

# 4 SÉRIE ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO.

Nº 1 - VOLUME 4 - NOVEMBRO 2016



## TROMBOEMBOLISMO VENOSO E CONTRACEPTIVOS HORMONAIS COMBINADOS



## Apresentação

Diversos estudos indicam que o uso de Contraceptivos Oraís Combinados (COCs) aumenta as taxas de tromboembolismo venoso (TEV) quando comparadas com mulheres não-usuárias de COCs em idade reprodutiva. Por outro lado, na gravidez e puerpério imediato, as taxas de tromboembolismo venoso são muito superiores e podem atingir taxas até 30 vezes maiores quando comparadas com as não-usuárias de COCs. Estes dados são importantes para o ginecologista quando for orientar uma paciente a quem pretende prescrever contracepção hormonal combinada.

Observa-se ainda que a maior dose de etinilestradiol associada a diferentes progestagênios está associada ao risco maior de trombose, e que todas as formulações hormonais orais estudadas expõem as usuárias a um risco maior de trombose do que as não-usuárias. Outro aspecto importante que tem sido observado é o maior risco de TEV nos primeiros meses de uso da pílula combinada, mas que decai conforme o uso, daí o fato de não se recomendar a interrupção temporária no uso de contraceptivos hormonais combinados, pois a cada reinício de uso do método aumenta o risco de tromboembolismo.

Considerando estes dados, é importante que os médicos façam, antes da prescrição dos COCs, uma correta anamnese de suas pacientes para investigar possíveis fatores associados que possam potencializar o efeito favorecedor do tromboembolismo destes medicamentos. Por atingir uma população jovem, que são as usuárias de COCs, os eventos de TEV, quando ocorrem, encontram grande repercussão na comunidade médica e têm forte ressonância na imprensa leiga. Por esta razão, é muito importante que os prescritores de COCs tenham segurança na escolha de suas pacientes e que estas sejam devidamente esclarecidas e orientadas antes de iniciar o seu uso.

Estas Diretrizes elaboradas pela Comissão Nacional Especializada de Anticoncepção da FEBRASGO trazem importantes informações para os médicos que rotineiramente prescrevem COCs, procurando, de forma prática, chamar atenção para pontos essenciais do conhecimento sobre seus efeitos e riscos, para que possam, com segurança, orientar as suas pacientes para o seu uso adequado, de forma a minimizar os riscos de TEV.

Nossos agradecimentos aos membros da CNE de Anticoncepção que participaram na elaboração deste importante documento médico em tema tão relevante para a mulher jovem brasileira.



Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá  
Diretor Científico



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes  
Presidente



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

## DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

**César Eduardo Fernandes**

*Presidente*

**Marcelo Burlá**

*Diretor Administrativo*

**Corintio Mariani Neto**

*Diretor Financeiro*

**Marcos Felipe Silva de Sá**

*Diretor Científico*

**Juvenal Barreto B. de Andrade**

*Diretor de Defesa e Valorização  
Profissional*

**Alex Bortotto Garcia**

*Vice-Presidente*

Região Centro-Oeste

**Flavio Lucio Pontes Ibiapina**

*Vice-Presidente*

Região Nordeste

**Hilka Flávia Barra do E. Santo**

*Vice-Presidente*

Região Norte

**Aginaldo Lopes da Silva Filho**

*Vice-Presidente*

Região Sudeste

**Maria Celeste Osório Wender**

*Vice-Presidente*

Região Sul

## **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados.  
-- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e  
Obstetrícia (FEBRASGO), 2016.

Série orientações e recomendações FEBRASGO. v. 4, n.1, nov. 2016.

1.Anticoncepção 2.Anticoncepcionais 3.Trombose 4.Trombose  
venosa 5.Progestógenos

ISSN 2525-6416

NLM WG170



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

## TROMBOEMBOLISMO VENOSO E CONTRACEPTIVOS HORMONAIS COMBINADOS

### **Editores**

César Eduardo Fernandes (SP)

Marcos Felipe Silva de Sá (SP)

### **Autores Convidados**

Rogério Bonassi Machado<sup>1</sup>

Cristina Aparecida Falbo Guazzelli<sup>2</sup>

Milena Bastos Brito<sup>3</sup>

Carlos Alberto Politano<sup>4</sup>

Maria Auxiliadora Budib<sup>5</sup>

Tereza Maria Pereira Fontes<sup>6</sup>

Zsuzsanna Ilona Katalin de Jármy Di Bella<sup>7</sup>

Dalton Ferreira<sup>8</sup>

- 1.** Doutor em Ginecologia, Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí, SP, Brasil.
- 2.** Livre Docente, Professora Associada do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
- 3.** Doutora em Ginecologia e Obstetrícia, Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
- 4.** Mestre em Ginecologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
- 5.** Mestre em Ginecologia, Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.
- 6.** Doutora em Ginecologia, Professora de Ginecologia da Faculdade de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- 7.** Doutora em Ginecologia, Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
- 8.** Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

## COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA ANTICONCEPÇÃO

### **Presidente**

Rogério Bonassi Machado

### **Vice-Presidente**

Ilza Maria Urbano Monteiro

### **Secretário**

Jarbas Magalhães

### **Membros**

Carlos Alberto Politano

Cristina Aparecida Falbo Guazzelli

Dalton Ferreira

Jaqueline Neves Lubianca

Maria Auxiliadora Budib

Marta Curado Carvalho Franco Finotti

Milena Bastos Brito

Sheldon Rodrigo Botogoski

Sílvio Antônio Franceschini

Tereza Maria Pereira Fontes

Zsuzsanna Ilona Katalin Jármay Di Bella

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO. ....</b>	<b>14</b>
3.1. BASES FISIOLÓGICAS DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA.....	14
3.2. CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DOS FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS.....	17
3.3. QUAIS OS FATORES DE RISCO PARA O TROMBOEMBOLISMO VENOSO?.....	18
3.4. QUAIS OS EFEITOS DOS ESTEROIDES SEXUAIS DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS SOBRE A COAGULAÇÃO?.....	19
3.5. EXISTEM DIFERENÇAS NO RISCO TROMBOEMBÓLICO ENTRE OS CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS?.....	22
3.6. QUAL O RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO COM OS CONTRACEPTIVOS COMBINADOS NÃO ORAIS?.....	25
3.7. COMO INTERPRETAR E TRADUZIR PARA A PACIENTE O RISCO TROMBOEMBÓLICO AO SE INDICAR UM CONTRACEPTIVO HORMONAL COMBINADO?.....	27
3.8. É NECESSÁRIO SOLICITAR TESTES DE RASTREAMENTO PARA AS TROMBOFILIAS ANTES DA PRESCRIÇÃO DE UM CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO?.....	29
<b>4. CONCLUSÕES.....</b>	<b>31</b>
<b>5. RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS.....</b>	<b>32</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>

## RESUMO

Os anticoncepcionais orais modernos oferecem contracepção altamente eficaz, além de benefícios não-contraceptivos bem estabelecidos. O tromboembolismo venoso, embora raro, representa um dos eventos adversos sérios da contracepção hormonal. Estudos indicam que o tromboembolismo venoso em não-usuárias de idade reprodutiva atinge 4-5/10.000 mulheres por ano, já com o uso de contraceptivos orais a taxa aumenta para 9-10/10.000 mulheres por ano. Comparativamente, as taxas de tromboembolismo venoso na gravidez aproximam-se de 29/10.000 no total e podem atingir 300-400/10.000 no puerpério imediato. Evidências contraditórias e a influência da mídia sobre o risco de tromboembolismo venoso atribuído ao componente progestagênico das pílulas mais recentes têm levado as mulheres ao medo e à confusão sobre a segurança dos contraceptivos orais. A avaliação de risco individualizada deve ser sempre realizada visando identificar mulheres para melhor aconselhamento contraceptivo. Para a maioria das mulheres saudáveis em idade reprodutiva, os benefícios dos contraceptivos orais combinados superam os riscos.

