

RELAÇÃO ENTRE ETINILESTRADIOL NO ANTICONCEPCIONAL E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**RELATIONSHIP BETWEEN ETHINYLESTRADIOL IN CONTRACEPTIVES AND DEEP VEIN THROMBOSIS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW****RELACIÓN ENTRE EL ETINILESTRADIOL EN ANTICONCEPTIVOS Y LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**<https://doi.org/10.56238/ERR01v10n3-034>

Rayane Cavenage Silva
Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)
Endereço: Tocantins, Brasil
E-mail: rayane.silva@unirg.edu.br

Tarciana Maria Bordignon
Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)
Endereço: Tocantins, Brasil
E-mail: tarcianabordignon@gmail.com

Cristiane Souza Vitor
Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)
Endereço: Tocantins, Brasil
E-mail: cristianevit75@gmail.com

Lívia Nogueira Lara de Souza
Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)
Endereço: Tocantins, Brasil
E-mail: livia.souza@unirg.edu.br

Érica Eugênio Lourenço Gontijo
Doutora em Ciências de Saúde
Instituição: Universidade Federal de Goiás (UFG)
Endereço: Goiás, Brasil
E-mail: ericagontijo@unirg.edu.br

RESUMO

Introdução: A Trombose Venosa Profunda (TVP) é uma condição grave que vem sendo associada ao uso de anticoncepcionais orais (ACO) combinados, principalmente os com altas doses de etinilestradiol (EE). **Objetivo:** Esta revisão sistemática busca analisar a relação entre o uso de ACOs combinados com alto teor de EE e o desenvolvimento de TVP em mulheres adultas. **Metodologia:** Realizada em bases de dados como PubMed, BVS e Cochrane, a revisão incluiu estudos que investigaram essa relação. **Resultados:** Foram identificados 3 estudos relevantes, dois de coorte e um ensaio clínico. Todos demonstraram que o uso de ACOs combinados com alto teor de EE está associado a um risco aumentado de TVP. No entanto, os resultados apresentaram inconsistências quanto à magnitude do risco. **Discussão:** Os resultados sugerem que o uso de ACOs combinados com alto teor de EE está associado a um risco aumentado de TVP. No entanto, mais estudos são necessários para determinar o risco e identificar fatores específicos para mulheres que usam esses anticoncepcionais. **Conclusão:** Urge que as usuárias de ACOs combinados com alto teor de EE estejam cientes do risco de TVP e discutam com seus médicos os benefícios e riscos desses anticoncepcionais em avaliação individualizada, considerando fatores de risco e epigenéticos.

Palavras-chave: Trombose Venosa Profunda. Anticoncepcionais Orais. Etnilestradiol.

ABSTRACT

Introduction: Deep venous thrombosis (DVT) is a medical condition that has been linked to the use of combined oral contraceptives (COCs), particularly those with high doses of ethinylestradiol (EE), to an increased risk of DVT. **Objective:** This systematic review aimed to investigate the association between high-dose EE COC use and DVT development in adult women. **Methods:** The search was conducted across PubMed, BVS, and Cochrane databases for studies that examined the connection between high-dose EE COC use and DVT in adult women. **Results:** Three relevant studies were identified, two cohort studies and one clinical trial. The studies demonstrated that high-dose EE COC use is associated with an increased risk of DVT. However, the studies exhibited inconsistencies in the magnitude of the risk. **Discussion:** The findings suggest that high-dose EE COC use is associated with an elevated risk of DVT. However, further research is warranted to determine the incidence and identify specific risk factors for women using these contraceptives. **Conclusion:** It is crucial that women using high-dose EE COCs are aware of the DVT risk and engage in discussions with their healthcare providers, with Individualized assessments, considering risk factors and epigenetic factors.

Keywords: Deep Venous Thrombosis. Oral Contraceptives. Ethinylestradiol.

