FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

CORRELAÇÃO ENTRE O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E O SURGIMENTO DE TROMBOFILIAS: UMA REVISÃO

LETÍCIA EMANUELLY BARBOSA DA SILVA

REBECA ISMÊNIA DA SILVA BONIFÁCIO

Campina Grande-PB,

Novembro de 2023.

LETÍCIA EMANUELLY BARBOSA DA SILVA

REBECA ISMÊNIA DA SILVA BONIFÁCIO

CORRELAÇÃO ENTRE O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E O SURGIMENTO DE TROMBOFILIAS: UMA REVISÃO

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

Orientador: Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues

Campina Grande-PB,

Novembro de 2023.

LETÍCIA EMANUELLY BARBOSA DA SILVA

REBECA ISMÊNIA DA SILVA BONIFÁCIO

CORRELAÇÃO ENTRE O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E O SURGIMENTO DE TROMBOFILIAS: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Cientifico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharéis em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 27 de novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Gessenildo Pereira Rodrigues

Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues

(Orientador - Faculdade Rebouças)

Caroline Uchôa Souza Carvalho

Profª. Drª. Caroline Uchôa Souza Carvalho

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Drª. Jéssica Cabral de Andrade

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por nos dar sabedoria, coragem e discernimento durante toda trajetória do curso e desenvolvimento desse trabalho. E aos nossos familiares pelo apoio e por todo vigor ao longo da trajetória, tornando os obstáculos mais fáceis.

E, agradecemos também, ao nosso orientador Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues por toda paciência e dedicação ao trabalho e por todo ensinamento repassado ao logo do curso, onde não deixou a desejar em nenhuma instância.

Enfim, agradecer aos professores que avaliaram e agregaram positivamente a esse trabalho e aos colegas de turma onde contribuíram indiretamente com o nosso bom desempenho.

Eu, Letícia, agradeço primeiramente a Deus por ter me concedido a benção de entrar na faculdade, de prosseguir e concluir. Agradeço por toda coragem, foco, força e fé e por não me deixar desistir, principalmente durante essa minha caminhada contra a ansiedade. Obrigada Senhor, pelas bênçãos que me foram concedidas, e jamais me abandonar.

Em segundo lugar, agradeço a minha mãe, Quitéria Barbosa, que foi a minha âncora. Por cuida de mim em todos os momentos em que precisei e estar sempre ao meu lado. Por não me abandonar, nem desistir. Acreditar e confiar plenamente que eu iria conseguir.

As minhas amigas Bárbara e Yara por me estenderem a mão quando precisei e cuidarem de mim.

Aos meus colegas, Gabrielle e Teofilho que, durante essa jornada, se transformaram em meus amigos. Por dividirem comigo todo o peso dessa caminha de graduação. Por todas as risadas e também pelos momentos difíceis, que me fizeram crescer como pessoa.

A minha dupla de TCC, Rebeca, que escolheu dividir seu trabalho comigo e pela compreensão diante das minhas dúvidas e decisões.

Ao nosso orientador, Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues pelo empenho em nos ajudar a desenvolver esse trabalho. Sua dedicação conosco foi essencial e suas palavras também me fizeram continuar o processo.

As professoras Jéssica e Caroline que participaram da nossa banca, o meu obrigada. Vocês são muito especiais.

USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E O SURGIMENTO DE TROMBOFILIAS: UMA REVISÃO

ART

Letícia Emanuelly Barbosa da Silva
Rebeca Ismênia da Silva Bonifácio
Orientador: Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues

RESUMO

Os anticoncepcionais orais combinados (AOC) são utilizados como método contraceptivo no tratamento de reposição hormonal e de algumas doenças, como a síndrome dos ovários policísticos, osteoporose e cistos ovarianos por apresentarem um ótimo custo-benefício e fácil adesão ao tratamento. No entanto, podem causar alterações na homeostasia favorecendo o surgimento de doenças, como a trombofilia. Desse modo, foi realizada uma revisão da literatura a fim de mostrar a correlação entre o uso dos AOC e o surgimento da trombofilia, os fatores de risco associados e destacar novas formulações menos prejudiciais a saúde. Foram selecionados artigos disponíveis no Scielo, LILACS, Science Direct e PubMed, publicados de 2016 a 2023 através dos descritores “thrombophilias”, “oral contraceptives” e “hormone therapy”. O uso do COC altera a cascata de coagulação, favorece o surgimento de TromboeImbolismo Venoso (TEV) e possui correlação com fatores como idade, histórico familiar, obesidade e estilo de vida. Os resultados mostram diferentes relatos de TEV, bem como fatores diversos para seu surgimento. Formulações de AOC contendo 15mg de Estetrol com 3mg de Drospirenona mostram-se promissores para redução do risco de TEV e outros agravamentos na saúde da mulher, refletindo positivamente na saúde dessas pacientes. A literatura também mostrou que no caso de trombofilia hereditária, se indica a utilização de AOC com levonorgestrel, tendo em vista a menor possibilidade de riscos de acontecimentos de TEV. Mediante essas condições, é indicado um acompanhamento periódico por profissionais da saúde da mulher, além da realização dos testes de trombofilia, genéticos e análise do histórico familiar.

Palavras-chave: Estrogênios; Fatores de Risco; Progestágenos; Saúde da Mulher; Trombofilia.

ABSTRACT

Combined oral contraceptives (AOC) are used as a contraceptive method in the treatment of hormone replacement therapy and some diseases, such as polycystic ovary syndrome, osteoporosis and ovarian cysts, as they offer excellent cost-benefit and easy adherence to treatment. However, they can cause changes in homeostasis, favoring the emergence of diseases, such as thrombophilia. Therefore, a literature review was carried out in order to show the correlation between the use of COCs and the emergence of thrombophilia, the associated risk factors and to highlight new formulations that are less harmful to health. Articles available on Scielo, LILACS, Science Direct and PubMed were selected, published from 2016 to 2023 using the descriptors “thrombophilias”, “oral contraceptives” and “hormone therapy”. The use of COC alters the coagulation cascade, favors the emergence of Venous Thrombohelmbolism (TEV) and is correlated with factors such as age, family history, obesity and lifestyle. The results show different reports of VTE, as well as different factors for its appearance. COC formulations containing 15mg of Estetol with 3mg of Drospirenone show promise for reducing the risk of VTE and other worsening of women's health, reflecting positively on the health of these patients. The literature also showed that in the case of hereditary thrombophilia, the use of COCs with levonorgestrel is indicated, given the lower possibility of risk of VTE events. Under these conditions, periodic monitoring by women's health professionals is recommended, in addition to carrying out thrombophilia and genetic tests and family history analysis.

Keywords: Estrogens; Risk factors; Progestins; Women's Health; Thrombophilia.

1. INTRODUÇÃO

Os anticoncepcionais orais combinados (AOC) é o método reversível utilizado pelas mulheres em período fértil cerca de 25% podendo estar combinados entre progestágenos e estrogênios ou o progestágenos de forma isolada. É uma prática simples indicada para várias indicações clínicas onde, mesmo apresentando benefícios, se faz necessário uma avaliação dos fatores de risco e contraindicação para sua administração já que o perfil do paciente se faz necessário uma análise individual. (Oliveira, M. L.; Oliveira, F. S., 2022).

No grupo de mulheres no período fértil, a utilização de AOC é prevalente por trazer benefícios relevantes como baixo custo aquisitivo, efeito contraceptivo, benefícios no período menstrual como diminuição do fluxo menstrual e sua regularização, diminuição da acne e melhoramento dos sintomas pré-menopausa. Esse tipo de medicamento também é prescrito para outros tratamentos como a síndrome dos ovários policísticos, osteoporose e cistos ovarianos (Duelicek et al., 2017).

