

USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS ASSOCIADO AO RISCO DE TROMBOSE

Renata de Paula Ditzel¹, Sergio Luiz Bach²

Resumo

Métodos contraceptivos são datados de muitos anos sendo o primeiro o preservativo onde os primeiros utilizados eram feitos a partir das vísceras de animais, normalmente de carneiros e com o passar dos anos os métodos evoluíram. Nos anos 1930 chegaram ao mercado os primeiros preservativos em látex. Anos mais tarde tivemos o primeiro anticoncepcional hormonal Enovid®. O medicamento possuía uma carga de 150mg de mestranol com 9,85mg de noretinodrel associado. O seu uso era feito através de um ciclo de 21 dias (um comprimido ao dia) com uma pausa de quatro a sete dias e início de um novo ciclo após esse período dando dessa maneira segurança a mulher. Esse medicamento possuía uma alta carga de hormônios prevenindo a gravidez, porém trazia consigo vários riscos para as mulheres que tomavam. A literatura atual descreve vários riscos que os anticoncepcionais hormonais trazem consigo dentre os mais perigosos temos a Trombose Venosa Profunda (TVP) que se trata de uma disfunção da homeostasia das funções de coagulação do corpo que leva a formação de coágulos em vasos venosos profundos, esses coágulos se tornam perigosos uma vez que podem se deslocar do local de formação e chegar em órgãos como cérebro, pulmão e coração fazendo eles perderem duas funções através de patologia secundária como acidente vascular encefálico (AVE), embolia pulmonar (EP) e parada cardiorrespiratória (PCR) que se não tratadas em tempo podem levar o paciente a óbito. Depois dos anos 2000 novas técnicas anticoncepcionais vêm sendo pesquisadas e desenvolvidas tendo como uma meta para diminuir os riscos para as mulheres que tomam essas medicações.

Palavras-chave: Anticoncepcional. Contraceptivo. Contraceptivo hormonal. Trombose.

Abstract

Contraceptive methods date back to many years, the first being the condom where the first ones used were made from the viscera of animals, usually sheep, and over the years the methods evolved. In the 1930s, the first latex condoms hit the market. Years later we had the first Enovid® hormonal contraceptive. The drug had a load of 150mg of mestranol with 9.85mg of associated noretinodrel. Its use was done through a 21-day cycle (one length a day) with a break of four to seven days and the beginning of a new cycle after that period, thus giving the woman security. This drug had a high load of hormones preventing pregnancy, but it brought with it several risks for women who took it. The current literature describes several risks that hormonal contraceptives bring with them, among the most dangerous is Deep Venous Thrombosis (DVT) which is a dysfunction of the homeostasis of the body's coagulation functions that leads to clot formation in deep venous vessels. Clots become dangerous as they can travel from the formation site and reach organs such as the brain, lung and heart, causing them to lose two functions through secondary pathology such as cerebrovascular accident (CVA), pulmonary embolism (PE) and cardiorespiratory arrest (PCR) that if not treated in time can lead to the patient's death. After the 2000s, new contraceptive techniques have been researched and developed with a goal of decreasing the risks for women who take these medications.

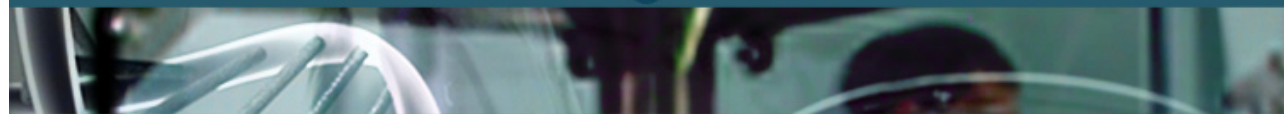
Keywords: Contraceptive. Hormonal contraceptive. Thrombosis.