RESUMEN

Introducción: La trombosis venosa profunda (TVP) es una afección grave asociada al uso de anticonceptivos orales combinados (AO), en particular aquellos que contienen altas dosis de etinilestradiol (EE). **Objetivo:** Esta revisión sistemática busca analizar la relación entre el uso de AO combinados con alto contenido de EE y el desarrollo de TVP en mujeres adultas. **Metodología:** Realizada en bases de datos como PubMed, BVS y Cochrane, la revisión incluyó estudios que investigaron esta relación. **Resultados:** Se identificaron tres estudios relevantes: dos estudios de cohorte y un ensayo clínico. Todos demostraron que el uso de AO combinados con alto contenido de EE se asocia con un mayor riesgo de TVP. Sin embargo, los resultados fueron inconsistentes en cuanto a la magnitud del riesgo. **Discusión:** Los resultados sugieren que el uso de AO combinados con alto contenido de EE se asocia con un mayor riesgo de TVP. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el riesgo e identificar factores específicos de las mujeres que usan estos anticonceptivos. **Conclusión:** Es fundamental que las usuarias de anticonceptivos orales combinados con alto contenido de EE sean conscientes del riesgo de TVP y que analicen los beneficios y riesgos de estos

anticonceptivos con sus médicos en una evaluación individualizada, considerando los factores de riesgo y epigenéticos.

Palabras clave: Trombosis Venosa Profunda. Anticonceptivos Orales. Etilestradiol.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Porto (2022)¹, a Trombose Venosa Profunda (TVP) se caracteriza pela formação de um coágulo sanguíneo, conhecido como trombo, no interior de veias profundas, geralmente nas pernas (entre 80% e 95% dos casos). Essa obstrução parcial ou total do vaso coloca o indivíduo em risco de desenvolver complicações graves como a síndrome pós-trombótica (SPT) e embolia pulmonar (EP), que apresentam alta morbidade e mortalidade. Dessa maneira, a TVP mostra-se como um problema de saúde pública que exige atenção redobrada.

O uso de anticoncepcionais orais (ACO) pode estar relacionado ao desenvolvimento de trombose venosa profunda (TVP) em mulheres, sendo que a predisposição individual, presença de comorbidades, dosagem dos hormônios nos anticoncepcionais e o uso inadequado sem ter o acompanhamento médico, podem ser considerados fatores de risco (GIRÃO, 2012)².

Nessa perspectiva, a pílula anticoncepcional surgiu em meados no século XX, como consequência dos avanços da medicina reprodutiva e dos estudos de Gregory Pincus. Embora, inicialmente, concebida, em 1960, para o tratamento de problemas no ciclo menstrual, evidenciando seus efeitos colaterais, seu foco mudou tornando-se um divisor de águas na autonomia reprodutiva das mulheres (VIEIRA, et al, 2022)³.

No que tange a sua classificação, a pílula anticoncepcional pode ser do tipo combinada, que une dois hormônios: o estrogênio e o progestogênio, e a que contém apenas progestogênio. Enquanto a do tipo combinada, tem seu efeito no bloqueio da ovulação, podendo provocar transformações estruturais e funcionais do endométrio e muco cervical, a que utiliza apenas o hormônio progestogênio, atua no engrossamento do muco vaginal, atrapalhando o fluxo dos espermatozoides e da ovulação (BRASIL, 2002)⁴.

Com relação às diferentes gerações de anticoncepcionais orais e o acometimento de trombose venosa profunda, foi relacionado um risco maior de TEV nos anticoncepcionais de 1^a geração, os quais contêm altas doses de estrogênio (> 50 µg). Quando postos em questão os de 2^a geração, que apresentam doses menores de estrogênio (30µg) + levonorgestrel, ocorre um menor risco de TEV em comparação com o da 1^a geração. De modo inverso, quando se refere aos de 3^a geração, que contém doses de estrogênio 30 µg, mas com progestinas diferentes da 2^a geração (desogestrel, gestodene e norgestimato), constatou um risco 3 vezes maior de TEV (MAFFEI, et al, 2015)⁵.

Conforme Brito, et al (2011)⁶, as mulheres que utilizam anticoncepcionais orais com alta dosagem de estradiol (EE, >50 mcg) apresentam um risco de TEV duas vezes maior do que aquelas que utilizam formulações com baixa dosagem (EE <50 mcg). Nesse sentido, a dose de estrogênio nos anticoncepcionais orais foi reduzida devido a associação com trombose, porém foi identificado ao longo dos anos que não só a dose de estrogênio influenciava, mas também o tipo de progestogênio.



Diante disso, o objetivo deste estudo foi evidenciar as relações entre o uso de contraceptivos orais combinados com níveis elevados de etinilestradiol e o acometimento de trombose venosa.