Os AOC são subdivididos de acordo com a sintetização dos progestagênios como os de primeira e segunda geração quando são encontrados noretisterona, linestrenol e levonorgestrel e em terceira geração os gestodeno e desogestrel. (Khialani et al., 2020). O surgimento do primeiro TEV associado ao AOC ocorreu em 1961, onde desde então os estudos apontam que o aumento de risco do desenvolvimento da TEV nessas mulheres é de 2-6 vezes maior (Oliveira; Paschôa; Marques, 2020).

O tromboebolismo venoso (TEV) é uma doença desenvolvida por diferentes fatores. Seu desenvolvimento está associado à reposição hormonal, bem como ao uso dos anticoncepcionais orais combinados (AOC) por desencadear uma desregulação na coagulação sanguínea aumentando no plasma a concentração de Fibrinogênio, Protombinas e Fatores da cascata de coagulação como fator VII, VIII e X (Gialeraki et al., 2017). As usuárias de AOC possuem maiores níveis de proteína C reativa e D- dímera frente as não usuárias. O estradiol aumenta os níveis pró-

coagulante e diminuem proteína S e antitrombina trazendo instabilidade ao fluxo sanguíneo. (Ferreira et al., 2019).

Alguns fatores de risco estão sinergicamente ligados ao desenvolvimento do TEV como tabagismo, obesidade, idade e histórico familiar. Cirurgia de grande porte ou imobilização dos membros inferiores também podem desencadear TEV (Skeith et al., 2021).

Não é permitido na formulação o uso acima de 50mg de estradiol, considerando que dosagens menores apresentam a mesmo efeito contraceptivo, porém, com menores riscos de TEV. (Lubianca; Wannmacher, 2010).

É confirmado que o uso AOC pode acarrear doenças cardiovasculares, TEV, acne, alterações no humor e na libido. Ainda é possível o aumento do peso corpóreo, que está relacionado às modificações nas vias metabólicas de proteínas e lipídeos (Ferreira et al., 2019). Além disso, a associação entre os hormônios esteroides gonadais, dosagem, via de administração e fatores de risco ao paciente podem estar relacionados ao surgimento de trombose (Maureen et al., 2023).

Com todo o exposto, esse trabalho teve como objetivo central revisar, segundo a literatura recente, como o uso de anticoncepcionais está associado ao surgimento de TEV, os fatores de risco associados e como novas formulações podem auxiliar na prevenção e cuidados do paciente.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os anticoncepcionais orais geram benefícios à mulher além da contracepção, o que torna sua prescrição ainda mais ampla. Isso ocorre devido ao seu fácil acesso, fácil adesão ao tratamento e propiciar um planejamento familiar. Em contrapartida, existe o fator de risco associado ao surgimento do tromboembolismo Venoso. Isso é justificado pela sua composição a base de hormônios o que altera a homeostase do organismo, alterando os fatores da cascata de coagulação, aumentando no plasma sanguíneo a concentração de proteínas pró- coagulantes. Os progestágenos e estrogênios estão presentes dos anticoncepcionais orais e apresentam mecanismos de ação que ao se associar a fatores de risco como obesidade, fatores genéticos,

idade, histórico de trombofilia e tempo de exposição do contraceptivo oral combinado podem aumentar a possibilidade do surgimento de problemas tromboembólicos.

2.1 Anticoncepcionais Orais: Tipos e Diferenças

A contracepção oral é um método popularmente utilizado entre as mulheres devido seu baixo custo aquisitivo, fácil acessibilidade, eficácia, praticidade e segurança. (Lucena Oliveira; Sousa Oliveira, 2022). Ainda apresentam boa tolerância, poucos efeitos colaterais sérios e as mulheres mostram fácil adesão ao uso. (Oliveira; Paschôa; Marques, 2020).

Os anticoncepcionais são formulações empregadas a fins de melhorar a desregulação menstrual, age como contraceptivo ou no melhoramento dos sintomas associados à menopausa. (Baldwin et al., 2023). Também apontam benefícios frente aos cistos ovarianos e endometriais, ao fluxo menstrual e trás um planejamento familiar mais seguro. (Ferreira et al., 2019).

Atualmente os anticoncepcionais orais são formulados com diferentes dosagens e combinações entre os progestágenos e estrogênios com finalidade de melhorar a eficácia, segurança e toxicidade (Zunana; Califano, 2020). Devido a essa ampla variedade das formulações é possível particularizar cada caso clínico, adequando o tratamento farmacológico a mulher de forma individualizada, de acordo com sua necessidade fisiológica. (Giglio et al., 2015).

No que diz respeito ao mecanismo de ação dos anticoncepcionais orais combinados (AOC), a literatura aponta que eles atuam no impedimento do período ovulatório por meio da inibição da liberação de dois hormônios fundamentais à ovulação, o folículo estimulante (FSH, do ingês *Follicle Stimulating Hormone*) e o luteinizante (LH), além de tornar o muco cervical denso e consistente, complicando a movimentação dos espermatozoides e alterando o endométrio e as trompas de falópio (Couto et al., 2020).

Os AOC fazem parte da classe dos esteroides sintéticos que diminuem a produção de hormônios endógenos no organismo da mulher. Enquanto o estrogênio trabalha bloqueando a liberação do FSH, a progesterona atua na densidade do muco, na alteração da estrutura natural do endométrio e na impossibilidade da ovulação (Ferreira; D´ávila; Saflate, 2019).

2.1.1 Progestágenos

A resposta fisiológica do organismo aos níveis elevados de progestágenos no sangue é impedir a secreção do LH (Hormônio Luteinizante), consequentemente, evitando a ovulação. (Lucena Oliveira; Sousa Oliveira. 2022).

Os efeitos do progestágeno podem variar de acordo com a dose encontrada no endométrio e nos ovários podendo, inclusive, controlar os efeitos dos estrogênios. (Baldwin et al., 2023). Sua atividade se dá no muco cervical (tornando-o espesso e hostil devido a alterações físico-químicas) e no endométrio dificultando a ação espermática (Silveira et al., 2014).

O progestágeno é denominado de acordo com a década de descoberta como a primeira (60 anos; noretinodrel), segunda (70 anos; levonorgestrel) ou terceira (80 anos e 90 anos; estodeno e desogestrel, respectivamente) geração. São considerados de quarta geração os AOC que contém acetato de ciproterona antiandrogênico ou o antimineralocorticóide drospirenona. (Gialeraki et al., 2017). Esse de quarta geração sendo mais indicado no tratamento de hirsutismo e acne por apresentarem adicionalmente antimineralocorticóides. (Skeitha et al., 2021).

Os progestágenos podem ser utilizados de forma isolada àquelas mulheres que são contraindicadas ao uso dos estrogênios (na dose de 75mcg) ou por apresentar problemas como amamentação (na dose de 0,3mg), dor de cabeça com aura, episódio de trombofilias ou câncer de mama, por exemplo (Zunana; Califano, 2020).

2.1.2 Estrogênios

Os estrogênios sintéticos etinilestradiol (EE), valerato de estradiol (E2V), e estetrol (E4) são utilizados como contraceptivos, o estradiol (E2) e conjugado equino estrogênios (CEE- conjunto de mais de um estrogênio) são usados no equilíbrio dos sintomas da menopausa e gênero terapia de afirmação. A administração do estrogênio isolado torna crescente o risco de câncer de endométrio, sendo

necessário à sua associação a um progestágeno como uma proteção endometrial. (Baldwin et al., 2023).

Em um estudo observacional o E2V apresenta perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhantes ao E2, pois é convertido em E2 na mucosa intestinal, agindo como um pró-fármaco. Mas ao ser associado com o dienogest (DNG) apresentou uma diminuição ao TEV frente aos AOC contendo levonorgestrel ou outras combinações. (Linneman et al., 2022).

