

RELEVÂNCIA DO RASTREIO DE FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS NO USO DE ANTICONCEPCIONAIS

RELEVANCE OF VENOUS THROMBOEMBOLIC PHENOMENA SCREENING FOR CONTRACEPTIVE USE

CAROLINA DOS SANTOS CRUZ^{1*}, ISABELLA LOPES LUSVARGHI¹, LARISSA ASSIS ABREU¹, MARIANNE DOS SANTOS VICTÓRIA¹, JOSÉ HELVÉCIO KALIL²

1. Acadêmica do curso de graduação do curso de medicina da Faculdade de Minas - BH (FAMINAS); 2. Professor Doutor, Disciplina Saúde da Mulher do curso de medicina da Faculdade de Minas – BH (FAMINAS).

*Rua ouro preto, 1681, apto 602, Santo Agostinho, Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP: 30170-041. carolina-carolsantos@hotmail.com

Recebido em 18/07/2019. Aceito para publicação em 14/08/2019

RESUMO

A ocorrência de fenômenos tromboembólicos em mulheres tem sido associada ao uso de contraceptivos hormonais. Apesar de raros, estão entre os efeitos colaterais mais graves do uso desses medicamentos. Rastreamento consiste na realização de testes ou exames diagnósticos em uma população assintomática, visando o diagnóstico precoce de patologias ou identificação e controle de riscos, visando redução da mortalidade da condição rastreada. O tromboembolismo venoso (TEV) é multifatorial e geralmente está associado à combinação de diversos fatores de risco, sendo os principais relacionados à formação do trombo: estase sanguínea, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. É importante a realização de anamnese detalhada antes da prescrição, buscando fatores de risco que possam potencializar o efeito pró-coagulante destes medicamentos. O rastreamento universal de trombofilias antes da prescrição de ACO não é relevante, pois a incidência de fenômenos tromboembólicos é baixa na população em geral e o diagnóstico de trombofilia em mulheres assintomáticas não determina a ocorrência de trombose, apenas um risco aumentado para essa intercorrência, possui baixo custo-benefício e é inviável.

PALAVRAS-CHAVE: Contraceção hormonal, fenômenos tromboembólicos, rastreamento.

ABSTRACT

The occurrence of thromboembolic phenomena in women has been associated with the use of hormonal contraceptives. Although rare, they are among the most serious side effects of using these medicines. Screening consists of performing tests or diagnostic tests in an asymptomatic population, aiming at the early diagnosis of pathologies or identification and control of risks, aiming to reduce the mortality of the traced condition. Venous thromboembolism (VTE) is multifactorial and is usually associated with a combination of several risk factors, the main ones related to thrombus formation: blood stasis, endothelial lesion and

hypercoagulability. It is important to perform detailed anamnesis before the prescription, looking for risk factors that may potentiate the pro-coagulant effect of these medications. The universal screening for thrombophilia before the prescription of OAC is not relevant, since the incidence of thromboembolic phenomena is low in the general population and the diagnosis of thrombophilia in asymptomatic women does not determine the occurrence of thrombosis, only an increased risk for this occurrence. Low cost and is not feasible.

KEYWORDS: Hormonal contraception, thromboembolic events, screening.

1. INTRODUÇÃO

A contracepção hormonal tem sido associada a ocorrência de fenômenos tromboembólicos em mulheres, apesar de oferecer contracepção e controle de natalidade altamente eficaz, dentre outros benefícios como controle de ciclos irregulares e melhora dermatológica. Os fenômenos tromboembólicos são raros, porém representam um dos efeitos adversos mais temidos entre as usuárias de pílulas contraceptivas. Nesse contexto, é importante a análise crítica sobre a relação dos fenômenos tromboembólicos e a contracepção hormonal, observando a eficácia da realização do rastreamento associada ao quadro clínico e à epidemiologia destes fenômenos.