1 Introdução

Tendo sua chegada no Brasil em 1962 o anticoncepcional oral é o principal método utilizado pelas mulheres para evitar uma gravidez indesejada ou para regular o ciclo menstrual, apesar da

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); reditzel02@hotmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); sergio.bach@utp.br



existência de outros meios como o Dispositivo Intrauterino (DIU), anel, injeção e contraceptivos definitivos como a laqueadura e vasectomia que é uma das opções quais os homens podem se submeter. No Brasil a preferência pela pílula se deve ao baixo custo e fácil acesso ao medicamento sendo esse distribuído até mesmo na rede pública de forma gratuita (SOUSA, ALVARES, 2018).

Entre 2011 e 2016 o ministério da saúde através da ANVISA (Agência nacional de vigilância sanitária) recebeu 267 notificações de efeitos adversos em relação ao uso de anticoncepcionais em mulheres. 66% desses casos foram notificados em forma grave por problemas circulatórios. As pílulas, fazem efeitos similares a liberação endógena de hormônios nas mulheres sendo o estrógeno e a progesterona os mais presentes. Os anticoncepcionais podem ser feitos à base de antiandrogênicos e levonorgestrel. As mulheres que fazem uso do anticoncepcional feito de antiandrogênicos apresenta chances muito mais elevadas de desenvolver doenças de coagulação do que aquelas que usam levonorgestrel. Quando feita a mistura de pílulas entre progestano e estrogênio os efeitos na luz do vaso aumenta consideravelmente para o risco de Trombose Venosa Profunda (TVP) e outras doenças no sistema circulatório. Nos últimos anos apesar das tentativas de reduzir os níveis de estrógenos e outros hormônios, os medicamentos continuaram apresentando grande efeito coagulativo (GIRIBELA *et al.*, 2007).

No Brasil, diferente de alguns países, não existe necessidade de uma receita médica que indique posologia ou modo de tomar o medicamento, dessa maneira, as mulheres conseguem chegar em farmácia e comprar a vontade a pílula com a dose que seja de sua vontade. Tal **hábito das brasileiras as coloca em risco uma vez que o uso sem controle dessa droga pode acarretar** várias doenças do sistema circulatório como a Embolia pulmonar derivada de TVP (FERREIRA, PAIXÃO, 2010).

O objetivo deste trabalho é evidenciar os efeitos colaterais da pílula contraceptiva e alertar as mulheres quanto ao risco relacionado a trombose.

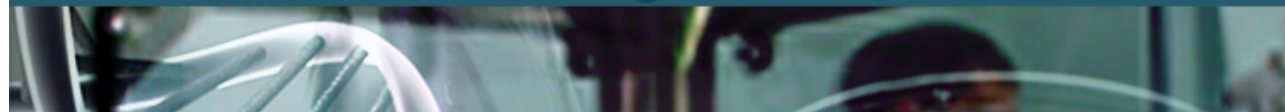
2 Metodologia

Foram pesquisados artigos científicos nas plataformas PubMed, Google acadêmico, Scielo, além do uso de livros científicos e os critérios de escolhas foram artigos e livros relacionados ao assunto dando preferência as literaturas dos últimos 10 anos. O período da pesquisa foi realizado entre agosto e novembro de 2021, através dos seguintes descritores: Anticoncepcional, contraceptivo, contraceptivo hormonal, trombose.

3 Discussão

3.1 História dos Métodos Contraceptivos Orais com a Evolução dos Anos

Os métodos de contracepção são muito mais antigos do que se possa imaginar, pesquisas indicam que no antigo Egito, as mulheres já tentavam através da mistura de algumas plantas, frutas,