Os estrogênios aumentam os fatores de coagulação (protrombina, fator VII, VIII, X e fibrinogênio) e diminui as proteínas anticoagulantes (proteína S e antitrombina) a nível sérico. (Oliveira; Paschôa; Marques, 2020). Os contraceptivos orais que inclui na formulação o etinilestradiol alteram o mecanismo de coagulação aumentando a ativação da cascata de coagulação e diminuindo a nível sanguíneo a proteína S e antitrombina. (Couto et al., 2020).

Os estrogênios em associação aos progestágenos fortalecem o endométrio, diminuindo a hemorragia disruptiva e descamações irregulares, ou seja, permite uma conservação endometrial. Esse contribui também na diminuição dos níveis de LH e FSH (Zunana; Califano, 2020). Sua principal função é auxiliar na formação e crescimento de células específicas e dos órgãos sexuais femininos a partir da puberdade até a menopausa, sendo Responsável também por prover aspectos emocionais, comportamentais e sexuais, típicas da mulher (Selbac et al., 2018).

2.2 Trombofilias e sua Fisiopatologia

A trombofilia é um evento que altera o mecanismo de hemostasia do organismo. Acomete os vasos sanguíneos de forma completa ou parcial, caracterizada por uma intensa vermelhidão no local da lesão (geralmente nos membros inferiores) devido ao acúmulo de fibrinas, glóbulos vermelhos, plaquetas e leucócitos. (Quesada et al., 2021). O tromboembolismo venoso (TEV) tem sido subdividido como provocado quando esteve associado a um fator de risco, ou na ausência desses fatores fica denominado como não provocado. (Skeitha et al., 2021).

A hemostasia primária onde é a etapa que inicia o processo de coagulação sanguínea, através da lesão vascular, havendo acúmulo de plaquetas. Na

hemostasia secundária consiste na formação de fibrinas, onde irá reforçar o acúmulo de plaquetas do mecanismo inicial. Nesse contexto estão envolvidos os fatores pró-coagulantes e as proteínas coagulantes para que auxiliem no desempenho dessa ação. (Grimaldo-Gómez FA, 2017).

A trombose venosa (TV) é considerada uma doença multiforme onde pode estar incluído os fatores externos, como o uso do AOC, e fatores genéticos, alterações na protrombina (F2 rs1799963) e fator V de Leiden (F5 rs6025). Outra variante importante com dominância na população em geral é o fibrinogênio gama (FGG rs2066865) que estabiliza a formação e assentamento do trombo (Khialani et al., 2020). A deficiência de proteína S, C e antitrombina estão ligados diretamente a trombofilia. O Fator V Leiden e a Protrombina G20210A são considerados fatores razoáveis, tendo prevalência maior em mulheres com mutação homozigótica. (Vitureira et al., 2021).

A maioria das usuárias de anticoncepcionais orais adquire uma resistência a Proteína C ativada, sendo mais acentuada nas que fazem administração de terceira geração comparada as de segunda geração, influenciando o desenvolvimento do TEV. Essa associação pode estar relacionada aos níveis de Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG) por aumentar o nível de estrogênio e dependendo da anti estrogenicidade podendo diminuir o nível de progestágeno, justificando o risco de TEV (Gialeraki et al., 2017). As usuárias de AOC apresentam um aumento de 2-7 vezes no risco de TEV em comparação as mulheres não usuárias, variando de acordo com o estrogênio e progestágeno utilizados e sua dose. Os anticoncepcionais de terceira geração apresentam um risco de 1,5 a 2 vezes maior comparado aos de segunda geração. (Quesada et al., 2021).

2.3 Efeito dos anticoncepcionais orais no desenvolvimento da TEV

Os AOC devem ser utilizados sob prescrição e orientação de profissionais de saúde adequados. A devida prescrição pode ser em três formas: medicamentos monofásicos (com 21, 24 ou 28 comprimidos por cartela e que tenham a mesma dosagem de substâncias hormonais), bifásicos (em que há duas fases de hormônios consumidos) e trifásicos (como nos bifásicos, mas em três etapas) (Sampaio, 2019).

É interessante apontar que apesar deste método contraceptivo ser bastante preferido dentre o público feminino, alguns efeitos colaterais podem ser ligados ao seu uso, como cefaleia, aumento de peso corporal, sangramentos, diabetes melittus tipo II, alteração na pressão arterial e tromboembolia, como trombose venosa profunda (TVP), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE) (Souza; Álvares, 2018).

Na trombose, há uma alteração na circulação do sangue, consequências da coagulação imprópria e da hemostasia, formando trombos que dificultam a passagem do sangue nos vasos do corpo da mulher. Esta formação de trombos pode ocorrer naturalmente ou pelo acontecimento de lesões. Ainda no século XIX, Rudolph Virchow deu origem à tríade de Virchow, que observa três critérios que envolvem a trombose (lesão endotelial, fluxo sanguíneo anormal e hipercoagulabilidade) (Morais; Santos; Carvalho, 2019).

De acordo com a tríade, os anticoncepcionais orais combinados são capazes de desenvolver a trombose na mulher por meio da hipercoagulabilidade, que é um tipo de trombofilia que está ligada aos fatores secundários ou adquiridos. Sendo importante ressaltar que nos fatores primários ou genéticos, os riscos de acontecer a trombose são maiores (Lima, 2019). No que diz respeito ao acontecimento de Tromboembolismo Venoso (TEV), o risco é maior quando se utiliza o anticoncepcional oral por causa da ação direta das substâncias no sistema cardiovascular (Couto et al., 2020).

No que diz respeito à forma como a trombose pode ocorrer com o uso de AOC, autores apontam para o mecanismo hemostático, onde o estrogênio se associa aos receptores alfa e beta adrenérgicos, indo de encontra às células endoteliais e modificando as ações endógenas reguladoras e os elementos da parede dos vasos sanguíneos (Morais; Santos; Carvalho, 2019). Assim, há uma importante associação do uso de AOC e a ocorrência do Tromboembolismo Venoso (TEV) na mulher que faz uso deste medicamento.

2.4 Fisiopatologia e Fatores de risco associados à Trombofilia

A trombofilia venosa é causada por uma oclusão nos vasos sanguíneos devido à alta quantidade de Fibrina e Plaquetas a nível sérico, onde 90% dos casos

acometem os membros inferiores. A nível fisiológico, o estrogênio presente nos AOC aumenta os fatores coagulantes e reduz os fatores anticoagulantes. Essa associação está relacionada diretamente a dose de estrogênio, idade da mulher, peso e histórico familiar com TEV (Gondim; Almeida; Passos, 2022).

No organismo das usuárias de AOC, mediadores pró-inflamatórios estimulam moléculas coagulantes, inibindo as vias anticoagulantes e fibrinolíticas. Essa relação entre inflamação e hipercoagulabilidade aumenta a probabilidade do surgimento trombótico. (Guedes et al., 2018).

O surgimento do TEV está associado ao índice de massa corporal (IMC) da mulher, sua idade, histórico de trombofilia anteriormente, tempo de exposição ao tratamento com o AOC, tipo de pílula e os fatores de riscos associados. Em mulheres saudáveis essa incidência é muito baixa, menor do que a chance de uma gravidez indesejada, por exemplo. A escolha adequada do AOC e a qualidade de vida pode diminuir ainda mais esse risco de TEV. (Dulicek et al., 2017).

O acometimento do trombo pode também, se dá por meio de fatores de risco como idade acima de 35 anos com histórico de tabagismo e uma longa exposição ao contraceptivo oral combinado juntamente com um dano já presente no vaso sanguíneo. (Lago, 2022).

Mulheres obesas possuem um risco de 2-3 vezes maior em comparação as não obesas e ainda apresentam uma diminuição no efeito contraceptivo sendo necessário o IMC >35 kg/m^2 para não desencadear esses problemas. (Baldwin et al., 2022). As alterações hormonais causadas no sistema de coagulação são mais acentuadas em mulheres obesas e é prolongada de 6 á 8 semanas após a descontinuação do AOC. (Linneman et al., 2022).

