

ANTICONCEPCIONAL ORAL ASSOCIADO AO RISCO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

ORAL CONTRACEPTIVE THAT IS ASSOCIATED WITH THE RISK OF DEEP VEIN THROMBOSIS

FABIANA TAVARES PADOVAN¹, GEYSE FREITAS²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Ingá – Uningá; 2. Docente do Curso de Farmácia Generalista da Faculdade Ingá- Uningá.

* Avenida XV de Novembro,192, Centro, Maringá, Paraná, Brasil. CEP:87013-230. geyse76@gmail.com.

Recebido em 14/09/2014. Aceito para publicação em 20/09/2014

RESUMO

A Trombose venosa profunda é um diagnóstico clínico grave, que se caracteriza pela formação de trombos dentro de veias profundas. Sendo a parte patológica da hemostasia normal, ocorre à formação de um coágulo sanguíneo dentro de vasos intactos, esse efeito está ligado diretamente a turbulência sanguínea, lesões no endotélio e estados de hipercoagulabilidade. Dentro do estado de hipercoagulabilidade se registra o uso de contraceptivos orais como uma das causas que pode vir a induzir o desenvolvimento de um estado trombótico. As pílulas de anticoncepcionais são oriundas de derivados de progesterona, que são conhecidas como estrógenos e progestágenos. Nos progestágenos se encontra em sua divisão a classe dos sintéticos que possuem mudanças estruturais que podem provocar diferenças na atividade de cada um, podendo escalar os hormônios com menor ou maior efeito androgênico, buscando uma mimetização em usuários que possuem uma predisposição para desenvolver um quadro de trombose.

PALAVRAS-CHAVE: Trombose, anticoncepcionais, progestágenos, risco, estrogênio.

ABSTRACT

Deep vein thrombosis is a clinical diagnosis serious, which is characterized by the formation of thrombus in deep veins. Being a part of normal hemostasis, pathological occurs to the formation of a blood clot within vessels intact, that effect this connected directly to blood, turbulence injuries in the endothelium and hypercoagulable States. Within the State of hypercoagulability register the use of oral contraceptives as one of the causes that might induce the development of thrombotic State. The contraceptive pills are from derived from progesterone, that are known as estrogens and progestagens. At the progestogens lies in its synthetic class division that have structural changes that may cause differences in the activity of each one, and can climb the hormones with smaller or larger androgenic effect, seeking a masquerading in users who have a predisposition to develop a framework of thrombosis.

KEYWORDS: Thrombosis, contraception, progestogens, risk, estrogens.

1. INTRODUÇÃO

A Trombose venosa é a formação de trombos (coágulos) no sistema nervoso superficial ou profundo, provocando oclusão total ou parcial da veia. Os trombos formam-se espontaneamente ou como resultado de lesão parietal traumática ou inflamatória. Aplica a denominação de Trombose Venosa Profunda (TVP) quando os trombos atingem o sistema venoso profundo e trombo flebite superficial quando as veias superficiais são acometidas¹.

Segundo MAFFEI² a trombose venosa profunda é uma entidade clínica grave, caracterizada pela formação de trombos dentro de veias profundas, mais comum em membros inferiores (80 a 95% dos casos).

Embora a TVP ocorra com frequência em pacientes sem qualquer antecedente ou predisposição, sua incidência é maior em algumas situações, por decorrência do estado de hipercoagulabilidade, diminuição de atividade fibrinolítica e imobilidade, pacientes submetidos a traumas, doenças malignas, idade avançada, falência cardíaca, imobilização prolongada, obesidade, varizes, uso de hormônios femininos, que favorecem a ocorrência de trombose³.

Todos os anticoncepcionais orais e também outros métodos que liberam hormônio, tem como um de seus efeitos colaterais uma chance maior de desenvolver a TVP, isso porque esses medicamentos trazem em sua formulação hormônios, como o estrógeno e a progesterona, que podem afetar a coagulação sanguínea⁴.

O risco TVP quando associada a um anticoncepcional oral é proporcional à dosagem de estrógenos. As pílulas anticoncepcionais atuais apresentam níveis de estrógeno menor do que as antigas¹.

