

A TROMBOSE VENOSA PROFUNDA COMO REAÇÃO ADVERSA DO USO CONTÍNUO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

DEEP VEIN THROMBOSIS AS AN ADVERSE REACTION OF CONTINUOUS USE OF ORAL CONTRACEPTIVES

Ismael Carlos de Araújo de Sousa¹, Alice da Cunha Morales Álvares².

Como citar: Sousa, ICA, Álvares, ACM. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. Rev. Cient. Sena Aires. 2018; 7(1): 54-65.

RESUMO

O objetivo dessa pesquisa foi relacionar as alterações no sistema hemostático com o uso contínuo dos anticoncepcionais orais e a ocorrência da trombose venosa profunda. Hemostasia é um processo fisiológico que tem como finalidade manter o sangue fluindo dentro dos vasos sanguíneos, assim evitando a formação de coágulos. Trombose venosa profunda é uma doença grave, caracterizada pela formação de coágulos em veias profundas, destacam-se os fatores de risco: hereditários, adquiridos e associação provável. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases e banco de dados. Para a obtenção dos resultados foram analisados 11 artigos. Esses estudos demonstram que estrogênio e progestagênios desencadeiam alterações significativas no sistema hemostático por sua ação androgênica, resultando na formação de fibrina, podendo acontecer a formação de coágulos nas veias. Devido os AOs ser o método mais utilizado no mundo, torna-se de suma importância o conhecimento das reações adversas consideradas graves, como a TVP.

Descritores: Uso Contínuo; Anticoncepcionais Orais; Trombose Venosa Profunda.

ASBTRACT

The objective of this research was to relate the changes in the hemostatic system with the continuous use of oral contraceptives and the occurrence of deep vein thrombosis. Hemostasis is a physiological process that aims to keep blood flowing within the blood vessels, thus preventing the formation of clots. Deep vein thrombosis is a serious disease, characterized by the formation of clots in deep veins, the risk factors are highlighted: hereditary, acquired and probable association. A bibliographic survey was carried out in databases and databases. To obtain the results, 11 articles were analyzed. These studies show that estrogen and progestagens trigger significant changes in the hemostatic system due to their androgenic action, resulting in the formation of fibrin and may occur in the formation of clots in the veins. Because OA is the most widely used method in the world, knowledge of adverse reactions considered serious, such as DVT, becomes extremely important.

Descriptors: Continuous Use; Oral Contraceptives; Deep vein thrombosis

REVISA

¹ Acadêmico de Farmácia. Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Valparaíso de Goiás, GO. Brasil. curinga_araujo@hotmail.com

² Farmacêutica. Doutora em Farmácia. Universidade de Brasília. Distrito Federal, Brasil. pharmalice@gmail.com

Recebido em: 08/03/2018
Aceito em: 08/05/2018

INTRODUÇÃO

A trombose venosa (TV) é um processo patológico onde a luz do vaso sanguíneo é obstruída por uma quantidade excessiva de estruturas compostas por fibrinas e plaquetas. Os eventos tromboembólicos podem ocorrer praticamente em todo o organismo, sendo os membros inferiores mais acometidos, onde 90% dos casos caracterizam como uma (TVP).¹

A TVP acomete veias mais profundas, desencadeando - se a partir de três fatores: estase venosa, lesão da parede vascular e hipercoagulabilidade, esse processo é conhecido como Tríade de Virchow. No Brasil em 2015 foram registradas 113.817 internações por trombose, em 2014 foram 122.096.^{2,3}

A trombose apresenta - se igual em ambos os sexos quando não estratificada por idade. Quando avaliado somente a faixa etária de 20 a 40 anos, prevalece maior incidência nas mulheres, exatamente pela maior exposição aos fatores de risco como anticoncepcional e gestação. Estimasse que cerca de 300 mil pessoas a cada ano no Estados Unidos da América (EUA) e na Europa mais 500 mil apresentam TVP e tromboembolismo pulmonar (TEP). Não há registros de incidência precisos no Brasil, porem estima - se que o acometimento de trombose estejam em uma proporção de 1 ou 2/100 habitantes. Dentre os fatores de risco, destacam-se: hereditários e ambientais, tabagismo, idade, sexo, cirurgias ortopédicas, gravidez e pós - parto, anticoncepcionais e reposição hormonal.⁴

De acordo com a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), por meio do comitê de trombose hemostasia, indica a necessidade de mais atenção e implementação de políticas públicas para o diagnóstico correto da trombose, a fim de diminuir a mortalidade e aumentar a qualidade de vida dos pacientes.⁵

Os anticoncepcionais orais (AOs), conhecidos como pílulas anticoncepcionais, são hormônios sintéticos utilizados isoladamente ou combinado como principal função inibir a concepção. Os combinados são os mais populares estão em uso há mais de três décadas, desde 1960 e aprovados para o uso primeiramente, nos Estados Unidos, com adesão de aproximadamente 80% das mulheres como principal método de prevenção a gravidez.^{6,7}

Os AOs são a contracepção mais acessível pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Eles podem trazer vários riscos à saúde da mulher, assim como: aumento da pressão arterial, desenvolvimento de diabetes mellitus II, acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio, chamando uma atenção maior para a TVP.⁸

De acordo com os dados de 2014 da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), cerca de 100 milhões de mulheres usam pílulas AOs em todo o mundo. No Brasil, cerca de 27% das mulheres em idade fértil utilizam este método contraceptivo.¹⁰