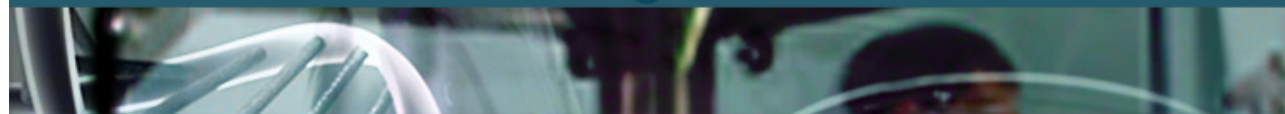
carnes dentre outros aplicando sobre o órgão sexual feminino afim de evitar a gravidez, em Roma uma mistura que ficava pastosa era aplicada na Cérvix agindo como uma barreira contraceptiva. Pelos próximos anos após isso os métodos contraceptivos foram abandonados por conta da chegada do domínio do imperialismo e da igreja que consideravam essa prática pecaminosa. Em 1919, já no Séc. XX, Ludwig Halberlandt deu início a pesquisas que levaria ao desenvolvimento da primeira pílula hormonal anticoncepcional. Em 1958 o professor Carl Djerassi e seu aluno Luis Miramontes deram início ao teste em humanos com compostos químicos para infertilidade e fertilidade que dois anos mais tarde vieram a ser aprovados pela *Food and drug administration* (FDA) para uso de mulheres com problemas de infertilidade e fertilidade. Os compostos foram aprovados pelos nomes comerciais de Nortulin® e Enovid®. Com o passar dos anos seguinte novos medicamentos foram chegando ao mercado se adequando a necessidade feminina pelos efeitos colaterais causados pelos medicamentos anteriores ou por suas falhas (SANTOS, 2010).

No Brasil os anticoncepcionais orais chegaram em 1962 e diferente dos Estados Unidos, onde a compra era restrita e necessitava de indicação médica, no Brasil era de livre acesso e até mesmo distribuída gratuitamente a mulheres em idade fértil mesmo sendo proibido as divulgações através de rádios, TV e outros. Em 2015 uma revista brasileira publicou uma reportagem na qual avaliava danos causados em mulher vítimas de Acidente Vascular Encefálico (AVE), TVP e outros decorrentes do uso de pílulas hormonais, essa reportagem em questão trouxe como a indústria farmacêutica e até mesmo órgãos estatais de cuidado a saúde pública mitigam os efeitos colaterais para as mulheres que utilizam esses medicamentos (SILVA, *et al.*, 2018).

O principal mecanismo de ação para evitar a gravides dos anticoncepcionais orais é o bloqueio dos eixos de liberação de hormônios evitando assim a maturação do óvulo. A partir desse mecanismo nos anos seguintes as primeiras pílulas, novas pílulas foram criadas como a contracepção progestativa contínua, contracepção sequencial, contracepção trifásica e a contracepção de emergência também conhecida por pílula do dia seguinte. A contracepção de emergência deve ter seu início o mais breve possível após a relação sem proteção, mas também não deve se tornar sempre a primeira opção de uso. As primeiras pílulas de emergência tiveram seu início em 1960, porém essas tinham doses muito altas de estrogênios tornando arriscado para quem tomava as mesmas, mais adiante novos modelos da pílula de emergência foram desenvolvidos com doses menores levando e menores riscos as mulheres e também redução de sintomas colaterais como enjoos por exemplo (SANTOS, 2010).

3.2 O Sangue e a Fisiologia da Cascata de Coagulação

O sangue é um líquido presente no corpo humano que apresenta diversas características vitais importantes como o transporte de oxigênio, transporte de metabolitos, manter pressão, transporte de hormônios dentre outros. Com tantas funções vitais o sangue conta com inúmeros mecanismos para proteger que seja extravasado para fora do corpo a primeira é uma barreira física



conhecida por vasos sanguíneos, esses podem ser pequenos vasos ou grandes vasos e também os dividimos em venosos e arteriais. Os vasos artérias são aqueles que saem dos pulmões ricos em oxigênio em direção ao resto do corpo humano, porém este mesmo sangue rico em O_2 retorna ao pulmão após passar por todos os órgãos e acaba se tornando pobre em oxigênio, o sangue retorna ao pulmão através dos vasos venosos. Caso esse primeiro sistema falhe e ocorra a lesão em um desses vasos e o sangue comece a extravasar para fora o segundo sistema entra em ação, a cascata de coagulação, essa cascata se divide em duas, via intrínseca e extrínseca (CARLOS, FREITAS, 2007; CHAMBERS, SCOTTON, 2012).