Vários estudos epidemiológicos demonstram uma associação entre o uso de contraceptivos orais combinados (COC) e o aumento de risco para trombose venosa e

arterial⁵. A associação de um estrogênio (em geral, etinilestradiol) e um progestagênio; ou em apresentações de progestagênio isolado sem o componente estrogênico, agem bloqueando a ovulação, na inibição de secreção dos hormônios folículo-estimulante e luteinizante; espessam o muco cervical dificultando a passagem dos espermatozoides, tornam o endométrio não receptivo à implantação e alteram a secreção e peristalse das trompas uterinas. Os efeitos dos hormônios sexuais femininos sobre o sistema cardiovascular vêm sendo tema de numerosos interesses científicos, devido os vasos sanguíneos serem alvo dos efeitos desses hormônios, uma vez que existem receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas que constituem os vasos sanguíneos⁶.

O objetivo dessa revisão bibliográfica foi evidenciar e discutir criticamente o uso de classes de anticoncepcionais orais, correlacionando os aos quadros de Trombose Venosa.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica com artigos nacionais e internacionais obtidos das bases de dados PUBMED (*US National Library of Medicine*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (*Scientific Electronic Library*), com o intuito de realizar uma análise crítica sobre a relação de estados de Trombose Venosa Profunda com o uso de Anticoncepcionais Orais.

3. DESENVOLVIMENTO

A Trombose Venosa Profunda (TVP) é um diagnóstico clínico grave, que se caracteriza pela formação de trombos dentro de veias profundas, principalmente em membros inferiores (80 a 95% dos casos)².

Segundo Robbins & Cotran⁷ trombose é a parte patológica da hemostasia normal, que envolve a formação de um coágulo sanguíneo (trombo) dentro de vasos intactos, sendo que hemostasia normal é um processo bastante regulado que mantém o sangue em estado líquido nos vasos normais e que também pode acarretar a formação de um tampão hemostático onde pode incidir uma lesão vascular. Estão diretamente ligadas a estase ou turbulência sanguínea, as lesões no endotélio e os estados de hipercoagulabilidade e estes são denominados como Tríade de Virchow.

As lesões endoteliais estão envolvidas na formação de trombos no coração ou na circulação arterial, onde normalmente as taxas do fluxo podem de outro modo impedir a coagulação por prevenir a adesão plaquetária e diluir os fatores de coagulação ativados. A formação de trombos dentro de câmaras cardíacas sobre as placas ulceradas nas artérias ateroscleróticas ou em locais de lesão vascular inflamatória ou traumática (vasculite) é consequência de uma lesão na célula endotelial, de for-

ma evidente a perda física do endotélio podendo levar a exposição da matriz extracelular (MEC) subendotelial, à adesão das plaquetas, à liberação de fator tecidual, e a depleção local de prostaglandinas (PGI) e ativadores de plasminogênio. Assim as células endoteliais disfuncionais podem produzir fatores pró-coagulantes (p.ex. moléculas de adesão plaquetária, fator tecidual e PAI) ou podem sintetizar uma menor quantidade de efeitos anti-coagulantes (p.ex., trombomodulina, PGI e t-PA).

Nas alterações de Fluxo Sanguíneo Normal, a turbulência contribui para a trombose arterial e cardíaca por causar lesão ou disfunção endotelial, assim como pela formação de bolsões contracorrentes e locais de estase. A estase é o fator principal no desenvolvimento de um trombo venoso. O fluxo sanguíneo normal é laminar, com as plaquetas (e outros elementos das células sanguíneas) fluindo centralmente no lúmen do vaso, separado do endotélio por uma camada de plasma de movimento lento. A turbulência e a estase contribuem para as trombozes em várias condições clínicas, as placas ateroscleróticas ulceradas não somente expõem a MEC subendotelial, mas também causam turbulência. O infarto agudo do miocárdio resulta em áreas do miocárdio não contrátil e algumas vezes em aneurismas cardíacos, ambos estão associados à estase e fluxo anormal que promovem a formação de trombos cardíacos murais.

A hipercoagulabilidade é conhecida como trombifilia e contribui com menor frequência para o estado trombótico. É conhecida como qualquer alteração nas vias da coagulação que predispõe à trombose, podendo ser divididas em desordens primárias (genéticas) como: Mutação no gene do fator V, mutação no gene da Protrombina, aumento dos níveis do fator VIII, IX, XI ou fibrinogênio, deficiência da antitrombina III, deficiência da proteína C, deficiência da proteína S, defeitos na fibrinólise, homocistinúria homozigótica e secundária (adquiridas) como repouso ou imobilização prolongado, uso de anticoncepcionais orais, infarto do miocárdio, fibrilação atrial, lesão tecidual, câncer, válvulas cardíacas protéticas, síndrome nefrônica, tabagismo, anemia de células falciformes⁷.

