



CENTRO UNIVERSITÁRIO SOCIESC - UNISOCIESC

CAMPUS ANITA GARIBALDI

Alessandra Cezimbra¹

Daiane Sitadela

Giselli Prandi

Renildo de Oliveira Júnior

**A INFLUÊNCIA DOS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS EM QUADROS DE TROMBOSE
VENOSA PROFUNDA**

JOINVILLE

2023

¹ Acadêmicos do curso de Farmácia da Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação. E-mail: lecezimbra0672@gmail.com, sitadela.daiane22@gmail.com, giburgardt@gmail.com e juniorgtba1@hotmail.com. Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Farmácia da Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação. 2023. Orientador: Prof. Caio César Sestile, Doutor.



CENTRO UNIVERSITÁRIO SOCIESC - UNISOCIESC

CAMPUS ANITA GARIBALDI

CURSO DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Alessandra Cezimbra²

Daiane Sitadela

Giselli Prandi

Renildo de Oliveira Júnior

**A INFLUÊNCIA DOS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS EM QUADROS DE TROMBOSE
VENOSA PROFUNDA**

Trabalho de Conclusão de Curso Submetido a
Sociedade Educacional Santa Catarina como parte
dos requisitos para obtenção do grau de bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Caio Cesar Sestile

JOINVILLE

2023

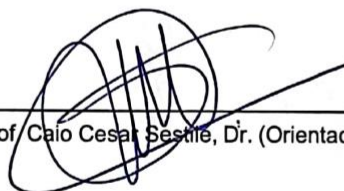
² Acadêmicos do curso de Farmácia da Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação. E-mail: lecezimbra0672@gmail.com, sitadela.daiane22@gmail.com, giburgardt@gmail.com e juniorgtba1@hotmail.com. Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Farmácia da Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação. 2023. Orientador: Prof. Caio César Sestile, Doutor.

ALESSANDRA CEZIMBRA
DAIANE SITADELA
GISELLI PRANDI
RENILDO DE OLIVEIRA JÚNIOR

A INFLUÊNCIA DOS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS EM QUADROS DE
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Este trabalho foi julgado e aprovado em sua
forma final, sendo examinado pelos professores
da Banca Examinadora.

Joinville, 04 de julho de 2023.



Prof. Caio Cesar Sestini, Dr. (Orientador)



Prof. Ludmila Vilela, Me. (Membro Interno)



Prof. Victor Hugo Pereira, Dr. (Membro Interno)

RESUMO

Objetivo: Avaliar o risco de trombose venosa profunda em mulheres que utilizam anticoncepcionais orais. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática do tipo integrativa, realizada nas seguintes plataformas de pesquisa: Pubmed, Scielo e Biblioteca Virtual da Saúde, sobre artigos relacionados ao tema dos últimos durante os anos de 2008 até 2023, com os seguintes prescritores: mulheres, trombose venosa, anticoncepcionais orais. **Resultados:** Nesta revisão foram selecionados 8 artigos, Da análise dos artigos selecionados que ascenderam três categorias, que associam a trombose venosa profunda em uso de anticoncepcionais orais. **Conclusão:** Constatou-se que o uso de anticoncepcionais orais aumenta o risco de trombose venosa, devido ao efeito colateral dos anticoncepcionais orais. Constatou-se também que existe um aumento do risco entre anticoncepcionais de diferentes gerações, sendo de maior risco o de 4ª geração tendo um risco aumentado 6 vezes mais, o de 3ª geração possui um risco de até 4 vezes mais e o de 2ª geração possui um risco menor sendo de até 3 vezes mais das que não fazem uso de anticoncepcionais orais. Através dos artigos estudados percebe-se que mulheres com mutação genética e que utilizam anticoncepcionais orais o risco de trombose apresenta um aumento de até 40% comparado a mulheres que têm mutação genética e não fazem uso de anticoncepcionais orais.

Palavras-chaves: Mulheres. Trombose venosa. Anticoncepcionais orais.