O tromboembolismo venoso (TEV) é multifatorial e geralmente está associado a combinação de diversos fatores de risco. Neste âmbito, os principais fatores de risco estão relacionados à formação do trombo sendo eles: a estase sanguínea, lesão endotelial e hipercoagulabilidade¹. Esses fatores de risco são classificados como: hereditários, adquiridos e hereditários/ ambientais/ idiopáticos e estão expostos, com os respectivos riscos relativos estimados, no quadro 1².

Quadro 1. Fatores de risco para Tromboembolismo Venoso.

FATOR DE RISCO	RISCO RELATIVO ESTIMADO
Condições hereditárias	
Deficiência de antitrombina	25
Deficiência de Proteína C	10
Deficiência de Proteína S	10
Mutação no fator V de Leiden	
Heterozigoto	5
Homozigoto	50
Mutação no gene G20210A protrombina (heterozigoto)	2,5
Disfibrinogenemia	18
Condições adquiridas	
Grande cirurgia ou grande trauma	5 - 200
História de tromboembolismo venoso	50
Anticorpos antifosfolípidos	
Níveis elevados de anticardiolipina	2
Inibidor inespecífico (ex. anticoagulante lúpico)	10
Câncer	5
Doença grave com hospitalização	5
Idade	
> 50 anos	5
> 70 anos	10
Gestação	7
Terapia com estrogênios	
Contraceptivos orais	5
Terapia de reposição hormonal	2
Moduladores seletivos para receptores estrogênicos	
Tamoxifeno	5
Obesidade	1 - 3
Condições hereditárias, ambientais ou idiopáticas	
Hiper-homocisteinemia	3

Fonte: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Série orientações e recomendações. Tromboembolismo Venoso e Contraceptivos Hormonais Combinados. n°1- volume 4-novembro 2016. [acesso 20.mar 2017] Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/04-TROMBOEMBOLISMO_VENOSO_E_CONTRACEPTIVOS_HORMONAIIS_COMBINADOS.pdf.¹⁹

Os esteroides sexuais dos contraceptivos hormonais exercem efeitos sobre a coagulação, sendo que o estrogênio é considerado fator de risco para TEV, uma vez que está ligado à hipercoagulabilidade sanguínea, por isso historicamente foi relacionado a ocorrência de TEV.¹ Porém, a partir de 1995 foram realizados estudos observando que o risco poderia ser maior entre os contraceptivos orais combinados (COCs)³.

Os COCs aumentam os fatores de coagulação (fibrinogênio, protrombina, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e reduzem os inibidores naturais da coagulação (Proteína S e antitrombina), levando a um efeito pró-coagulante leve. Eles aumentam a atividade fibrinolítica, porém isso não influencia no risco de TEV⁴. Os múltiplos efeitos dos COCs sobre a hemostasia sanguínea e fatores de coagulação relacionados ao risco de ocorrência de TEV e as diferenças entre os efeitos de pílulas de segunda e terceira geração foram resumidas no quadro 2⁵.

Portanto, foi observado que a maior dose de etinilestradiol associada aos progestagênicos expõe as usuárias de COCs a um maior risco de fenômenos tromboembólicos em relação a população em geral. Porém, os riscos variam em relação aos componentes da pílula.⁶ Os estrogênios estão associados a um maior risco de acordo com a dose, enquanto os

progestagênicos são associados a diferentes riscos cardiometabólicos⁷.

Quadro 2. Efeitos dos contraceptivos orais combinados nos parâmetros da coagulação.

