

O USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS E O RISCO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA

THE USE OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES AND THE RISK OF DEEP VENOUS THROMBOSIS IN WOMEN AT REPRODUCTIVE AGE

AMANDA FREIRE **SAMPAIO**¹, IARA HELENA DE MEIRELES **MARINHO**¹, ISABELLA ALMEIDA **SÁ**¹, PATRÍCIA OLIVA **GOMES**¹, SARA SABA **FARIA**¹, TALLES MOURÃO DE PINHO **TAVARES**¹, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE **SOUZA**^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade Faminas-BH; 2. Médico, Doutor em Reprodução Humana, Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher e Professor Titular de Ginecologia na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

* Faculdade de Minas (FAMINAS-BH) - Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Cloris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. jhkali@gmail.com

Recebido em 11/07/2019. Aceito para publicação em 08/08/2019

RESUMO

O risco de trombose venosa profunda em mulheres em idade reprodutiva varia de 5-10 episódios a cada 10.000 mulheres-anos. O risco de trombose venosa profunda aumenta de 8 a 10 episódios entre as usuárias de contraceptivos orais combinados. O risco trombótico varia de acordo com a dose de estrogênio e tipo de progestagênio presente na composição do contraceptivo. As pílulas anticoncepcionais combinadas contendo progesterona e levonorgestrel apresentam um risco de 9 a 10 eventos de trombose venosa profunda por 10.000 mulheres-anos. O risco de trombose venosa profunda é maior em usuárias de pílulas contendo ciproterona, drospirenona, gestodeno e desogestrel e com menor risco contém em sua composição levonorgestrel, noretisterona e norgestimate. O uso de hormônios sexuais como contraceptivos orais combinados aumenta consideravelmente o risco de tromboembolismo venoso, especialmente em pacientes com risco intrínseco aumentado para complicações tromboembólicas. Além disso, aumento do risco relativo associado aos hormônios sexuais depende do tipo e dosagem dos hormônios, a via de aplicação, sendo oral, vaginal e transdérmica, e a combinação específica de componentes estrogênicos e gestagênicos.

PALAVRAS-CHAVE: Anticoncepcionais orais, trombose venosa, mulheres, complicações.

ABSTRACT

The risk of deep venous thrombosis in women at reproductive age ranges from 5-10 episodes per 10,000 women-years. The risk of deep venous thrombosis increases from 8 to 10 episodes among users of combined oral contraceptives. Thrombotic risk varies according to the estrogen dose and type of progestogen present in the composition of the contraceptive. Combined birth control pills containing progesterone and levonorgestrel present a risk of 9 to 10 events of deep vein thrombosis per 10,000 women-years. The risk of deep venous thrombosis is greater in patients taking cyproterone, drospirenone, gestodene and desogestrel, and with a lower risk of levonorgestrel, norethisterone and norgestimate. The use of sex hormones as combined oral

contraceptives greatly increases the risk of venous thromboembolism, especially in patients with increased intrinsic risk for thromboembolic complications. In addition, increased relative risk associated with sex hormones depends on the type and dosage of hormones, the route of application, being oral, vaginal and transdermal, and the specific combination of estrogenic and gestagenic components.

KEYWORDS: Contraceptives oral, venous thrombosis, women, complications.

1. INTRODUÇÃO

Tromboembolismo venoso (TEV) consiste na combinação de duas doenças, a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP)¹. A trombose venosa profunda é causada pela formação de coágulos no interior das veias profundas, geralmente em membros inferiores. Já a embolia pulmonar é a obstrução das artérias do pulmão causada pela formação de um trombo¹. Tromboembolismo venoso é a causa evitável de morte em mulheres em idade reprodutiva². Fatores de risco para TEV incluem hipercoagulabilidade e lesão vascular, principalmente, gravidez e pós-parto também estão associados a um risco aumentado de TEV em comparação com mulheres as não grávidas, visto que a incidência de TEV é de 5 a 20 / 10.000 mulheres-ano na gravidez e 40-65 / 10.000 mulheres-anos após o parto, em comparação com 1-5 / 10.000 mulheres-anos fora da gravidez^{1,2}.