ABSTRACT

Objective: To assess the risk of deep vein thrombosis in women using oral contraceptives. **Materials and methods:** It is a systematic review of the integrative type, carried out in the following research platforms: Pubmed, Scielo and Virtual Health Library, on articles related to the theme of the latter during the years 2008 to 2023, with the following prescribers: oral contraceptives, women and deep vein thrombosis. **Results:** In this review, 8 articles were selected, from the analysis of the selected articles, which rose to three categories, which associate deep vein thrombosis in the use of oral contraceptives. **Conclusion:** It was found that the use of oral contraceptives increases the risk of venous thrombosis, due to the side effect of oral contraceptives. It was also found that there is an increased risk between contraceptives of different generations, with the 4th generation having a 6-fold increased risk, the 3rd generation having a risk of up to 4 times more and the 2nd generation having a smaller risk being up to 3 times more of those who do not use oral contraceptives. Through the articles studied, it can be seen that women with a genetic mutation and who use oral contraceptives have an increased risk of thrombosis of up to 40% compared to women who have a genetic mutation and do not use oral contraceptives.

Keywords: Women. Venous thrombosis. Oral contraceptives.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	METODOLOGIA.....	9
3	RESULTADOS	10
4	DISCUSSÃO.....	13
4.1	NÚCLEO A: AGRAVAMENTO POR RISCO GENÉTICO OU ADQUIRIDO POR MUTAÇÃO	13
4.2	NÚCLEO B: COMPARAÇÕES ENTRE AS GERAÇÕES DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS.....	15
4.3	NÚCLEO C: REDUÇÃO DE DOSES PARA REDUZIR RISCO DE TROMBOSE.....	16
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
	REFERÊNCIAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

Os anticoncepcionais orais são métodos utilizados entre mulheres em idade fértil (15-49 anos), com objetivo de prevenir gravidez e regular os ciclos menstruais. Os métodos anticoncepcionais mais utilizados mundialmente são os hormonais, principalmente os orais combinados e exclusivos de progestagênio (SANTOS et al., 2020).

Em 1960 chegou no mercado a primeira pílula anticoncepcional de 1ª geração com altas concentrações de estrogênio. Ao longo dos anos e com os estudos realizados para diminuir riscos e efeitos colaterais foram surgindo outras gerações. A 2ª geração iniciou sua comercialização em 1970, contendo derivados de progesterona: norgestrel e levonorgestrel. Os anticoncepcionais de 3ª geração apareceram no mercado em 1990, contendo três derivados de progesterona: desogestrel, gestodeno e norgestimato. Em 2000 começou a comercialização dos anticoncepcionais de 4ª geração, contendo uma nova progesterona chamada drospirenona, atualmente são as mais utilizadas por mulheres como prevenção de gravidez (EMMERICH; THOMASSIN; ZUREIK, 2014).

O mecanismo de ação gira em ciclos anovulatórios (não promovendo a ovulação), em que o endométrio proliferativo vai se desenvolvendo de maneira regular, não havendo ovulação e nem produção do corpo lúteo e assim o endométrio não avança para a fase lútea, permanecendo na fase proliferativa até o início da menstruação (SANTOS et al., 2020).

Devido ao uso exacerbado do método contraceptivo hormonais, estudos demonstram que o uso prolongado pode acarretar problemas na saúde da mulher, causando diversos riscos à saúde causando diversos efeitos colaterais, como dores de cabeça, dores no seio, aumento do LDL e diminuição de HDL, aumento do peso, excesso de apetite, cansaço, depressão, podendo causar aumento da pressão arterial e problemas cardiovasculares (SANTOS et al., 2020).

Dentre os riscos adquiridos do uso de anticoncepcionais orais em mulheres está a trombose venosa profunda, formada por coágulo sanguíneo que se forma nas veias profundas. Existem outros fatores que juntamente com o uso de anticoncepcionais aumenta ainda mais o risco de trombose venosa profunda, como doenças genéticas relacionadas a mutação da protrombina, no fator V de Leiden e por trombofilia. Outros fatores adquiridos influenciam ainda mais os riscos de trombose com idade, IMC e quando esses fatores juntamente com uso contínuo de

anticoncepcionais aumentam significativamente o risco de trombose venosa profunda (KHALANI et al., 2020).

