

# DOENÇAS VASCULARES ASSOCIADAS A CONTRACEPTIVOS ORAIS

## VASCULAR EVENTS ASSOCIATED WITH ORAL CONTRACEPTIVES

MARIA FLÁVIA SONEGO<sup>1\*</sup>, VIVIAN DANIELA MANTOVANI<sup>2\*\*</sup>

1.Farmacêutica. Discente do Curso de Especialização em Prescrição Farmacêutica e Farmácia Clínica pela IPUPO; 2. Farmacêutica. Discente do Curso de Especialização em Prescrição Farmacêutica e Farmácia Clínica pela IPUPO.

\*Av. Maestro Xixirri, 280 Limeira, São Paulo, Brasil. CEP: 13480-660. [flaviasonego@gmail.com](mailto:flaviasonego@gmail.com)

\*\*Rua José Scomarim, 1202 Mogi-Mirim, São Paulo, Brasil. CEP: 13806-571. [vi\\_mantovani@yahoo.com.br](mailto:vi_mantovani@yahoo.com.br)

Recebido em 24/02/2016. Aceito para publicação em 25/04/2016

### RESUMO

Os contraceptivos orais estão associados a um aumento de risco para o desenvolvimento de doenças tromboembólicas em mulheres jovens saudáveis. Sabe-se que os anticoncepcionais orais podem ser compostos de um progestagênio isolado ou de um progestagênio associado a um estrogênio, sendo que esse progestagênio associado pode ser de segunda geração (levonorgestrel) ou de terceira geração (gestodeno, desogestrel). Os contraceptivos associados apresentam uma probabilidade maior para o risco de doenças tromboembólicas do que os isolados, uma vez que são os medicamentos de escolha para pacientes de risco. Dentre os associados, os progestagênios de segunda geração apresentam risco menor do que os de terceira geração. Os ginecologistas devem ser cautelosos na prescrição de contraceptivos orais para pacientes de risco para o desenvolvimento de doenças tromboembólicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Contraceptivos orais; contraceptivos; trombose.

### ABSTRACT

The oral contraceptives have been reported with increase risk of a venous thromboembolic event in healthy young women. This hormonal can be composed with isolated progestins or progestins associated with estrogen, it has associated the progestin can be second generation (levonorgestrel) or third generation (gestodene, desogestrel). There is a huge probably that contraceptives with progestin and estrogen induce more risk of a venous thromboembolic event than contraceptives with just progestin. However, it is the choice drug to patients to risk. In the associated progestin the second generation oral contraceptives show lower risk than the third generation oral contraceptives. Gynecologists should be more careful to prescribe oral contraceptive to patients who have a risk of venous thromboembolic disease.

**KEYWORDS:** Oral contraceptives, contraceptives, thrombosis.

### 1. INTRODUÇÃO

Desde a década de 1960, sabe-se que a hormonioterapia está relacionada a um aumento na incidência de episódios tromboembólicos<sup>1</sup>. Quando começaram a serem descritos casos de trombose em mulheres jovens, sem histórico familiar e mais ainda, apresentando fenômenos tromboembólicos em locais pouco frequentes, os estudos retrospectivos mostraram então uma grande associação entre vários fatores etiológicos sendo alguns deles específicos de pacientes do sexo feminino<sup>2</sup>.

Os anticoncepcionais hormonais orais, também chamados de pílulas anticoncepcionais são esteróides utilizados isoladamente ou em associação com a finalidade básica de impedir a concepção<sup>3</sup>.

Os efeitos dos hormônios sexuais femininos sobre o sistema cardiovascular têm sido tema de bastante interesse científico, porque os vasos sanguíneos são alvo dos efeitos desses hormônios, uma vez que existem receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas constituintes dos vasos sanguíneos<sup>1</sup>.

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação clara entre o uso de contraceptivos orais combinados (COC) e o aumento de risco para trombose venosa e arterial<sup>5</sup>.