Como descrito na literatura, os AOs ou tratamentos hormonais apresentam uma grande chance de desenvolver a TVP, isso por que esses medicamentos têm em sua formulação hormônios sintéticos, como: estrógeno e progesterona, que podem afetar a coagulação sanguínea

No Brasil, entre Janeiro de 2011 a Junho de 2016, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recebeu 267 notificações envolvendo o uso de AOs. Onde desses 267, 177 foram ocorrências graves no sistema circulatório.¹¹ Sendo assim, o interesse pela pesquisa veio devido aos poucos estudos disponíveis que avaliam a associação da trombose com o uso de anticoncepcional, tornando-se clara a necessidade de mais informações referentes ao tema. Portanto, o objetivo dessa pesquisa é relacionar as alterações no sistema hemostático com o uso contínuo dos anticoncepcionais orais e a ocorrência da trombose venosa profunda.

REVISÃO LITERARIA

Sistema hemostático

Hemostasia consiste em mecanismos responsáveis por manter a fluidez sanguínea dentro dos vasos. É um processo fisiológico que tem como finalidade manter o sangue fluindo dentro dos vasos sanguíneos, assim evitando a formação de coágulos, tentando evitar eventos hemorrágicos e/ ou tromboembólicos.^{11,12}

O sistema hemostático está completamente relacionado com o número de plaquetas, resistência e contratilidade dos vasos, equilíbrio do coágulo e de um processo de coagulação adequado.¹³

Sempre que há rompimento de vasos, o sistema hemostático desencadeia diversos mecanismos: contração do vaso; formação do tampão plaquetário; formação de um coágulo sanguíneo; crescimento do tecido fibroso.¹²

Inicialmente, ocorre redução do fluxo sanguíneo (vasoconstricção). Seguida, a adesão de plaquetas onde se prendem as fibras de colágeno do tecido conectivo exposto no processo chamado de adesão do processo de agregação, expandindo a liberação de substâncias intra - plaquetárias armazenadas em grânulos ocorrendo à formação do tampão plaquetário. Este eventos são regulado pelo nível de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) presente no interior das plaquetas que é derivado do adenosina trifosfato (ATP) pela ação da fosfodiesterase.¹⁴

A cascata de coagulação envolve a ativação de três vias: extrínseca, intrínseca e comum. A via extrínseca é ativada em decorrência de uma lesão vascular associada a uma lesão tecidual iniciada com ativação do fator III. A intrínseca todos os fatores necessários estão presentes na circulação sanguínea, seu inicial se dá pelo fator de contato com superfícies carregadas negativamente, ativando o fator XII_(a). Assim as duas vias se convergem em uma só formando a via comum, onde fator X passa a ser X_(a). A via comum conduz o fator X_(a) convertendo protrombina em trombina, na presença do fator V_(a). Assim o fibrinogênio é convertido em fibrina.¹⁵

Trombose venosa profunda

É uma doença grave, caracterizada pela formação de coágulos em veias profundas, acomete geralmente os membros inferiores. A incidência da TVP em pessoas mais jovens é de 1:100.000; contudo, esta relação vai se reduzindo, chegando a 1:100 em pessoas com idades avançadas.^{16,17}

Considerada a terceira causa mais comum de doença cardiovascular nos EUA, com cerca de 200.000 novos casos por ano. No Brasil, mostra - se uma proporção de 0,6 por 1.000 hab/ano.¹⁸

2.2.1 Fisiopatologia

Desencadeia - por meio da tríade de Virchow. A estase venoso sendo o principal fator predisponente da TVP. Com a diminuição do fluxo sanguíneo elevando a concentração de sangue nas veias, dilatando-as passivamente. Lesão endotelial ou endocárdica pode provocar exposição do colágeno subendotelial, com consequente adesão e agregação plaquetária, assim resultando o processo de "coagulação". A hipercoabilidade modificações na composição do sangue, devido ao aumento dos níveis plasmáticos de tromboplastinas teciduais que ativa a coagulação pela via extrínseca.¹⁹

Os fatores de risco da TVP podem ser classificados em três formas, os quais estão descritos no quadro 01.

Quadro 1 - Fatores de risco para TVP.

Características^{1, 20}	Fatores de risco
Hereditários	Resistência à proteína C ativada Mutação gene 20210 da protrombina Deficiência de anti trombina III Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S Hiper - homocisteinemia Aumento do fator VIII Diminuição do fibrinogênio
Adquiridas	Síndrome do anticorpo antifosfolipio Hiper - homocisteinemia Câncer Hemoclobinúrua paraxítica noturna Idades > 65 anos Obesidade Gravidez e puerpério Doença mieloproliferativas Síndrome nefrótica Hiperviscosidade (macrobulinemia de Waldrestron: mieloma múltiplo) Doença de Bechet Trauma Cirurgia Imobilização Contraceptivo oral
Associação provável	Aumento de lipoproteína A Baixos níveis de inibição do fator tecidual Níveis aumentados de fibrinogênio

Diagnóstico

Pode ser realizado por meio do exame clínico do paciente e exames complementares como: Ultrassonografia (USG) Doppler e Venografia. No exame clínico, deve-se observar edema em membros inferiores, dor espontânea, eritema e aumento de calor no local afetado. Devesse observar se o edema e unilateral, de modo que sua presença e um único membro pode ser uma pista para o diagnóstico da doença. O edema e/ou dor pode estar localizado na panturrilha, coxa ou pé.²⁰