Elementos da coagulação ^a	COCs 2ª geração	COCs 3ª geração
Fatores de coagulação		
Protrombina	↑	↑
Fibrinogênio	↑	↓*
Fator V	↓	↑*
Fator VII	↑	↑
Fator VIII	↑↓	↑
Fator X	↑	
Sistema de anticoagulação		
Antitrombina	↑↓	↑
α ₂ - macroglobulina	↑	↑
α ₁ - antitripsina	↑	↑
Inibidor da proteína C	↑↓	↑
Proteína C	↑	↓*
Proteína S _{total e livre}	↓	↑*
APCsr (aPTT-based assay)	↑↓	↑*
APCsr (ETP-based assay)	↑	
Sistema de fibrinolítico		
tPA, antigen	↓	↑
tPA, activity	↑	↓
PAI-1, Ag, ng/ml	↓	↓
PAI-1, act, U/ml	↓	↑
Plasminogen, act, %	↑	↑
TAFI, Ag, %	↑	↑*

APCsr: activatedprotein C sensitivityratio; **aPTT:** activatedpartialprothrombin time; **ETP:** APCsr: activated protein C sensitivity ratio; **aPTT:** activated partial prothrombin time; **ETP:** endogenous thrombin potential; **PAI:** plasminogen activator-inhibitor; **TAFI:** thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; **tPA:** tissue-plasminogen activator; **Ag:** antigen; **act:** activity; COC de segunda geração: associação de etinilestradiol e levonorgestrel; COC de terceira geração: associação de etinil estradiol e gestodeno ou desogestrel. **Fonte:** TCHAIKOVSKI SN, ROSING J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism - Review Article. Thrombosis Research. 2010; 126:5-11.⁵

Observou-se ainda que o risco de TEV é maior nos primeiros meses de uso da pílula combinada e que este decai conforme o uso⁸. Ao analisar o risco de TEV em usuárias de COCs, observou que o TEV é uma patologia com baixa incidência diante dos dados populacionais conhecidos e seus estudos indicam que a incidência de tromboembolismo venoso em não usuárias de idade reprodutiva atinge 4-5/10.000 mulheres por ano, a taxa aumenta para 9-10/10.000 mulheres por ano nas usuárias⁹.

Nesse contexto, discute-se a necessidade do rastreamento de riscos individuais para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos visando o melhor aconselhamento contraceptivo para as mulheres. Porém, sabe-se que a maioria das mulheres saudáveis em idade reprodutiva tem maiores benefícios ao usarem contraceptivos orais combinados em relação aos riscos, uma vez que metade dos episódios de tromboembolismo venoso é idiopática, ou seja, sem causa genética ou adquirida.

O objetivo desse trabalho é realizar uma análise crítica acerca da relação dos fenômenos tromboembólicos com a contracepção hormonal,

avaliando a possível eficácia da realização do rastreio associada ao quadro clínico e à epidemiologia destes fenômenos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo foi desenvolvido a partir de uma pesquisa bibliográfica em fevereiro de 2017 até a data limite 4/06/2017 nas bases de dados Scielo Medline/ Pubmed, Lilacs e Google acadêmico. Na base de dados Medline/ Pubmed, utilizando-se os termos “Hormonal contraception”, “thromboembolic events” e “Screening” “a busca resultou em 7 artigos. Na plataforma Lilacs utilizando-se os mesmos termos a busca resultou em 3 artigos. Além destes, foi realizada uma busca ativa no nas bases de dados Scielo e Google Acadêmico, totalizando 19 artigos.

3. DESENVOLVIMENTO

Anticoncepcionais

O anticoncepcional hormonal é um método contraceptivo feminino que possui a função de impedir a ovulação. O seu mecanismo de ação é a partir da inibição da hipófise e do hipotálamo pela retroalimentação negativa, não possuindo assim a secreção de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e gonadotrofina. Ademais, esse método ainda age provocando alterações que diminuem a possibilidade de concepção e a implantação do zigoto, como alterações do endométrio uterino, da secreção e motilidade das tubas uterinas e do muco cervical, o que irá dificultar a passagem dos espermatozoides. Além disso, os anticoncepcionais são um dos métodos mais importantes usados pelas mulheres, pois eles permitem um melhor controle da vida reprodutiva feminina o que irá possibilitar um controle do número de filhos e o exato momento da sua gestação. Esses contraceptivos trazem ainda outros benefícios que estimulam o seu uso, entre eles podemos citar a melhora da amenorria, ciclos irregulares, metrorragia, tensão pré-menstrual, além de efeitos dermatológicos, como melhora da acne^{10,11}.