Palavras-chave: Anticoncepção; Anticoncepcionais; Trombose; Trombose venosa; Progestinas.

## ABSTRACT

Modern oral contraceptives offer highly effective contraception and a range of non-contraceptive benefits. Venous thromboembolism, although rare, remains one of the serious adverse effects of hormonal contraception. Studies indicate that venous thromboembolism rates in non-users of reproductive age approximate 4–5/10 000 women per year; rates in oral contraceptive users are in the range of 9–10/10 000 women per year. For comparison, venous thromboembolism rates in pregnancy approach 29/10 000 overall and may reach 300–400/10 000 in the immediate postpartum period. Contradictory evidence and the ensuing media coverage of the venous thromboembolism risk attributed to the progestin component of newer oral contraceptive formulations have led to fear and confusion about the safety of oral contraceptives. Individualized risk assessment should always be undertaken to identify women who would be better advised. For most healthy women of reproductive age, the benefits of OCs will outweigh the risks.

Key words: Contraception; Contraceptive agents; Thrombosis; Venous thrombosis; Progestins.

# 1. INTRODUÇÃO



A trombose venosa profunda (TVP) é caracterizada pela formação de trombos em veias profundas, levando à obstrução venosa parcial ou completa, localizando-se, em 80% a 95% dos casos, nas veias dos membros inferiores.<sup>(1)</sup> A incidência de TVP ocorre em 2/1.000 indivíduos, em ambos os sexos, a cada ano.<sup>(2)</sup> A embolia pulmonar (EP) representa a principal complicação da TVP. Estima-se que a mortalidade decorrente dessa complicação atinja de 5% a 15% dos indivíduos não tratados com TVP.<sup>(2)</sup>

Os principais fatores de risco envolvidos ressaltam a origem da formação do trombo e são representados pela estase sanguínea, lesão endotelial e hipercoagulabilidade.<sup>(2)</sup> O estrogênio, utilizado em formulações contraceptivas ou em terapia de reposição hormonal, bem como na gravidez, está ligado à hipercoagulabilidade sanguínea e, dessa forma, é considerado fator de risco para a TVP.<sup>(2)</sup>

Dados da *United Nations* mostraram que a média global de uso de qualquer método contraceptivo por mulheres no ano de 2009 foi de 62,7% no mundo todo.<sup>(3)</sup> Os contraceptivos orais combinados (COCs) representaram 8,8% da escolha contraceptiva, atingindo 15,4% em países desenvolvidos, o que representa que mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo usam COCs.<sup>(3)</sup>

Embora raras, as complicações cardiovasculares são os riscos mais temidos entre as usuárias de pílulas contraceptivas. Destacam-se, entre estas, o tromboembolismo venoso (TEV), o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral. O tromboembolismo venoso é historicamente atribuído aos estrogênios contidos nos primeiros anticoncepcionais.<sup>(4)</sup> Entretanto, a partir de 1995, estudos envolvendo COCs de baixa dose mostraram que o risco poderia ser maior entre aqueles contendo novos progestagênios, gerando controvérsias quanto ao uso das novas formulações contraceptivas.<sup>(4)</sup>

Este trabalho tem por objetivo analisar de forma crítica os aspectos epidemiológicos e clínicos da associação entre o TEV e os contraceptivos hormonais combinados, além de trazer recomendações práticas de interesse na rotina do ginecologista diante das opções contraceptivas.

## 2. MÉTODOS



Este protocolo consiste na revisão da literatura com o objetivo de oferecer conhecimento teórico e prático sobre a associação entre o TEV e os métodos contraceptivos hormonais combinados, em particular dos COCs. Os tópicos selecionados relacionaram-se à fisiologia do sistema de coagulação, aos efeitos dos esteroides sexuais sobre a coagulação, aos dados clínicos e epidemiológicos do TEV em usuárias de COCs e a outros métodos combinados.

A base de dados utilizada foi o *PubMed*, utilizando-se a ferramenta *Medical Subject Headings (MeSH)*, que sugeriu *treatment outcome* para contraceptivos, *contraceptive agents, female* ou *contraceptive agents, female (pharmacological action)*, *oral contraceptives, combined oral contraceptives* e *contraceptives, combined oral*. Quanto ao tromboembolismo, o termo *thromboembolism, venous* sugeriu variações como *deep venous thrombosis*, *venous thromboembolism* e *thrombosis*. Todos os estudos relevantes, publicados até o mês de outubro do ano de 2016, foram incluídos. Também foram usadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados. A categorização dos trabalhos citados seguiu a classificação da Associação Médica Brasileira (AMB), quanto ao Grau de Recomendação: (A) estudos observacionais ou experimentais de melhor consistência (metanálises ou ensaios clínicos randomizados); (B) estudos observacionais ou experimentais de menor consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle); (C) relatos ou séries de casos (estudos não-controlados); (D) opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO



### 3.1. BASES FISIOLÓGICAS DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

O adequado funcionamento do sistema circulatório depende de mecanismos que regulam a manutenção do sangue no estado fluido dentro do compartimento vascular, permitindo a perfusão adequada a todos os territórios do organismo. Quando ocorre uma lesão vascular, para evitar a perda sanguínea demasiada, as células endoteliais ativam plaquetas e fibrina e formam o coágulo. Posteriormente, o reparo da parede vascular é efetuado por trombólise e remodelação tissular, com recanalização vascular. Os componentes da hemostasia incluem as plaquetas, o fator de von Willebrand (fvW), os vasos sanguíneos, os fatores de coagulação, os anticoagulantes naturais e o sistema fibrinolítico.<sup>(5)</sup> (D)

De forma didática, o complexo processo da hemostasia pode ser dividido em quatro fases:

#### FASE 1 - AGREGAÇÃO E FORMAÇÃO DO TAMPÃO PLAQUETÁRIO

Em condições fisiológicas, as células endoteliais secretam moléculas tromborreguladoras, como prostaciclina e óxido nítrico, no intuito de garantir uma superfície antitrombótica para o fluxo sanguíneo, prevenindo ou revertendo o acúmulo de plaquetas, a ativação do colágeno e a formação de fibrina, mantendo, dessa forma, o sangue em seu estado fluido.<sup>(6)</sup> (D) Quando ocorre lesão vascular, as células endoteliais passam a apresentar características pró-trombóticas e antifibrinolíticas, aumentando a expressão de fator tecidual, de moléculas de adesão ao endotélio e acúmulo de monócitos/macrófagos na parede vascular. Além disso, com a perda da continuidade da superfície endotelial, haverá ativação e adesão de plaquetas, mediada pelo Fator de vW.<sup>(7)</sup> (D)