O risco de TEV associados a fatores genéticos resulta na mutação da Protombina, Fator V de Leiden, deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S e dupla heterozigosidade e homozigose da mutação da Protombina. Sabendo do seu rastreio genético e, frente a isso, a mulher ainda assim optar em ingerir AOC o mais indicado é que seja na base de progestágeno levonorgestrel com 30mg de EE. (Khialani et al., 2020).

As trombofilias hereditárias são um risco muito bem esclarecido no TEV, mas quando associados a Terapia Hormonal aumenta ainda 3 vezes mais a probabilidade de desenvolvimento do TEV. As mulheres no seu período da

menopausa recebem prescrições de estrogênio para amenizar os sintomas do climatério o que desencadeia um risco para TEV quando utilizado em forma de AOC. (Oliveira; Paschôa; Marques, 2020).

3. METODOLOGIA

No presente estudo foi realizada uma revisão integrativa de caráter discursivo voltada para análise do uso de anticoncepcionais e o surgimento de trombofilias adquiridas. Foram analisados artigos publicados em bases indexadas Scielo, LILACS, Science Direct e PubMed no período de 2016 a 2023. Foram aplicados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “thrombophilias”, “oral contraceptives” e “hormone therapy” interligados pelo operador boleano AND” para combinar os termos de pesquisa e encontrar os artigos que contenham os descritores simultaneamente. Foram considerados trabalhos em português e inglês, separados inicialmente pelo título e resumo que esclarecem essa patologia e o que a envolve, utilizando como critério de rejeição artigos que não abordem a temática proposta dentro do escopo da pesquisa.

No processo de seleção foram encontrados 474 trabalhos relacionados ao tema. Desses, após julgamento dos títulos e resumos 51 foram escolhidos para análise. Por fim, com aplicação dos critérios de inclusão estabelecidos, a amostra final foi composta 17 artigos, todos utilizados para composição das discussões nos resultados. A Tabela 1 demonstra o processo de seleção dos trabalhos.

Tabela 1. Fluxograma representando o processo de seleção dos trabalhos que compõem a revisão, 2023.

Etapa da seleção	Descritivo
Quantidade de trabalhos identificados por Bases de Dados	PubMed (n= 178) Scielo (n= 102) LILACS (n=5) Science Direct (n= 189) TOTAL (n= 474 artigos)
Triagem	Artigos eliminados por duplicidade (n= 2) Artigos eliminados por fuga do tema (n = 401)

Elegibilidade	Artigos selecionados após leitura dos títulos e resumos para leitura na íntegra (n= 17)
Artigos identificados nas Bases de Dados e Incluídos para Composição das Discussões	PubMed (n=6) Scielo (n= 4) LILACS (n= 1) Science Direct (n= 6) TOTAL de artigos incluídos (n= 17)

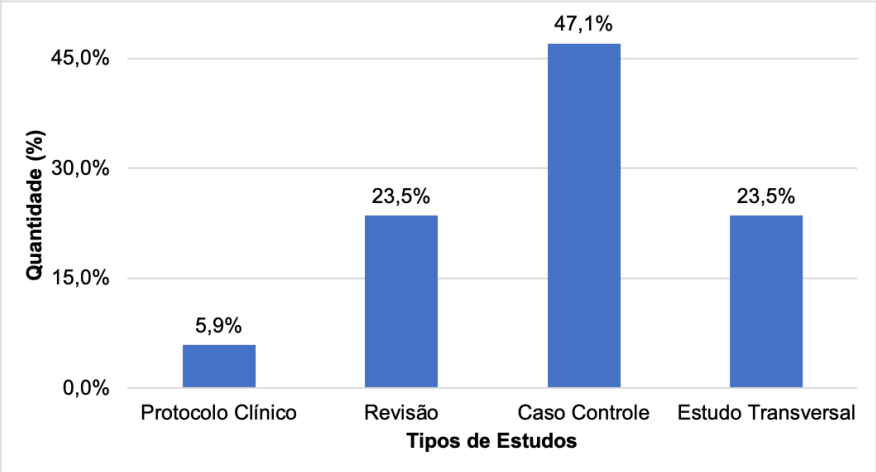
Fonte: Dados da Pesquisa, 2023.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para composição das discussões, os estudos selecionados foram classificados quanto ao tipo de estudo e ano de publicação, como demostrado na Figura 1, dentro do período de seleção considerado (2017 a 2022).

A pesquisa nas bases de dados indexadas realizada apresentou como predominância de estudos caso controle randomizados (08 artigos, o que representa 47,1% dos trabalhos), estudos de cunho transversal e revisões (04 artigos cada, 23,5% dos trabalhos para cada categoria) e protocolo clínico (01 artigo, 5,9% dos trabalhos).

Figura 1. Quantitativo dos estudo selecionados para as discussões de acordo com o tipo de estudo analisado.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2023.

Em termos do ano de publicação, dentro dos critérios de inclusão utilizados, foram considerados 01 trabalho apenas publicado em cada um dos anos de 2016, 2021 e 2023; 03 trabalhos publicado em cada um dos anos de 2017, 2020 e 2022; e por fim 05 trabalhos publicados em 2018. Tal distribuição destaca a qualidade da amostragem realizada, de forma que os resultados são significativos dentro do corte temporal considerado.

Após análise, foram extraídas dos estudos informações pertinentes para compor as discussões nessa revisão. Observou-se que os estudos selecionados trazem diferentes perspectivas no tocante ao uso de anticoncepcionais orais, principalmente dentro do contexto dos fatores associados ao surgimento de trombofilias, além de diferentes abordagens no cuidado. Os estudos permeiam eixos extremamente relevantes na temática, como os fatores no surgimento e agravamento de trombofilias (Mariño e Mariño et al., 2018; Ribeiro et al., 2017; Corrêa et al., 2017; Aziz et al., 2020; Sousa; Álvares, 2018; Tremeur et al., 2018; Douxfils et al., 2020), Fatores Genéticos e Metabólicos no surgimento e agravamento de Trombofilias **(**Khialani, et al., 2020; Stegeman et al., 2017; Kujovich et al., 2018; Guedes et al., 2018; Ahmed, et al., 2022; Schink et al., 2022), além de Novas formulações e sua relação com a redução do risco de TEV (Regidor; Mayr, 2023; Morimont et al., 2022; Klipping et al., 2021). Deste modo, as discussões buscam se aprofundar nesses eixos trabalhados pelos autores nas suas diferentes perspectivas. A Tabela 2 apresenta de forma mais detalha os estudos considerados para composição dos resultados, de acordo com o ano de publicação, tipo de estudo e resultado obtido.

Tabela 2. Amostra final de artigos resultantes do levantamento bibliográfico e considerados para composição das discussões.