Um ponto importante a se destacar quando tratado da cascata de coagulação é que independente se ela ativada via intrínseca ou extrínseca, elas ao final cominam em uma mesma via a partir do fator X. Ao início a via extrínseca tem início quando o Fator tecidual (FT) entra em contato com o fator VII criando assim um complexo de VII ativado que por sua vez ativava o próximo fator da cascata o fator VIIa que ativa o fator X. Na via intrínseca a ativação não depende do agrupamento mas sim do contato do de cargas elétricas diferente entre o sangue e o ambiente que se encontre para que isso ocorra e de continuidade a cascata é de extrema importância a presença dos cofatores pré-caliceína e crininogênio de alto peso molecular (CAMP) além da presença de proteases. Com a ativação do fator XII com o CAMP e a pré-caliceína ativam o fator IX, o fator IX por sua vez depende da presença do fator VIII que fica ativo na presença de moléculas com caráter de trombina, que juntado ao fator IX ativam o fator X da cascata que esse por sua vez independente da via ativa o fator Xa dando origem a fibrina e coágulo. Alguns estudos mais atuais indicam que a cascata pode funcionar de uma outra maneira a qual o início dela dependa do FT uma vez que este está presente nas membranas bem como no endotélio sendo ativado por lesão ou até mesmo ação monocitária. Além disso estudos indicam que o FT pode estar na circulação aguardando ativação e também indicam que o complexo FVIIa da via extrínseca podem ativar o fator IX da via intrínseca ativando o fator X e dando continuidade ao processo (FERREIRA, PAIXÃO, 2010; MACKMAN, 2012).

3.3 O Funcionamento da Pílula Contraceptiva Oral e seus Efeitos Esperados

As pílulas anticoncepcionais têm como objetivo principal evitar uma gravidez indesejada, para realizar essa função, essas pílulas são produzidas a base de componentes sintéticos que imitam os hormônios femininos que evitam a ovulação na mulher em período fértil além de causar alterações no muco cervical o tornando mais denso, esse, que é a primeira barreira a tentar barrar o espermatozoide após a ejaculação. As pílulas inibem a ovulação através da alteração no eixo hipófise – hipotálamo – gônadas que inibem a liberação dos hormônios envolvidos na ovulação como: Hormônio Folículo Estimulante (FSH), Hormônio Luteinizante (LH) e gonadotrofina, essa inibição ocorre através do feedback negativo. Com o uso correto das pílulas seguindo o ciclo de uso de acordo com a indicação médica ou farmacêutica a pílula terá seus efeitos esperados que é a contracepção ainda como efeito terapêutico tem o uso da pílula para síndrome do ovário policístico,

dismenorreia, melhora nas anemias por conta do sangramento menstrual pela diminuição desse sangramento dentre outros (MAIA, 2015). (DRAGOMAN, 2014; WONG, 2009).

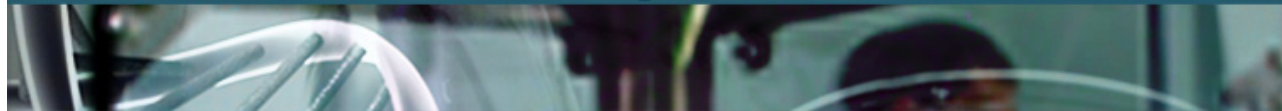
3.4 Efeitos Colaterais e a Trombose

Como dito anteriormente o anticoncepcional oral além dos efeitos secundários e o efeito principal da contracepção ele oferece um risco a saúde da mulher. Dentre os vários riscos está o tromboembolismo venoso ou trombose venosa profunda. A trombose ocorre quando há a formação de um coágulo na luz do vaso bloqueando a passagem do sangue. Além da trombose como um dos efeitos colaterais graves, também são observados como dores de cabeça, náuseas, mudanças de humor, inchaço, retenção de líquidos, acne e performance sexual. Algumas pessoas podem apresentar leve ou quase nenhum sintoma colateral enquanto outras apresentam sintomas colaterais mais fortes (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2017; ROSENDAAL, 2016).