Ocorre principalmente nos membros inferiores (MMI), devido a formação de coágulos (trombos) dentro das veias profundas, com obstrução parcial ou total. Apresenta sinais e sintomas como edema, dor, calor, hiperemia, lesões na pele e o mais grave a embolia pulmonar (Porto et al., 2015).

Os principais fatores de riscos ligados aos trombos são: estase sanguínea, lesão endotelial e hipercoagulação. Outros fatores ligados as alterações de hipercoagulação hereditários/idiopáticos ou adquiridos (PORTO et al., 2015).

Hereditários/Idiopáticos: Resistência à proteína C ativada (principalmente fator V de Leiden); Mutação do gene da protrombina G20210A; Deficiência de antitrombina; Deficiência de proteína C; Deficiência de proteína S; Hiperhomocisteinemia; Aumento do fator VIII; Aumento do fibrinogênio (PORTO et al., 2015).

Adquiridos/Provocados: Síndrome do anticorpo antifosfolípido; Câncer; hemoglobinúria paroxística noturna; Idade superior á 65 anos; Obesidade; Gravidez e puerpério; Doenças mielo proliferativas (Policitemia vera; Trombocitemia essencial etc.); Síndrome nefrótica; Hiper viscosidade (macroglbulinemia de Waldenstrom; Mieloma múltiplo); Doença de Behçet; Trauma; Cirurgias; Imobilização; Terapia estrogênica (PORTO et al., 2015).

As estatísticas demonstram que a trombose venosa profunda (TVP) é responsável por elevado número de mortes súbitas, que geralmente acontecem no pós-operatório, embolia pulmonar (EP), não diagnosticado. A doença tromboembólica é responsável por elevado índice de morbidade e de mortalidade. A incidência de TVP é de 50 a 70% e da EP de 6%, sem qualquer tipo de profilaxia (ALBUQUERQUE; VIDAL, 1996)

Através de estudos realizados descobriu-se que quanto maior o tempo de uso de anticoncepcionais orais maior o risco de trombose venosa, porém o tempo de maior risco é nos três primeiros meses de uso dos anticoncepcionais orais. O etinilestradiol altera o sistema de coagulação aumentando os fatores de coagulação de fibrinogênio e redução dos inibidores naturais de coagulação como antitrombina, proteína C e S, facilitando o desenvolvimento de trombose venosa (MAHFOUZ et al., 2009).

O risco epidemiológico associado a trombose venosa por uso de anticoncepcionais orais relata risco de três a seis vezes superior, o risco absoluto, permanece baixo, cerca de dois casos por 10.000 mulheres/ano, que pode aumentar para 12 casos por 10.000 mulheres/ano nas utilizadoras de anticoncepcionais orais.

Pelo menos 10 milhões de mulheres no mundo utilizam anticoncepcionais orais (EMMERICH; THOMASSIN; ZUREIK, 2014).

Neste trabalho de revisão vamos investigar a influência do uso dos anticoncepcionais orais em mulheres de 12 a 50 anos com trombose venosa profunda.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, baseada em evidências da prática clínica, que segundo os autores Ercole, Melo e Alcoforado (2014) é um método que tem como finalidade sintetizar resultados alcançados em estudos sobre um assunto ou questão, de forma sistemática, ordenada e abrangente.

Para realizar o estudo, percorremos as seis etapas da metodologia, que são elas, a identificação do tema de pesquisa, o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, definição das informações importantes ao estudo, avaliação dos artigos incluídos, interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

Foram selecionados artigos das plataformas de dados: *National Library of Medicine* (NIH - Pubmed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: mulheres, anticoncepcionais orais e trombose venosa, e combinações das palavras foram utilizadas: trombose venosa e anticoncepcionais orais, trombose venosa e mulheres, mulheres e anticoncepcionais orais.

Os critérios de inclusão aplicados na pesquisa foram: mulheres de 12 a 50 anos que já menstruaram e utilizavam anticoncepcionais orais com caso de trombose, artigos científicos publicados entre o ano de 2008 a 2023, artigos escritos em inglês ou português, artigos com texto completo e de livre acesso, artigos de casos clínicos.