A introdução do anticoncepcional oral no mercado foi no início da década de 1960. No início da sua utilização, esse fármaco possuía altas doses de estrogênio, cerca de 100 microgramas, o que levou a um aumento de risco cardiovascular, como a trombose arterial e a trombose venosa. Assim, procurou-se reduzir a dosagem do estrógeno com a adição de progestágeno, o que proporcionou uma redução do risco cardiovascular e uma melhora do controle do ciclo menstrual, mas ainda com efeitos adversos. A trombose venosa profunda é um efeito adverso presente, em que o seu risco de desenvolvimento é influenciado por vários fatores, incluindo a presença de trombofilia, idade, peso, tabagismo, dose de estrogênio, dose de progestágeno e via de administração. Além disso, o risco de trombose é aumentado em usuários de contraceptivos orais combinados no início do seu uso, principalmente nos 6 primeiros meses, o qual

provavelmente se descobre se a mulher herdou alguma tendência à coagulação. Ademais, esse risco irá retornar quando a usuária não estiver mais usando a medicação por 1-3 meses^{12,13}.

Os anticoncepcionais são classificados em gerações, a primeira possuía dosagem entre 50 a 150 microgramas de etinilestradiol, os de segunda possuem progestágeno e dosagem entre 30 e 35 microgramas de etinilestradiol, o de terceira geração tem progestágeno mais potentes e etinilestradiol de 15,20 microgramas. Além disso, já se tem os anticoncepcionais de quarta geração, os quais são constituídos de 30 microgramas de etinilestradiol e de um progestágeno antagonista da aldosterona. Estudos apontam que os anticoncepcionais de terceira geração possuem 2 vezes mais chance que os de segunda geração de desenvolver trombose venosa. Já os de quarta geração apresenta 4 vezes mais chances de desenvolver trombose venosa quando comparado com os de segunda geração^{12,13}.

O uso desse método contraceptivo com apenas progestágeno isolado leva a um risco mínimo de aparecimento de trombose venosa, uma vez que ele não afeta o sistema de coagulação, preservando assim a homeostasia e sendo o mais indicado para mulheres que possuem trombofilia ou uma trombose prévia. Portanto, reconhecendo que os anticoncepcionais orais possuem riscos para o desenvolvimento da trombose, além da existência de predisposições genéticas, de idade, peso, hábitos de vida que favorecem o seu desencadeamento, o acompanhamento médico é de extrema importância, pois é aconselhável que se tenha uma avaliação clínica correta do paciente antes da prescrição dessa medicação^{12,13}.

Trombose venosa

A Trombose venosa é um diagnóstico clínico grave decorrente da formação de trombos (coágulos) no sistema nervoso superficial ou profundo, provocando oclusão total ou parcial da veia.¹⁴ Trombose é a parte patológica da hemostasia normal, que envolve a formação de um coágulo sanguíneo 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 formação de um tampão hemostático onde pode incidir uma lesão vascular^{14,15}.

A Trombose venosa está diretamente ligada à Tríade descrita por Virchow em 1856, composta por lesão endotelial, estase sanguínea e hipercoagulabilidade. A lesão endotelial refere-se a exposição das camadas subendoteliais e trombogênicas; a estase sanguínea é a redução do fluxo venoso profundo; enquanto a hipercoagulabilidade designa-se o aumento da atividade de coagulação ou a diminuição da atividade fibrinolítica.

A hipercoagulabilidade 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 G, 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 falciformes^{11,14,15}. A Trombose Venosa Profunda (TVP) pode ocorrer com frequência em pacientes sem qualquer antecedente ou predisposição, mas sua incidência é sabidamente maior nestas situações citadas.

