromboembolismo venoso;</p>
<p>· Para trombose arterial, o tipo de progestagênio não influencia o risco de trombose;</p>
<p>· Não há evidências favoráveis ao rastreamento universal de trombofilias previamente à prescrição do contraceptivo;</p>
<p>· Identificar para cada caso os fatores de risco, oferecendo informação e vigilância à mulher para detectar precocemente eventuais complicações;</p>
<p>· Se houver dúvida sobre o risco de tromboembolismo venoso, recomenda-se prescrever progestagênios isolados ou métodos não hormonais.</p>
<p>· A trombose enquanto efeito colateral deve ser sempre levada em consideração, devendo-se optar pela formulação que mais se adepta ao histórico e às necessidades da usuária.</p>

**Quadro 4:** Recomendações sobre uso de CHO e risco de trombose.

**Fonte:** Adaptado de Braga e Vieira (2013)

Assim, considerando que a utilização de COC sem prescrição e orientação contribui para a ocorrência de efeitos colaterais, o profissional farmacêutico tem um importante papel no seu uso seguro, devendo conversar com a paciente sobre os prós e os contras desse método contraceptivo, questionando sobre o histórico familiar e contraindicações, para avaliar cada caso individualmente. Diante de alto risco em que a mulher prefira o uso do anticoncepcional, uma conduta acertada seria indicar as pílulas só com progestágeno, uma vez que podem ser utilizadas mesmo que haja doença arterial coronariana, cerebrovascular, venosa tromboembólica ou hipertensão (MELO, 2020).

Com a orientação farmacêutica, o uso dos AOCs apresenta um maior perfil de segurança e adesão, pois as mulheres terão acesso a informações importantes e necessárias, reduzindo assim os riscos à saúde, que podem ser evitados através de um manejo individualizado que inclua educação em saúde, critérios de elegibilidade, aconselhamento e encaminhamento (MELO, 2020). Além disso, o acompanhamento

de usuárias pode minimizar agravos à saúde através do rastreamento de fatores de risco e suspensão do uso, contribuindo para que a escolha seja baseada na eficácia e segurança do método (SILVA, 2018).

## 5 CONCLUSÃO

Portanto, o uso de contraceptivos hormonais combinados (CHO) aumenta o risco de trombose em mulheres saudáveis em idade reprodutiva e eleva proporcionalmente com a associação a desordens genéticas, como as trombofilias hereditárias (fator V Leiden e mutação G20210A no gene da protrombina), e adquiridas, como o tabagismo, hipertensão e obesidade. A trombose ocorre pela alteração na hemostasia, especificamente com a hipercoagulabilidade, devido a ligação a receptores alfa e beta e indução de alterações na cascata de coagulação, bem como no perfil lipídico, o que gera um estado pró-trombótico.

O risco é maior no primeiro ano de uso, está associado ao tipo e dose do estrogênio, apresentando efeitos sobre o sistema cardiovascular bem elucidado. Os estudos demonstram que quanto maior for o potencial androgênico da pílula, menor será o seu poder estrogênico. Por isso, os progestagênios que diminuem a estrogenicidade da formulação são eficazes para contrabalancear os efeitos trombóticos. Além disso, a terceira geração ganha destaque negativo por ser menos androgênica e por promover uma resistência à proteína C ativada, sendo as combinações com levornogestrel mais seguras.

Assim, a escolha do AOC mais indicado para cada mulher deve basear-se em uma avaliação clínica correta que considere o risco-benefício e as contraindicações de uso. Nesse processo, a orientação farmacêutica é fundamental para informar a usuária sobre a possibilidade, ainda que pequena, da ocorrência de trombose, optando sempre por formulações com baixa dosagem de etilenoestradiol, ou mesmo somente a base de progesterona, contribuindo para a redução dos riscos à saúde, com a segurança e eficácia do método contraceptivo.

## REFERÊNCIAS

AEM - Agência Europeia de Medicamentos. **Os benefícios dos contraceptivos hormonais combinados (CHC) continuam a ser superiores aos riscos**. Londres: AEM, jan., 2014.

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

BRAGA, G. C.; VIEIRA, C. S. Contraceção hormonal e tromboembolismo. **Brasília Med.**, v. 50, n. 1, p. 58-62, 2013.

BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S. Contraceção Hormonal e Sistema Cardiovascular. **Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC**, mar., p. 1-8, 2010.

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.

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. 426-432, 2019.

GIALERAKI, A. et al. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 2, p. 217-225, 2018.

GOLAN D.E. et al **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

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

KEENAN, L. et al. Systematic Review of Hormonal Contraception and Risk of Venous Thrombosis. **The Linacre Quarterly**, v. 85, n. 4, p. 470-477, 2018.

LIMA, Jade Silva e. **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.

MAIA, H. O. Trombose venosa profunda num membro superior em mulher a fazer anticoncepcional oral e com trombofilia hereditária – Factor V Leiden. **Rev Port Med Geral Fam**, v. 31, p. 121-4, 2015.

MALHOTRA, J.; AGRAWAL, P.; GARG, R. Deep vein thrombosis due to oral contraceptive use in a young female. **Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology**, v. 5, n. 3, p. 161-162, sep-dec, 2013.

MANZOLI, L. et al. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism. **Drug Saf**, v. 35, mar., 191–205, 2012.