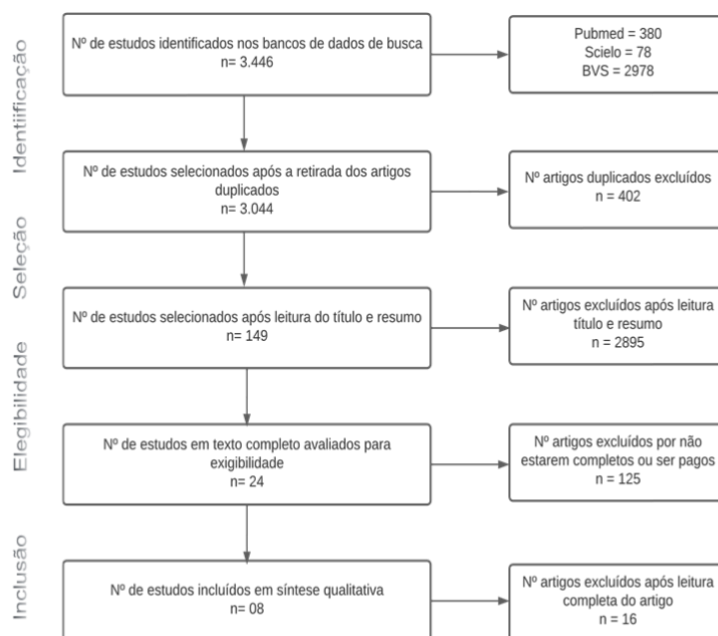
Os critérios de exclusão aplicados foram: artigos científicos não escritos na língua inglesa ou portuguesa, artigos publicados em anos anteriores a 2008 e posteriores ao ano de 2023, homens, pessoas transexuais, mulheres com doenças pré-existentes, mulheres gestantes, mulheres em pós-parto ou que foram submetidas a cirurgias, mulheres em menopausa, trombose pós cirurgia, artigos de revisão e anticoncepcionais não orais (injetáveis, anéis vaginais e adesivos).

Foram encontrados 3.446 artigos, sendo 380 artigos na plataforma Pubmed, 78 artigos na Scielo e 2978 artigos na Biblioteca Virtual da Saúde. Na busca já foram aplicados os critérios de inclusão para facilitar com a quantidade de artigos, artigos

publicados do ano de 2008 a 2023, mulheres de 12 a 50 anos, publicados na Língua Portuguesa ou Inglesa.

Após a exclusão dos 402 artigos duplicados sobraram 3044 artigos. Foram excluídos mais 2895 artigos por não contemplarem o tema escolhido na leitura do título e/ou possuíam algum dos critérios de exclusão, sobrando 149 artigos que após leitura do resumo, excluímos 125 artigos, resultando em 24 artigos que foram lidos o texto completo, dos quais foram excluídos por e resultou em 8 artigos finais que fazem parte desta revisão integrativa.

Figura 1 – Revisão integrativa



Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

3 RESULTADOS

Os 08 artigos selecionados para o trabalho foram encontrados na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e *National Library of Medicine* (NIH - Pubmed). Nos artigos que estudam as mulheres com trombose venosa em uso de anticoncepcionais orais combinados, mostrou que em todos, sem exceção, corroboram para o problema que ocorre com parte da população feminina que utiliza essa medicação, que há risco de ocorrer uma trombose e isso dependerá do tipo de hormônio utilizado e o tempo que esta medicação está sendo utilizado.

Tabela 1 - Apresentação dos artigos selecionados e analisados nesta revisão, segundo ano, autor, título, objetivo e resultados.