Apesar de as tromboses venosas e arteriais possuírem alguns fatores de riscos em comum para sua ocorrência, sabe-se que a estase sanguínea e a hipercoagulabilidade representam os principais fatores etiopatogênicos para o desencadeamento do tromboembolismo venoso<sup>6</sup>. O sistema hemostático compõe-se de um conjunto de mecanismos que regulam a manutenção da integridade do endotélio vascular, o que permite o estado fluido sanguíneo e a perfusão adequada a todos os tecidos do organismo<sup>10</sup>. Enquanto a lesão do endotélio representa a principal determinante da trombose arterial (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica). A trombose arterial é menos frequente na idade reprodutiva comparada ao tromboembolismo ve-

noso (1 caso de trombose arterial para cada 5-10 casos de tromboembolismo venoso)<sup>6</sup>.

O objetivo desta revisão é avaliar a associação entre o uso de contraceptivos orais como fator de risco para ocorrência de doenças vasculares.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### Materiais

Para a realização deste estudo foram realizadas buscas online nas bases de dados Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific Electronic Library On-line).

Foram incluídos artigos publicados no período de 2007 a 2015, no idioma português. Os descritores utilizados foram: trombose e contraceptivos orais. Os descritores supracitados encontram-se nos Descritores em Ciências da Saúde da Bireme (DeCS).

### Tipo de estudo

Pesquisa descritiva, retrospectiva, realizada através de revisão de literatura de publicações encontradas em periódicos.

A revisão de literatura é definida como a fundamentação teórica adotada por um autor ou pesquisador para tratar de um tema. A análise da literatura publicada num determinado campo de conhecimento a partir da qual é traçado um quadro teórico e é feita a estrutura conceitual que dará sustentação ao desenvolvimento da pesquisa<sup>7</sup>.

### Período e operacionalização da coleta de dados

A coleta de dados foi realizada durante o período de junho a agosto de 2015. Posteriormente à identificação dos periódicos, eles foram analisados na íntegra para verificar se atenderiam ao objetivo do estudo.

Após análise do material foram identificadas categorias temáticas. A partir destas categorias os conteúdos dos artigos foram agrupados e descritos na apresentação dos resultados.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao realizar o cruzamento dos descritores trombose e contraceptivos, foram identificados 1.168 artigos. Após utilizar os critérios de inclusão idioma (língua portuguesa) e período de publicação (2007 a 2015) restaram 6 artigos, dos quais todos os 6 atenderam ao objetivo do estudo, restando, portanto, no final 6 artigos para a realização do estudo.

O Quadro 1 mostra os artigos que fazem parte deste estudo segundo o ano de publicação.

O Quadro 2 mostra os artigos de acordo com o título do artigo, autores, ano de publicação, tipo de estudo e revista de publicação.

**Quadro 1.** Artigos de acordo com os anos de publicação.

Descritores	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Trombose x contraceptivos	1	1	0	1	2	0	1

**Quadro 2.** Distribuição dos artigos segundo título do artigo, autores, ano de publicação, tipo de estudo e Revista de publicação.

Título do artigo	Autores	Ano	Tipo de estudo	Revista de publicação
Hormônios femininos e hemostasia <sup>(6)</sup>	Vieira CS, Oliveira LCO, Sá MFS	2007	Revisão de literatura	Rev. Bras. Ginecol. Obstet.
Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica <sup>(8)</sup>	Simão JL, Nadai LC, Giacon PP, Lopes MAM	2008	Relato de caso	Rev. Bras. De Hematologia e Hemoterapia
Trombose de seios venosos cerebrais: estudo de 15 casos e revisão de literatura <sup>(9)</sup>	Christo PP, Carvalho GM, Neto APG	2010	Revisão de literatura	Rev. Assoc. Med. Bras.
Contracepção hormonal e sistema cardiovascular <sup>(5)</sup>	Brito MB, Nobre F, Vieira CS	2011	Revisão de literatura	Arquivos brasileiros de cardiologia
Associação entre Hormonioterapia e Trombose Venosa Profunda Sintomática Diagnosticada pela Ecografia Vascular <sup>(1)</sup>	Barros MVL, Rabelo DR, Nunes MCP	2011	Estudo descritivo, prospectivo	Rev. Bras. Eco-cardiogr. Imagem cardiovasc.
Contracepção hormonal e tromboembolismo <sup>(10)</sup>	Braga GC, Vieira CS	2013	Revisão de literatura	Rev. Brasília Médica

O Quadro 3 mostra os artigos de acordo com título e os principais resultados obtidos em cada estudo.

**Quadro 3.** Distribuição dos artigos segundo título do artigo e principais

resultados.