Já os exames complementares como USG Doppler é o mais utilizado para o diagnóstico de TVP em paciente sintomático. Utilizado em tempo real para avaliar presença ou ausência de compressão das veias, tem sensibilidade de 96% e especificidade de 98 a 100% em substituição a venografia. A venografia é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da TVP, utiliza-se contraste iodato nas veias, sua aplicação só é usada quando os outros métodos não definem o diagnóstico.²¹

Tratamento

Tem como finalidade a prevenção de complicações agudas e sequelas tardias como a TEP, síndrome pós - trombótica e recorrência da TVP.²²

Os medicamentos utilizados são os anticoagulantes injetáveis e orais. Os injetáveis como a heparina fracionada e a heparina de baixo peso molecular (mais usada por possuir meia vida maior e melhor resultado terapêutico), são eficaz para reduzir o risco da TEP e a formação de novos trombos, essas são utilizadas em ambiente hospitalar. Na fase aguda deve-se tratar em ambulatório, utilizando-se anticoagulantes orais como a warfarina onde sua função é inibir os fatores coagulantes dependentes da vitamina K,

resultando em alterações da cascata de coagulação, assim impedindo a formação de coágulos.²³

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) deve ser evitado devido o uso de heparina e ou anticoagulantes orais, contribuem para a ocorrência de sangramento.²⁴

Existe também o tratamento não medicamentoso que pode ser feito com uso de meias elásticas de alta compressão, para minimizar a formação de edemas e para controlar as demais alterações secundárias.²⁵

Anticoncepcionais orais

As pílulas são classificadas em geração de acordo a com a dose de estrogênio: 1º geração: 0,150 mg de etinilestradiol; 2º geração: 0,050 mg de etinilestradiol; 3º geração: 0,030 mg de etinilestradiol; 4º geração: 0,020 mg de etinilestradiol.⁽²⁶⁾

Os AOs podem ser classificados em: monofásicos - mesma composição, o etinilestradiol e um progestágeno, nas mesmas doses, com 21, 24 ou 28 comprimidos. Bifásicos - pílulas com a mesma composição apresentam-se em dois blocos com diferentes doses. Trifásicos - embora todos tenham os mesmos constituintes, dividem-se em três blocos, cada um com doses diferentes.²⁷

Farmacocinética

Após ingestão dos AOs, os hormônios são absorvidos no trato-gastrintestinal, caindo na corrente sanguínea e conduzido até o fígado. Sendo que 42% a 58% dos estrógenos são metabolizados em conjugados sulfatados e glucoronídeos, os quais não têm atividade contraceptiva. Estes metabolitos são secretados na bile a qual se esvazia no trato gastrintestinal, partes desses metabolitos são hidrolisados pelas bactérias intestinais, liberando estrogênios ativos e remanescentes excretados nas fezes. O estrogênio ativo é reabsorvido estabelecendo o ciclo entero - hepático aumentando o nível plasmático de estrogênio circulante.²⁸

Farmacodinâmica

Os AOs agem sobre os hormônios que desencadeiam a ovulação, mantendo os níveis constantes de progesterona e estrogênio, inibindo a secreção hipofisária de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) através do mecanismo de "feedback", mantendo os óvulos "adormecidos" e impedindo a ovulação. Assim o fármaco reduz a chance de haver ovulação e fecundação no período da utilização do medicamento.^{29,30}

Efeitos Colaterais

Os AOs têm como principal função prevenir a gravidez, portanto sabe-se que todo medicamentos apresentam efeitos colaterais, como apresentados no quadro 02.

Quadro 2 - Efeitos Colaterais dos AOs.

Prós ³¹	Contras
Alivia dismenorréia	Aumento de peso
Tensão pré-menstrual	Vômito e náuseas
Protege de hiperplasia e neoplasia endometriais	Cefaléia
Doenças inflamatórias pélvica	Candidíase
Gravidez ectópica	Alterações de humor
Endometriose	Alterações de libido
Doença fibrocística benigna da mama	Nervosismo
Cistos funcionais e câncer de ovário	Cólicas abdominais
Melhora acne e hirsutismo	Amenorréia

Embora os AOs apresentem fatores prós e contras como alterações hormonais e

desordens fisiológicas, pode-se destacar as reações adversas que podem ser consideradas graves e irreversíveis como; TVP, TEP e AVC.³²

No Brasil, os AOs são muito utilizados, devido a sua fácil acessibilidade, o quadro 03 apresenta alguns dos mais usados.

Quadro 3 - AOs mais utilizados no Brasil.

Nome Comercial	Princípios Ativos/ Quantidades	
	Estrogênio	Progesterona
Ciclo 21	0,030 mg	0,15 mg
Yasmim	0,030 mg	0,15 mg
Tamisa	0,020 mg	0,07 mg
Selene	0,035 mg	2,0 mg
Microvlar	0,030 mg	0,15 mg
Diane 35	0,035 mg	2,0 mg

MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos indexados nas bases de dados: *Scientific Electronic Library (SCIELO)*, *Literatura Latino-americano em Ciências da Saúde (LILACS)*, *National Library of Medicine and National Institutes of Health (MEDLINE)* e banco de dado: *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, uma vez que estas permitam buscas simultâneas nas principais fontes nacionais e internacionais.

Para o acesso dos artigos completos, foram usados os seguintes descritores: anticoncepcionais orais, trombose venosa profunda e hemostasia, presentes nos Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings (DeCs/Mesh)*, conforme apresentado no quadro 04.