ANO	AUTORES	TÍTULO	OBJETIVOS	RESULTADOS
2009	VLIEG; HELMERHORST; VANDENBROUCK; DOGGEN; ROSENDAAL.	The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: the MEGA case-control study. O risco trombótico venoso de contraceptivos orais, efeitos da dose de estrogênio e tipo de progestagênio: resultados do estudo de caso-controle MEGA.	Avaliar o risco trombótico associado ao uso de contraceptivos orais com foco na dose de estrogênio e tipo de progestagênio dos contraceptivos orais disponíveis na Holanda.	Nesse estudo ficou demonstrado que a opção mais segura em relação ao risco de trombose venosa é um contraceptivo oral contendo levonorgestrel combinado a uma dose baixa de estrogênio.
2009	LIDEGAARD; LØKKEGAARD; SVENDSEN; AGGER,	Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. Contracepção hormonal e risco de tromboembolismo venoso: estudo nacional de acompanhamento.	Avaliar o risco de trombose venosa em usuárias atuais de diferentes tipos de contracepção hormonal, com foco no regime, dose de estrogênio, tipo de progestagênio e via de administração.	Os resultados confirmaram que o risco de COCs depende de estrogênio, tipo de progestagênio e duração de uso.
2009	MAHFOUZ; OTROCK; GHASHAM; SABBAGH; TAHER; BAZARBACHI.	Oral contraceptive pills and hereditary thrombophilia in a young woman with deep vein thrombosis. Pílulas anticoncepcionais orais e trombofilia hereditária em uma jovem com trombose venosa profunda.	Apresentar o caso de uma mulher paciente em uso de pílulas anticoncepcionais orais que sofreu uma extensa trombose venosa profunda (TVP).	Os autores concluíram que a presença de mais de um dos polimorfismos pró-trombóticos estava associada a um risco substancial de tromboembolismo venoso.
2011	JICK; ROHINI; HERNANDEZ.	Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using drospirenone-containing oral contraceptives compared with women using levonorgestrel-containing oral contraceptives: a case-control study using US claims data Risco de tromboembolismo venoso não fatal em mulheres usando contraceptivos orais contendo drospirenona em comparação com mulheres usando contraceptivos orais contendo levonorgestrel: estudo de caso-controle	Para comparar o risco de hemorragia venosa não fatal tromboembolismo em mulheres recebendo terapia oral contraceptivos contendo drospirenona com o risco de mulheres que recebem contraceptivos orais contendo levonorgestrel.	teve duas vezes mais o aumento de risco de tromboembolismo e idiopático em comparação às usuárias de levonorgestrel embora o risco geral tenha sido baixo.

usando dados de
reivindicações dos
Estados Unidos.

2014	EMMERICH; THOMASSIN; ZUREIK;	Birth control pills and thrombosis: effects of the French crisis on prescriptions and consequences for drug agencies. Pílulas anticoncepcionais e trombose: efeitos da crise francesa nas prescrições e consequências para as agências de medicina.	A exposição a contraceptivos orais combinados de 3º e 4ª geração levou a um excesso anual de cerca de 100 mortes prematuras na Europa.	alteração a nível europeu do resumo das características do produto (RCM) e dos COC de terceira e quarta geração, e propôs restringir-se aos de 2ª geração.
2017	MCDALD; LOGETTE; BUCHILLIER; MURSET; SUCHON; PACHE; TANACKOVIC; KUTALIK; MICHAUD.	Venous development risk prediction thrombosis in combined oral contraceptives Users. Previsão de risco de desenvolvimento venoso trombose em anticoncepcional oral combinado usuários.	Investigar as características clínicas e genéticas fatores que afetam o risco de TEV em mulheres que usam CC.	as diferenças observadas na amostra reforçam a evidência atual de que a informação Clínica não é suficiente para distinguir mulheres em risco de desenvolvimento de TEV concluiu dois novos marcadores genéticos
2018	SUGIURA; OJIMA; URANO; KOBAYASHI.	The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: age-dependent difference in the Japanese population A incidência e prognóstico de tromboembolismo associado a contraceptivos orais: diferença dependente da idade na população japonesa	Analizamos a incidência e o prognóstico de tromboembolismo associado a contraceptivos orais combinados (COCs) por faixas etárias no Japão.	Em conclusão, os eventos tromboembólicos foram mais frequentes na faixa dos 40 anos.