Quando comparados os riscos de uma gravidez frente a trombose um dos efeitos colaterais mais graves, pode-se considerar muito menor a chance da trombose, porém isso ainda ocorre. A ocorrência da trombose é de 7/10.000 mulheres enquanto a gravidez gira entorno de 20/10.000 mulheres. As fisiopatologias da trombose pelos contraceptivos orais estão relacionadas aos fatores de coagulação VII, VIII, X e V de uma maneira a inibir a homeostasia dentro dos vasos (GIALERAKI, 2018; WARE, 2016; LIAO, DOLLIN, 2012)

Apesar de pode ser tanto arterial como venosa e ocorrer em qualquer região anatômica do corpo humano, o mais comum é que a trombose afete os vasos venosos e membros inferiores formando a trombose venosa profunda (TVP) em membros inferiores (MMII). A fisiopatologia da trombose ocorre a partir da ativação da tríade de Virchow quando ocorre a diminuição do fluxo sanguíneo e a estagnação do sangue na luz do vaso. Isso faz com que uma série de alterações ocorra dentro da veia começando pela dilatação com uma consequente lesão endotelial ocorre a liberação do colágeno que leva a agregação das plaquetas no sangue elevando assim a trombina e a tromboplastina gerando assim o coágulo e desenvolvendo a TVP. O diagnóstico da TVP se dá por exames laboratoriais como tempo de atividade da protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e dímero D, todos esses marcadores de coagulação, com exames de imagem pode-se utilizar a o doppler ou a venografia contrastada. O tratamento da TVP se dá pelo uso de anticoagulantes orais ou injetáveis como por exemplo a heparina fracionada que faz a quebra do coágulo e evita com que novos coágulos ocorram (MAIA, 2015).

Outros dois cofatores de suma importância na cascata de coagulação são as proteínas C e S. A proteína C é um anticoagulante que atua limitando a cascata de coagulação sendo ativado através do complexo trombina/trombomodulina que se apresenta na superfície do endotélio por sua vez a proteína C desativa os fatores V e VIII da cascata. A proteína S apresenta sua importância por ser um cofator da proteína C atuando junto dela para frear a cascata de coagulação em um estado fisiológico do organismo. Ainda dentro da linha para frear a coagulação podemos citar a anti



trombina III que atua como inibidor da trombina e concomitantemente inibindo o fator Xa e assim por diante. (OLIVEIRA, 2018).

3.5 A Relação entre a Formação da Trombose e o Uso de Anticoncepcionais Orais

O uso de anticoncepcionais orais vem crescendo constantemente desde os anos 60 quando seu uso foi liberado, desde então diversos estudos para avaliar os efeitos colaterais vem sendo feitos para considerar a eficácia/ risco do uso da pílula. Uma das maiores preocupações das mulheres e por conta da TVP que pode ser causada pelas pílulas, apesar de um índice baixo, isso ainda ocorre. Estudos de muitos anos evidenciaram dentro da luz do vaso a ação da pílula para a formação da TVP. O processo se inicia com o uso da pílula para algum de seus múltiplos fins, com o aumento dos hormônios na corrente sanguínea, ocorre a possível alteração na homeostasia. Nos vasos há diversos receptores dentre receptores para os hormônios da pílula que também por sua vez tornam o meio mais androgênico mexendo assim consideravelmente na homeostasia. Com isso ocorre a formação de fibrilas levando a ocorrência de coágulos no sistema venoso. Considerando essas ligações em receptores do vaso além da alteração do meio, os anticoncepcionais ainda se ligam aos receptores de progesterona e estrogênio isso somado a fisiopatologia da trombose e ainda a inibição da proteína C e resistência a proteína S levam a TVP. Em um cenário homeostático a proteína C desenvolveria o papel de um anticoagulante natural enquanto a S faria o processo de fibrinólise, porém sem a ação destas duas proteínas temo uma coagulação desenfreada levando a TVP. O estrogênio por sua vez já tendo inibido as proteínas de anticoagulação, aumenta o nível de função da cascata de coagulação com aumento da função de trombina e dos fatores da via intrínseca (FERREIRA, 2010).