Autores/ Ano de publicação	Tipo de estudo	Resultados Obtido
Aziz et al. (2020)	Protocolo Clínico	O estudo mostrou a recorrência do surgimento de TEV entre as usuárias de AOC onde a TEV não provocada tiveram uma taxa de recorrência mais baixa, em comparação com as não usuárias.
Regidor e Mayr (2023)	Revisão	Foram apontadas as vantagens do uso de DRSP no AOC em formulações isoladas ou em combinação com estrogênios, apresentando níveis

		metabólicos e endócrinos inalterados em comparação a AOC contendo Etinilestradiol, Desogestrel e Gestodeno.
Khialani, et al. (2020)	Caso Controle	O estudo priorizou demonstrar que mesmo mulheres com fatores de riscos genéticos necessitem utilizar este método, é importante que haja um estudo do tipo de AOC prescrito. Ressaltando que o AOC contendo progestágeno levonorgestrel, apresenta menor risco de TV e como os IC são extensos se faz inevitável mais estudos para confirmação.
Morimont, et al. (2022)	Transversal Prospectivo	O estudo comprova que o AOC contendo 15mg de E4 e 3mg de DRSP não geraram danos na produção de trombina em comparação as formulações de EE com LNG ou DRSP.
Stegeman, et al. (2017)	Caso Controle	Estudaram a variação genética no metabolismo de primeira passagem de mulheres na pré-menopausa e concluíram que duas cópias do haplótipo D no gene UGT2B7 aumentaram o risco de trombose venosa, além de aumentarem também os níveis de SHBG naquelas mulheres que consumiam os contraceptivos orais.
Ribeiro at al. (2017)	Revisão	É observado que estrogênios ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e por esse motivo se faz necessário a escolha adequada do AOC a ser utilizado correlacionando ao histórico familiar afim de diminuir os efeitos na pressão arterial e outros prejuízos como TEV ou IAM.
Mariño e Mariño (2018)	Transversal Descritivo	Considerando que o TEV está relacionado à deficiência da Proteína S, Fibrinogênio e aumento da Lipoproteína A, o estudo ressalta a importância da realização dos testes de trombofilias com o objetivo de existir uma prevenção ou tratamento adequado no surgimento do TEV.
Klipping et al. (2021)	Controle Randomizado	Sabendo que E4 e DRSP possuem atividades limitadas, o estudo apresentara um perfil metabólico mais seguro frente ao EE+DRSP e EE+LNG e, consequentemente, está minimamente relacionado ao TEV.
Corrêa et al. (2017)	Transversal Prospectivo	O estudo evidencia a prevalência da contraindicação do AOC associando aos fatores de riscos. Apresenta ainda que existe 12% no índice de prevalência do uso de AOC, mesmo havendo

		contraindicações.
Kujovich, et al. (2018)	Revisão	Como o Fator de V de Leiden é uma variante genética que apresenta um risco aumentado de trombofilia, ainda que haja risco baixo de novo episódio trombótico após o primeiro TEV, o estudo afirma a improbabilidade de o Fator V de Leiden gere algum problema relacionado a gestação, como perda da gravidez.
Guedes, et al. (2018)	Caso Controle	A utilização de AOC em relação com alguns perfis incluindo o dímero D levava a uma inflamação que aumentava os riscos de trombose, se apresentando mais alto quando o uso de anticoncepcionais era de dose média (ciproterona e etinilestradiol), em comparação a mulheres que não faziam uso de qualquer contraceptivo.
Ahmed, et al. (2022)	Caso Controle - Transversal	Avaliou possíveis mutações genéticas, como: Fator V de Leiden e protrombina G20210A em gestantes sudanesas e a relação da formação de trombo por uso de AOC. Concluindo que o Fator V de Leiden tem maior capacidade de formar trombo, em comparação com a deficiência de protrombina.
Schink, et al. (2022)	Caso Controle	Avaliaram 9 tipos de AOC e seus ricos trombogênicos. Ressaltando que mulheres que faziam o uso de anticontraceptivos mais comuns apresentaram maiores riscos de TEV, do que aquelas que utilizavam e já apresentavam propensões e que o Levonorgestrel é o que AOC que menos apresenta risco de desenvolvimento de TEV.
Sousa; Álvares (2018)	Revisão	É descrito que o AOC faz uma alteração na homeostase do organismo do usuário podendo resultar em TEV. Ressalta, também, que esse ocorrido se dá pela alta indicação do SUS a esse tipo de medicamento para as mulheres como um meio contraceptivo.
Douxfils et al. (2020)	Caso Controle Randomizado	O estudo conclui que as alterações homeostáticas induzidas devido AOC está relacionada aos níveis de fibrinogênio, protrombina,fatores VII,VIII, IX, X e XII, antitrombina, proteína C e S.
Tremeur et al. (2018)	Caso Controle	É descrito que os dados biológicos de cada mulher que teve histórico de TEV é menos relevante comparado ao estudo familiar e o estudo de vida desses familiares relacionado ao TEV. Desse

		modo, permite uma melhor investigação ao surgimento de TEV hereditária.
Lidegaard et al. (2016)	Transversal	Usuárias de ACO contendo desogestrel, gestodeno ou drospirenona em sua composição apresentam, pelo menos, o dobro de risco de TEV.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2023.

4.1 Fatores no surgimento e agravamento de Trombofilias

O uso dos anticoncepcionais orais combinados (AOC) é, reconhecidamente, o meio mais utilizado pelas mulheres em idade de alta fertilidade com o intuito de evitar a concepção. Além disso, são considerados um marco na saúde das consumidoras, haja vista a possibilidade que os mesmos trouxeram para que elas pudessem evitar uma gravidez indesejada, além de garantir possíveis tratamentos contra endometriose, cistos nos ovários, acne. (Sousa; Álvares, 2018).

No entanto, a dispensação do AOC é realizado não havendo a retenção da prescrição médica e por isso são utilizados de forma indiscriminada, sem um estudo de suas restrições de uso, desencadeando prejuízos a saúde da mulher. Corrêa et al. (2017) mostraram que a prevalência de contraindicação foram a hipertensão (risco aumentado de infarto agudo miocárdio), subsequente a idade (maior que 35 anos) e tabagismo. Os resultados apontaram para 12% no índice de prevalência do uso de AOC, mesmo havendo contraindicações.

Ribeiro et al. (2017) realizaram uma avaliação ambiental e genética múltipla dos fatores de risco para trombose avessória (do inglês, *Multiple environmental and Genetic Assessment* – MEGA) e mostraram que o surgimento de TEV é quatro vezes maior quando o AOC contém levonorgestrel comparado com dados de mulheres que não fazem seu uso. Além disso, essa probabilidade aumenta de seis a sete vezes para outros progestágenos: gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona e drospirenona. Já em um estudo de Coorte, Lidegaard et al. (2016) mostraram o risco respectivo de TEV em usuárias de AOC com 30mg de etinilestradiol e levonorgestrel foi 2,9 (cerca de duas vezes menor que o observado para desogestrel, gestodeno e drospirenona). Por isso, vale ressaltar a importância

da escolha de um AOC adequado de acordo com a finalidade do tratamento, evitando futuras complicações de forma individual na saúde da mulher.

Aziz et al. (2020) mostraram que o risco de TEV recorrente entre usuárias de AOC é quase três vezes maior em comparação com pacientes que não faziam o uso (1,1% e 3,2% de chance, respectivamente) para pacientes na mesma faixa etária. Na situação de um acompanhamento de longo prazo os autores levantaram a hipótese que mulheres usuárias de AOC, no momento de um evento de TEV não provocado tiveram uma taxa de recorrência mais baixa, em comparação com as não usuárias. Esse resultado está em consonância com as discussões presentes na literatura pela perspectiva de vários autores.

Nesse sentido, Mariño e Mariño (2018) observaram a importância dos marcadores de trombofilia para que seja feito um rastreio, resultando em uma profilaxia e um tratamento mais adequado e eficaz contra o surgimento de trombos. Os principais marcadores discutidos pelos autores foram: A proteína S, quem favorece o organismo para distúrbios tromboembólicos (quando desregulado); fibrinogênio, que aumenta a formação de fibrina desenvolvendo placas ateroscleróticas; e lipoproteína A, que aumenta a inflamação. Esses aspectos genéticos serão explorados mais detalhadamente no ponto 4.2 das discussões.

O teste de trombofilia é indicado para fazer um rastreio a nível plasmático com a finalidade de detectar o risco de TEV. Mas o estudo de Tremeur et al. (2018) através de estudo de caso-controle multicêntrico transversal, voltado para mulheres jovens e férteis com histórico de TEV sintomático causado pela exposição hormonal, teve como objetivo mostrar que os testes de trombofilias em mulheres férteis são inapropriados compreendendo que histórico familiar de Trombofilias em parentes de 1° grau e a etiologia desse episódio de TEV é considerado bem mais relevante. O resultado foi obtido através do estudo familiar de cada mulher, analisando o histórico de TEV entre eles. Dessa maneira, é possível que exista uma profilaxia mais aperfeiçoada (contraindicando o contraceptivo oral combinado como terapia hormonal ou método contraceptivo, por exemplo) entre as mulheres.