Título do artigo	Principais resultados
Hormônios femininos e hemostasia <sup>(6)</sup>	Eventos tromboembólicos ocorrem dentro do primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. O ginecologista deve ficar atento às informações que recebe sobre o risco de trombose de um contraceptivo.
Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica <sup>(8)</sup>	O uso de contraceptivos orais é responsável por cerca de 9% a 18% dos episódios de trombose mesentérica em mulheres jovens.
Trombose de seios venosos cerebrais: estudo de 15 casos e revisão de literatura <sup>(9)</sup>	Os principais fatores de risco para trombose venosa cerebral foram o uso de anticoncepcional oral e uma história prévia ou familiar de trombose venosa profunda
Contraceção hormonal e sistema cardiovascular <sup>(5)</sup>	Contraceptivos orais combinados com levonorgestrel apresentam menor para trombose venosa que os demais prostagênicos. Quando administrados isoladamente, os prostagênicos afetam de forma mínima o sistema de coagulação.
Associação entre Hormonioterapia e Trombose Venosa Profunda Sintomática Diagnosticada pela Ecografia Vasculard <sup>(1)</sup>	Hormonioterapia está associada ao diagnóstico de trombose venosa profunda
Contraceção hormonal e tromboembolismo <sup>(10)</sup>	Associação clara entre o uso de contraceptivos orais combinados e o aumento do risco de trombose venosa e arterial

#### 4. DISCUSSÃO

Os tipos de trombose estão relacionados, em algum momento com o uso de contraceptivos orais, dentre outros fatores como trombofilia, puerpério, viagem prolongada, obesidade, história prévia ou familiar que não fazem parte do estudo<sup>6</sup>.

Nos vasos sanguíneos existem receptores de estrógenos e progesterona, tornando-os alvos dos efeitos desses hormônios. O etinilestradiol induz alterações significativas no sistema de coagulação causando aumento de trombina e dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína C e antitrombina)<sup>5</sup>. Uma das funções da trombina é ativar a deteriorização de fibrinogênio em monômeros de fibrina, bem como fator XIII covalentes, que forma uma maior resistência ao coágulo do sangue. A fixação da trombina com esse fator presente nas células endoteliais leva ao aumento da capacidade da trombina ativar a proteína C um anticoagulante endógeno responsável por causar atraso no processo de coagulação<sup>10</sup>.

Em relação à trombose mesentérica, um relato de caso em que uma paciente com 19 anos foi diagnosticada

com trombose mesentérica após a utilização de cinco comprimidos de anticoncepcional hormonal oral um dia antes de iniciar o quadro, quanto ao medicamento que foi utilizado, a mesma não soube especificar. No diagnóstico a paciente apresentou deficiência de proteína C. Deficiências dos anticoagulantes naturais, proteína C e S estão associadas a um risco aumentado de tromboembolismo venoso. Diversos casos de trombose mesentérica estão associados à utilização de contraceptivos orais, estando relacionados com 9% a 18% dos casos em mulheres jovens<sup>8</sup>.

Um estudo analisou 15 casos de pacientes que foram diagnosticadas com trombose de seios venosos cerebrais (TVC) (confirmadas por exame de ressonância nuclear magnética de encéfalo). O fator de risco mais importante encontrado foi o uso de anticoncepcionais orais, seguido por história prévia ou familiar de trombose venosa profunda. A trombose de veias e seios venosos cerebrais é uma condição rara, o acometimento de mulheres jovens é importante, uma vez que pode estar associado ao uso de contraceptivos orais (principal fator de risco). A suspensão dos anticoncepcionais orais deve ser recomendada para esses casos, salientando outros métodos anticoncepção<sup>9</sup>.

Os contraceptivos não associados (apenas de progesterona) não estão associados a risco para trombose venosa, pois quando utilizados de forma isolada, não alteram de forma negativa o sistema hemostático, sendo indicados para pacientes de risco ou história pessoal prévia<sup>1</sup>.

Em relação à trombose venosa, os principais fatores etiopatogênicos para o desencadeamento da mesma são: estase sanguínea e a hipercoagulabilidade. O risco de tromboembolismo venoso está associado à dose de etinilestradiol, uma vez que a alta dosagem desse hormônio provoca um risco duas vezes maior de a paciente apresentar a patologia quando comparado à baixa dose. O risco é maior no primeiro ano de uso. Mas, o risco para a trombose não se limita apenas a dose do estrogênio utilizado como também no tipo de progestagênio associado<sup>5</sup>.