#### FASE 2 - PROPAGAÇÃO DO PROCESSO DE COAGULAÇÃO POR MEIO DA CASCATA DE COAGULAÇÃO

O sistema de coagulação envolve a participação de diversas proteínas plasmáticas, denominadas de fatores de coagulação, cuja ativação se faz de acordo com um modelo, didaticamente apresentado como "cascata" (Figura 1). Ocorre ativação sequencial de uma série de pró-enzimas ou de proteínas precursoras inativas de enzimas ativas, resultando na formação da protrombina

em trombina sob ação do Fator X ativado. A seguir, a rede de fibrina é estabilizada por meio de ligações cruzadas, mediadas pelo Fator XIII. A enzima trombina, que por proteólise converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel, forma uma “rolha” hemostática, constituída de plaquetas e fibrina, no local da lesão vascular.<sup>(8)</sup> (D) Todos estes fatores pró-coagulantes são sintetizados no fígado, com exceção do fator de von Willebrand (fvW), que é produzido nas células endoteliais e megacariócitos.<sup>(9)</sup> (D)

A produção de trombina ocorre na superfície das plaquetas ativadas e a própria trombina estimula a ativação das plaquetas, portanto, é um mecanismo que ocorre de forma simultânea e interdependente.

### **FASE 3 - FINALIZAÇÃO DO PROCESSO DE COAGULAÇÃO POR MEIO DE MECANISMOS DE CONTROLE ANTITROMBÓTICOS**

Em condições fisiológicas, não há formação e deposição de fibrina no intravascular em decorrência das propriedades anticoagulantes do endotélio, do estado inativo das proteínas plasmáticas envolvidas que circulam como pró-enzimas ou cofatores e da presença dos inibidores fisiológicos da coagulação. A fim de regular esses mecanismos, existem enzimas circulatórias inibitórias [a antitrombina e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI)] e o processo de inibição da cascata de coagulação via Proteína C e seu cofator não enzimático, a Proteína S. A antitrombina inativa a trombina e, assim como o TFPI, inativa, também, outros fatores da coagulação ativados. A Proteína C ativada associada à Proteína S destrói os fatores Va e VIIIa, inativando a via intrínseca da cascata de coagulação e protrombinase. Esse sistema antitrombótico fisiológico age inibindo a ação de proteínas da coagulação, de forma que, em condições fisiológicas, os mecanismos anticoagulantes prevalecem sobre os pró-coagulantes.<sup>(8)</sup> (D)

### **FASE 4 - REMOÇÃO DO COÁGULO POR FIBRINÓLISE**

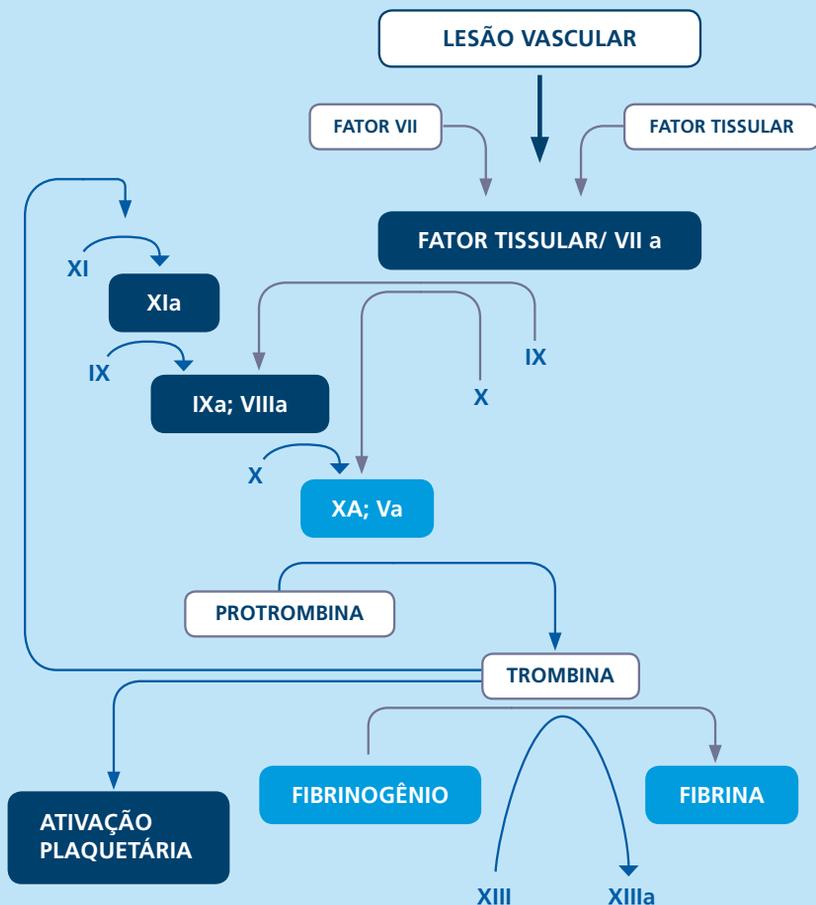
Outro mecanismo regulador da hemostasia é o sistema fibrinolítico, composto de diversas proteínas, que regulam a transformação de plasminogênio em plasmina. A plasmina é uma enzima que cliva a cadeia de fibrina polimerizada formada no local da lesão vascular, degradando-a e estabilizando o coágulo, ao mesmo tempo em que libera produtos na circulação desta degradação, como o Dímeros-D.

O sistema fibrinolítico, também, possui ativadores [ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA) e ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA)] e inibidores [inibidores do ativador de plasminogênio (PAIs), de plasmina ( $\alpha$  2-antiplasmina) e da fibrinólise ativada pela trombina (TAFI)] que participam do equilíbrio da hemostasia.<sup>(10)</sup> (D)

Assim, quando ocorrem distúrbios no balanço normal entre as forças pró-coagulantes e anticoagulantes, determinados por fatores genéticos ou adquiridos, podem resultar em estados patológicos com tendência ao sangramento ou à trombose.

