

A EFICÁCIA DO RASTREIO DE TROMBOFILIAS ANTES DA PRESCRIÇÃO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

THE EFFECTIVENESS OF SCREENING THROMBOPHILIA BEFORE METHODS CONTRACEPTIVES PRESCRIPTION

FERNANDA FERREIRA BICALHO MOREIRA¹, MARCOS VINICIUS DE OLIVEIRA FERNANDES^{1*}, NATALIA FERNANDES PAES¹, RAFAEL MIRANDA DE OLIVEIRA NETTO¹, RAVYNNE GOMES BAPTISTA¹, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA²

1.: Acadêmica(o) do curso de graduação de medicina na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 2. Graduado em medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais; Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Doutor em Medicina pela UFMG. Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH

* Rua Gonçalves Dias, 1899/apt. 804, Lourdes, Belo Horizonte. Minas Gerais, Brasil. CEP: 30140-092 marcos.vof@hotmail.com

Recebido em 04/02/2016. Aceito para publicação em 09/04/2016

RESUMO

Estudos apontam que o desencadeamento de fenômenos tromboembólicos, em mulheres usuárias de contracepção hormonal, pode estar relacionada ao tipo de hormônio presente no contraceptivo e a forma de administração da mesma. Este trabalho teve como objetivo aprofundar os conhecimentos sobre a relação entre os fenômenos tromboembólicos e a contracepção hormonal, analisando a eficácia do rastreio de trombofilias dosando a proteína C funcional. Resultados mostram que o rastreio da proteína C é de válida importância para prevenção de fenômenos tromboembólicos, porém, ao analisar a relação custo-benefício, conclui-se que não existem evidências favoráveis ao rastreamento de trombofilias antes da prescrição de contraceptivos.

PALAVRAS-CHAVE: Contracepção hormonal; fenômenos tromboembólicos; proteína C.

ABSTRACT

Studies indicate that the onset of thromboembolic events in women users of hormonal contraception, may be related to the type of hormone in the contraceptive and the form of administration of the same. This study had the goal of understanding the relation between thromboembolism and hormonal contraception, analyzing the efficacy of thrombophilia screening dosing functional protein C. Results show that screening of protein C is valid for the prevention of thromboembolic events, however, when considering the cost-benefit, it is concluded that there is no evidence favorable to tracking thrombophilia before prescribing contraceptives.

KEYWORDS: Hormonal contraception; thromboembolic events; protein C.

1. INTRODUÇÃO

O uso de contracepção hormonal é importante para

evitar gestações não planejadas, além disso, têm benefícios como redução do fluxo menstrual e da dismenorreia. No entanto, existem efeitos adversos associados ao seu uso; sendo os mais comuns: cefaleia e náusea; e raros: tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM)¹.

O anticoncepcional oral, mais comum, exerce sua função alterando o sistema neuroendócrino, interferindo no mecanismo de estimulação ovariano que leva a um bloqueio gonadotrófico e com isso impede a ovulação. Além disso, o componente progestagênico é capaz de espessar o muco cervical dificultando a chegada do espermatozoide².

Acredita-se que os episódios de tromboembolismo venoso sejam causados pela combinação de predisposição genética e influência de fatores externos (cirurgias, traumas, gravidez, puerpério, entre outros). Visto que, trombofilias são consideradas tendência genética ou adquirida para trombose venosa³, e o uso de contracepção hormonal pode levar ao desenvolvimento de uma trombofilia secundária ou podem agravar quadros de trombofilias primárias⁴.

A trombose venosa é uma doença frequente, sendo que sua incidência na população aumenta com a idade. No entanto, esta patologia tem como causa frequente em mulheres jovens o uso de contraceptivos orais. São comuns em veias da perna e pélvicas⁵. Já a trombose arterial é menos frequente na idade reprodutiva do que o tromboembolismo venoso, consideram-se trombose arterial o IAM e o AVC⁶.