Quadro 4- Distribuição de artigos segundo os descritores em bases/banco de dados

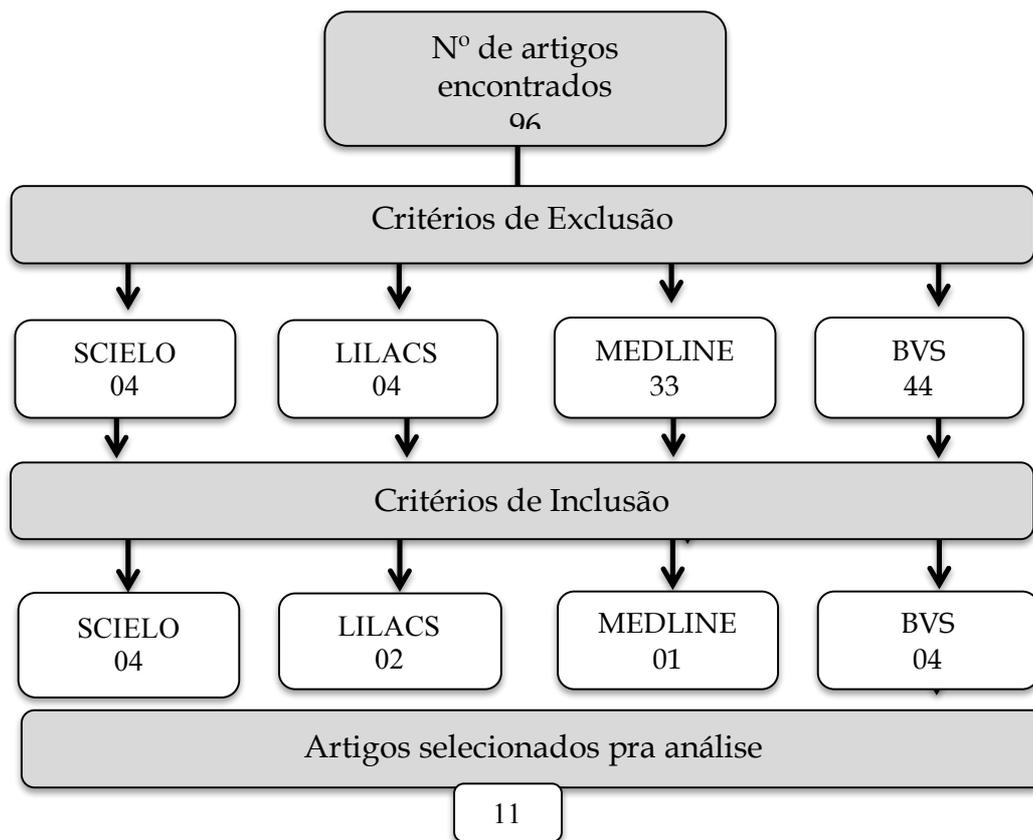
DESCRITORES	BASES			BANCO
	SCIELO	LILACS	MEDLINE	BVS
Anticoncepcionais Orais and Trombose Venosa Profunda	06	05	20	32
Anticoncepcionais orais and Hemostasia	02	01	15	17
TOTAL	08	06	35	49

A busca pelas publicações foi realizada entre os meses de Agosto a Setembro de 2017. Após a realização da bibliometria nas bases/banco apresentou 08 publicações no SCIELO, 06 LILACS, 35 MEDLINE e 49 BVS, totalizando 98 artigos.

Dentre esses 98 artigos vale ressaltar que houve a repetição de 04 artigos nas bases/banco de dados, 02 (SCIELO e LILACS) e 02 (MEDLINE e BVS). Desta forma 96 artigos passaram pela aplicação dos métodos de inclusão e exclusão.

Foram inclusos na pesquisa publicações com acessibilidade do texto completo, idioma português e inglês, publicados entre o ano de 2006 a 2017. Artigos que não tratam do tema específico, resumos de artigos, teses e dissertações foram excluídos da pesquisa. A figura 01 mostrará a seleção dos artigos a serem inclusos na pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos



Após a seleção dos artigos os dados foram analisados em três etapas: a primeira foi realizada a partir de uma pré - análise (leitura dos artigos inclusos na pesquisa). Posteriormente a exploração do material (colher todas as informações necessários). Por fim a condensação e destaque das informações que comina nas interpretações e inferências.

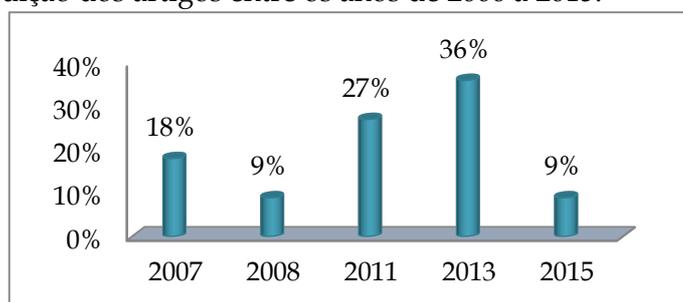
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos artigos analisados foram verificados resultados que podem ser apresentados nas seguintes categorias: características dos estudos, relação dos anticoncepcionais orais e a trombose venosa profunda e dados relacionados a essa relação. A seguir, encontram-se os resultados representados em gráficos, tabelas e quadros e a discussão dos dados encontrados.