Os contraceptivos orais combinados de terceira geração (gestodeno, desogestrel) apresentam um risco maior para eventos tromboembólicos do que os de segunda geração (levonorgestrel). Uma vez que estão associados ao desenvolvimento de resistência adquirida à proteína C ativada mais pronunciada e a uma tendência de produzir níveis mais altos de fatores de coagulação<sup>10</sup>.

Em estudo realizado na Universidade Leiden, na Holanda, conduzido para a avaliação de diferentes progestagênicos e risco para trombose venosa, demonstrou-se que o levonorgestrel é o que oferece menor risco para trombose, seguido pelo gestodeno, drospirenona, acetato de ciproterona e desogestrel<sup>5</sup>.

O principal fator etiopatogênico para o desencadea-

mento da trombose arterial é lesão do endotélio. Sabe-se que a trombose arterial é menos frequente na idade reprodutiva que a trombose venosa. Diferentemente da trombose venosa, a trombose arterial independe o protagênio associado ao estrogênio<sup>4</sup>. Consideram-se trombose arterial o infarto agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral e a doença vascular periférica<sup>10</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos nessa pesquisa, pôde-se concluir que os contraceptivos orais isolados são os de escolha para pacientes de risco para trombose; os contraceptivos combinados de 2ª geração oferecem risco menor que os de 3ª geração.

O ginecologista deve ser cauteloso no momento da prescrição de contraceptivos em pacientes que apresentem risco para trombose, dando prioridade para os contraceptivos isolados e sempre avaliando a relação risco-benefício.

Sugere-se necessidade de elaboração de novos estudos sobre o tema, uma vez verificada a escassez de publicações nacionais.

## REFERÊNCIAS

- [01] Barros MVL, Rabelo DR, Nunes MCP. Associação entre Hormonioterapia e Trombose Venosa Profunda Sintomática Diagnosticada pela Ecografia Vascular. *Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular*, São Paulo. 2007; 24(4):48-51.
- [02] Siqueira C. Trombose na mulher. *Revista Brasileira de Cardiologia: Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro*. 2002; 15(1):34-38. Disponível em: <[http://www.rbconline.org.br/wpcontent/uploads/a2002\\_v15\\_n01\\_art04.pdf](http://www.rbconline.org.br/wpcontent/uploads/a2002_v15_n01_art04.pdf)>. Acesso em: 13 ago. 2015.
- [03] Ministério da Saúde. Anticoncepção hormonal oral (Publicações). Disponível em: <<http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0102assistencia2.pdf>>. Acesso em: 19 set. 2015.
- [04] Santos MERC. Terapia de reposição hormonal e trombose. *J Vasc Br*. 2003; 2(1):17-22. Disponível em: <<http://www.jvascbr.com.br/03-02-01/03-02-01-17/03-02-01-17.pdf>>. Acesso em: 19 set. 2015.
- [05] Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.*, [s.l.]. 2011; 96(4):81-9.
- [06] Vieira CS, Oliveira LCOO, Sá MFS. Hormônios femininos e hemostasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, [s.l.], 2007; 29(10):538-47.
- [07] Leopoldino AM, Beraquet, VSM. Revisão de literatura em ciência da informação e na medicina baseada em evidências: A perspectiva do método para o bibliotecário clínico. Disponível em: [http://www.puc-campinas.edu.br/websist/portal/pesquisa/ic/pic2011/resumos/2011822\\_23220\\_281955800\\_reseu.pdf](http://www.puc-campinas.edu.br/websist/portal/pesquisa/ic/pic2011/resumos/2011822_23220_281955800_reseu.pdf). Acesso em 08 de outubro de 2015.

- [08] Simão JL, Nadai LC, Giacon PP, Lopes MAM. Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2008; 30(1):75-7.
- [09] Christo PP, Carvalho GM, Neto APG. Trombose de seios venosos cerebrais: estudo de 15 casos e revisão de literatura. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2010; 56(3):288-92.
- [10] Braga GC, Vieira CS. Contracepção hormonal e tromboembolismo. *Ver. Brasília Med*. 2013; 50(1).