Normalmente, os eventos tromboembólicos ocorrem dentro do primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal, principalmente após os quatro meses iniciais. Além disso, com o passar dos anos o risco não é alterado⁶.

Inicialmente, a ocorrência de alterações tromboembólicas estava associada apenas aos contraceptivos hor-

monais de estrogênio. Já em meados dos anos 90, estes eventos foram associados, também, aos contraceptivos contendo progestágenos mais recentes⁶. No mercado farmacológico existem os contraceptivos hormonais combinados (contendo estrogênio e progestágenos) e os progestágenos exclusivos.

Além do tipo de hormônio, estudos epidemiológicos mostram que os vários tipos de administração podem influenciar no desencadeamento de fenômenos tromboembólicos³. Entre as opções de contracepção hormonal atualmente, incluem-se: anel vaginal, adesivos transdérmicos, implantes subcutâneos e o dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel⁷.

Os contraceptivos hormonais podem levar a uma menor ativação da proteína C funcional através do complexo trombina-trombomodulina, sendo que esta proteína é um inibidor fisiológico da coagulação que exerce também atividade fibrinolítica. Desta forma, ao ativá-la ocorre o desencadeamento de problemas tromboembólicos. Sendo assim, a dosagem da proteína C funcional pode ser usada como rastreio para presença de trombofilia no contexto de um episódio de trombose venosa profunda⁵.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido a partir de uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos disponibilizados nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. Com o objetivo de aprofundar os conhecimentos sobre a relação existente entre os fenômenos tromboembólicos e a contracepção hormonal, analisando a eficácia do rastreio de trombofilias dosando a proteína C funcional antes de prescrever o método contraceptivo.

Foram selecionados quatro artigos, a partir de critérios de seleção como: artigos publicados nos últimos quinze anos e tendo como assunto principal fenômenos vasculares e contracepção hormonal.

3. DESENVOLVIMENTO

Homeostasia e contracepção hormonal

Os medicamentos de contracepção hormonal surgiram no mercado na década de 60 e as usuárias tinham de sofrer os efeitos colaterais – como fortes dores de cabeça, náuseas, dor de estômago, inchaço, ganho de peso, celulite, além de aumento de vasos em membros inferiores. Já que inicialmente as doses hormonais eram muito altas e os efeitos colaterais prejudicavam, de forma intensa, o dia a dia e a aparência da mulher. Por conta desta alta taxa hormonal, as mulheres ficavam mais vulneráveis ao desenvolvimento de doenças como a trombose.

As primeiras pílulas tinham cerca de cinco mil microgramas de progesterona e 150 microgramas de estro-

gênio, um percentual altíssimo em relação às dosagens encontradas nas pílulas atuais. Mas, já na década de 70, perceberam que era possível desenvolver pílulas com a mesma eficácia ainda que contivessem menores taxas de hormônio, surgindo, então, a segunda geração de pílulas anticoncepcionais. E, no final dos anos 90, veio a terceira geração desses medicamentos, com doses ainda mais baixas de hormônios.

Atualmente, encontram-se no mercado dois tipos de contracepção hormonal, os métodos que combinam estrogênio e progestágenos e os exclusivos de progestágenos. Desta forma, estudos epidemiológicos mostram que o uso de contraceptivos orais combinados resultam em um aumento aproximado de três vezes o risco de ocorrência de trombose venosa profunda⁴.

Inicialmente, o risco de tromboembolismo venoso foi associado ao componente estrogênico dos contraceptivos orais combinados, de forma dose-dependente, ocorrendo queda gradual da quantidade de etinilestradiol de 100 mg para 20 mg ou 15 mg⁸. Foi demonstrado que doses acima de 50 mg de etinilestradiol aumentaram em duas vezes o risco de tromboembolismo venoso, quando comparadas a doses menores. Observou-se ainda que o risco depende também do progestágeno usado na associação³.