A incidência de trombose aumenta lentamente com a idade, sendo que a incidência em adolescentes é de 0.5-1.0 em 10.000 durante o período de 1 ano e para os adultos abaixo de 40 anos a incidência é de 1-2 em 10.000 durante o período de 1 ano, o que pode ser evidenciado na tabela 1. Além disso, a incidência de complicações relacionadas a trombose venosa profunda na população geral é de 160 em 100.000 conforme a tabela 2. Logo, percebe-se que é uma patologia de baixa incidência populacional, assim como as suas complicações.

Tabela 1. Risco absoluto de trombose de acordo com a idade.

GRUPO POR IDADE	INCIDENCIA (CASOS EM 10.000 POR ANO)
Crianças e adolescentes (idade ≤ 18anos)	0.07-0.14
Adolescentes	Estimativa 0.5-1
Adultos jovens (idade ≤ 40 anos)	1-2
Todos os adultos	10-20
Idosos (idade ≤ 85 anos)	~100

Fonte: DIETRIC, Jennifer E; HERTWECK, S Paige. **Thrombophilic conditions in the adolescent: the gynecologic impact.** *Obstet Gynecol Clin North Am*; 36(1): 163-75, 2009 Mar.¹⁸

Tabela 2. Incidência de TEV e complicações associadas ao ano

POPULAÇÃO EM GERAL 160/100.000
Mulheres em idade reprodutiva 5/100.000
Mulheres utilizadoras de COC 15-25/100.000
Mulheres grávidas/ puérperas 60/100.000
Mulheres na pós- menopausa 10/100.000

Fonte: ATAÍDE LOBO, Rita; ROMÃO, Fátima. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646706X2011000400003>. Acesso em: 20 mar. 2017.¹⁰

Ao analisarmos a incidência de TVP em mulheres vemos que esta está aumentada, sobretudo na gravidez, mas também em utilizadoras de contraceptivos orais combinados (COC) e de terapêutica hormonal para tratamento da menopausa, como apresentado na tabela 3.

Tabela 3. Risco para o desenvolvimento de trombose venosa associado a eventos pró-trombóticos

CONDIÇÕES TROMBÓTICAS	PRÓ- RISCO RELATIVO
Gestação	4-12
Poós-parto	20-25
Baixas doses de COC	3-4
Altas doses de COC	6-10
Fator V de Leiden (heterozigoto)	8
Fator V de Leiden (homozigoto)	50-100
Fator V de Leiden e utilização de COC	35
Elevado factor VIII (> 150 IU/Dl)	4
Elevado fator VIII e utilização de COC	10

Fonte: DIETRIC, Jennifer E; HERTWECK, S Paige. Thrombophilic conditions in the adolescent: the gynecologic impact. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 36(1): 163-75, 2009 Mar.¹⁸

A TVP se manifesta clinicamente por edema da extremidade acometida, acompanhado de dor espontânea à palpação da panturrilha ou, eventualmente, à dorsiflexão dos pés. Nos quadros mais graves, pode estar presente oclusão proximal das veias profundas, alterações sistêmicas, taquicardia, palidez e hipotensão¹⁵. No entanto, a maioria dos indivíduos que apresentam trombose venosa profunda são assintomáticos.

Contraceção oral combinada e trombose

Inicialmente, achava-se que a trombose era resultado apenas da dose de estrogênio utilizado, o que culminou na redução da dose de etinilestradiol (EE) dos contraceptivos (de 150 mcg para 15-20 mcg). Porém, em 1995 demonstrou-se que COC contendo progestagênios 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 deste último, tornou-se motivo de estudos sobre o papel dos progestagênios na homeostasia e na determinação da trombose^{11,14}.

Nos estudos mais recentes verificou-se que as utilizadoras de COC com >50 µg de EE tinham um aumento do risco de 10 vezes, quando comparadas às não utilizadoras; ao passo que as utilizadoras de COC <50 µg tinham um risco aumentado de 4 vezes. Dessa forma, conclui-se que o risco de TEV é dependente da dosagem de EE¹¹. Não existem dados de estudos com COC de 20 µg ou menos¹⁰.