Nesse mesmo escopo, Douxfils et al. (2020) realizaram um um estudo randomizado com três grupos variando as concentrações utilizadas de estetrol e drospirenona, onde 34 indivíduos recebendo 15mg de estetrol/3mg de drospirenona, 27 indivíduos receberam 30mcg de etinilestradiol/150mcg de levonorgestrel e 30

indivíduos receberam 20mcg de etinilestradiol/3mg de drospirenona durante seis ciclos de 28 dias. Foi observado que o efeito sinérgico causado pelos AOC modificou o estado de homeostasia do organismo para um estado hipercoagulante, alterando fibrinogênio, protrombina, fator VII, VIII, IX, X e XII, antitrombina, proteína C e proteína S. Considerando o grupo de 20 mcg de etinilestradiol/3 mg de drospirenona por apresentar alterações mais acentuadas ao TEV e o grupo 15 mg de estetrol/3 mg de drospirenona como “neutro” por estar menos associado TEV. Esse é um resultado importante, pois essas concentrações podem determinar um limite para formulações com esses componentes.

4.2 Fatores Genéticos e Metabólicos no surgimento e/ou agravamento de Trombofilias

Dentre os artigos selecionados, Kujovich et al. (2018) apontam para o Fator V de Leiden como um risco aumentado para o acontecimento de tromboembolismo venoso (TEV). Este fator genético e hereditário se caracteriza por uma interferência na atuação da proteína C (ativada), o que regula a questão da coagulação. Nesse estudo os autores analisaram o risco de TEV em mulheres com histórico durante o período de gravidez, correlacionando também o uso de estrogênio e concluíram que a heterozigosidade (Aa) para o fator de Leiden demonstra risco, mesmo que modesto, para o acontecimento de um novo episódio de TEV, mas que a probabilidade da trombofilia do Fator V de Leiden ser causador de problemas na gestação como: perda da gravidez ou pré-eclâmpsia é praticamente nulo.

Guedes et al. *(*2018) relacionou a utilização de AOC com alguns perfis etários e destacou como esse uso influenciava o desenvolvimento de processos inflamatórios com riscos aumentados de trombose. Os autores apontaram que o uso de anticontraceptivos é feito em sua maioria por jovens que não possuem nenhum conhecimento prévio dos riscos. Os dados também apontaram uma baixa preocupação por parte dos profissionais de saúde na questão de prescrição dos AOC e orientações.

Das 113 mulheres com idade entre 18 e 30 anos envolvidas na pesquisa, 32 faziam o uso de ciproterona e etinilestradiol de dose média, 40 usavam desogestrel ou gestodeno em conjunto com o etinilestradiol de dose baixa e de terceira geração

e 41 usavam drospirenona ou clormadinona e etinilestradiol, de dose baixa e de quarta geração por cerca de um ano. Imediatamente, em suas discussões, concluíram que o dímero D se apresentava mais alto em mulheres que faziam o uso de anticoncepcionais com doses médias se comparada a mulheres que não fazem uso de qualquer tipo de contraceptivo (Guedes et al., 2018). Entretanto, se faz necessário novos estudos, compilando variáveis não utilizadas no estudo analisado para o completo entendimento dos processos bioquímicos em mulheres que não utilizavam e depois abandonaram o uso destes fármacos.

Khialani et al. (2020) investigaram o efeito do fator de risco genético (mutações F5 rs6025, F2 rs1799963 e FGG rs2066865) e diferentes progestágenos no risco de trombose venosa (TV). Os autores confirmaram que a dose de estrogênio é um fator de risco levante para o acontecimento de TV. Desse modo, o efeito de contraceptivos orais combinados junto às variantes genéticas foi menor para AOC que continham progestagênio levonorgestrel. No caso de trombofilia hereditária, é indicada a utilização por parte de AOC com levonorgestrel, haja vista a menor possibilidade de riscos de acontecimentos de TV.

Ahmed et al. (2022) avaliaram a partir de um estudo de caso-controle transversal, possíveis mutações genéticas, como Fator V de Leiden e protrombina G20210A em gestantes sudanesas e o risco relacionado ao desenvolvimento de trombos a partir do uso de AOC. Na população estudada, foram somente incluídas gestantes, onde como critério uma parte estivesse feito a utilização de AOC e outra parte não tivesse utilizado antes da gravidez nenhum tipo de contraceptivo, sendo este o grupo controle. Ressaltando, porém que ambas possuíam o diagnóstico de TVP (trombose venosa profunda).

Dessa forma, concluiu-se que das mutações genéticas avaliadas, o Fator V de Leiden possui o maior risco de levar a formação de trombos em gestantes do que a mutação da protrombina, corroborando com o estudo de Kujovich et al. (2018), o uso de AOC mais a mutação genética do Fator V de Leiden representam um aumento na probabilidade de um acontecimento de TEV.

Aziz et al. (2021) inicia seu estudo reafirmando os riscos de TEV depois do consumo de AOC, em concordância com o que afirmam Ahmed et al. (2022). No estudo, os autores avaliaram o risco a longo prazo de TEV recorrente em mulheres que tomavam AOC no momento do primeiro TEV, em comparação com mulheres

sem uso de AOC. Também corroborando com o que Kujovich et al. (2018) e Aziz et al. (2021), mulheres que usavam AOC e foram acometidas por TEV tiveram uma baixa recorrência de TEV, quando comparadas àquelas que não faziam o uso de AOC. Além disso, Aziz et al. (2021) entenderam que a utilização da regra HERDOO2 para a pontuação de risco pode auxiliar na identificação de mulheres mais propensas a altos riscos de TEV associadas ao uso de AOC.

Schink et al. (2022) avaliaram os riscos associados a 9 tipos de AOC, sendo eles: dinosgest, cirpoterona, clormadinona, desogestrel, drospirenona, gestodeno, norgestimato, e nomegestrol, em relação ao desenvolvimento de TEV em mulheres jovens (entre 10 e 19 anos) que já utilizavam algum tipo de AOC, porém excluídas mulheres que tinham menos de 1 ano de utilização de AOC, com histórico prévio de TEV, com diagnósticos de câncer e grávidas. Os resultados mostraram que o levonorgestrel com menor nível de etinilestradiol, com quantidade de < 50mg como base de referência.

Os autores também demonstraram que os casos de TEV foram maiores no gestodeno, clormadinona e nomegestrol. No norgestimato, combinado com etinilestradiol >30mg, não se observou maiores riscos. Para o levonorgestrel combinado com menor teor de etinilestradiol (<50mg), e o perigo de desenvolvimento do TEV foi duas vezes maior para AOC com ciproterona, desogestrel, dienogest e drospirenona, sendo que para o norgestimato e nomegestrol o risco foi 40% maior. Assim, o maior risco de TEV foi observado em mulheres que faziam o uso de progestágenos sem fatores associado ao TEV, do que aquelas que já apresentavam riscos. Enquanto que o levonorgestrel que contém baixo nível de estradiol, é o que AOC que menos apresenta risco de desenvolvimento de TEV.

Stegeman et al. (2017) estudaram a variação genética no metabolismo de mulheres no período da pré-menopausa, mesmo grupo de estudos de Tchaikovski et al. (2021). Na análise, Stegeman et al. (2017) apontam para o acontecimento de TV em mulheres que fazem uso de etinilestradiol, presentes nos AOC. Foram feitas análises a respeito da associação entre a variação genética no metabolismo de primeira passagem do etinilestradiol, o risco de trombose venosa e o efeito nos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG).