### FIGURA 1

Modelo esquemático da “cascata da coagulação”



## 3.2. CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DOS FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se pela formação de trombos dentro de veias profundas, com obstrução parcial ou oclusão, ocorrendo em 80% a 95% das vezes nos membros inferiores. Pode afetar também os braços, as veias esplâncnicas e o cérebro. O tromboembolismo venoso é a 3ª doença cardiovascular mais prevalente em todo o mundo, após o infarto de miocárdio e o acidente vascular cerebral, e uma das principais causas de morte hospitalar evitável, sendo estimado que a cada 37 segundos uma pessoa no mundo morre por causa de um coágulo sanguíneo.<sup>(11) (D), (12) (A)</sup>

### CLASSIFICAÇÃO

**TROMBOSE VENOSA PROFUNDA:** usualmente ocorre a partir de uma área calcificada na perna. A maioria dos trombos é formada nas veias profundas abaixo da trifurcação poplítea (TVP distal) com resolução espontânea na ausência de sintomas. A sintomatologia é mais frequente quando a TVP se estende da poplítea para a veia femoral e outras veias da região. As complicações de uma TVP podem ir de uma síndrome pós-flebítica e embolia pulmonar até a morte. Há 50% de chance de um paciente com TVP proximal não tratada desenvolver embolia pulmonar em três meses.<sup>13 (D)</sup> Uma importante complicação da TVP é a síndrome pós-trombótica que se desenvolve em 20% a 50% dos pacientes e pode resultar em dor crônica e sensação de peso na perna, edema e úlceras. A recorrência pode ocorrer em 10% das pacientes nos cinco anos seguintes.

Os sinais de alerta relacionados ao quadro clínico da TVP incluem dor e inchaço na perna, ocorrendo também vermelhidão na panturrilha e empastamento muscular (sinal da bandeira, devido à rigidez na musculatura onde ocorreu o trombo).

**EMBOLIA PULMONAR (EP):** a EP sintomática pode trazer dispneia, dor torácica e hipotensão sustentada (ocorre em 30% a 40% dos pacientes sem outra causa identificada). A taxa de sobrevivência para pacientes com EP é pior do que a de TVP, com morte súbita em 25% dos casos atendidos, o que pode ser reduzido a 15% com a prescrição de um anticoagulante. Nesses casos se impõe o diagnóstico precoce.<sup>14 (B)</sup>

### 3.3. QUAIS OS FATORES DE RISCO PARA O TROMBOEMBOLISMO VENOSO?

O tromboembolismo venoso (TEV) é multifatorial e, muitas vezes, resulta de uma combinação de fatores de risco.<sup>(15)</sup> (D)

Os fatores de risco reconhecidos como potencialmente desencadeadores do TEV são classificados como hereditários, adquiridos e hereditários/ambientais/idiopáticos e estão expostos, com os respectivos riscos relativos estimados, na Tabela 1.<sup>(16)</sup> (D)

**TABELA 1**

Fatores de risco para tromboembolismo venoso <sup>(16)</sup> (D)

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

### 3.4. QUAIS OS EFEITOS DOS ESTEROIDES SEXUAIS DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS SOBRE A COAGULAÇÃO?

Os contraceptivos hormonais mais estudados em relação ao sistema de coagulação são os orais combinados.

O etinilestradiol (EE) induz alterações no sistema de coagulação, tendo como resultado final aumento na formação de trombina. Os efeitos dos progestagênios sobre os fatores da coagulação são discutíveis<sup>(17)</sup> (B),<sup>(18)</sup> (D), acredita-se que exerçam discreta atuação em conjunto com o etinilestradiol, demonstrando pequenas diferenças de intensidade sobre o sistema de coagulação das diferentes combinações contidas nos COCs.

Os COCs promovem aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, protrombina, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (Proteína S e antitrombina), produzindo efeito pró-coagulante leve.<sup>(19-21)</sup> (D) No sistema fibrinolítico, aumenta a atividade fibrinolítica, sem, contudo, influenciar no risco de TEV.

Vale lembrar que os COCs provocam alterações em quase todos os níveis plasmáticos das proteínas na coagulação e na fibrinólise. Estas alterações tanto podem ser sinérgicas como antagônicas, o que de certa forma contribui para um efeito pró-coagulante pouco pronunciado.<sup>22-25</sup> (B) <sup>(26)</sup> (A)

Os avanços na investigação da trombose permitiram melhor interpretação das relações entre os múltiplos efeitos dos COCs sobre os parâmetros hemostáticos e o risco de TEV. As mudanças nos elementos pró-coagulantes, nos anticoagulantes e nas vias fibrinolíticas que ocorrem durante o uso COC e as diferenças entre os efeitos das pílulas de segunda e OC terceira geração estão resumidas na Tabela 2.<sup>(27)</sup> (D)

**TABELA 2**Efeitos dos contraceptivos orais combinados nos parâmetros da coagulação<sup>(27)</sup> (D)

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

\*Diferenças significantes entre o uso dos contraceptivos orais combinados (COC) de segunda geração e terceira geração ( $p < 0.05$ ). APCsr: activated protein C sensitivity ratio; aPTT: activated partial prothrombin time; ETP: endogenous thrombin potential; PAI: plasminogen activator-inhibitor; TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; tPA: tissue-type plasminogen activator; Ag: antigen; act: activity; DP: Desvio padrão.

COC de segunda geração: associação de etinilestradiol e levonorgestrel

COC de terceira geração: associação de etinil estradiol e gestodeno ou desogestrel

Fenômeno interessante relacionado à Proteína C, um dos componentes do sistema de anticoagulação sanguínea, foi observado em usuárias de COCs, que se mostraram mais resistentes aos efeitos anticoagulantes da Proteína C ativada (PCa) do que as não-usuárias.<sup>(28)</sup> (B)

Tchaikovski e Rosing<sup>(27)</sup> analisaram os resultados de 12 estudos que avaliaram os efeitos de diferentes tipos de COCs na função da Proteína C. A análise demonstrou clara tendência para um aumento da resistência à PCa com o uso dos COCs. Foi observada resistência menos pronunciada nas usuárias de COCs de segunda geração, em comparação às usuárias de COCs de terceira geração.<sup>(27)</sup> (D), <sup>(28)</sup> (B) Não houve diferenças significativas na resistência à PCa entre os COCs contendo drospirenona ou acetato de ciproterona.

Anticoncepcionais hormonais transdérmicos causam alterações semelhantes aos orais no sistema de coagulação. Entretanto, as alterações relacionadas à resistência da Proteína C ativada, à Proteína S e à SHBG são mais pronunciadas quando comparadas aos COCs contendo levonorgestrel e desogestrel.<sup>(29)</sup> (B)

De forma semelhante, o anticoncepcional hormonal vaginal também produz alterações mais pronunciadas em relação à resistência da Proteína C ativada e dos níveis de SHBG quando comparada aos COCs contendo levonorgestrel. Entretanto, estas mesmas alterações são menores com o uso do anel vaginal quando comparado ao transdérmico.<sup>(30)</sup> (C)

Os anticoncepcionais injetáveis combinados provocam menor impacto sobre hemostasia do que os COCs <sup>(31)</sup> (B) <sup>(32)</sup> (A), por conterem estrogênios naturais. O mesmo ocorre com as pílulas combinadas que contêm valerato de estradiol ou estradiol.<sup>(33-34)</sup> (A)

### 3.5. EXISTEM DIFERENÇAS NO RISCO TROMBOEMBÓLICO ENTRE OS CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS?

Os riscos tromboembólicos, tanto arteriais quanto venosos, associados ao uso de contraceptivos orais combinados, variam em relação aos diferentes componentes da pílula, quer seja o tipo de estrogênio, quer seja o progestagênio empregado, e são maiores do que nas não-usuárias de contraceptivos hormonais.<sup>(35)</sup> (D)