Contraceptivos hormonais combinados, contendo estrogênio e progesterona, é o método contraceptivo mais utilizado por mais de 100 milhões de mulheres, porém existem formas de contraceptivos hormonais combinados não orais, como o anel vaginal combinado e contraceptivos injetáveis, que oferecem benefícios similares e podem aumentar a facilidade de aplicação³. Os contraceptivos orais combinados (COCs) podem oferecer um risco aumentado de trombose venosa profunda comparado com pacientes que não fazem uso

(3-15/ 10.000 mulheres-anos em usuários vs. 1-5/ 10.000 em não usuários)³. Uma variedade de COCs estão disponíveis com diferentes doses de estrogênio e tipos de progestina, através de várias formas de administração^{2,3}. A Organização Mundial da Saúde (OMS) utiliza critérios de elegibilidade para o uso de anticoncepcionais (MEC), atualmente esse órgão recomenda que mulheres com varizes possam usar COC (MEC Categoria 1) e mulheres com tromboflebite superficial podem usar COC (MEC Categoria 2)⁴.

A gravidez aumenta o risco de TEV aproximadamente quatro vezes, enquanto que no puerpério o risco é cinco vezes maior e um número de mulheres em todo o mundo está exposta a um risco aumentado de TEV devido ao uso de contraceptivos hormonais combinados^{2,3,4}.

A prescrição de COC com maior risco de TEV contém em sua composição: ciproterona, drospirenona, gestodeno e desogestrel, e prescrições de COC com menor risco de TEV contém em sua composição levonorgestrel, noretisterona e norgestimate⁵. Medicamentos que contém em sua composição, clormadinon, dienogest ou nomegestrol, são considerados COC com um perfil de risco de TEV desconhecido⁵. Os COC com alta concentração de estrogênios ou COC com os progestágenos de terceira geração, assim como drospirenona e ciproterona, podem contribuir para um maior risco de TEV⁵. Entre os COCs, com menos de 50 mcg de etinilestradiol contendo levonorgestrel (LNG) podem oferecer menor risco de TEV, por esse motivo, empresas reduziram a dose de estrogênio que anteriormente tinham 150 mg de mestranol, foram substituídos por comprimidos com níveis de 10 a 35 mg de etinilestradiol, de modo que reduzir as doses de estrogênio diminui os riscos de TEV sem alterar a eficácia do medicamento^{4,5}. Preocupações com os efeitos cardiovasculares adversos levaram a essas modificações na composição dos COC com o objetivo de diminuir o risco de tromboembolismo e eventos cardiovasculares. Um estudo demonstrou que para um mesmo tipo de progestina, um estrogênio de dose de 20mg versus 30-40 mg foi associada a menores riscos de embolia, acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio⁶. Na França, COCs contendo desogestrel ou drospirenona foram proibidos de serem comercializados em 2013, o que levou a diminuição das prescrições em 45% e concomitante aumento das prescrições de COC com menor risco de TEV em 30%⁶. Na Alemanha, Holanda, Bélgica, Dinamarca, Noruega e Reino Unido, as autoridades nacionais emitiram declarações de orientação para defender o uso de COC contendo levonorgestrel ou noretisterona como COC de primeira linha⁶.

Qualquer tratamento hormonal deve basear-se em uma avaliação do perfil de risco do paciente, como obesidade por exemplo, bem como nos riscos associados ao tratamento e benefícios, visto que as mulheres obesas têm requisitos de segurança para a escolha de contraceptivos⁷. Por mais que os COC

serem eficazes, bem tolerado e seguro para a maioria das mulheres, os contraceptivos hormonais são subutilizados por mulheres obesas devido ao medo de falha de contraceptivos, ganho de peso e trombose^{6,7}. Porém, não há evidências convincentes de que a obesidade aumente o risco de falha contraceptiva, a evidência atual apoia o uso seguro de contraceptivos hormonais por mulheres obesas após uma triagem clínica detalhada para excluir comorbidades que podem contra-indicar o uso de estrogênios^{6,7}.

A incidência de TEV é consideravelmente baixa (8 a 10 eventos por 10.000 mulheres-anos de exposição) entre os usuários de COC, mas ainda sim existem casos^{3,5,7}. Os efeitos dos COCs sobre o risco de trombose estavam relacionados somente aos efeitos hemostáticos de estrógeno^{4,7}. No entanto, estudos indicaram que o risco de tromboembolismo venoso varia entre mulheres que utilizam COCs contendo diferentes progestagênios⁷. O mecanismo fisiopatológico subjacente à hipercoagulação após o uso de COC parece ser o efeito de primeira passagem de estrogênios e progestagênios através fígado, uma vez que a maioria dos fatores de coagulação e anticoagulantes são sintetizados no fígado^{6,7}.