Características dos estudos

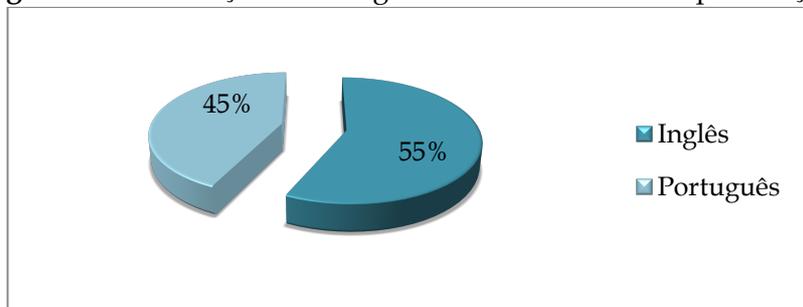
Para a obtenção dos resultados, a amostra da pesquisa foi caracterizada conforme o ano de publicação, idioma e país de origem. Na Figura 2, apresenta-se a distribuição dos artigos entre os anos de 2006 a 2015.

Figura 2- Distribuição dos artigos entre os anos de 2006 a 2015.



Com base nos artigos analisados, o ano de 2013 apresentou maior prevalência de artigos publicados sobre o assunto de interesse. Nos anos de 2007 e 2011; 2008 e 2015 foram observadas média e baixa representatividades nas publicações, respectivamente. Os demais anos não foram contemplados com publicações. Na Figura 3, apresenta-se a distribuição dos artigos conforme idioma de publicação.

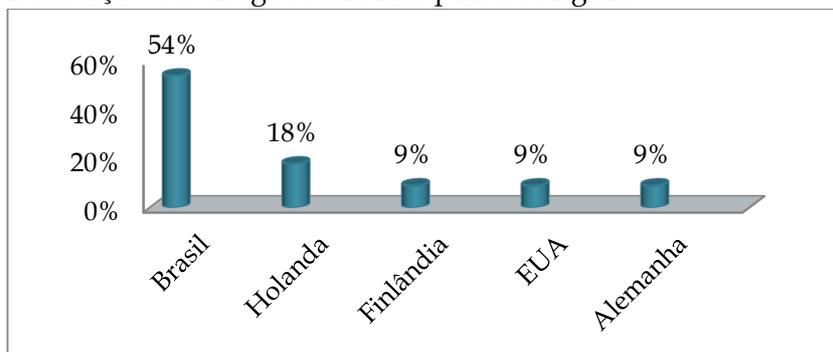
Figura 3- Distribuição dos artigos conforme idioma de publicação.



Dentre os artigos analisados, o idioma que apresentou maior prevalência foi inglês (55%), seguido de (45%) em português. Podendo assim observar que não há discrepância em relação ao idioma de publicação.

Vale ressaltar que as publicações em inglês caracterizam-se em pesquisa aplicada, já os artigos em português caracterizam-se em pesquisa bibliográfica de caráter explorativo. Dentre as pesquisas aplicadas, foram baseadas em interpretações de prontuários para encontrar possíveis evidências em relação aos AOs e a hemostasia; análise de exames realizados para avaliação de alterações no sistema hemostático causados pelos AOs. Já as pesquisas bibliográficas tem como intuito mostrar a população informações contidas em outras pesquisas presentes em seu estudo que mostre a relação da TVP e AOs.

Figura 4- Distribuição dos artigos conforme país de origem.



A Figura 4 apresenta a distribuição de artigos conforme o país de origem, tendo maior prevalência de 06 (54%) artigos no Brasil, seguido de 02 (18%) artigos na Holanda e os demais países, Finlândia, EUA e Alemanha apresentaram 01 (9%) artigo cada.

No Brasil os AOs é um dos métodos contraceptivos mais usados, por sua fácil aquisição. Com isso podemos enfatizar que a prevalência de publicações no país tem finalidade de conscientizar e alertar as mulheres para o risco que a pílula possa trazer ao seu organismo, em especial para a cascata de coagulação, podendo se desenvolver para uma TVP.

Relação do uso contínuo dos aos e a tvp

Como já visto, cerca de 100 milhões de mulheres fazem o uso contínuo de AOs no mundo, portanto torna-se de suma importância o conhecimento das reações

adversas consideradas graves, como a TVP que pode ser de 2 a 6 vezes comparado com mulheres que não faz o uso.⁽³³⁾

Visto que em sua formulação há estrogênio e progesterona, os vasos sanguíneos tornam-se alvo dos efeitos desses hormônios, devido à existência de receptores desses constituintes nas camadas dos vasos sanguíneos.⁽³⁴⁾

Antigamente, acreditava-se que a principal causa da TVP era devido à alta dosagem de estrogênio (150 mcg) presente no medicamento. Em 1995, pesquisas evidenciaram que os AOs de terceira geração composto por progestagenos (gestodeno e desogestrel) aumentam duas vezes as alterações na hemostasia comparado ao levonogestrel que é de segunda geração. Atualmente, algumas marcas apresentam baixas concentrações desses hormônios (15 – 20 mcg).³⁴

Mesmo com essa redução das dosagens de estrogênio, estudos demonstram que os hormônios ainda desencadeiam alterações significantes no sistema hemostático por sua ação androgênica, resultando assim na formação de fibrila, podendo acontecer à formação de coágulos nas veias.