O etinilestradiol induz alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com aumento da geração de trombina. Ocorre também aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina), produzindo um efeito pró-coagulante leve^{10,11}.

A proteína C é anticoagulante endógeno dependente de vitamina K, ativada após a ligação de trombina ao receptor endotelial trombomodulina e inibe a coagulação, acarretando a clivagem dos fatores Va e VIIIa¹⁰. A proteína S potencializa essas reações,

atuando como um cofator enzimático. Verificou-se 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^{14,15}.

COC com progestagênios de terceira geração 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 e níveis mais baixos de anticoagulantes naturais, quando comparados a COC contendo progestagênio de segunda geração¹⁴. Esses achados poderiam explicar as observações epidemiológicas de risco aumentado para TEV em usuárias de COC que contêm progestagênios de terceira geração, já que a resistência à ação da proteína C (adquirida ou herdada) é um marcador importante para risco aumentado de TEV. Outro achado é que a hiperfibrinólise é menos acentuada em usuárias de COC com progestagênios de terceira geração do que aqueles com os de segunda geração^{11,15}.

Em relação a conduta clínica, a decisão sobre a escolha do método contraceptivo deve basear-se na avaliação de todos os potenciais riscos e benefícios, inerentes ao método e aos antecedentes pessoais (AP) e familiares (AF) da mulher. Mulheres com antecedentes pessoais de tromboembolismo (TE) venoso ou possível trombofilia hereditária, não devem utilizar qualquer COC oral. Os COC de 3ª geração não devem ser prescritos a mulheres com outros fatores de risco para TE venoso: varizes, obesidade, doença oncológica, imobilidade ou traumatismo. No que respeita o uso de progestagênio isolado, em comprimido ou como Dispositivo Intra-Uterino (DIU) medicado com levonorgestrel; não existe associação a aumento do risco para TE venoso. Pode, eventualmente, ser uma escolha de contracepção, para mulheres, de peso normal, com predisposição genética a TE venoso, que desejam fazer contracepção hormonal¹⁰.

Diante dos estudos analisados, o uso de COC em baixa dosagem (EE<50mcg) aumenta o risco de trombose arterial em, aproximadamente, duas vezes entre as usuárias do método. Associado a isso, o tipo de progestagênio em conjunto ao EE não altera de modo significativo o risco da patologia¹⁴.

Poucos estudos documentaram a magnitude da interação entre idade e o uso de COC para o aumento de desenvolvimento de TEP. É conhecido que a incidência de TEV é rara antes da puberdade e que aumenta com a idade. O risco de TEV em mulheres usuárias de COC e com idade superior a 40 anos aumenta três vezes se comparado a mulheres com 25 anos. Além disso, sabe-se que fumar aumenta o risco de eventos cardiovasculares e, sendo assim, não é recomendado que mulheres fumantes com mais de 35 anos não façam uso de COC. A avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC) mostrou que pacientes usuárias de COC com IMC superior a 30 kg/m² tem o risco de TEV aumentado de cinco a dez vezes¹³.

4. DISCUSSÃO

O rastreio consiste na realização de testes ou exames diagnósticos em uma população assintomática visando o diagnóstico precoce de patologias ou identificação e controle de riscos, objetivando reduzir a morbidade e mortalidade da doença, agravado ou risco rastreado¹⁶. A Organização mundial da saúde (OMS) define alguns critérios para pautar a discussão sobre a necessidade ou não da realização do rastreio para as diversas patologias. A partir do conceito de rastreio e dos oito critérios estabelecidos pela OMS discutiu-se a necessidade de rastreio para trombose venosa profunda antes do uso de contracepção oral combinada¹⁷.