O estrogênio, presente nos contraceptivos orais, pode promover a coagulação através de efeitos pró-coagulante, nas vias anticoagulantes e fibrinolíticas, os progestágenos também podem afetar de forma independente e variável os fatores hemostáticos e o risco de trombose^{5,6,7}.

O presente artigo tem como objetivo relacionar o uso de anticoncepcionais orais combinados com o risco de desenvolvimento de trombose venosa profunda em mulheres em idade reprodutiva, abordando os aspectos fisiopatológicos e epidemiológicos quanto ao uso desses hormônios exógenos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo descritivo, constituído por uma revisão sistemática. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed e Scielo, na qual foi utilizada diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações. O filtro humano foi utilizado a fim de limitar a pesquisa, excluindo estudos experimentais e em testes *in vitro*. Foram realizados uma busca de artigos com base no Descritores em Ciências da Saúde (DeSC), por uma busca de índice permutado e como resultado obteve-se as seguintes palavras chaves " Oral Contraceptives "; "Venous Thrombosis"; "Women"; "complications". Estudos centrados na análise acerca do uso de contraceptivos orais combinados e o risco de trombose venosa profunda foram incluídos, enquanto que artigos que abordavam o tema correlacionando a outros grupos populacionais, outros medicamentos e outra doença foram excluídos. Os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas ou estudos de caso-controle, publicados na língua inglesa. Houve restrição de data de publicação, sendo analisados artigos de 2010 e publicados até 2019.

Artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes ao assunto foram lidos na íntegra, a fim de se excluir os artigos considerados como fora do tópico ou com um design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva.

3. DESENVOLVIMENTO

Contraceptivos hormonais combinados (COC) possuem várias categorias, tais como os contraceptivos orais combinados com 50 mg de etinilestradiol (EE) são considerados de primeira geração, as pílulas contraceptivas orais combinadas de segunda geração contêm doses mais baixas de estradiol (20, 30 ou 35 mg), as pílulas anticoncepcionais orais combinadas de terceira geração contêm progestinas desogestrel e gestodeno e foram formuladas para serem menos androgênicas do que a segunda geração e as pílulas contraceptivas de quarta geração que incluem, entre outras, a progestina drospirenona, que é derivada da espironolactona e tem atividade antiandrogênica⁸. O efeito dos COC no risco trombótico depende tanto do progestogênio utilizado quanto da dose de etinilestradiol⁸. COCs contendo progestativos de terceira geração estão associados com maior risco trombótico em comparação com os outros compostos⁸.

Tanto a obesidade quanto o uso de COCs são fatores de risco para eventos tromboembólicos^{4,5,6,7,8}. Os estrogênios exógenos podem aumentar a coagulação sanguínea e estimular a ramo vasoconstritor do sistema renina-angiotensina, aumentando o risco de trombose de dois a quatro vezes em usuários de COC⁹. A relação entre obesidade e coagulação e, portanto, a risco de trombose venosa profunda, foi demonstrado por estudos mostrando um aumento de fatores pró-coagulantes (fator VII, fator VIII, fator XII e fibrinogênio) com aumento IMC e a associação entre obesidade e estase venosa. Enquanto o risco absoluto de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar é baixa em mulheres saudáveis em idade fértil (incidência de 3,84 por 10000 anos de exposição), a associação de dois fatores de risco (sobrepeso ou obesidade + COC) pode ser preocupante⁹. A doença venosa superficial pode estar associada a um risco aumentado de tromboembolismo, mas as evidências ainda são insuficientes para definir se o uso do COC amplifica o risco tromboembólico de mulheres com doença venosa superficial^{8,9}.