O uso de contraceptivos orais resulta em um aumento aproximado de três vezes o risco de trombose venosa e de tromboembolismo pulmonar. Esse risco é ainda maior em portadores de mutações na protrombina e no fator V de Leiden. O aumento no risco trombótico aparenta ser consequência da resposta da fase aguda, com aumento nas proteínas C-reativa e nos fatores de coagulação (fatores VII, IX, X, XII e XIII) e redução de anticoagulantes (proteína S e antitrombina III)⁷.

Isso ocorre devido a proteína C ser anticoagulante endógeno, que vem depender de vitamina K, é ativada após a ligação de trombina ao receptor endotelial trombomodulina e inibe a coagulação, acarretando a clivagem dos fatores Va e VIIIa. A proteína S potencializa essas re-

ações, atuando como um cofator enzimático. Foi verificada que uma deficiência dos anticoagulantes naturais, proteínas C e S, se tornam associadas a um estado de hipercoagulabilidade e a um risco maior de tromboembolismo venoso. A proteína C se origina do cromossomo 2, e a S do cromossomo 3. A carência dessas proteínas é chamada de herança autossômica dominante e a heterozigose dessas proteínas podem ocasionar um estado de hipercoagulabilidade⁸. Integralmente 50% dos pacientes com deficiência de proteína C ou S podem desenvolver um estado trombótico até os 26 anos de idade, e 63% podem apresentar uma recorrência⁹.

A História da anticoncepção medicamentosa começou a mais de dois mil anos. A excelente revisão de Himes relata que os primeiros remédios continham arsênico, estricnina e mercúrio, causando complicações tóxicas, e eventualmente fatais¹⁰.

O interesse pela fisiologia de reprodução humana foi iniciado nos fins do século XVII por de Graaf, com a demonstração da existência de folículos ovarianos, tendo Knauer sugerido à produção hormonal a partir dos referidos folículos¹¹.

O Corpo ativo do corpo lúteo foi identificado em 1928 por Corner & Allen, que comprovaram o prolongamento da gestação em coelhas ovariectomizadas pela injeção de corpo lúteo. Esse hormônio, que se mostrou eficaz para proteger a gestação, foi denominado de progesterona¹².

Com os doutores Chang & Rock na Fundação Worcester, Pincus descobriram os estrógenos e progestágenos, derivados da progesterona que mais inibiam a ovulação e deles saiu à pílula anticoncepcional¹⁰.

Os progestágenos são esteróides que podem ser sintéticos ou naturais. Os progestágenos sintéticos camuflam o efeito da progesterona, e são conhecidos como progestinas¹³.

Segundo WARE¹⁴ progestinas oriundas da progesterona são derivadas da 17-alfa-hidroxiprogesterona (17-OH-Progesterona) e da 19-Nortestosterona, apresentando as formas acetilada e não-acetilada. Os derivados da 19-Nortestosterona são subdivididos em estranos (18 carbonos) e gonanos (17 carbonos). A drospirenona é um análogo da espironolactona.

As progestinas além de serem subdivididas quanto a sua origem, também o são em gerações. A progestina de primeira geração, comercializadas desde a década de 1960, são derivadas da testosterona e da progesterona e foram usadas principalmente em contraceptivos orais (CO). Por essa razão tinham como objetivo principal mimetizar o efeito antigonadotrófico da progesterona natural. As de primeira geração e derivadas da testosterona são chamadas de estranos. As de segunda geração, derivadas da 19-Nortestosterona (gonanas), são representadas pelo norgestrel e levonorgestrel. As gonanas possuem maior atividade progestagênica que as estranas.

O levonorgestrel é a forma ativa do norgestrel. A partir do levonorgestrel originam-se as chamadas de terceira geração que foram criadas com o objetivo de produzir a progestina ideal, que tivesse os benefícios da progesterona natural sem os efeitos androgênicos indesejáveis das progestinas mais antigas, como acne, retenção hídrica e queda do HDL¹⁵. Ainda são encontradas também as de quarta geração de progestinas que são exemplificadas pelo dienogest, nestorone, acetato de nomegestrol, trimegestonee drospirenona¹⁶.