Segundo Stegenam et al, os AOs contendo na formulação progestagênio causam menor risco de desenvolver TVP comparado a etinilestradiol, podendo assim observar que pode ser uma marcador para a doença.³⁵

Os progestagênios de terceira geração associado ao estrogênio também demonstram resultados para TVP. Pois eles têm a capacidade de se ligar aos receptores de progesterona e estrogênio. Eles desenvolvem resistência à proteína C, aumentando assim os fatores presentes na cascata de coagulação, diminui a proteína S e inibe o processo de fibrinólise.³⁶

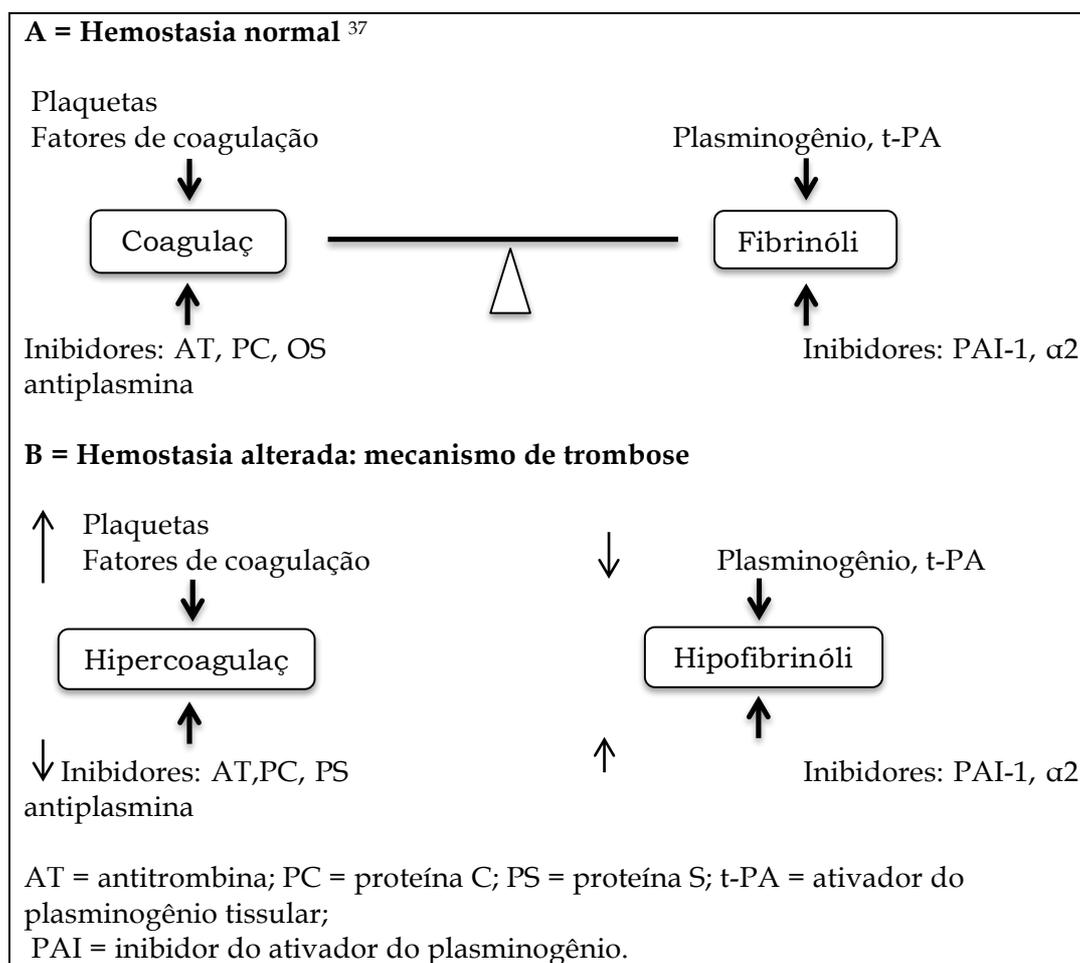


Figura 2: Cascata de coagulação normal e alterada.

O estrogênio altera a cascata de coagulação, aumentando a formação de trombina e fatores da coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII), inibindo

também os fatores anticoagulantes naturais (proteína S e proteína C reativa).⁽³⁸⁾

A proteína C é um anticoagulante endógeno, tendo como função a inibição da coagulação, separando os fatores Va e VIIIa. A proteína S age como cofator não enzimático potencializando essas reações. Com a inibição desses anticoagulantes, favorece o aumento de hipercoabilidade aumentando assim o risco da TVP.³⁹

Quadro 5: Comparação de artigos presentes na amostra.

Estudos ^{40 - 42}	População	Idade média (anos)	Concentração Hormonal (mg)
Estudo I	30	26	0,03 mg + 0,15 mg / 0,55mg + 2,1mg
Estudo II	121	34	2,5 mg NOMAC* + 1,5 mg E2* / 0,15 mg LNG* + 0,03 mg EE*
Estudo III	11	26	0,015 mg + 0,06 mg

NOMAC - acetato de nomegestrol; E2- 17 β estradiol; LNG - levonorgestrel; EE - etinilestradiol.

O quadro 5 faz uma comparação de três estudos contidos na amostra, onde relata população, idade média e concentração hormonal dos AOs nas pesquisas. Essa comparação mostra em qual dos estudos as concentrações de hormônios contidos nos AOS apresenta mais efeito sobre a cascata de coagulação.