Os contraceptivos hormonais combinados

disponíveis comercialmente contêm uma combinação de um estrogênio, mestranol ou etinilestradiol, e um progestogênio¹⁰. As primeiras pílulas que foram aprovadas continham 150 mg de mestranol, no entanto verificou-se que o mestranol (50 mg) era equivalente àqueles contendo 35 mg de etinilestradiol, por isso a quantidade de estrogênio nos COCs foi reduzida nas últimas décadas com o objetivo de minimizar os efeitos adversos atribuídos a eles, visto que grandes quantidades de mestranol aumentavam os riscos de desenvolvimento de trombose venosa profunda^{3,4,5,6,7,8,9}. As progestinas são classificadas de acordo com a década de produção inicial, como a primeira (60 s; norethynodrel), segunda (70 s; levonorgestrel) ou terceira (80 s e 90 s; estodene e desogestrel, respectivamente) geração¹⁰. Há também COC que contêm o acetato de ciproterona anti-andrógeno ou o antimineralocorticoide drospirenona (o progestogênio de quarta geração)^{9,10}. O risco de TEV é maior para COC contendo 50 mg de etinilestradiol em comparação com aqueles com menos de 35 mg e, os COCs contendo mais 30 mg de etinilestradiol estão associados ao risco maior do que aqueles com 20 mg¹⁰. COCs contendo os progestogênios de terceira geração aumentam ainda mais o risco de trombose venosa profunda 1,5 a 3 vezes, em comparação com COC contendo progesterona de segunda geração levonorgestrel¹⁰. Os resultados de várias análises e meta-análises concluíram que existe uma diferença real, definida, mas pequena, no risco entre os COC de segunda e terceira geração^{8,9,10}. Acetato de ciproterona e COCs contendo drospirenona parecem conferir o mesmo risco que os COCs de terceira geração. Além disso, o uso muito precoce de COC foi associado a um risco aumentado de trombose venosa profunda^{10,11}.

As alterações no sistema fibrinolítico refletem um estado pró-fibrinolítico com aumento dos níveis plasmáticos de plasminogênio e atividade do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), bem como a redução da concentração plasmática do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1). O efeito pró-fibrinolítico é sublinhado pelo aumento do turnover de fibrina observado em mulheres que utilizam COCs em termos de concentrações plasmáticas elevadas de complexos antiplasmina plasmática e D-dímero^{9,10,11}. Concentrações plasmáticas elevadas de fatores de coagulação e níveis plasmáticos reduzidos de inibidores da coagulação, ou seja, antitrombina, proteína C e proteína S, são fatores de risco de TEV. Além de polimorfismos genéticos, mutações do fator V de Leiden e da protrombina podem contribuir para o risco de TEV em indivíduos saudáveis^{8,9,10,11}. Desse modo, o uso de COCs aumentam a concentração plasmática de alguns fatores de coagulação e reduzem os níveis plasmáticos de inibidores da coagulação, sugerindo que as alterações hemostáticas induzidas por COCs podem traduzir-se em precipitação de trombose venosa profunda em particular em mulheres em idade reprodutiva propensas a trombose^{9,10,11}. O uso de COCs está associado a níveis aumentados de pró-coagulante

circulante plasmático fatores como fibrinogênio, protrombina, fatores VII, VIII e X, bem como com diminuição moderada do fator pró-coagulante V, com aumento do risco de trombose^{8,9,10,11}. A via anticoagulante também é afetada pelo uso de COCs resultando em níveis plasmáticos diminuídos de inibidores naturais da hemostasia, como antitrombina e via dos fatores teciduais inibitórios e, portanto, com risco aumentado de trombose^{7,8,9,10,11}. Embora COCs pareçam desencadear um ligeiro aumento na atividade biológica e concentração de proteína C, este efeito é contrabalançado pelo aumento concomitante dos seus inibidores (a1: antitripsina, a2: macroglobina) e um decréscimo pronunciado da proteína S, total e livre^{9,10,11}. O mecanismo fibrinolítico é também desencadeado em mulheres que recebem COCs, estes efeitos no mecanismo fibrinolítico são parcialmente compensados por níveis aumentados de inibidor da fibrinólise ativável por trombina^{10,11}. O aumento do risco de TEV decorre das alterações que ocorrem na cascata de coagulação causada pelo estrogênio, principalmente^{6,7,8,9,10,11}. O estrogênio leva a um aumento nos níveis de fatores de coagulação trombogênica (fator I II, VII, VIII, X) bem como diminuição dos níveis de inibidores da coagulação (ativador do plasminogênio tecidual, antiplasmina, proteína S) que altera a balança para favorecer a formação de coágulos^{7,8,9,10,11}. O tipo de progestagênio utilizado em um COC influencia na magnitude das alterações induzidas pelo estrogênio nesses vários biomarcadores hemostáticos^{9,10,11}.

O risco de TEV em mulheres usuárias de COCs portadores de deficiências dos inibidores naturais da coagulação (antitrombina, proteína C e proteína S) é de 2 a 9 vezes superior àquela observada em mulheres portadoras dessas deficiências que não usam COCs, e esse achado está associado a um risco residual de 4% ao ano¹². Essas anormalidades raras (elas representam uma prevalência total maior que 1% na população geral) e são acompanhadas por complicações trombóticas mais graves que geralmente se desenvolvem em idade reprodutiva no sexo feminino¹².