De acordo com a OMS para que o rastreio seja realizado a doença deve possuir prevalência na população, ou pelo menos em determinada faixa etária.¹⁷ Como discutido anteriormente, a incidência de eventos trombóticos em adolescentes é de 0.5-1 em 10.000 durante o período de 1 ano e para os adultos abaixo de 40 anos a incidência é de 1-2 em 10.000 durante o período de 1 ano. Além disso, a incidência de complicações relacionadas a trombose venosa profunda na população geral é de 160 em 100.000, como apresentado na tabela 2. O conjunto de dados apresentados demonstra que TVP não é uma doença de grande prevalência na população e em nenhuma faixa etária. Deve-se levar em consideração que o risco de morte dessa doença é de 1-2%, logo a descoberta precoce não levaria a uma queda expressiva da mortalidade, pois o número de óbitos pela patologia e por suas complicações é muito pequeno.

Tabela 4. Risco de morte.

TVP	1-2%
TEP	10-20%

Fonte: ATAÍDE LOBO, Rita; ROMÃO, Fátima. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646706X2011000400003>. Acesso em: 20 mar. 2017.¹⁰

O uso de contracepção oral combinada levaria a um risco de desenvolver trombose venosa profunda de 4/10.000, ao passo que a condição de gestação levaria a um risco de 4-12, dessa maneira percebe-se que uma condição fisiológica leva a um aumento ainda maior de desenvolver a patologia ao se comparar com um método contraceptivo que iria prevenir a gravidez.

Ademais, deve-se considerar o custo dos exames para rastreio e a capacidade de serem reproduzíveis e aceitáveis pela população. Ao se falar de TVP, os guidelines preconizam os seguintes exames: anticorpo antinuclear, anticorpos anticardiolipina, fator V de Leiden, ATP3, proteína C, proteína S, gene mutante para protrombina, homocisteína, tempo de protrombina, tempo parcial de protrombina, hemograma completo e fibrinogênio. Para uma avaliação inicial os exames de teste serão: fator V de Leiden, gene mutante para protrombina e anticorpo anticardiolipina. Todos esses exames são caros e não estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), o

que faz com que sejam inviáveis para rastreamento, não poderiam ser realizados de forma contínua e sistemática. Mesmo sendo diagnosticada precocemente, em um estado assintomático (por meio de rastreamento), pois a maioria dos pacientes não apresenta sintomatologia evidente, não há um programa de tratamento que vise tratar todos aqueles diagnosticados com a doença, não se pode rastrear uma doença e não tratá-la.

Apesar de ter-se o conhecimento da história natural da doença, sabe-se que os hormônios sintéticos presentes nos contraceptivos combinados levam a elevação dos fatores pró-coagulantes e redução dos fatores inibidores da coagulação, o que eleva a chance de eventos trombóticos, outros critérios de rastreamento também devem ser pontuados. Observa-se que independente dos benefícios da detecção e do tratamento precoce da TVP serem maiores do que se a condição fosse tratada no momento do diagnóstico, o rastreamento para trombose venosa profunda antes da prescrição de contracepção oral combinada deverá ser feito apenas nas pacientes que apresentarem fatores de risco, como por exemplo histórico familiar de trombose ou histórico pessoal de TVP, pois os exames para trombofilia não apresentam um custo efetivo, o aumento das chances de desencadear TVP são muito pequenos e mais expressivos durante os seis primeiros meses a um ano de uso, não é uma patologia prevalente na população, não há programas de tratamento, não irá reduzir a mortalidade e existem condições fisiológicas que elevam esse risco. No entanto, para aquelas mulheres que possuem fatores de risco que serão descobertos a partir de uma anamnese completa, o rastreamento deve ser realizado e deve-se estar atento ao método contraceptivo prescrito, visto que principalmente os contraceptivos orais combinados de terceira geração elevam o risco de eventos trombóticos.