Nos resultados, os autores determinaram que duas cópias do haplótipo D no gene UGT2B7 aumentaram o risco de trombose venosa, além de aumentarem também os níveis de SHBG naquelas mulheres que consumiam os contraceptivos orais. No que diz respeito aos fatores genéticos, as consumidoras dos medicamentos tiveram haplótipos A e B no gene CYP3A4 associados aos riscos de acontecer uma TV, sendo estes resultados os mais significativos e com informações importantes do estudo (Stegeman et al., 2017).

Após toda a análise, Stegeman et al. (2017) confirmam que variações genéticas, mais especificamente no gene UGT2B7, estão associadas ao risco de trombose venoso por causa do consumo de AOC, metabolizados no fígado (metabolismo de primeira passagem). Este resultado, mais uma vez, reforça a necessidade de avaliação cuidadosa para os fatores de risco individuais de cada mulher antes da indicação de um AOC, a fim de evitar o acontecimento de tromboses, recorrentes ou não.

4.3 Novas formulações e sua relação com a redução do risco de TV

As novas formulações de anticoncepcionais orais representam uma área de constante evolução na busca por métodos contraceptivos mais seguros e eficazes. Dentre as preocupações centrais nesse desenvolvimento, destaca-se a redução do risco de trombofilias associadas ao uso desses contraceptivos. Nessa secção serão discutidos estudos disponíveis na literatura nesse escopo.

Pesquisas recentes de Morimont et al. (2022) com combinação de 15mg de Estetrol (E4) com 3mg de Drosperinona (DRSP) têm se dedicado a compreender os mecanismos pelos quais alguns contraceptivos orais podem reduzir a predisposição à formação de trombos em comparação com composições contendo 30mg etinilestradiol (EE) com 150mcg de Levonogestrel (LNG) ou até mesmo 20mg de EE com 3mg de DRSP. O E4 apresenta baixa consequência no fígado, efeitos controlados nos lipídeos, lipoproteínas, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e ainda mais nas proteínas coagulantes e fibrinolíticas. A associação entre E4 e DRSP demonstrou efeitos bem controlados na homeostase do organismo comparado ao Etinilestradiol (EE) com levonogestrel (LNG) ou EE com DRSP.

Corroborando esses dados, Morimont et al. (2022) mostrou em um estudo randomizado que a junção de 15mg de E4 com 3mg de DRSP não demonstram falhas na produção de trombinas comparada a composição contendo EE, LNG ou DRSP que tornam o organismo favorável para o surgimento de TEV, o que torna promissor o tratamento com E4 e DRSP.

Regidor e Mayr (2023) também realizaram ensaios clínicos randomizados baseado nas pílulas de Drosperinona (DRSP) isoladas e na junção com Estetrol (E4), onde analisaram as dosagens disponíveis, indicação de uso, ciclo a ser feito e benefícios. Teve como propósito também observar seus mecanismos farmacológicos e farmacocinéticos. Nos resultados, foi considerado um perfil lipídico ligeiramente alterado, por outro lado, carboidratos, insulina e glicose em jejum, peptídeo C e hemoglobina glicada permaneceram inalterados.

O etinilestradiol foi associado à resistência a insulina, mas essa consequência depende também do progestágeno de escolha podendo ou não corroborar com essa atividade. A associação de E4 e DRSP em até 8 ciclos de tratamento mantiveram efeitos limitados sobre esses parâmetros e apresentaram efeito contraceptivo satisfatório e uma baixa probabilidade ao TEV, embora o E4 é considerado um esteroide estrogênico que gera uma sequela aos parâmetros metabólicos e homeostáticos. Em contra partida, os autores alertam que DRSP associado à etinilestradiol está altamente relacionado ao TEV devido ao alto estímulo nos fatores de coagulação, podendo incluir também o gestodeno e o desogestrel (Regidor; Mayr, 2023). Desse modo é evidente que os AOC são contraindicados a mulheres com distúrbios endócrinos, obesidade, idade avançada, diabetes e histórico de TEV.

A escolha do progestágeno na composição do AOC determina as reações metabólicas e endócrinas. Em descoberta recente de Regidor e Mayr (2023), apontaram que Drosperinona (DRSP) apresenta menores efeitos androgênicos, estrogênicos e relacionados aos glicocorticóides. Ao ser dado preferência a um tratamento com AOC, é necessário o conhecimento dos seus benefícios e malefícios. Mesmo sendo popularmente bem aceito, de fácil adesão ao tratamento e baixo custo, existem desvantagens. A alteração na homeostase e na cascata de coagulação podem acometer a saúde da mulher, como o surgimento do TEV.

Em um estudo randomizado, Klipping et al. (2021), ao analisar a combinação de 15mg de E4 com 3mg de DRSP em comparação com 30mg de EE com 150mg

de LNG ou a 20mg de EE com 3mg de DRSP, confirmou que E4 e DRSP possuem atividades limitadas.

A função endócrina, hepática, perfil lipídico e o metabolismo dos hidratos de carbono foram analisados através de parâmetros obtidos em amostras de sangue colhidas nos dias 18-21 do ciclo entre 3-6 ciclo, onde se comprovou que E4+DRSP apresentaram um perfil metabólico mais seguro frente ao EE+DRSP e EE+LNG, ainda o E4 apresenta uma baixa sobrecarga ao fígado em comparação ao EE (Klipping et al., 2021). Isso resulta na limitação ao surgimento do TEV, mostrando ser um tratamento mais favorável à saúde da mulher por diminuir prováveis danos futuros.

Frente a essa problemática, as dosagens e o tipo de composição de escolha adequada são de início, uma ótima precaução. E4 e DRSP é uma recente combinação que mostra ser promissora na diminuição desses danos gerados por possuir uma ação limitada no perfil lipídico e hepático e, como consequência, uma baixa chance no surgimento de TEV e efeitos colaterais. Isso se torna importante, pois os AOC são usados por mulheres de todas as idades ao longo da vida, com finalidades destintas. Nesse sentido, claramente se faz necessário responsabilidade e consciência na hora da escolha ao AOC.

5. CONCLUSÃO

No presente estudo expõe-se de forma clara a relação direta entre a escolha do anticoncepcional e a alteração gerada na homeostasia do organismo da mulher usuária. Associando o estilo de vida, os AOC são contraindicados a mulheres com problemas endócrinos, obesidade, idade avançada, diabetes, além de histórico de TEV. Pesquisas apontam que os estrogênios presentes nos AOC contribuem para efeitos hipertensos, além de aumentar o risco de TEV em até três vezes em comparação as mulheres não usuárias. Desse modo, ressaltam a importância de serem realizados os marcadores de trombofilias, além de esclarecer os casos antecedentes dessa mulher e o estilo de vida desses familiares.

Contudo, se observa que a vantagem de um anticoncepcional não combinado, se dá por meio da utilização do progestágeno isolado, podendo ser indicado á

mulheres com dor de cabeça, episódio de trombofilia ou câncer de mama em dose de (0,3 mg).

Ainda assim, destaca que os fatores genéticos são necessários serem avaliados, para evitarem ou diminuírem os riscos de desenvolvimento do TEV, já que quando associados, resultam na mutação da Protrombina, Fator V de Leiden, deficiência de antitrombina, entre outros. Além de que os AOC associados com algum estrogênio, bem como sua dosagem, influenciam no aumento do risco trombofilias, principalmente quando associados a algum tipo de mutação genética.

Contudo, relata-se também que o risco a longo prazo, de TEV recorrente em mulheres que faziam o uso de AOC no primeiro TEV, era bem menor em comparação aquelas que não faziam uso de nenhum AOC. Sendo assim, por esse uso ser feito em sua maioria por mulheres jovens e que não possuem muitas vezes quase nenhum conhecimento prévio dos riscos, é de extrema importância que seja feita um reforço em relação a informação por parte dos profissionais de saúde, sobre a avaliação cuidadosa e necessária sobre os riscos, antes da indicação de um AOC com o objetivo de evitar um acontecimento trombótico recorrente ou não.