Interações complexas entre estrogênio, progestogênio e sinalização androgênica podem influenciar o metabolismo do fígado, os estrogênios ativam a síntese de globulina hepática¹³. O alto nível de estrogênios observados pelo fígado após a administração oral são supra-fisiológicos^{12,13}. Embora o estradiol seja convertido em estríol e estrona menos potentes após a primeira passagem pelo fígado, o etinilestradiol sintético é mais potente e também ativa o fígado durante a recirculação de metabólitos ativos^{8,9,10,11,13}. Esses efeitos explicam porque o etinilestradiol aumenta o risco de coágulos, mesmo com administração transdérmica ou vaginal^{11,13}. Um importante mediador medido em vários estudos é a resistência à proteína C ativada (APC); que tende a aumentar com o uso de COCs de terceira geração em comparação com a segunda geração de progestogênios, a APC resulta da ligação da proteína S à proteína C^{12,13}.

Estrogênios diminuem os níveis de ambos os fatores anticoagulantes e a APC age como um anticoagulante porque termina a cascata de coagulação clivando o fator V ativado e VIII, o que demonstra uma influência do estrogênio na cascata de coagulação^{5,7,8,10,11,12,13}.

4. DISCUSSÃO

A contracepção oral combinada moderna pode conter 10, 15, 20, 30 ou 35 mg de etinilestradiol administrados continuamente por 21 ou 24 de 28 dias¹⁴. Além disso, estão disponíveis pílulas contraceptivas orais semicontínuas, que contêm 84 dias de etinilestradiol (EE), seguido por uma janela livre de progesterina de 7 dias. Há evidências de que o aumento da dose de estrogênio está associado ao risco de TEV^{13,14}. A melhor evidência sugere que, diminuindo o teor de estrogênio da pílula para 50 mg de EE, a incidência de TEV diminui¹⁴. Estudos descobriram que as preparações de COCs com 50 mg EE têm maior risco de trombose em comparação com de formulações de EE menores que 50mg, conclusões provavelmente informadas feitas em revisões posteriores/meta-análises de que existe um risco global aumentado de TEV em COCs contendo 50 mg EE^{14,15}.

Uma revisão Cochrane de 2014 concluiu que uma dose de 50 mg EE em uma pílula contendo levonorgestrel foi associada com riscos relativos para TEV de 2,1 e 2,3 em comparação com 30 mg e 20 mg de pílula contendo levonorgestrel, respectivamente¹⁵. Não há provas de que reduzir o teor de estrogênio dos COCs abaixo de 35 mg reduz ainda mais o risco de TEV. Estudos concluíram que altas doses de contracepção oral combinada, maiores que 50 mg, está associada a maiores riscos de TEV do que formulações de dose baixa^{11,14,15}.

O uso de COCs de baixa dose (menos de 50 µg de etinilestradiol) contendo acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona ou gestodeno foi associado a um risco aumentado de TEV comparado com o uso de COCs contendo levonorgestrel, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa para dienogest¹⁶. A utilização de COCs contendo norgestimato não foi associada a um aumento do risco de TEV comparado com o uso de levonorgestrel. Estudos indicaram que o componente progestagênico poderia ter um papel na formação de coágulos, no entanto, os efeitos dos progestágenos no sistema de coagulação não são bem compreendidos. Embora os progestágenos não tenham sido diretamente induzidos a efeitos pró-coagulantes, eles podem contrabalançar os efeitos pró-coagulantes do estrogênio em graus variados; portanto, pode ser que alguns progestagênios diminuam o risco de TEV associado ao etinilestradiol mais do que outros progestágenos¹⁶. Alguns estudos descobriram que os progestogênicos estão associados a aumentos na contagem de plaquetas e na agregação plaquetária, enquanto outros não^{13,16}.