2020	KHALANI; LE CESSIE; LIJFERING; CANNEGIER; ROSENDAAL; VLIEG.	The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on the risk of venous thrombosis O efeito conjunto de fatores de risco genéticos e diferentes tipos de contraceptivos orais combinados no risco de trombose venosa	Investigar o efeito conjunto do fator de risco genético, ou seja, F5 Mutações rs6025, F2 rs1799963 e FGG rs2066865 e diferentes progestágenos no risco de TV.	A presença de leve mutação e trombofilia grave (deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S e dupla heterozigossidade e homozigossidade de mutação aumenta o risco de TEV em usuárias de COC em 6 vezes e 7 vezes. Levonorgestrel é menor o risco comparado a drospirenona. 1ª e 2ª geração possuem menor risco comparado a 3ª e 4ª geração.
------	--	---	---	--

Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

4 DISCUSSÃO

Após análise dos resultados, constatou-se que os artigos selecionados abordam sobre a temática proposta e assim contribuíram para a revisão integrativa. A partir dos resultados emergiram três núcleos temáticos: núcleo A: Agravamento por risco genético ou adquirido por mutação; núcleo B: Comparações entre as gerações de anticoncepcionais orais; núcleo C: Redução de doses para reduzir risco de trombose.

4.1 NÚCLEO A: AGRAVAMENTO POR RISCO GENÉTICO OU ADQUIRIDO POR MUTAÇÃO

Após relato de uma jovem de 21 anos que desenvolveu trombose venosa profunda por ser heterozigoto para o fator V de Leiden, homozigoto para a mutação metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), enzima importante na redução dos níveis de homocisteína no sangue, e resistência a proteína C ativada, e fazia uso de anticoncepcionais orais de 4ª geração (Yasmin, nome comercial), os autores Mahfouz et al. (2009), desenvolveram uma pesquisa de base de dados em clínicas com pacientes com trombose venosa profunda e investigaram o uso de anticoncepcionais orais nas pacientes relatadas no estudo. Os autores relatam que as mulheres que possuem a mutações genéticas, como o fator V de Leiden, mutação

metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e proteína C reativa quando fazem uso anticoncepcionais orais, o risco de desenvolver trombose venosa profunda aumenta em média de 30 a 50 vezes mais, comparado com as mulheres que sofrem das mutações, mas não fazem uso de anticoncepcionais orais.

Os autores Khialani et al. (2020), através de pesquisa feita em seis clínicas de anticoagulantes na Holanda, confirmam o mesmo estudo feito no artigo anterior, que o risco de trombose venosa profunda é maior em mulheres que usam contraceptivos orais combinados e possuem riscos genéticos, como mutações do fator V de Leiden ou da protrombina. Neste estudo, os autores descobriram outra alteração genética que foi a variante fibrinogênio gama.

Em seus estudos, o autor McDaid et al. (2017), apesar de algumas limitações na identificação de poliformismos e mutações raras. Os autores relatam o aumento no risco de trombose venosa profunda em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais orais. A população descrita no estudo foi escolhida para investigar as características clínicas e genéticas e fatores que afetam o risco de trombose, em mulheres que usam contraceptivos orais. Com esse estudo reforça a incidência do risco de trombose venosa, e salienta a necessidade de uma melhor investigação, com a solicitação e acompanhamento de exames de sangue, bioquímica e genética, pesquisa sobre as comorbidades, índice de massa corporal (IMC), histórico familiar e tabagismo, para após ser prescrito os anticoncepcionais mais adequados de acordo com cada paciente.

Assim, Khialani et al. (2020), procuraram no seu estudo, através de seis clínicas de anticoagulantes na Holanda, para avaliar trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. O estudo confirma que o risco de trombose venosa profunda é maior em mulheres que usam contraceptivos orais combinados e possuem riscos genéticos, como mutações do fator V de Leiden ou da protrombina, outra variante genética descoberta foi a variante fibrinogênio gama. O estudo citado confirma que em mulheres com mutações do fator V de Leiden e usam anticoncepcionais orais tendem a ter um risco 30 vezes maior comparado a mulheres que possuem a mutação, mas não fazem uso de anticoncepcionais orais, como citado no estudo de Mahfouz et al. (2009).

Com base nos três artigos aqui citados foi constatado que existe um aumento significativo no risco de trombose venosa profunda em mulheres que possuem as mutações e fazem uso de anticoncepcionais orais.