A homeostasia segundo Padovan & Freitas (2014)⁴ é um processo bem regulado capaz de manter o sangue em estado líquido e de estancar sangramentos quando há uma lesão vascular, sem permitir uma coagulação intensa. Em condições normais, os mecanismos anticoagulantes prevalecem sobre os pró-coagulantes.

Na vigência de uma lesão vascular ocorre uma ativação nos componentes da homeostasia, visando manter a perda excessiva de sangue. Assim, no caso de uma lesão endotelial ocorre a ativação da cascata de coagulação que culmina em formação de um tampão hemostático formado por fibrinas e plaquetas⁹. Para tentar reverter o quadro são ativados os anticoagulantes naturais: anti-trombina e proteínas C e S, que tentam degradar os fatores de coagulação. Além disso, o sistema fibrinolítico atua na degradação da fibrina já formada⁵.

Estrogênios:

O etinilestradiol é um hormônio derivado do 17 β -estradiol, sendo o principal estrógeno usado nas formulações de contraceptivos hormonais combinados⁷.

O etinilestradiol é capaz de induzir alterações significativas no sistema de coagulação, como: o aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XI e XII) e redução nos inibidores naturais da coagulação (proteínas S e antitrombina). Além de levarem a uma resistência adquirida a proteína C, assim, exames que dosam a proteína C avaliam globalmente a homeostasia, visto que ela é o marcador mais importante de risco de trombose em usuários de contracepção hormonal¹.

Recentemente foi introduzida no mercado uma pílula

de contracepção combinada contendo estrógeno natural (valerato de estradiol), porém ainda não se tem estudos conclusivos que avaliem a ocorrência de tromboembolismo venoso. Mas, acredita-se que ambos oferecem riscos semelhantes⁷.

Progestagênios:

- Formulações estrogênios-progestagênios

Os tipos de progestagênios usados em formulações combinadas podem ter efeitos diferentes na homeostase, visto que, possuem diferentes capacidades de se ligarem a receptores de outros esteroides, como estrogênios e androgênios⁶.

Os progestagênios de primeira geração são derivados dos estranos; já os de segunda geração são derivadas das gonanas (nervogestrel e levonorgestrel); e os de terceira geração visam usufruir dos benefícios ideais da progesterona, como por exemplo o combate a acne e retenção hídrica⁵.

A partir de 1995, demonstrou-se que os contraceptivos hormonais combinados contendo progestagênios de terceira geração como gestodeno e desogestrel, levam a um risco duas vezes maior de trombose do que os contraceptivos que tinham progestagênios de segunda geração. Isto porque, os progestagênios de terceira geração estão associados ao desenvolvimento da resistência adquirida à proteína C, produzem mais fatores de coagulação, reduzem os níveis de anticoagulantes naturais e a fibrinólise².

Assim, nota-se que quanto menor o efeito estrogênico (maior o androgênico) de um progestagênio associado ao etinilestradiol, menor o risco para o desenvolvimento de uma trombose, por isso o levonorgestrel foi considerado o progestagênio de menor risco para trombose, por ser mais androgênico que os demais, levando a uma menor resistência a proteína C⁵.

Progestagênios isolados

Os contraceptivos de progestagênio isolado, não aumentam o risco de tromboembolismo venoso. Visto que, afetam de forma mínima o sistema de coagulação e fibrinólise³.

Estudos mostram que os efeitos negativos provocados pelos progestagênios em pílulas combinadas não foram observados em uso de pílulas somente de progestagênios. Inclusive algumas delas como levonorgestrel e desogestrel mostraram alterações benéficas no sistema de coagulação⁶. Sendo assim, mostram-se como uma boa opção de método contraceptivo para mulheres com história familiar de doença tromboembólica venosa⁸.

1. Vias de administração e homeostasia

Na via oral de administração, as pílulas são absorvidas no intestino e posteriormente passam pelo circuito êntero-hepático que levam a repercussões metabólicas e efeitos periféricos provocados pelo uso do contraceptivo

oral². Elas podem ser encontradas na forma combinada ou apenas de progestogênios, na forma combinada é considerada mais segura à associação entre etinilestradiol e levonorgestrel quando se trata de fenômenos tromboembólicos³.