O estudo I mostrou que em ambos os tratamentos, foram observados aumentos nos níveis de ativação e marcadores, sendo que houve aumentos excessivos nos fatores de coagulação com exceção para o fator VIIa que teve aumento em ambos os tratamentos. Mostrando que eles apresentam influencia no final da cascata de coagulação.⁴⁰

Já no estudo II, a amostra foi dividida em dois grupos: grupo 1 (NOMAC/E2), onde não ocorreu mudança nos fragmentos de protrombina, enquanto no grupo 2 (LNG/EE), foram observados. Em ambos os grupos de tratamento, observou-se alterações nos fatores anticoagulantes AT III, proteína C e S. Houve alterações também nos fatores pró - coagulantes II, VIIa e VIII. Comparando os dois grupos, é possível observar que o grupo 1 apresenta menor influência nos marcadores da coagulação e fibrinólise, quando comparado ao grupo 2.⁴¹

No estudo III, o tratamento não teve alterações da venodilatação e isso pode ter ocorrido devido ao tamanho da amostra (11 mulheres) ser pequena. Isso se dá devido a técnica utilizada, precisa de uma amostra e período maior.⁴²

Um estudo realizado na Holanda avaliou o risco da TVP em mulheres, mostrando que o risco aumentado 34,9 vezes para quem usava algum AO. Ainda demonstrou que as mulheres que já tinham histórico de trombose venosa superficial (TVS), poderia em cada 1 em 51 usuários desenvolver a TVP cada ainda, podendo ainda evoluir para uma TEP.⁴³

Roach et al⁴⁴ desenvolveu uma pesquisa com mulheres ≥ 50 anos em uso de AOs e terapia hormonal, tem um risco aumentado de 4 a 5 vezes maior de desenvolver a TVP em comparação com mulheres da mesma faixa etária. Apresentou também o risco aumentado de 5,3 vezes para a TEP. As mulheres que fazem o uso de AOs desenvolveram maior chance de desenvolver a TVP em relação as que fazem terapia hormonal, ainda podendo observar que esse aumento se dá principalmente o uso de AOs que contem na sua composição: desogestrel e gestodeno como os progestagênicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista, o objetivo proposto os resultados foram esclarecidos, onde evidenciaram que o uso contínuo dos AOs pode ocasionar alterações consideradas graves no sistema hemostático, como a TVP. Os eventos tromboembólicos acontecem no 1º ano de uso após o 4º mês (caso não haja sintomas), sendo seu efeito não cumulativo. Deve-se evitar trocas desnecessárias dos AOs sem orientação médica, pois essa troca frequente pode favorecer o surgimento da TVP. Sendo que a mesma pode evoluir para a TEP e trombose

cerebral, sendo que são formas reações adversas graves e raras, podendo levar a morte.

Devido o uso por milhões de mulheres no mundo, torna-se importante o conhecimento sobre eles, pois os fatores predisponentes aumentam o risco de desenvolver a doença. Por isso a procura por profissionais especializados (ginecologista), para indicação do AO que lhe ofereça menos risco. Para isso uma anamnese bem aplicada é indispensável no momento da consulta, para a melhor escolha do método contraceptivo lhe indicar, sendo que o dispositivo intrauterino (DIU) é o mais indicado para as mulheres que tem predisposição a doença.

REFERÊNCIAS

- 1- Veiga AGM, Santos IAT, Passari CR, Papino SJ. Tromboembolismo venoso. Moreira Junior editora. 2013; 70 (10): 335-41.
- 2-Brunner; Sucdarth. Tratado de enfermagem médico-cirúrgico. 12º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
- 3- Ministério da Saúde. Saiba como evitar a trombose. Brasília, 2016. Disponível em: < <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/09/saiba-como-evitar-a-trombose>>. Acesso em: 14 abr 2017.
- 4-Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Trombose. São Paulo, 2016. Disponível em: < <http://www.abhh.org.br/educacao/fique-por-dentro-educacao/hematologia-de-a-a-z/fa>>. Acesso em: 12 abr 2017.
- 5-Oliveira HC, Lemgruber I. Tratado de ginecologia da FEBRASGO. 1º ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
- 6-Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W. Um estudo prospectivo de contraceptivo oral e o risco de infarto do miocárdio entre as mulheres Suecas. *Fertility Sterility*. 2007; (88): 310-16.
- 7- Paz ECM, Ditterich RG. O conhecimento das mulheres sobre os métodos contraceptivos no planejamento familiar. *Revista Gestão & Saúde*. 2009; 1 (1) :1- 10.
- 8- Finotti M. Manual de anticoncepção. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FRBRASGO), 2015.
- 9- VIKTOR M. Pílula causa trombose? *Revista Online Viva Saúde*. 2008. Disponível em: < <http://revistavivasauade.uol.com.br/Edicoes/50/artigo54700-2.asp>>. Acesso em: 19 maio 2017.
- 10- Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Anticoncepcionais. Brasília. 2017. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?>>. Acesso em: 10 abr 2017.
- 11- Rezende SN. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. *Revista Médica de Medicina*. 2010; 20 (4): 534-53.
- 12- Guyton AC, Hall JE. Fisiologia Humana e Mecanismo das Doenças. 6º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
- 13- Mesquita RSSC. Revisão sobre a relação do uso de estrogênios e progestágeno e a ocorrência de trombose. [monografia]- Brasília: Universidade Católica de Brasília; 2014
14. Vivas WLP. Manual pratico de hematologia. 1º ed. 2010; (1) : 1-33. Disponível em: <<http://www.aa.medi.br/uploand/biblioteca/manual%20de%20hematologia.pdf>>. Acesso em: 10 maio 2017.
- 15- Girello AL, kiihn TIBB. Fundamentos da imuno - hematologia eritrocitraria. 4º ed. São Paulo: Senac; 2016.
- 16- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23): 14-8.
- 17- Seligsohn V, Lubetsky A. Genetic susceibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001; 344 (16): 1222-31.
- 18- Barros MVL, Pereira VSR, Pinto DM. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2012; 11(2): 137-43.
- 19- Vasconcelo AC. Alterações circulatórias: trombose. *Patologia em hipertexto*, Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2003. Disponível em <<http://www.depto.icb.umg.br/dpat/olt/trombose.htm>>. Acesso em: 15 maio 2017.
- 20 - Neto RAB. Trombose venosa profunda. *Medicina net*: Universidade de são Paulo – Hospital das clinicas da Faculdade de medicina. 2013. Disponível em: < http://www.medicinanetcom.br/conteúdos/casos/5369/trombose_venosa_profunda.htm>. Acesso em: 10 maio 2017.
- 21 - Junior FM. Trombose venosa profunda: diagnóstico e tratamento. Projeto Diretrizes SBACV. Salvador: SBACV; 2015. Disponível em: < <http://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2017.
- 22- Yoshida WB. Tratamento convencional da trombose venosa profunda proximal: ainda uma boa opção? *Jornal vascular Brasileiro*. 2016; 15 (1): 1-3.
- 23- Rizzatti EG, Franco RF. Tratamento do tromboembolismo venoso. *Simpósio: hematologia e trombose*. 2001; (34): 269-75.