Em recente revisão Cochrane, endereçando atenção aos riscos arteriais associados como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico em usuárias ou não de contraceptivos combinados orais, encontrou-se um risco relativo para infarto de miocárdio nas usuárias de RR 1,6 (IC 95% 1,3-1,9) e acidente vascular cerebral isquêmico de RR 1,7 (IC 95% 1,5-1,9). O risco não variou conforme diferentes gerações de progestagênios, porém, as doses mais altas de estrogênio estiveram associadas a maior incidência desses eventos, principalmente quando acima de 50 microgramas de etinilestradiol.<sup>(36)</sup> (A)

Os estrogênios estão associados a um maior risco tromboembólico de forma dose-dependente, enquanto os progestagênios são associados a diferentes riscos cardiometabólicos.<sup>(36)</sup> (A)

No estudo *The International Active Surveillance study "Safety of Contraceptives: Role of Estrogens"* (INAS-SCORE), realizado nos Estados Unidos e em mais sete países europeus, 50.203 novas usuárias de contraceptivos hormonais foram avaliadas e divididas em usuárias de valerato de estradiol e dienogeste (20,3%) e outros contraceptivos combinados hormonais orais contendo etinilestradiol (79,7%), sendo que, destas, 11% utilizavam associação com levonorgestrel. A média de uso dos contraceptivos foi de 2,1 anos, sendo que muitas mulheres foram acompanhadas até 5,5 anos de uso. Foram registrados 47 casos de tromboembolismo e 233 eventos cardiovasculares considerados sérios e concluiu-se que a associação de valerato de estradiol e dienogeste tem o mesmo risco cardiovascular do que as associações envolvendo o etinilestradiol, sem diferenças entre os progestagênios utilizados.<sup>(37)</sup> (A)

Por sua vez, os primeiros trabalhos estudando os progestagênios de terceira geração (gestodeno e desogestrel), assim como a drospirenona e a ciproterona, mostraram risco relativo superior de tromboembolismo venoso quando comparadas às usuárias de pílulas combinadas contendo levonorgestrel (segunda geração).<sup>(38,39)</sup> (B)

No maior estudo populacional dinamarquês publicado, no qual apenas 67% de eventos tromboembólicos venosos reportados foram confirmados, observou-se, comparando com as não-usuárias de contraceptivos hormonais, que nas usuárias de associação de 30 a 40 microgramas de etinilestradiol e levonorgestrel o RR foi 2,9 (95% IC 2,2-3,8), com desogestrel RR 6,6 (95% IC 5,6-7,8), com gestodeno RR 6,2 (5,6-7,0) e com drospirenona RR 6,4 (5,4-7,5). Dessa forma, os autores demonstram que o risco absoluto de tromboembolismo venoso é de aproximadamente 10 a cada 10.000 usuárias por ano, e estimaram que 2.000 mulheres usuárias de pílulas contendo desogestrel, gestodeno ou drospirenona teriam que trocar o contraceptivo para uma associação de levonorgestrel para prevenir um caso de tromboembolismo venoso ao longo de um ano.<sup>(38)</sup> (B)

O risco de trombose venosa em usuárias de pílula combinada contendo 30-35 microgramas de etinilestradiol associado ao gestodeno, desogestrel, ciproterona e à drospirenona são similares e maiores do que na associação com levonorgestrel. Dessa forma, a associação de baixa dose de etinilestradiol (30 microgramas ou menos) com levonorgestrel, pelo menos à luz dos conhecimentos atuais, expõe as usuárias a riscos menores de tromboembolismo, segundo a revisão da Cochrane Database.<sup>(40)</sup> (A)

Em outra revisão sistemática da literatura, demonstrou-se que a incidência de trombose venosa em não-usuárias de contraceptivo hormonal variou entre 1,9 e 3,7 por 10.000 mulheres ao ano, concordante com estudos anteriores que referiram incidência entre 1 e 6 casos em 10.000 mulheres ao ano. O risco relativo entre usuárias de pílulas combinadas e não-usuárias foi de 3,5 (IC 95% 2,9-4,3). Observou-se ainda que a maior dose de etinilestradiol associada ao gestodeno, desogestrel ou levonorgestrel esteve associada ao risco maior de trombose, e que todas as formulações hormonais orais estudadas expõem as usuárias a um risco maior de trombose do que as não-usuárias.<sup>(41)</sup> (B)

O estudo caso-controle MEGA encontrou risco relativo quase quatro vezes maior em usuárias de pílulas combinadas com levonorgestrel RR 3,6 (IC 95% 2,9-4,6) do que nas não-usuárias; RR 5,6 (IC 95% 3,7-8,4) nas usuárias de gestodeno; RR 7,3 (IC 95% 5,3-10) para desogestrel; RR 6,8 para ciproterona (IC 95% 4,7-10) e 6,3 para drospirenona (IC 95% 2,9-13,7).

Outro aspecto importante observado foi o maior risco nos primeiros meses de uso da pílula combinada, que decai conforme o uso.<sup>(39)</sup> (B) Atualmente não se recomenda interrupção temporária no uso de contraceptivos hormonais combinados, pois a cada reinício de uso do método, o risco de tromboembolismo é maior.

**Por outro lado, existem vários estudos mais recentes que não têm observado o aumento de risco de eventos tromboembólicos em usuárias da associação etinilestradiol e drospirenona.**<sup>(42,43)</sup> (B)<sup>(44)</sup> (A)

Uma das grandes questões na avaliação da frequência de riscos de eventos tromboembólicos é a qualidade dos estudos, que no início computavam os casos não idiopáticos, como trombofilias, mulheres em imobilização prolongada e portadoras de afecções sabidamente trombogênicas, situações em que não se pode atribuir exclusivamente ao contraceptivo o desfecho clínico. Outra dificuldade são os desenhos de estudo, que na maioria são observacionais de algumas populações específicas, não sendo possível realizar estudos randomizados duplo-cego de longa duração com casuística adequada.

Pelo fato de os eventos tromboembólicos e cardiovasculares serem eventos raros no menacme, tanto na população não-usuária de contraceptivo hormonal combinado oral quanto na usuária, torna ainda mais difícil avaliar esses desfechos clínicos.

Dessa forma, ao se tentar aprimorar a avaliação, estudou-se, na Áustria, população com ajuste de riscos de tromboembolismo venoso e de casos clinicamente confirmados, entre não-usuárias de contraceptivo hormonal oral combinado (risco relativo 1), usuárias de pílulas combinadas contendo gestodeno (RR 3,39 – 95% CI 2,36-4,87) ou outros progestagênios com exceção de gestodeno e desogestrel (RR 3,14 – 95% CI 2,1-4,47) não se observando diferenças entre os progestagênios (RR 0,99 – 95% 0,68-1,45).<sup>(42)</sup> (B)

Em outro estudo de revisão sistemática da literatura, envolvendo usuárias de pílulas combinadas com drospirenona e com outros progestagênicos, encontraram RR entre 0,9 e 1,7 (95% CI 0,5-2,4) e 0,9 (95% IC 95% 0,5-1,6).<sup>(44)</sup> (A) Os resultados do INAS-SCORE, grande estudo americano e europeu avaliando mais de 50.000 mulheres, também não demonstraram diferenças de risco de tromboembolismo venoso entre usuárias de pílula combinadas contendo drospirenona, levonorgestrel ou outros progestagênicos.<sup>(45)</sup> (B)

Em resumo, as usuárias de contraceptivos combinados hormonais orais são mais expostas ao risco da população em geral em desencadear fenômenos tromboembólicos, sendo bem mais comuns os venosos do que os arteriais. Existem dúvidas em relação aos efeitos dos progestagênicos quando associados aos estrogênicos, principalmente o etinilestradiol.