4.2 NÚCLEO B: COMPARAÇÕES ENTRE AS GERAÇÕES DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

Através dos artigos estudados nesta revisão, foi confirmado que existe uma diferença no risco de trombose venosa profunda para cada geração de anticoncepcionais. Segundo o estudo feito pelos autores Emmerich, Thomassin e Zureik (2014), desde 1995 já se tinha conhecimento que contraceptivos orais de 3ª e 4ª geração apresentam risco maior de trombose venosa comparado ao de 2ª geração. Os contraceptivos de 2ª geração contendo levonorgestrel apresentam aumento de tromboembolismo em 3 vezes, enquanto os contraceptivos de 3ª e 4ª geração contendo gestodeno, desogestrel ou drospirenona duplicam esses riscos em comparação com os contraceptivos de 2ª geração. No ano de 2011 a exposição das mulheres ao uso de contraceptivos de 3ª e 4ª geração levou a um excesso anual de 7.700 eventos de trombose e causou 60 mortes prematuras devido a embolia pulmonar, em comparação com a utilização de contraceptivos de 2ª geração. No mesmo sentido Lidegaard et al. (2009), os anticoncepcionais orais de 3ª e 4ª geração possuem maior risco comparado ao de 2ª geração. Os autores Mahfuz et al. (2009), confirmam que os anticoncepcionais orais de 2ª geração apresentam maior segurança comparado aos de 3ª e 4ª geração.

Os autores Jick e Rohini (2011), fizeram um estudo comparando os contraceptivos orais de 4ª e 2ª geração com drospirenona e levonorgestrel, confirmando os outros estudos que concluíram que os contraceptivos de 4ª geração possuem risco aumentado comparado ao de 2ª geração. O autor relata em seu estudo que estrogênio está associado a um risco aumentado de tromboembolismo venoso. De 186 mulheres usuárias de contraceptivos orais 121 (65%) faziam uso de drospirenona e 65 (35%) utilizavam levonorgestrel.

McDaid et al. (2017), relata em seu estudo que contraceptivos orais de 3ª e 4ª geração são mais toleráveis para mulheres, porém têm um risco aumentado de trombose venosa comparado ao de 2ª geração, confirmando os outros estudos citados nesta revisão.

No estudo desenvolvido por Sugiura, et al. (2018), através de pesquisa de casos clínicos, os casos trombose venosa, foram mais relatados nos anticoncepcionais orais de 4ª geração (176 casos), seguido pelos anticoncepcionais orais de 1ª geração (125 casos), os contraceptivos de 2ª geração (110 casos) e os de 3ª geração (99 casos). Segundo os autores Khialani et al. (2020), em estudos com

pacientes de clínicas de trombose venosa, comparou os riscos entre diferentes tipos de progestágenos, tendo resultado semelhante. Vlieg et al. (2009) relata que os contraceptivos orais contendo levonorgestrel são utilizados com maior frequência entre os pacientes com trombose (44%) ou desogestrel (26,2%) associando a um risco 4 vezes maior de trombose venosa comparado com as não usuárias de contraceptivo, o risco de 5,6 vezes para os que contém gestodeno, 7,3 vezes maior para desogestrel, 6,8 vezes mais para o acetato de ciproterona e 6,3 vezes para drospirenona.