Na via transdérmica, não se pode afirmar que há um risco menor do que a via oral, visto que depende da quantidade de etinilestradiol liberada diariamente pelo adesivo. Um estudo mostrou que um adesivo com liberação diária de 20mcg de etinilestradiol tem risco semelhante para trombose quando comparado a um contraceptivo oral combinado contendo 35mcg⁶.

Já através da via vaginal, usufruindo de métodos como o anel vaginal combinado, foi observado que em um curto período de tempo, a homeostasia era alterada pela presença de etinilestradiol. Sendo assim, considera-se que eles aumentam a chance de ocorrência de fenômenos tromboembólicos como a via oral de administração³.

Porém, a via intramuscular de administração, os injetáveis combinados, provocam um menor efeito na homeostasia do que as preparações orais, provavelmente por possuírem estrogênios naturais em sua composição, ao invés do etinilestradiol. Podendo apresentar nenhum risco para a ocorrência de trombose venosa profunda, porém os estudos ainda são pouco conclusivos⁶.

Além dos contraceptivos combinados disponíveis no mercado, há também os exclusivos de progestagênios que podem ser administrados via oral, intramucosulares, DIU (dispositivo intra-uterino) liberador de levonorgestrel, entre outros. Tais vias apresentam nenhum efeito ou efeito mínimo sob a homeostasia⁶.

Rastreo de trombofilias

Acredita-se que os episódios de tromboembolismo venoso sejam multicausais pela combinação de predisposição genética com influência de fatores de causa externa, como puerpério, viagem prolongada, uso de contraceptivos orais combinados, obesidade e outros. Porém, cerca da metade dos episódios de tromboembolismo venoso é idiopático, ou seja, sem causa (hereditária ou adquirida) conhecida para o evento¹.

As trombofilias são consideradas a tendência genética ou adquirida para trombose venosa que aumentam o risco de uma pessoa sofrer tromboembolismo venoso, potencializando-se o efeito trombogênico dos contraceptivos orais combinados. O grau de potencialização vai depender do tipo de trombofilia. Há trombofilias que aumentam em três vezes o risco de tromboembolismo venoso e outras chegam a aumentar de cinquenta a oitenta vezes esse risco³.

As trombofilias hereditárias são consideradas primárias, elas podem ter caráter heterozigótico ou homozigótico, sendo que, sua frequência na população em geral é

baixa, com exceção de algumas doenças. Já em relação às trombofilias secundárias que são adquiridas ao longo da vida, é relevante lembrar, que o puerpério pode aumentar 84 vezes o risco de tromboembolismo venoso e os contraceptivos hormonais não chegam a tamanho risco³.

No caso específico da mulher, a identificação de trombofilia tem implicações na seleção do método de planejamento familiar, já que dependendo do caso pode ser contraindicado a contracepção combinada. No entanto, o risco individual é afetado por múltiplos fatores ambientais e genéticos que podem variar mesmo entre parentes de primeiro grau, fazendo-se necessário em algumas mulheres uma investigação mais profunda indicando então o rastreo para trombofilias⁵.

Exames que avaliam a função ou quantidade das proteínas C e S podem ser usados na investigação de episódios trombóticos analisando se há redução na produção devido a problema adquiridos ou hereditários. Os exames podem ser: Proteína C Funcional ou Antigênica; Proteína S Funcional ou Antigênica, sendo que o exame funcional mede sua fração livre e a antigênica sua fração total.

Para realização do rastreo laboratorial de trombofilia deve-se recolher uma amostra de sangue em veia do braço, sendo que o paciente deve aguardar no mínimo 10 dias caso tenha tido episódio trombótico para realizá-lo e não pode estar usando anticoagulantes. Mas, caso se queira rastrear trombofilias hereditárias é desejável um intervalo mínimo de um mês na suspensão de tratamento hormonal ou o fim da gravidez visto que a gravidez e as terapêuticas com estrogênios (contracepção oral) alteram os níveis de proteína S e C circulantes⁵.