- 24- Penha GS, Damiano AP, Carvalho T, Lain V, Serafin JD. Mobilização precoce na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2009; 8(1):77-85.
- 25- Figueiredo MA. A terapia da compressão e sua evidencia científica. *Jornal vascular Brasileiro*. 2009; 8 (2): 100-2.
- 26- Bahamontes L, Pinho F, Melo NR, Oliveira E, Bahamondes MV. Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados. *Rev. bras. med. ginecol. obstet*. 2011; 33 (6): 303-9.
- 27- Poli MEH, Mello CR, Machado RB, Neto JSP, Spinola PG, Tomas G, et al. Manual de anticoncepção FREBASGO. *Femina*. 2009; 37 (9): 459-92.
- 28 - Corrêa EMC, Andrade ED, Ranali J. Efeitos dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. *Rev. odontol. univ. SP*. 1998; 12 (3): 237-40.
- 29 - Arie WMY, Fonseca AM, Arie PY, Arie MHA, Bagnoli VR. Saúde da mulher: anticoncepção. Moreira Júnior Editora. 2006; 64 (3): 95-100.
- 30- Martins CT, Prado JJS, Couqueiro MB, Silva PAC, Caitano RD, Machado TLC, et al. Riscos secundários à utilização de anticoncepcionais por via oral na unidade básica de saúde deputado Gercino coelho no município de Guanambi no ano de 2012. *Rev. cient. facu. Guanambi*. 2012; 1 (2): 1-17.
- 31- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Política de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Assistência em Planejamento Familiar: Manual técnico. 4º. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
- 32- Coimbra BV, Pedrosa CAS. Anticoncepção hormonal – revisão sistemática da literatura. *Rev. cient. sem. acad*. 2017; 106 (1): 1-10.
- 33- Lobo RA, Romão F. Hormônios sexuais femininos e trombose venosa profunda. *Angiologia e Cirurgia Vascular*. 2011; 7 (4): 208 – 14.
- 34 - Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011; 96 (4): 81 – 8.
- 35 – Stegeman BH, Raps M, Helmerhorst FM, Vos HL, Van Vliet HAAM, Rosendaal FR et al. Effect of ethinylestradiol dose and progestagen in combined oral contraceptives on plasma sex hormone – binding globulin levels in premenopausal women, *Journal Thromb Haemost*. 2013; 11: 203 – 5.
- 36 – Podovan FE, Freitas G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. 2015; 9 (1): 73 – 7.
- 37 – Conard J. Biological coagulation findings in third – generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update*. 1999; 5 (6): 672 – 80.
- 38 – Vieira CS, Oliveira LCO, Sá MFS. Hormônios femininos e hemostasia. *Rev. bras. ginecol. e obstet*. 2007; 29 (10): 538 – 47.
- 39 – Simão JL, Nadari LC, Gracon PP, Lopes MAM. Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008; 30 (1): 75 – 7.
- 40 – Junge W, Mahn BH, Trummer D, Nerz M. Investigation on the hemostatic effect of a transdermal patch containing 0,55 mg ethinyl estradiol and 2, 1 mg gestodeno compared with a monophasic oral contraceptive containing 0,03 mg ethinyl estradiol and 0,15 mg levonorgestrel: an open – label, randomized, crossover study. *Drugs RD*. 2013; 13: 223 – 33.
- 41 – Agren UM, Anttela M, Liukku RM, Rantala ML, Rautiainen H, Sammer WF et al. \effect of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β – estradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2011; 16: 444 – 57.
- 42 – Giribela CRC, Rubina MC, Melo NR, Plentz RDM, Angelis K, Cansolin – Colombo FM. Effect of a low – dose oral contraceptive on venous endothelial function in healthy young women: preliminary results. *Clinics*. 2007; 62 (2): 151 – 8.
- 43 – Roach REJ, Liffring WM, Vlieg AVA, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individual with a history of superficial vein thrombosis oral acquired venous thrombotic risk factors. *Blood*. 2013; 122 (26): 4264 – 69.
- 44 – Roach REJ, Liffring WM, Helmershorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Vlieg AVA. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostases*. 2013; 11: 124 – 31.