Conclusão

A evolução dos métodos contraceptivos tem melhorado muito desde o século XX e a cada ano novos métodos ou melhoria dos métodos já existentes surgem trazendo mais segurança contra o risco de uma gravidez indesejada bem como para a saúde da mulher em relação aos riscos de doenças ocasionadas por anticoncepcionais orais para aquelas que usam, porém, em países como o Brasil em média de 9 a 10 mulheres a cada 10.000 apresentam de TVP por conta do uso de contraceptivos orais é importante que o governo mantenha orientações públicas em relação a métodos de contracepção não orais como preservativo por exemplo e também incentive o público feminino que faz uso de anticoncepcional oral buscar acompanhamento médico pelo tempo uso para garantir que efeitos colaterais graves como a TVP não ocorram ou se vierem a ocorrer não de forma grave e rapidamente detectáveis em exames de imagem e laboratoriais além de traçar planos de anticoncepção de acordo com a saúde e histórico de cada mulher.

Referências

- AMERICAN SOCIETY OF THE REPRODUCTIVE MEDICINE. *Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. Fertility and Sterility.* v.107, p. 43-51, 2016.
- CARLOS, M.M.L.; FREITAS, P, D,R,F,S. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *ACTA Veterinária Brasília.* v.1, n. 2, p. 49-55, 2007.
- CHAMBERS, R.C; SCOTTON, C.J. *Coagulation cascade proteinases in lung injury and fibrosis. Proceedings of the American Thoracic Society.* V. 9, n. 3, p. 96-101, 2012.
- DRAGOMAN, M.V. *The combined oral contraceptive pill – recente developments risk na benefits. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* v. 28, n.6, p. 825-834, 2014.
- FERREIRA, B.B.R, PAIXÃO, J.A. A relação entre uso da pílula anticoncepcional e o desenvolvimento da trombose venosa profunda no Brasil. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7766>>. Acesso em: 27/08/2021.
- FERREIRA, C.N, *et al.*, O novo modelo de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia.* v.32, n.5. p. 416-421, 2010.
- GIALERAKI, A, *et al.*, *Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* v. 24, n. 2, p.217-225, 2018.
- GIRIBELA, *et al.*, *Effect of a low dose oral contraceptive on venous endothelial functions in health Young women: preliminary results. Clinical Sciences.* v.62, n.2, p.151 – 158, 2007.
- LIAO, P.V, DOLLIN, J. *Half century of the oral contraceptive pill. Canadian Family Physician.* v.58, n. 12, p.757-760.
- MACKMAN, N. *New insights into the mechanisms of venous thrombosis. The Journal of Clinical Investigation.* v. 122, n. 7, p. 2331-2336, 2012
- MAIA, M.O. Trombose venosa profunda num membro superior em mulher a fazer anticoncepcional oral e com trombofilia hereditária – Factor V Leiden. *Revista portuguesa de medicina geral e familiar.* v. 31, n.2, p. 121-124, 2015.
- OLIVEIRA J.C. Tromboembolismo venoso associado ao uso de anticoncepcionais orais combinados: Uma revisão da literatura. Disponível em:
< <https://repositorio.usp.br/directbitstream/38806505-1145-4459-9199-30b753f4de6b/2954732.pdf> >
Acessado em: 16/11/2021.
- ROSENDAAL, F.R. *Causes of venous thrombosis. Thrombosis Journal.* v.14, n.1, p. 118-163, 2016.
- SANTOS, J.I.F. Contracepção hormonal: evolução ao longo dos anos. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/18588>>. Acesso em: 24/08/2021.
- SILVA, J.E, *et al.* A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose. *Revista científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente.* v.9, n.1, p. 383 – 398. 2018.
- SOUSA, I.S, ÁLVARES, A.C.M. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. *Revista de divulgação científica Sena Aires.* v.7, n.1, p.54 – 65, 2018.
- WARE, R.S. *Hormonal contraception and thrombosis. Fertility and Sterility Home.* v.6, n.106, p.1289-1294, 2016.
- WONG, C.L, FARQUHAR, C, PROCTOR, M. *Oral contraceptives pill as treatment for primary dysmenorrhea.* Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002120.pub2/epdf/full>>. Acesso em: 20/09/2021.