O uso de contraceptivos hormonais combinados leva a uma redução nos inibidores naturais da coagulação, como a proteína C e a proteína S que podem resultar em coagulação sanguínea em excesso ou inapropriada, por isso faz-se necessário o rastreo destas proteínas antes do seu uso. Esta redução pode ser leve e temporária ou pode ter uma evolução aguda ou crônica. No caso do uso destes contraceptivos o melhor marcador para a homeostasia é a proteína C, visto que eles levam a uma resistência adquirida a esta proteína, além de reduzir seus níveis³.

É importante perceber se o rastreo de trombofilia em pacientes assintomáticos antes de prescrever o anticoncepcional tem ou não utilidade clínica. Ou seja, se o teste permite um melhor resultado em termos de saúde para o doente. No caso do rastreo de trombofilia deve-se questionar se este exame conduz a um melhor resultado em termos de saúde e se vale a pena os custos, não só financeiros, mas também psicossociais⁵.

A vantagem do rastreo é que o resultado do exame pode impedir a complicação de uma trombofilia primária ou a possibilidade de um risco adquirido (como o uso de contraceptivos combinados) evoluir para uma trombose.

Este conhecimento poderia assim permitir a elaboração de uma estratégia de planejamento familiar visando evitar uma trombose venosa⁵.

Após uma pesquisa realizada em alguns laboratórios brasileiros no mês de outubro de 2015 com o objetivo de analisar o custo benefício do exame da proteína C, foram encontrados valores que variam entre R\$ 100,00 e R\$ 160,00, nas cidades de Belo Horizonte, Joinville, Rio de Janeiro, Barretos e Curitiba. Sendo que, o exame não é custeado pelo SUS (Sistema Único de Saúde), mas por planos de saúde caso recomendado pelo médico é custeado.

4. DISCUSSÃO

No caso da mulher, antes da prescrição de métodos contraceptivos, deve ser feita uma investigação para analisar se há identificação de trombofilias. Visto que, caso se identifique a presença de tendência a se ter trombos por causa genética ou adquirida, ela pode ser contra indicada a usar contracepção hormonal combinada devido aos efeitos do estrógeno e progestagênios no sistema de coagulação. Esta investigação pode ser feita a partir do rastreo para trombofilias a partir dos exames de proteínas C e S ou através da anamnese.

Antes de se indicar o rastreo para trombofilias é necessário saber se o seu resultado leva a uma melhor condição saúde de sua paciente e seu custo benefício financeiro e psicossocial. Atualmente ainda não foi demonstrada uma relação custo-eficácia para o rastreo de trombofilia hereditária em famílias com história de trombose, porém, analisando a pesquisa realizada, sabe-se que o rastreo é um exame de alto custo e pouco acessível por não ser liberado pelo SUS como rastreo, apenas para o diagnóstico de trombose.

Além disso, sua melhora na saúde do paciente é questionável, visto que o achado de trombofilia em mulheres assintomáticas não indica que esta terá tromboembolismo venoso, apenas que terá maior risco de ocorrência do problema. Da mesma forma, a ausência de diagnóstico de trombofilia conhecida também não exclui a existência de causas genéticas ainda não conhecidas que elevem a paciente a um patamar com maior risco de tromboembolismo venoso.

O exame da proteína C e proteína S usado como rastreo deixa resultados duvidosos, por isso sua qualidade é considerada baixa. Além disso, a magnitude dos seus custos e benefícios é incerta, desta forma, sua recomendação requer ponderação na sua aplicação.

Enfim, faz-se necessário uma anamnese cuidadosa antes da prescrição do contraceptivo oral combinado, identificando presença de fatores de risco para tromboembolismo venoso. Os principais fatores a serem pesquisados, em mulheres no menacme, são história pessoal ou familiar de tromboembolismos, obesidade e tabagismo. Visto que, a obesidade pode aumentar até quatro vezes o

risco para desenvolver trombose, enquanto a história familiar garante um acréscimo de até duas vezes neste risco.