4.3 NÚCLEO C: REDUÇÃO DE DOSES PARA REDUZIR RISCO DE TROMBOSE

Após avanços nos estudos e através dos relatos de vários efeitos colaterais no uso de anticoncepcionais orais, os autores após estudos clínicos concluíram que, no artigo de Emmerich, Thomassin e Zureik (2014) relatou que após uma usuária processar a empresa farmacêutica Bayer em 2012, por ter desenvolvido um AVC como efeito colateral do uso de anticoncepcional de 3ª geração, foram tomadas medidas para reduzir riscos do uso de anticoncepcionais orais. A alteração na formulação dos anticoncepcionais de 3ª geração, diminuiu de 100 µg para menos de 50 µg a dose de etinilestradiol. Ao longo dos anos, também foram concebidos diferentes progestagênios, com o objetivo de reduzir o impacto cardiovascular e o risco de trombose venosa. No mesmo sentido, os autores Vlieg et al. (2009), através de estudos clínicos constataram também a alteração, porém, segundo os autores, não há evidências claras de que a redução da dose de estrogênio para 30 µg ou 20 µg levou a uma diminuição adicional do risco de trombose venosa profunda. Já os autores Jvind et al. (2009), através de estudos clínicos, relatam a diminuição da dose de estrogênio de 50 µg para 30-40 µg em contraceptivos orais contendo etonogestrel reduzindo o risco em 17%. Também houve uma redução na dose de estrogênio de 30-40 µg para 20 µg para contraceptivos orais contendo gestodeno e desogestrel reduzindo em 18% o risco de trombose venosa.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisar os artigos descritos, foi possível observar a importância do acompanhamento, dos exames para a prescrição médica do anticoncepcional adequado, o atendimento individualizado às mulheres para avaliar a presença de fatores genéticos, comorbidades, analisando os riscos e benefícios do uso de

anticoncepcionais orais, e também qual o tipo que será mais adequado para utilizar, pois no mercado atualmente existe uma variedade de anticoncepcionais orais, com diferentes tipos de hormônios, fórmulas e valores.

Com a aquisição nas Farmácias de forma fácil, a falta de informação, poderá ocorrer a utilização indevida, aumentando a vulnerabilidade das mulheres em desenvolver a trombose.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, H.; VIDAL, P. Trombose venosa profunda: revisão dos conceitos atuais. **Rev Bras Ortop**, v. 31, p. 10, 1996. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/rbo.org.br/pdf/31-10/1996_out_51.pdf. Acesso em: 15 maio 2023.

EMMERICH, J; THOMASSIN, C.; ZUREIK, M. Contraceptive pills and thrombosis: effects of the French crisis on prescriptions and consequences for medicine agencies. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v 12, p. 1388–1390, 2014. Disponível em: <https://www.jthjournal.org/action/showPdf?pii=S1538-7836%2822%2904047-8>. Acesso em: 05 abr. 2023.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S. DE; ALCOFORADO, C. L. G. C. Integrative review versus systematic review. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, 2014. Disponível em: <http://www.revenf.bvs.br/pdf/remef/v18n1/v18n1a01.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2023.

JICK, S. S.; HERNANDEZ, R. K. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. **BMJ**, v. 342, n. apr21 2, p. d2151–d2151, 21 abr. 2011. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/342/bmj.d2151.full.pdf>. Acesso em: 05 mai. 2023.

LIDEGAARD, Ø et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. **BMJ**, v. 339, p. b2890, 13 ago. 2009. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/339/bmj.b2890.full.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2023.

KHIALANI, D. et al. The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk. **British Journal of Haematology**, 27 abr. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.16666>. Acesso em: 18 abr. 2023.

MAHFOUZ, R.A.R.et al. Oral contraceptive pills and inherited thrombophilia in a young woman with deep venous thrombosis. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 15, n. 1, 2009. Disponível em:

https://applications.emro.who.int/emhj/1501/15_1_2009_0235_0238.pdf. Acesso em: 02 mai. 2023.

MCDALD, A. et al. Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users. **PLOS ONE**, v. 12, n. 7, p. e0182041, 27 jul. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531518/pdf/pone.0182041.pdf>. Acesso em: 03 mai. 2023.

PORTO, C. et al. Trombose venosa profunda: Diagnóstico e tratamento. **Projeto Diretrizes SBACV** Disponível em: <https://sbacvsp.com.br/wp-content/uploads/2016/05/trombose-venosa-profunda.pdf>. Acesso em 05 jul. 2023.

SANTOS, R. L. DOS et al. Os riscos do uso prolongado de contraceptivos hormonais. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e69791110394, 29 nov. 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10394/9248>. Acesso em: 09 mai. 2023.

SUGIURA, K. et al. The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 44, n. 9, p. 1766–1772, 12 jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175086/pdf/JOG-44-1766.pdf> Acesso em: 08 abr. 2023.

VAN HYLCKAMA Vlieg, A. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. **BMJ**, v. 339, n. aug13 2, p. b2921–b2921, 13 ago. 2009. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/339/bmj.b2921.full.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2023.