Inicialmente achava-se que a trombose era resultado apenas da dose de estrogênio utilizado, MAMMEN¹⁷, cita que o Etinilestradiol (EE) é capaz de induzir alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com aumento da geração de trombina, ocorrendo também aumento dos fatores de coagulação e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e anti-trombina), produzindo um efeito pró-coagulante leve. Esses efeitos são bem observados em testes que avaliam de um modo geral a hemostasia, que mostram resistência adquirida à proteína C e aumento de geração de trombina. Devido a esses fatores culminou a redução da dose de EE dos contraceptivos (de 150mcg para 15-20mcg). Em 2005 demonstrou que COC contendo progestagênio de terceira geração (gestodeno, desogestrel, associavam-se a um risco duas vezes maior de trombose do que os que continham progestagênios de segunda geração (levonorgestrel). Dessa forma o tipo de progestagênio associado ao estrogênio, e não só a dose desse último, tornou-se motivo de estudos sobre o papel dos progestagênios na hemostasia e na determinação da trombose¹⁸.

Um estudo melhor conduzido pela Universidade de Leiden, Holanda, feito para avaliar os diferentes progestagênios e risco para trombose venosa, confirmou associação entre o tipo de progestagênio e risco para trombose, porém evidenciou uma diferença menos pronunciada que é previamente descrita entre os diferentes progestagênios. Algumas formulações, contudo, apresentaram uma amostra pequena para uma conclusão definitiva. Comparado a não usuárias de contraceptivos hormonais, o COC contendo levonorgestrel foi associado a um risco para trombose venosa quatro vezes maior (OR: 3,6; 95% IC:2, 9-4,6). O Levonorgestrel foi o progestagênio associado ao menor risco para trombose, seguido do gestodeno (OR:5,6; 95% IC:3,7-8,4); drospirenona (OR>6,3; 95% IC: 2, 9-13,7); acetato de ciproterona (OR:6,8; 95% IC: 4,7-10); desogestrel (OR:7,3; 95% IC 5,3-10). Assim, considerando o risco de TVP o levonorgestrel oferece menor risco, enquanto os demais progestagênios parecem ter riscos semelhantes, superior a associação em levonorgestrel, provavelmente porque este último é mais androgênico que os demais, uma vez que progestagênicos androgênicos (levonorgestrel) estão associados a menor resistência à proteína C do que os com menor potência androgênica (gestodeno e desogestrel) e os an-

tiandrogênicos (acetato de ciproterona e drospirenona)¹⁹ Porém, mesmo com esses dados apresentados não quer dizer que se deva sempre orientar o uso de levonorgestrel, deve-se conhecer os riscos e os benefícios adicionais de cada progestagênio, para que se faça uma prescrição adequada aos anseios de cada paciente²⁰.

Há cerca de 100 milhões de usuárias que fazem uso de contraceptivos hormonais orais no mundo, o conhecimento pela opção menos trombogênica acaba se tornando de grande importância, principalmente em mulheres com outros fatores de risco que possivelmente podem ser associados a trombose²¹.

Outro método que acabou sendo utilizado foram os progestagênicos de forma isolada que afetam de forma mínima o sistema de coagulação, ocorrendo um aumento não significativo no risco de trombose, outrora sendo relatado por usuárias de pílulas que contêm apenas o progestagênio (PP)²².

Outro estudo mostrou resultados favoráveis na hemostasia em usuárias das PP (progestagênio), com redução da resistência à proteína C ativada e aumento da proteína S15, com isso não foram registrados efeitos negativos sobre os parâmetros de coagulação e anticoagulação com o uso de PP²³.

Normalmente o risco de desenvolver um estado Trombótico acontece no primeiro ano de uso de contraceptivo hormonal, porém o uso não se torna acumulativo assim não altera o risco de TVP, no entanto deve se fazer uma anamnese adequada do paciente quando ocorrer a troca deste contraceptivo hormonal, porque pode vir a ser evidenciado o risco de desenvolvimento de um evento trombótico.

4. CONCLUSÃO

Diante desta pesquisa bibliográfica foi evidenciado que a Trombose é considerada um diagnóstico grave e que incide em mais de 80% dos casos. É uma patologia da hemostase normal, onde acontece à formação de um coágulo sanguíneo dentro de um vaso intacto, este estado ocorre principalmente pela turbulência sanguínea, lesões no endotélio e estados de hipercoagulabilidade que se caracterizam como Triade de Virchow.

Foi verificado que 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 de Leiden, com aumento nas proteínas C-reativa em fatores de coagulação e na redução de anticoagulantes.

Na formulação dos contraceptivos orais são encontrados estrógenos e progestágenos que inibem a ovulação. O levonorgestrel fora criado com o objetivo de produzir a progestina ideal, obtendo benefícios da progesterona natural, sem os efeitos androgênicos indesejáveis, no entanto, estudos mostraram que as classes de

COC contendo progestagênio de terceira geração como o gestodeno, desogestrel associam-se a risco duas vezes maior.