Na prescrição da contracepção hormonal necessita-se levar em conta os critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹:

Categoria 1: não há restrição para o uso do método contraceptivo

Categoria 2: vantagens do uso do método superam seus riscos

Categoria 3: riscos superam as vantagens do uso do método, não sendo recomendado seu uso.

Categoria 4: risco para saúde inaceitável caso o método anticoncepcional seja utilizado.

Dessa forma, uma história pessoal prévia de trombose já contraindica o uso de estrogênio para contracepção hormonal, sendo importante saber se a trombose teve haver com o uso de estrogênio, e se houver, a paciente é considerada de categoria 4. Por outro lado, se a trombose não está associada ao estrogênio a paciente se enquadra na categoria 3.

Em casos que a paciente pode continuar usando métodos combinados de contraceptivos com cautela, mesmo sabendo da superioridade do levonorgestrel que leva a menos fenômenos tromboembólicos, não quer dizer que se deva sempre orientar ao seu uso. Visto que, deve-se apresentar os riscos e benefícios das outras classes de progesterona, para que se faça uma prescrição adequada aos anseios de cada paciente.

Além disso, deve se orientar a paciente a escolher a via de administração que ela possui menor possibilidade de esquecimento, visto que as vias não apresentam muitas divergências epidemiológicas quando se trata de fenômenos tromboembólicos. Exceto, a via intramuscular, que pode ser optada em caso de trombofilias, mas carece de mais estudos.

Porém, caso a paciente seja contra indicada a usar o estrógeno como método contraceptivo, ela deve usar os métodos de progesterona exclusivos que apresentam menor efeito sobre a homeostasia. Analisando qual a melhor via de administração se enquadra ao seu perfil, visto que este tipo de contracepção está disponível no mercado pela via oral como minipílulas, contracepção de emergência, via intramuscular, implante intradérmico e DIU.

5. CONCLUSÃO

Não existem evidências favoráveis ao rastreamento de trombofilias antes da prescrição de contraceptivos combinados, visto que não há evidências que este rastreo leve a redução da mortalidade.

REFERÊNCIAS

- [01] Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contracepção Hormonal e Sistema Cardiovascular. Sociedade Brasileira de Cardiologia, São Paulo. 2010; 96(4).
- [02] Borges TFC, Tamazato APS, Ferreira MSC. Terapia com Hormônios Sexuais Femininos e Fenômenos Tromboembólicos: uma Revisão de Literatura. Revista Ciências em Saúde. 2015; 5(2).
- [03] Braga GC, Vieira, CS. Contracepção hormonal e tromboembolismo. Associação Médica de Brasília, Brasília. 2013; 50(1).
- [04] Padovan FT, Freitas G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. Set. 2014; 73-77.
- [05] Mota F, Gonçalves Luciana R, Mansilha A. Rastreo de trombofilia hereditária no contexto de trombose venosa profunda. Angiologia e Cirurgia Vascular, Lisboa. 2011; 7(3).
- [06] Vieira CS, Oliveira LCO, Sá MFS. Hormônios femininos e hemostasia. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio De Janeiro. 2007; 29(10).
- [07] Varela MG. Contracepção hormonal. Manual de Ginecologia, Lisboa. 2010; 2.
- [08] Ferreira ACP, Montes MBA. Efeitos do contraceptivo oral contendo 20 µg de etinilestradiol e 150 µg de desogestrel sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise. Revista Brasileira de Hematologia. 2000; 22(2):77-87.
- [09] Giribela CRG. Efeito de um anticoncepcional hormonal oral de baixa dose na função endotelial venosa em mulheres jovens saudáveis: resultados preliminares. Clinics [online]. 2007; 62(2). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322007000200010&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 12/10/2015