Com isso, novas formulações são o alvo da indústria farmacêutica a fim de diminuir essa problemática na saúde da mulher. O DRSP + E4 mostraram uma diminuição na alteração na homeostase e baixa hipótese de TEV, tornando um AOC promissor.

REFERÊNCIAS

BALDWIN, Maureen K. et al. Terapias hormonais em mulheres com doenças sanguíneas: trombofilia, trombose, hemoglobinopatias e anemias. **Pesquisa e Prática em Trombose e Hemostasia** , p. 100161, 2023.

VITUREIRA, Gerardo; RIVA, Eloísa; CORA, Mariana. Aconselhamento sobre contracepção para mulheres com trombofilia hereditária. **Revista Uruguaia de Medicina Interna** , v. 2, pág. 77-85, 2021.

COUTO, Pablo Luiz Santos et al. Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres: uma revisão integrativa. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 4, 2020.

OLIVEIRA, Maisa Lucena et al. Usos não contraceptivos dos fármacos anticoncepcionais hormonais: uma revisão. 2017.

LAGO, Adria Cristina Viana et al. Risco de trombose venosa relacionada ao uso de anticoncepcionais orais. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 16, p. e158111638150-e158111638150, 2022.

SCHINK, Tânia et al. Uso de contraceptivos orais combinados e risco de tromboembolismo venoso em mulheres jovens: uma análise de caso-controle aninhada usando dados de reivindicações alemãs. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology** , v. 13, pág. 2107-2116, 2022.

DULICEK, Petr et al. Análise dos fatores de risco de acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso em mulheres em uso de anticoncepcionais orais. **Trombose/Hemostasia Clínica e Aplicada** , v. 24, n. 5, pág. 797-802, 2018.

GIALERAKI, Argyri et al. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 2, p. 217-225, 2018.

ALSHEEF, Mohammed A. et al. Pregnancy and venous thromboembolism: risk factors, trends, management, and mortality. **BioMed research international**, v. 2020, 2020.

KHIALANI, Deeksha et al. O efeito conjunto de fatores de risco genéticos e diferentes tipos de contraceptivos orais combinados no risco de trombose venosa. **British Journal of Hematology** , v. 1, pág. 90-97, 2020.

QUESADA, Jonielle García; ZÚÑIGA, Edgar Hernández; ZAMORA, Melissa Granados. Prevalencia de mutaciones metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), protrombina (II G20210G/G20210A) y factor V Leyden en pacientes sometidos a estudio por perfil trombofílico en el Hospital San Vicente de Paúl, Costa Rica, 2017-2018. **Población y Salud en Mesoamérica**, v. 19, n. 1, p. 1, 2021.

SKEITH, Leslie; LE GAL, Grégoire; RODGER, Marc A. Contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal: quão forte é um fator de risco para tromboembolismo venoso?. **Pesquisa sobre Trombose**, v. 202, p. 134-138, 2021.

MARINA, L. et al. Perfil hormonal de mulheres na menopausa recebendo terapia de reposição androgênica: uma meta-análise. **Revista de Investigação Endocrinológica** , v. 43, p. 717-735, 2020.

LINNEMANN, Birgit et al. Problemas de tromboembolismo venoso em mulheres. **Hämostaseologie** , v. 05, pág. 290-299, 2022.

WIEGERS, Hanke MG et al. Risco de recorrência em mulheres com tromboembolismo venoso relacionado a contraceptivos contendo estrogênio: revisão sistemática e meta-análise. **Revista de Trombose e Hemostasia** , v. 20, n. 5, pág. 1158-1165, 2022.

OLIVEIRA, André Luiz Malavasi Longo de; PASCHÔA, Adilson Ferraz; MARQUES, Marcos Arêas. Tromboembolismo venoso na mulher: novos desafios para uma velha doença. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.

ZUNANA, C.; CALIFANO, Paula Andrea. Actualización en métodos anticonceptivos. **Med. infant**, p. 32-46, 2020.

SOUSA, Ismael Carlos de Araújo de; ÁLVARES, Alice da Cunha Morales. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. **REVISA (Online)**, p. 54-65, 2018.

CORRÊA, Daniele Aparecida Silva et al. Fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais no Brasil. **Revista de Saúde Pública** , v. 51, 2017.

KLIPPING, Christine et al. Efeitos endócrinos e metabólicos de um contraceptivo oral contendo estetrol e drospirenona. **Contracepção** , v. 103, n. 4, pág. 213-221, 2021. MARIÑO, Olga Lidia Alonso; MARIÑO, Ana Luisa Alonso. Thrombophilia markers in patients with thrombotic disease. **Medicentro**, v. 22, n. 2, p. 155-157, 2018.

AZIZ, David et al. Risco a longo prazo de tromboembolismo venoso recorrente após um primeiro evento relacionado com contraceptivos: dados do estudo de coorte REVERSE. **Revista de Trombose e Hemostasia** , v. 19, n. 6, pág. 1526-1532, 2021.

DOUXFILS, Jonathan et al. Avaliação do efeito de um novo anticoncepcional oral contendo estetrol e drospirenona nos parâmetros de hemostasia. **Contracepção** , v. 102, n. 6, pág. 396-402, 2020.

REGIDOR, Pedro-Antonio; MUELLER, Anna; MAYR, Manuela. Pharmacological and metabolic effects of drospirenone as a progestin-only pill compared to combined formulations with estrogen. **Women's Health**, v. 19, p. 17455057221147388, 2023.

Laure Morimont, Maud Jost, Ulysse Gaspard, Jean-Michel Foidart, Jean-Michel Dogné, Jonathan Douxfils, Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drospirenone, ***The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism***, Volume 108, Issue 1, January 2023, Pages 135–143.

SANTOS, Vívian Roberta Lima. Fatores de risco associados aos eventos tromboembólicos e o papel do contraceptivo hormonal. 2017.

Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MHBM, Lamas JLT. Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values. **Rev Bras Enferm** [Internet]. 2018.

COUTO, P. L. S. et al. Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres: uma revisão integrativa. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 4, 2020.

LIMA, E J. S. **Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão de literatura**. TCC. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br>. Acesso em: 9 nov. 2023.

MORAIS, LiévrêXiol et al. Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente de anticoncepcionais orais combinados. **Revista Eletrônica de Ciências Humanas, Saúde e Tecnologia**, v. 8, n. 1, p. 85-109, 2019.

SAMPAIO, AMANDA FREIRE et al. O USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS E O RISCO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 28, n. 1, 2019.

KHIALANI, D. et al. The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk. **British Journal of Haematology**, v. 191, n. 1, p. 90–97, out. 2020.

KUJOVICH, J. L. Factor V Leiden Thrombophilia. Em: ADAM, M. P. et al. (Eds.). **GeneReviews®**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.

GUEDES, J. V. M. et al. Evaluation of lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein and D-dimer in users of oral contraceptives of different types. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2018.

AHMED, O. A. B. et al. The role of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations for clotting in Sudanese women under oral contraceptive use. **Journal of King Saud University - Science**, v. 34, n. 2, p. 101757, 1 fev. 2022.

STEGEMAN, B. H. et al. Genetic variation in the first-pass metabolism of ethinylestradiol, sex hormone binding globulin levels and venous thrombosis risk. **European Journal of Internal Medicine**, v. 42, p. 54–60, 1 jul. 2017.

SCHINK, T. et al. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German

claims data. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 129, n. 13, p. 2107–2116, dez. 2022.

LIDEGAARD, Øjvind et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. **Bmj**, v. 343, 2011.

GRIMALDO- Gómez FA. Fisiología de la hemostasia. Rev Mex Anest. 2017;40(Suppl: 2):398-400.