### **3.6. QUAL O RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO COM OS CONTRACEPTIVOS COMBINADOS NÃO ORAIS?**

Não existem estudos consistentes avaliando os riscos de tromboembolismo nas usuárias de injetáveis mensais. Também em relação aos métodos não orais, como o adesivo transdérmico e o anel vaginal, poucos são os estudos disponíveis, na maior parte das vezes são relacionados ao adesivo transdérmico, talvez por ser um método bastante empregado nos Estados Unidos, e por um grupo de autores ter publicado vários artigos sobre o tema.

Em revisão sistemática, avaliando métodos contraceptivos hormonais não orais e fenômenos tromboembólicos arteriais e venosos, foram encontrados apenas oito estudos comparando-os com pílulas combinadas com levonorgestrel ou norgestimato que preencheram os critérios para avaliação. Destes, sete envolvendo o adesivo transdérmico e os riscos tromboembólicos venosos, dois deles mostrando risco relativo estimado aumentado (2,2-2,3), quatro sem aumento de risco e um sugerindo maior risco, porém sem significância estatística. Em relação ao anel vaginal, apenas três artigos foram incluídos, um com risco estimado de 1,9 e dois artigos sem detecção de aumento de risco. Já em relação aos fenômenos tromboembólicos arteriais, apenas dois estudos foram avaliados, não mostrando aumento de riscos com adesivo. Nenhum estudo foi encontrado com os injetáveis combinados.<sup>(46)</sup> (A)

Em relação ao adesivo transdérmico formulado com etinilestradiol e norgestimato, comercializado nos Estados Unidos e no Brasil, não se observaram riscos tromboembólicos superiores aos das pílulas combinadas de norgestimato (essa formulação não é disponível em nosso país, mas vale acrescentar que é composto contendo 35 microgramas de etinilestradiol).<sup>(47)</sup> (A)

Em outro estudo pós-comercialização comparando com pílulas combinadas com associação etinilestradiol e levonorgestrel também não se observou diferença no risco de tromboembolismo venoso quando se avaliaram mulheres de até 39 anos de idade com risco relativo corrigido de 1,4 (IC 95% 0,6-3,0) para adesivo e 1,2 (IC 95% 0,7-2,0) para a associação etinilestradiol e levonorgestrel, considerada uma das menos trombogênicas entre os contraceptivos orais combinados.<sup>(48)</sup> (C)

Para outros autores, o risco de tromboembolismo venoso nas usuárias de anel vaginal ou adesivo parece ser semelhante às usuárias de contraceptivos combinados orais de terceira ou quarta geração.<sup>(35)</sup> (D)

Por outro lado, estudo populacional acompanhando mais de 9 milhões de mulheres encontrou risco relativo de trombose venosa em usuárias de adesivo transdérmico de 7,9 (95% IC 3,5-17,7) e em usuárias de anel vaginal de 6,5 (95% IC 4,7-8,9) quando comparadas a não-usuárias de contraceptivos hormonais. Quando comparadas a usuárias de contraceptivo combinado oral contendo etinilestradiol e levonorgestrel, calculou-se um risco relativo de 2,3 (95% IC 1,0-5,2) para as usuárias de adesivo e 1,9 (95% IC 1,3-2,7) para as usuárias de anel vaginal.<sup>(49)</sup> (B)

Por fim, no bem conhecido estudo de Lidegaard *et al.*, as usuárias de adesivo tiveram um risco relativo ajustado de 3,2 (IC 95% 0,8-12,6) e 0,0 quando comparadas a não-usuárias para fenômenos tromboembólicos venosos e arteriais. Por sua vez, usuárias do anel vaginal tiveram um risco relativo ajustado de 2,5 (IC 95% 1,4-4,4) e 2,1 (IC 95% 0,7-6,5), respectivamente.<sup>(50)</sup> (B)

### **3.7. COMO INTERPRETAR E TRADUZIR PARA A PACIENTE O RISCO TROMBOEMBÓLICO AO SE INDICAR UM CONTRACEPTIVO HORMONAL COMBINADO?**

A informação sobre o risco na prática médica é um dos elementos mais importantes para a decisão clínica. O entendimento das formas de apresentação do risco, como o risco absoluto, risco relativo e risco atribuível, pode facilitar a comunicação entre médicos e pacientes.<sup>(51)</sup> (D) Controvérsias a respeito das diferentes formas de apresentação dos modelos de risco são comuns em algumas situações clínicas, a exemplo do risco de tromboembolismo venoso em usuárias de COCs.<sup>(52)</sup> (D)

O risco relativo expressa a força de associação entre exposição a um fator de risco (a exemplo do uso de COCs) e a doença (TEV).<sup>(53)</sup> (D) É calculado a partir da razão entre a incidência da doença entre pessoas expostas e não expostas ao fator de risco. Dessa forma, é igual a um caso o risco da doença na população exposta é o mesmo que na população não exposta, o que indica não haver associação da exposição à doença em questão. O risco relativo maior que um mostra que o risco da doença é maior em indivíduos expostos do que nos não expostos, indicando uma associação da exposição à doença. O risco absoluto representa a incidência da doença. Traduz a ideia de intensidade com que acontece a morbidade em uma população, relacionada à unidade de intervalo de tempo (dia, semana, mês ou ano). Deve-se ressaltar que mesmo associações com grandes riscos relativos podem apresentar risco absoluto pequeno se a doença for incomum. Por sua vez, o risco atribuível representa a incidência adicional de doença relacionada à exposição, levando-se em conta a incidência basal de doença presumivelmente devido a outros fatores. Esse modo de comparação pressupõe que o fator de risco seja causa e não apenas um marcador. Devido à maneira como o risco atribuível é calculado, é também chamado de diferença de risco.

Ao se analisar o risco de TEV em usuárias de pílulas sob a forma do risco absoluto, observa-se que o TEV representa doença de baixa incidência como um todo, a despeito das diferenças observadas no risco relativo. Do mesmo modo, a análise do risco atribuível, na qual se verifica o número de casos que o COC acrescenta sobre a incidência habitual do TEV, parece ser bastante baixo diante dos dados populacionais conhecidos (D).<sup>(52)</sup>

Machado *et al*<sup>(54)</sup> (C) avaliou a percepção de usuárias ou candidatas ao uso de pílulas acerca do TEV como risco associado aos COCs, apresentado sob a forma de risco relativo, risco absoluto ou risco atribuível, com ênfase na possível mudança de opinião quanto à preocupação de acordo com a forma pela qual é informado o risco. Visando simular uma situação prática de apresentação do risco de TEV sob a forma de risco relativo (RR), risco absoluto (RAbs) ou risco atribuível (RAtr), foram criadas frases afirmativas baseadas na preocupação da mulher com esse risco. Após a leitura de cada frase afirmativa, a participante respondeu se concordava, não concordava nem discordava (indiferente), ou se discordava do risco apresentado.