Vários estudos epidemiológicos demonstraram que, dependendo da dose de estrogênio e do tipo de gestagênio, o COC aumenta o risco de TEV de dois a

quatro vezes^{13,14,15,16}. A maioria dos COCs contém etinilestradiol sintético nas dosagens entre 20 e 35 µg em combinação com gestagênio sintético. Dois COC lançados mais recentemente contêm estradiol natural de estrogênio (ZOELY®) ou estradiolvalerato (QLAIRA®) em vez de etinilestradiol¹⁷. Outra revisão sistemática da colaboração Cochrane, publicada em 2014, demonstrou similarmente um aumento do risco do chamado COC de 2ª geração e 3ª geração de COC, que era similarmente verdade para COC contendo acetato de ciproterona ou drospirenona. Como uma explicação potencial para esses achados, os autores sugeriram que o impacto direto dos gestagênios nos fatores pró e antitrombóticos da coagulação pode variar entre diferentes tipos de gestagênios¹⁷. De fato, tais efeitos foram demonstrados para drospirenona e acetato de ciproterona, e para o drospirenono, uma ativação adicional de plaquetas foi demonstrada. Não há dados confiáveis disponíveis para clormadinon ou dienogest que permitiria estimar o risco de TEV, mas um aumento do risco em comparação com o levonorgestrel foi sugerido para estes compostos também (risco de 2,54 para clormadinon e 2,97 para dienogest)¹⁷. A situação pode ser diferente para lançamentos mais recentes COC contendo estradiol/acetato de nomegestrol (ZOELY®) ou estradiolvalerato / dienogest (QLAIRA®)¹⁷. A substituição de etinilestradiol deve reduzir a quantidade de estrogênios recirculantes no fígado, levando consequentemente a ativação da cascata de coagulação com um menor efeito^{15,17}.

Um aumento relevante do risco de TEV também foi demonstrado aplicações vaginais ou transdérmicas de hormônios combinados contraceção^{16,17}. O contraceptivo transdérmico com etinilestradiol/norelgestromina (EVRA®)¹⁷ demonstrou ser associado a um aumento de risco duplo para TEV em comparação para COC contendo levonorgestrel. Um grande estudo de coorte dinamarques demonstrou um aumento de 7,9 vezes no risco de TEV etinilestradiol transdérmico/norelgestromina em comparação com não usuárias, e um aumento de 6,5 vezes para a aplicação hormonal vaginal de etinilestradiol/etonogestrel (NUVARING®, CIRCLET®) em comparação com COCs contendo levonorgestrel ou norgestimate¹⁸.

Em contraste com o uso de contraceptivos orais somente gestagênicos, o levonorgestrel vaginal (MIRENA®) não aumenta o risco de TEV, mas para a injeção de depósito medoxiprogesterona (DMPA) um aumento de 3,6 vezes o risco de TEV foi demonstrado^{17,18}. Consequentemente, as mulheres com risco conhecido de TEV devem evitar COCs, contraceção hormonal transdérmica ou vaginal ou DMPA e deve ser prescrito principalmente somente contraceção gestagênica ou livre de hormônios.

Estudos coorte e controle de caso relataram um risco 2 vezes maior de TEV com COCs contendo os progestágenos de terceira geração desogestrel e gestodeno comparados com preparações de segunda geração^{17,18,19}. Estudos adicionais mostraram um risco aumentado de TEV com progestágenos de terceira

geração (com exceção do norgestimato, que tem sido encontrados risco semelhante ao do levonorgestrel), mesmo quando potenciais fatores de confusão são levados em conta. Estudos de coorte e caso-controle também mostraram aumento do risco de TEV com a drospirenona de progestina de quarta geração¹⁹. Um estudo de coorte dos EUA de mais de 100.000 mulheres em idade reprodutiva que eram usuárias da drospirenona em comparação com mais de 300.000 mulheres que eram usuárias de contraceção oral combinada de segunda geração observou aumento do risco de TEV no grupo drospirenona¹⁹. Há elucidação de que as mulheres que usam preparações de COCs com drospirenona ou progestativos de terceira geração têm um risco ligeiramente maior de TEV quando comparados com os que usam noretisterona ou levonorgestrel^{16,17,19}.