Foi verificado também que o levonorgestrel está associado ao menor risco em casos de trombose, devido ser mais androgênico, enquanto que os demais progestágenos têm riscos semelhantes. Porém é necessária uma análise do paciente visando os riscos e benefícios de cada progestagênio.

Analisando os dados obtidos nos artigos foi possível verificar que as pacientes apresentam um alto índice de desenvolver um quadro trombótico mesmo em concentrações diminuídas e isoladas de progestagênio. No entanto, não foram registrados efeitos negativos sobre parâmetros de coagulação e anticoagulação. Sugere-se que mais estudos sejam feitos relacionando anticoncepcionais e trombose, nos medicamentos existentes e nos próximos a serem lançados no mercado farmacêutico.

REFERÊNCIAS

- [1] Piccinato CE. Trombose venosa pós-operatória. Medicina (Ribeirão Preto) 2008; 41(4):477-86.
- [2] Maffei FHA, Rollo HA. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: incidência, patologia, patogenia, fisiopatologia e diagnóstico. In: Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, Rollo HA. Doenças Vasculares Periférica. 3º Ed. Rio de Janeiro, MEDSI, 2002; 1363-86.
- [3] Orra, Hussein Amin. Trombose Venosa Profunda. Abril, 2008.
- [4] Viktor, M. Pílula causa trombose? Revista Viva Saúde, 50º Ed. Editora Escala-Copyright 2008. Disponível em: <http://revistavivasaude.uol.com.br/edicoes/50/artigo54700-2.asp>. Acesso em 10 de agosto de 2014.
- [5] Doença Tromboembólica Venosa e Contraceptivos orais combinado: resultados dos estudos de caso controle multicêntrico internacional. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet. 1995;346(8990):1575-82.
- [6] World Health Organization. Saúde Reprodutiva na escola pública Research e John Hopkins Bloomberg. Family planning: a global handbook for providers. Baltimore and Geneva: CCP and WHO; 2008.
- [7] Robbins, Stanley L.; Cotran, Ramzi S.; Kumar, Vinay. Fundamentos de Robbins patologia estrutural e funcional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
- [8] Abramson A, Abramson S. Hipercoagulabilidade: Tratando Clínico e Avaliação. South Med J. 2001; 94(10):1013-20.
- [9] Pabinger L, Schneider B. Risco Trombótico e deficiência hereditária de Antitrombina III, Proteína C, Proteína S: Um estudo Retrospectivo e Cooperativo. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996; 16(6):742-8.
- [10] Dhont, M. A História dos Contraceptivos. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2010; 15(S2):S12-S18.
- [11] Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio

- de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- [12] Silva P. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006; 1369.
- [13] Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, Shalev I, Orvieto R, Bem-Rafael Z. Farmacocinética do Comprimido Vaginal contendo Progesterona e sua Utilização em Reprodução Assistida. *Esteróides*. 2000; 65(10-11):645-9.
- [14] Sitruk-Ware R. Novos Progestágenos para Uso Contraceptivo. *Hum Reprodu Update*. 2006; 12(2):169-78.
- [15] Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Concepção e Perfil Farmacodinâmico de Drospirenona. *Esteróides*. 2003; 68(10-13):891-905.
- [16] Sitruk-Ware R. Perfil Farmacológico da Progesterona. *Maturitas* 2008; 61(1-2):151-7.
- [17] Mammen EF. Pílulas Contraceptivas Orais e Terapia de Reposição Hormonal e Doença Tromboembólica. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2000; 14 (5):1045-59.
- [18] Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Terceira Geração de Contraceptivos Orais e o Risco de Trombose Venosa: Meta Análise. *Profunda.BMJ*. 2001;323(7305):131-4.
- [19] Odland V, Milson I, Persson I, Victor A. Alteração de Hormônio Sexual: Risco de Tromboembolismo Venoso combinado com Pílulas Contraceptivas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81(6):482-90.
- [20] Vieira CS, Oliveira LCO, Sá MFS. Hormônios femininos e hemostasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007; 29(10):538-47.
- [21] World Health Organization. Doença Cardiovascular e Hormônio Esteróide de Contraceção. Relatório a WHO Scientific group. Geneva: World Health Organization; 1998. (WHO Technical Report Series. 877).
- [22] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Uso de Contraceptivo Progestágeno em Mulheres com Alto Risco de Tromboembolismo Venoso. *Contraception*. 2004; 70(6):437-92.
- [23] Dorflinger L J. Efeitos Metabólicos dos Contraceptivos Esteróides Implantáveis para as Mulheres. *Contraception*. 2002;65(1):47-62.