De acordo com a incidência estimada de casos de TEV em não-usuárias (4 a 5 casos/10.000 mulheres/ano) e em usuárias de COCs (8 a 9 casos/10.000 mulheres/ano) o RR foi apresentado como duas vezes maior, o RAbs como 9 casos a cada 10.000 mulheres num ano de uso, e RAtr como 4 casos a mais sobre o que já existe a cada 10.000 mulheres num ano de uso. Ao serem abordadas quanto ao risco de TEV com o uso do COC sob a forma de risco relativo, a maior parte das entrevistadas (67,9%) concordou com a afirmativa de que o aumento no risco é preocupante. Em contraste, 63,5% e 77,9% das mulheres discordaram quanto a ser preocupante o risco de TEV associado ao COC após a leitura da exposição do risco por meio dos riscos absoluto e atribuível, respectivamente. As principais mudanças de opinião foram observadas no sentido de discordância da preocupação com o risco em relação à exposição do risco de TEV sob a forma do risco relativo e sob a forma de risco absoluto e atribuível ( $p < 0.0001$ ).<sup>(54)</sup> (C)

Dessa forma, pode-se demonstrar que a informação do risco de TEV associado aos COCs por meio de exemplos que quantificam a incidência da doença se traduz em menor preocupação por parte de candidatas ao uso das pílulas. Mudanças expressivas de opinião são observadas ao se compararem as explicações sob a forma de risco relativo, risco absoluto e risco atribuível. Profissionais de saúde envolvidos no atendimento de mulheres que buscam orientação contraceptiva devem buscar modelos de informação de riscos que possibilitem maior entendimento.

### 3.8. É NECESSÁRIO SOLICITAR TESTES DE RASTREAMENTO PARA AS TROMBOFILIAS ANTES DA PRESCRIÇÃO DE UM CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO?

O desenvolvimento de trombose venosa ocorre na maioria das vezes com a convergência de fatores genéticos e fatores de risco adquiridos, como idade, puerpério, cirurgia de grande porte, viagem prolongada, uso de anticoncepcionais hormonais combinados, fumo, obesidade e outros.<sup>(56)</sup> (A) A trombofilia leva a um estado de hipercoagulação e é a causa de trombose em aproximadamente 50% nas TVP idiopáticas, em 39,5% a 53,5% nas que ocorrem nas grávidas e, em 72%, nas relacionadas com viagens prolongadas.<sup>(57,58)</sup> (A) O risco relativo de desenvolver o primeiro episódio de trombose em mulheres com trombofilia adquirida ou genética é de duas a 11 vezes maior quando comparado às sem a doença.<sup>(59)</sup> (B)

Cerca da metade dos episódios de tromboembolismo venoso é idiopática (sem causa genética ou adquirida). A ocorrência de trombofilia hereditária na população geral é baixa (0,02 a 0,5 para 1.000 pessoas), com exceção das que apresentam exame positivo para fator V de Leiden heterozigoto, hiper-homocisteinemia e mutação do gene da protrombina G20210A, que podem incidir em até 6% da população.<sup>(56-58)</sup> (A)

A incidência de trombose venosa entre as usuárias de anticoncepcional hormonal combinado está aumentada, e este risco é significativamente maior na presença de alterações pró-trombóticas genéticas.<sup>(49)</sup> (B)

O rastreamento universal de trombofilia antes da prescrição de anticoncepção hormonal combinada não é recomendado, uma vez que não é clinicamente viável e nem custo-efetivo. Além disto, como visto anteriormente, a incidência de trombofilia na população é baixa, de forma semelhante ao aparecimento da trombose venosa em usuárias de anticoncepcional hormonal combinado.<sup>(60,61)</sup> (A)

Além disso, em mulheres assintomáticas, o diagnóstico de trombofilia não indica que ela vai ter trombose, mas que apresenta risco aumentado para essa intercorrência. De forma semelhante, as pacientes devem ser informadas que testes negativos não excluem a existência de outras causas genéticas ainda não conhecidas, que podem acarretar o aumento de incidência de trombose.<sup>(60)</sup> (A)

As usuárias de anticoncepção hormonal combinada devem ser informadas e orientadas em relação ao aumento de risco de tromboembolismo, principalmente nos primeiros seis meses.<sup>(62)</sup> (D) Também necessitam saber que durante a gravidez e, principalmente, no puerpério este risco é muito maior (20 a 80 vezes) e não se preconiza a realização de exames prévios.

Mulheres com antecedente familiar (primeiro grau) de tromboembolismo, principalmente quando ocorreu antes dos 50 anos, merecem cuidado especial, pois apresentam risco aumentado de três a 17 vezes para trombose.<sup>(63)</sup> (B)

Atenção especial deve ser dada ao inquirir sobre enxaqueca (presença de aura e outros sintomas) e fatores de risco cardiovascular (tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, tromboembolismo venoso anterior, síndrome metabólica e dislipidemia). A obesidade aumenta de 2,7 a 4,6 vezes o risco de trombose.<sup>(63)</sup> (B)

A investigação laboratorial das trombofilias restringe-se a indivíduos jovens, com diagnóstico confirmado de TEV e sem diagnóstico de neoplasia concomitante. A extensão da investigação a familiares pode ser discutida, uma vez que identificaria portadores assintomáticos, informação potencialmente relevante diante da exposição a fatores de risco circunstanciais, como o uso de anticoncepcionais. Entretanto, o assunto ainda é controverso.<sup>(64)</sup> (D)

## 4. CONCLUSÕES



Profissionais de saúde envolvidos na atenção contraceptiva, em particular médicos tocoginecologistas, devem incorporar à sua rotina o aconselhamento adequado sobre o risco de tromboembolismo venoso. Informações acerca do risco real, colocando em perspectiva a baixa incidência dos eventos tromboembólicos e a segurança dos contraceptivos combinados, devem ser enfatizadas. Outrossim, a análise de fatores de risco individuais e orientação sobre sinais de alerta sobre os sintomas da TVP são igualmente necessárias. Além disso, o aconselhamento contraceptivo deve incluir informações sobre métodos não hormonais e métodos sem estrogênio em suas formulações.

## 5. RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS



Baseada na análise dos estudos envolvendo contraceptivos orais combinados e no risco de eventos tromboembólicos venosos, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia traz as seguintes recomendações:

- O risco de TEV em mulheres que utilizam COCs é baixo, porém é maior do que o encontrado na população geral.
- O risco tromboembólico deve-se fundamentalmente ao componente estrogênico, sendo considerado um efeito de classe farmacológica dos COCs.
- As pequenas diferenças entre os estudos não permitem distinguir maior risco de TEV entre as formulações contraceptivas combinadas, particularmente entre o progestagênio utilizado e a natureza do estrogênio.
- Não há indicação para o rastreamento laboratorial de trombofilias antes da prescrição de contraceptivos.
- A identificação de fatores de risco individuais deve fazer parte da rotina na atenção contraceptiva. Entre esses, destacam-se a obesidade, o tabagismo, o puerpério, cirurgias maiores com imobilização, os antecedentes familiares de TEV, doença inflamatória intestinal, uso de corticosteroides e lúpus eritematoso sistêmico (com presença de anticorpos antifosfolídeos).
- O aconselhamento contraceptivo deve incluir a informação do risco de TEV, bem como orientação prévia de seus sinais de alerta.
- A decisão quanto à escolha do contraceptivo deve também levar em consideração a escolha da paciente e os métodos alternativos.