O anel vaginal contraceptivo atualmente disponível (NuvaRing, Merck) contém 11,7 mg de etonogestrel (o metabólito biologicamente ativo do desogestrel, um progestina) e 2,7 mg EE, com aproximadamente 120 mg de etonogestrel e 15 mg de EE libertados por dia^{19,20}. Usuários do anel tem a mesma exposição sistêmica ao progestogênio, mas aproximadamente metade da exposição sistêmica EE quando comparado com usuários de uma preparação oral de 150 mg de desogestrel e 30 mg de EE. Estudos observacionais mostraram que semelhante aos usuários de COCs, os usuários de anel têm um risco elevado de TEV em comparação a não usuárias de contraceção hormonal²⁰. Uma retrospectiva estudo de coorte da Dinamarca encontrou um risco ligeiramente maior de TEV entre usuários do anel vaginal em comparação aos usuários de COCs contendo levonorgestrel²⁰. Também tem havido controvérsia em relação ao adesivo transdérmico CHC que contém 6 mg de norelgestromina (o metabólito ativo do norgestimato, uma progestina de terceira geração) e 0,75 mg EE, e administra cerca de 150 mg de norelgestromina e 20 mg de EE por dia^{19,20}. Quantidade de estradiol e progesterona entregue foi considerado equivalente a uma pílula oral contendo 250 mg de norgestimato e 35 mg de EE; no entanto, estudos farmacocinéticos mostraram que a exposição sistêmica é maior, mas os níveis de pico são menores com o adesivo transdérmico^{19,20}.

Os fatores de risco associados com TEV, além do uso de contraceptivos orais, incluem imobilização prolongada, idade superior a 35 anos, índice de massa corporal (IMC) em pacientes com mais de 35 anos, mulheres fumantes, história pessoal de TEV, história familiar de trombose venosa profunda (TVP), trombofilia hereditária (mais comumente fator V Leiden ou mutação da protrombina G20210A), síndrome antifosfolípide, lúpus sistêmico ativo e diagnóstico atual de câncer, porém demonstrou-se que nenhum desses fatores de risco aumenta o risco de TEV mais do que a gravidez (5-20 / 10.000 mulheres-ano)²¹. A probabilidade geral de TEV é maior no pós-parto por 6 semanas (aproximadamente 40-65 por 10.000

mulheres-anos, e é aumentado até 12 semanas)²¹.

Estudos têm encarado o efeito de COCs na hemostase, visto que o potencial de ativação da coagulação do plasma pode ser avaliado por medidas de geração de trombina^{11,14,17,19,20,21}. O potencial aumentado de geração de trombina em mulheres em idade reprodutiva que receberam COC foi evidenciado. Medidas de renovação de fibrina, isto é, níveis plasmáticos de fibrina solúvel, produtos de degradação de fibrinogênio e D-dímero foram elevados pelo uso de COC^{19,20,21}. Em um estudo piloto, foi demonstrado que o uso de COC induz alterações na estrutura e na rotatividade de fibrina e aumenta a concentração plasmática de fibrinogênio e a densidade de fibrina^{20,21}. Notavelmente, um aumento simultâneo significativo na lisibilidade do coágulo de fibrina foi induzido. Esta conclusão está de acordo com o aumento do turnover de fibrina induzido por COC, observado por medidas de D-dímero e plasmina-antiplasmina^{17,20,21}.

O atual documento de orientação da iniciativa Científica e Comitê de Padronização da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia classificam o COC como um importante fator de risco transitório (corrigível) de desenvolvimento de trombose venosa profunda²². Poucas são as evidências disponíveis para o uso de contraceptivos hormonais em mulheres com TEV prévio. Portanto, A Diretriz da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2015 consideraram o uso de COC como um risco de saúde inaceitável para pacientes com TEV prévio²².

Os progestogênios mais novos foram desenvolvidos e comercializados com alegações de diminuição da androgenicidade para tratar das queixas de efeitos colaterais relacionados ao andrógeno²³. Como esses progestágenos de baixo andrógeno também levam a aumento do colesterol da lipoproteína de alta densidade, isso provavelmente levou à prescrição preferencial para mulheres em risco de doença cardiovascular²³. Uma pesquisa com médicos alemães mostrou um aumento da probabilidade de prescrever uma pílula de terceira geração para pacientes de alto risco e também para referir mulheres usando pílulas de terceira geração para diagnóstico de TVP mesmo que os sintomas fossem leves ou inespecíficos^{22,23}. Não é surpreendente que os fornecedores tenham respondido positivamente à introdução de novas formulações de COC com efeitos benéficos sobre os lipídios²³.

É importante contextualizar que as escolhas contraceptivas disponíveis para as mulheres no anos 80 e 90 eram anticoncepcionais orais combinados, por mais que oferecem maiores riscos ao desenvolvimento de trombose venosa profunda, pois o uso de dispositivo intrauterino e uso de implantes não existiam, tornando a pílula a opção contraceptiva mais recomendada, mesmo em mulheres com fatores de risco cardiovasculares relativos^{12,21,22,23}.