MELO, Thiago Afonso Rodrigues. 2020. 72f. **Protocolo clínico para prescrição farmacêutica de contraceptivos hormonais em âmbito institucional**. Monografia (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

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

MONTEIRO, B. I. R.; SANTOS, M. A.; HEINEN, R. C. Associação entre o uso de anticoncepcionais orais e o surgimento de eventos trombóticos. **Revista Saúde Física & Mental**, v.6, n.1, p. 41-58, 2018.

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

OEDINGEN, C.; SCHOLZ, S.; RAZUM, O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. **Thrombosis research**, v. 165, may, p. 68-78, 2018.

PADOVAN, F. T.; FREITAS, G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. **Braz. J. Surg. Clin. Res.**, v. 9,n. 1, pp.73-77, 2015.

RAHHAL, A. et al. Low dose combined oral contraceptives induced thrombotic anterior wall myocardial infarction: a case report. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 20, 182, apr., 2020.

SAMPAIO, A. F. et al. O uso de contraceptivos orais combinados e o risco de trombose venosa profunda em mulheres em idade reprodutiva. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 28, n.1, pp.42-48, Set - Nov 2019.

SILVA, M. A. S. A importância da Farmácia Clínica nos acompanhamentos de mulheres em uso de anticoncepcionais orais com histórico de eventos trombóticos. **Revista Especialize On-line IPOG**, ano 9, 16<sup>o</sup> ed., v. 1, dezembro, 2018.

SOUZA, I. C. A.; ÁLVARES, A. C. M. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. **Rev. Cient. Sena Aires**, v. 7, n. 1, p. 54-65, 2018.

SOUZA, M. T. S.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, p.102-6, 2010.

STECKERT, A. P. P.; NUNES, S. F.; ALANO, G. M. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. **Arq. Catarin Med.**, v. 45, n. 1, jan-mar, p. 78-92, 2016.

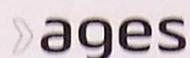
STEGEMAN, B. H. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, 347, september, 2013.

STOCCO, B. **Avaliação de efeito contraceptivos hormonais sobre a hemostasia**. 2011. 92 f. Dissertação (Mestrado em Biociências aplicadas à Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

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

VLJMN, E. F. W. V. et al. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 14, p. 1393–1403, 2016.

# ANEXO A – TERMO DE RESPONSABILIDADE RESERVADO AO REVISOR DE LÍNGUA PORTUGUESA



## TERMO DE RESPONSABILIDADE

### RESERVADO AO REVISOR DE LÍNGUA PORTUGUESA

Anexar documento comprobatório de habilidade com a língua, exceto quando revisado pelo orientador.

Eu, Leia Bruna Costa Almeida,

declaro inteira responsabilidade pela revisão da Língua Portuguesa do Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), intitulado:

Uso de Anticoncepcionais Orais na Incidência de  
Eventos Trombóticos: Uma Revisão Integrativa

a ser entregue por Leila Minele Costa Almeida,

acadêmico (a) do curso de Farmácia.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade no que se refere à revisão do texto escrito no trabalho.

Paripiranga, 28 de junho de 2021.

Leia Bruna Costa Almeida  
Assinatura do revisor



Avenida Universitária, 23  
Parque das Palmeiras Cidade Universitária  
Prof. Dr. Jayme Ferreira Bueno Paripiranga - BA

Rodovia Antônio Martins de Menezes,  
270 Várzea dos Cagados  
Caixa postal nº 125 Lagarto - SE

BR 116 - KM 277  
Tucano - BA

Avenida Universitária,  
701, Bairro Pedra Branca, BR 324  
Jacobina (BA)

Rodovia Lomanto Júnior, BR 407 - Centro  
Caixa postal nº 165 Senhor do Bonfim - BA

Rua Dr. Angelo Dourado,  
nº 27 - Irecê - BA, 44900-000.

## ANEXO B – CERTIFICADO DO REVISOR DE LÍNGUA PORTUGUESA



## ANEXO C – TERMO DE RESPONSABILIDADE RESERVADO AO TRADUTOR DE LÍNGUA ESTRANGEIRA



### TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO TRADUTOR DE LÍNGUA ESTRANGEIRA: INGLÊS, ESPANHOL  
OU FRANCÊS.

Anexar documento comprobatório da habilidade do tradutor, oriundo de IES ou instituto de línguas.

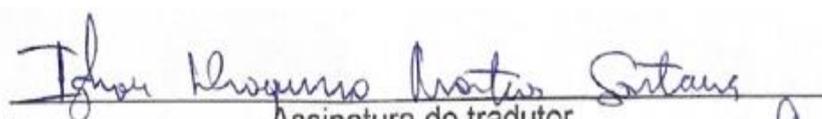
Eu, **IGHOR DIAQUINO MATIAS SANTANA**, declaro inteira responsabilidade pela tradução do Resumo (Abstract/Resumen/Résumé) referente ao Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), intitulada:

### USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS NA INCIDÊNCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

a ser entregue por **LÁLIA MIRELE COSTA ALMEIDA**,  
acadêmico (a) do curso de FARMÁCIA.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade pelo zelo do trabalho no que se refere à tradução para a língua estrangeira.

Paripiranga, 22\_\_de JUNHO\_\_\_\_\_de 2021.

  
Assinatura do tradutor



# ANEXO D – CERTIFICADO DO TRADUTOR DE LÍNGUA ESTRANGEIRA