## 6. REFERÊNCIAS



1. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH; American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e351S-418S.
2. McManus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. BMJ Clin Evid. 2011 Mar 8;2011. pii: 0208.
3. United Nations. Department of Economics and Social Affairs. Population Division. World Contraceptive Use 2011. Disponível em [http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive 2011](http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive%202011).
4. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(1):3-12.
5. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008; 359(9):938.
6. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998; 91:3527.
7. Ross R. Cellular and molecular studies of atherogenesis. Atherosclerosis. 1997 Jun;131 Suppl:S3-4.
8. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. Blood. 2005 Oct 15;106(8):2605-12.
9. Leung LLK, Mannucci PM, Tirnauer JS. Overview of hemostasis. [citado em out 01 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
10. Kolev K, Machovich R. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. Thromb Haemost. 2003 Apr;89(4):610-21.
11. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133,(6 Supp 381S-453S).

12. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98,(4)756-764.
13. Ho WK, "Deep vein thrombosis risks and diagnosis" *Australian Family Physicians*;2010, 39(7): 468-474.
14. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;7:401-10
15. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167-73.
16. Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2004, julho; 351(3):269.
17. Speroff L, DeCherney A. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. The Advisory Board for the New Progestins. *Obstet Gynecol.* 1993;81(6):1034-47.
18. Shulman LP, Goldzieher JW. The truth about oral contraceptives and venous thromboembolism. *J Reprod Med.* 2003;48(11 Suppl):930-8. (D)
19. Mammen EF. Oral contraceptive pills and hormonal replacement therapy and thromboembolic disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14(5):1045-59.
20. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1371-80.
21. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;1-12.
22. Harris GM, Stendt CL, Vollenhoven BJ, Gan TE, Tipping PG. Decreased plasma tissue factor pathway inhibitor in women taking combined oral contraceptives. *Am J Hematol* 1999;60:175-80.
23. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MCL, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost.* 2000;84:15-21.

- 24.** Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, van den Ende AE, Tans G, Prins MH. et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor X independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost* 2000;84:9-14.
- 25.** Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma B N, Tans G, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a crossover study. *Thromb Haemost*. 2000;84:4-8.
- 26.** Johnson JV, Lowell J, Badger GJ, Roseng J, Tchaikovski S, Cushman S. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:278-84.
- 27.** Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism -Review Article .*Thrombosis Research*. 2010;126:5-11.
- 28.** Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MCLG, Van Oerle R, Van DerPloeg PME N, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997;97:233-8.
- 29.** Klufft C, Meijer P, LaGuardia KD, Fisher AC. Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. *Contraception*. 2008;77:77-83.
- 30.** Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Tchaikovski S, Helmerhorst FM. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res* 2009;123:429-35.
- 31.** World Health Organization. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception*. 1998;57(5):315-24.
- 32.** World Health Organization. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem and Mesigyna) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception*. 2003;68(3):159-76.

- 33.** Klipping C, Duijkers I, Parke S, et al. Hemostatic effects of a novel estradiol based oral contraceptive: an open label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs* 2011;11:159–170.
- 34.** Gaussem P et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 $\beta$ -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Thromb Haemost* 2011; 105: 560-7.
- 35.** Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(4):235-40.
- 36.** Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD011054.
- 37.** Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94(4):328-39.
- 38.** Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ.* 2011;343:d6423.
- 39.** van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study.*BMJ.* 2009;339:b2921.
- 40.** Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD010813.
- 41.** Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298.
- 42.** Heinemann LA, Dinger JC, Assmann A, Minh TD. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation “pill scare”. *Contraception.* 2010 May;81(5):401-7.

- 43.** Sehovic N, Smith KP. Risk of venous thromboembolism with drospirenone in combined oral contraceptive products. *Ann Pharmacother* 2010;44(5):898-903.
- 44.** Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2007;110(3):587-93.
- 45.** Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007;75(5):344-54.
- 46.** Tepper NK, Dragoman NV, Gaffield ME, Curtis KM. Non-oral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*;2016: S0010-7824(16)30455-3.
- 47.** Jick SS, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception.* 2007;76(1):4-7.
- 48.** Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception* 2010;81(1):16-21.
- 49.** Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ.* 2012;344:e2990.
- 50.** Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2257-66.
- 51.** Crowson CS, Therneau TM, Matteson EL, Gabriel SE. Primer: Demystifying risk--understanding and communicating medical risks. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:181-7.
- 52.** Reid RL. Oral contraceptives and venous thromboembolism: pill scares and public health. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:1150-5.

- 53.** Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Risk. In: Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, eds. *Clinical epidemiology: the essentials*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996. p.103-119.
- 54.** Machado RB, Morimoto M, Santana N, Arruda LF, Bernardes CR, de Souza IM. Effect of information on the perception of users and prospective users of combined oral contraceptives regarding the risk of venous thromboembolism. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(1):57-60.
- 55.** Shapiro S, Dinger J. Risk of VTE among users of oral contraceptives. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36(2):103.
- 56.** Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology*. 2005; 1:452-457.
- 57.** Meissner M, Wakefield T, Ascher E, et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg*. 2007;46(Suppl): 255-535.(A)
- 58.** Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1603-10.
- 59.** Vagdatli E, Serafimidou O, Pantziarella E, Tsikopoulou F, Mitsopoulou K, Papoutsi A. Prevalence of thrombophilia in asymptomatic individuals with a family history of thrombosis. *Hippokratia*. 2013;17(4):359-62.
- 60.** Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess*. 2006;10(11):1-110.
- 61.** Wu O, Greer IA. Is screening for thrombophilia cost-effective? *Curr Opin Hematol* 2007;14:500-3.
- 62.** Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf*.2014;5(5):201-13
- 63.** Cosmi, B., Legnani, C., Bernardi, F., Coccheri, S. and Palareti, G. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003 163: 1105-1109.
- 64.** Franco RF. Trombofilias hereditárias. *Medicina, Ribeirão Preto*, 2001;14: 248-257.



Somos  
inspirados  
pela vida

E é por isso que produzimos medicamentos que vão além de suas funcionalidades. Isso significa não apenas desenvolver produtos eficazes e confiáveis para tratar da saúde dos pacientes, mas inovar em formulações e apresentações que proporcionam conforto, bem-estar e facilidade de uso. Tudo isso tem um porquê: porque se trata da vida.

[libbs.com.br](http://libbs.com.br)

**Libbs**  
Porque se trata da vida



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

APOIO

**Libbs**  
Porque se trata da vida

505814