Dessa maneira, percebe-se a necessidade de se realizar uma anamnese completa para a detecção de possíveis fatores de risco e administração correta de qualquer tipo de medicamento, principalmente contraceptivos, objetivando o rastreamento apenas daquelas pacientes que realmente possuam necessidade e busquem os benefícios da contracepção oral combinada.

5. CONCLUSÃO

Com base em todo o exposto verificou-se que os médicos devem realizar uma anamnese detalhada de suas pacientes antes da prescrição de anticoncepcionais combinados, buscando fatores de risco que possam potencializar o efeito pró-coagulante destes medicamentos. Eles têm a responsabilidade de oferecer a seus pacientes as melhores oportunidades de tratamento, evitando riscos e danos e, por isso, devem ter segurança na escolha do anticoncepcional, sendo importante esclarecer e orientar suas pacientes antes do início do uso do anticoncepcional.

Dessa forma, a realização do rastreamento universal de trombofilia antes da prescrição de anticoncepção

hormonal combinada não é relevante, uma vez que a incidência de fenômenos tromboembólicos é baixa na população em geral, semelhante a incidência de trombose venosa em usuárias de anticoncepção hormonal combinada. Além disso, o diagnóstico de trombofilia em mulheres assintomáticas não determina a ocorrência de trombose, mas indica apenas um risco aumentado para essa intercorrência, soma-se a isso o baixo custo-benefício e a clínica inviável da realização de rastreamento laboratorial para trombofilias.

REFERÊNCIAS

- [1] Mcmanus RJ, Fitzmaurice D, Murray E, et al. Thromboembolism. *BMJ Clin Evid.* 2011 Mar 8;2011. pii: 0208.
- [2] Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med.* 2004, julho; 351(3):269.
- [3] Christin-maitre, S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res.Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(1):3-12.
- [4] Rosendaal FR, Van HVA, Tanis BC, et al. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1371-80.
- [5] Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism— Review Article .*Thrombosis Research.* 2010; 126:5-11.
- [6] Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives.*Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(4):235-4.
- [7] Roach RE, Hermerhost FM, Lijfering WM, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardia linfarction and ischemic stroke. *Cochrane DatabaseSyst Rev.* 2015;(8):CD011054.
- [8] Van AHV, Hermerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venoust hrombotic risk of oral contraceptives, effects of estrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study.*BMJ.* 2009;339:b292.
- [9] Reid RL. Oral contraceptives and venous thromboembolism: pill scares and public health. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33:1150-5.
- [10] Lobo RA, Romão F. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. *Angiol Cir Vasc.* 2011; 7(4).
- [11] Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contracepção Hormonal e Sistema Cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011; 96(4).
- [12] Ishak R, Khim L. Effect of combined low-dose oral contraceptives on blood viscosity and haematocrit.*Malays J Reprod Health.* 1991; 9(1):5-8.
- [13] Rathbun S. Venous thromboembolism in women.*Vasc Med.* 2008; 13(3):255-66.
- [14] Padovan FT, Freitas G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.* 2014; 9:73-77 .
- [15] Veiga AGM, et al. Como Diagnosticar e Tratar Tromboembolismo venoso [acesso em 20 mar 2017] Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revista.com.br/revista.asp?fase=r003&id_materia=5508
- [16] Gates TJ. Screening for cancer: evaluating the evidence.*Am Fam Physician, United States.* 2000; 63(3):513-522.
- [17] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde,

Departamento de Atenção Básica. – Brasília :Ministério da Saúde, 2010. [acesso em 20 mar 2017]. Disponível em:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf

- [18] Dietric JE, Hertweck, SP. Thrombophilias in adolescents: the past, present and future. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008; 20(5):470-4.
- [19] Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Série orientações e recomendações. Tromboembolismo Venoso e Contraceptivos Hormonais Combinados. 2016; 1(4). [acesso 20.mar 2017] Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/04-TROMBOEMBOLISMO_VENOSO_E_CONTRACEPTIVOS_HORMONAIIS_COMBINADOS.pdf