5. CONCLUSÃO

A incidência de trombose venosa profunda é consideravelmente pequena, 8 a 10 eventos por 10.000

mulheres-anos de exposição, entre as usuárias de contraceptivos orais combinados em mulheres em idade reprodutiva. Porém, o risco ainda existe, visto que contraceptivos orais combinados que contêm em sua composição ciproterona, drospirenona, gestodeno e desogestrel possuem maior chance de desenvolvimento de trombose venosa profunda, quando comparados à contraceptivos que possuem em sua composição levonorgestrel, noretisterona e norgestimate. Além disso, a quantidade de compostos nos contraceptivos orais combinados também interfere nas chances de desenvolvimento de trombose venosa profunda, uma vez que os contraceptivos orais combinados com menos de 50 mcg de etinilestradiol contendo levonorgestrel podem oferecer menor risco de tromboembolismo venoso, existindo comprimidos com níveis de 10 a 35 mg de etinilestradiol. As primeiras pílulas continham 150 mg de mestranol, o que aumentavam os riscos de desenvolvimento de trombose venosa profunda, desse modo, a quantidade de estrogênio nos contraceptivos orais combinados foi reduzida nas últimas décadas com o objetivo de minimizar os efeitos adversos atribuídos às pílulas, com o objetivo de diminuir o risco de tromboembolismo e eventos cardiovasculares. Os contraceptivos orais combinados têm sido amplamente utilizados como um método seguro anticoncepcional, porém o etinilestradiol na maioria dos contraceptivos orais combinados aparece como principal fator de risco para o tromboembolismo venoso, visto que o etinilestradiol modifica vários fatores hemostáticos e a progesterina no contraceptivo está relacionada à sua capacidade de neutralizar ou modular os efeitos do etinilestradiol. Ademais, o uso dos contraceptivos orais combinados aumenta a concentração plasmática de alguns fatores de coagulação e reduzem os níveis plasmáticos de inibidores da coagulação, sugerindo que as alterações hemostáticas induzidas pelos contraceptivos podem traduzir-se em precipitação de trombose venosa profunda, principalmente em indivíduos com histórico ou com fatores de risco para trombose.

REFERÊNCIAS

- [1] Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (8):CD011054.
- [2] de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, *et al.* Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (3):CD010813.
- [3] de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 3. Art. No.: CD010813 doi:10.1002/14651858.CD010813.pub2.
- [4] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015; 350:

- h2135.
- [5] Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA. ORTHO EVRA and venous thromboembolism: an update. *Contraception* 2010; 81:452-3.
- [6] Stam-Slob MC, Lambalk CB, van de Ree MA: Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism. *BMJ* 2015; 351:h4847.
- [7] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *Brit Med J* 2012; 344:e2990.
- [8] Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, *et al.* Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013; 87:93-100.
- [9] Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Tchaikovski S, Helmerhorst FM. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res* 2009; 123:429-35.
- [10] Bergendal A, Bremme K, Hedenmalm K, Larfars G, Odeberg J, Persson I, *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in pre-and postmenopausal women. *Thromb Res* 2012; 130:596-601.
- [11] van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, *et al.* Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood*. 2011; 118(8):2055-2061; quiz 2375.
- [12] Stegeman BH, Raps M, Helmerhorst FM, *et al.* Effect of ethinylestradiol dose and progestogen in combined oral contraceptives on plasma sex hormone-binding globulin levels in premenopausal women. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(1):203-205.
- [13] Trenor CC III, Chung RJ, Michelson AD, *et al.* Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011; 127(2):347-357.
- [14] Canonico M. Hormone therapy and hemostasis among postmenopausal women: a review. *Menopause*. 2014; 21(7):753-762.
- [15] Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:150-155.
- [16] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous Thromboembolism and Hormone Replacement Therapy. Greentop Guideline No. 19. 3rd ed. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011; 6.
- [17] Artero A, Tarin JJ, Cano A. The adverse effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators on hemostasis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38(8):797-807.
- [18] Scarabin PY. Hormones and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Climacteric*. 2014; 17(suppl 2):34-37.
- [19] Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA: The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2014; 12:635-640.
- [20] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, *et al.* Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (3):CD002229
- [21] Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982-2008. *Vital Health Stat* 23 2010; (29):1-44
- [22] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, *et al.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366(24):2257-66.
- [23] [Bitzer J, Amy J-J, Beerthuisen R, *et al.* Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2013; 39(3):156-9.