2 METODOLOGIA

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Durante a busca de artigos para serem utilizados na revisão foram incluídos os estudos que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade, de acordo com a sigla PICO: (P)Population: Mulheres; (I) Intervention/Intervenção: Uso de anticoncepcional oral com alta dose (0,05 mg) de etinilestradiol; (C) Comparador: Mulheres de mesma faixa etária que desenvolveram trombose venosa profunda, e não fizeram uso prolongado de anticoncepcional oral; (O) Outcome/Desfecho: Desenvolvimento de Trombose Venosa Profunda associada ao uso do anticoncepcional.

2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

A busca foi realizada por meio das seguintes bases de dados eletrônicas: PUBMED, BVS e COCHRANE, adotando artigos nas metodologias de ensaio clínico e ensaio controlado randomizado, e publicados entre 2019 a 2024. Esta revisão considerou estudos quantitativos, qualitativos e de métodos mistos.

Dentro da categoria de estudos quantitativos, foram considerados ensaios clínicos, coortes, estudos experimentais e analíticos descritivos.

Ademais, a seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi feita por meio da consulta ao DECs (descritores de assunto em ciências da saúde da BIREME) e o risco de viés foi analisado utilizando a ferramenta NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute).

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A princípio, na busca, os seguintes descritores, em língua inglesa, foram considerados: “Women”, “Female”, “Estradiol Dehydrogenases”, “Contraceptives,Oral”, “Not used Estradiol Dehydrogenases” “Not used contraceptives, oral”, “Deep Vein Thromboses”, “Deep Vein Thrombosis”, “Venous thrombosis”. Recorreu-se aos operadores lógicos “AND” e “OR” para combinação dos descritores e termos para rastreamento das publicações.



Recurso de informação	Estratégia de busca	Resultados	Filtrados	Selecionados
PubMed	Descritores: Women[MeSH Terms]) OR (Female[MeSH Terms])) AND (Estradiol Dehydrogenases[MeSH Terms])) OR (Contraceptives, Oral[MeSH Terms])) AND (Not used Estradiol Dehydrogenases[MeSH Terms])) OR (Not used contraceptives, oral[MeSH Terms])) AND (Deep Vein Thromboses[MeSH Terms])) OR (Deep Vein Thrombosis[MeSH Terms])) OR (Venous thrombosis[MeSH Terms]))	248	Texto completo, Ensaio Clínico,2 Ensaio Controlado Randomizado, nos últimos 5 anos.	
BVS-MEDLINE	(Women) OR (Female) AND (Estradiol Dehydrogenases) OR (Contraceptives, Oral) AND (Not used Estradiol Dehydrogenases) OR (Not used contraceptives, oral) AND (Deep Vein Thromboses) OR (Deep Vein Thrombosis) OR (Venous thrombosis)	128	Assunto principal: Anticoncepção (41) Anticoncepcionais Orais (33) Anticoncepcionais Orais Hormonais (24) Anticoncepcionais Orais Combinados (20) Comportamento Contraceptivo (18) Anticoncepcionais Femininos (18) Conhecimentos, Atitudes e Prática em Saúde (13) Comportamento Sexual (10) Neoplasias da Mama (8) Etinilestradiol (7) Tipos de estudos: Fatores de risco (92) Estudo observacional (78) Estudo prognóstico (69) Estudo de etiologia (43) Pesquisa qualitativa (35) Estudo de prevalência (31) Estudo ensaio controlado (25) Revisão sistemática (14) Estudo diagnóstico (13) Estudo de incidência (10) Idioma: Inglês (128)	0

			Intervalo de ano de publicação: Últimos 5 anos Últimos 10 anos	
COCHRANE	(Women) OR (Female) AND (Estradiol Dehydrogenases) OR (Contraceptives, Oral) AND (Not used Estradiol Dehydrogenases) OR (Not used contraceptives, oral) AND (Deep Vein Thromboses) OR (Deep Vein Thrombosis) OR (Venous thrombosis)	280	Ensaio Controlado Randomizado, Estudos de Incidência, Pesquisa Qualitativa, Últimos 10 anos.	1

2.4 PROCESSO DE SELEÇÃO E COLETA DE DADOS

O processo de seleção dos artigos teve por base a utilização da plataforma para revisões sistemáticas Rayyan, no qual foram reunidos 656 artigos, extraídos de 3 bases de dados: 128 da plataforma BVS, 280 da plataforma Cochrane e 248 da base de dados PubMed. Destes, 22 artigos foram retirados antes do processo de triagem, por se apresentarem em duplicata, enquanto os demais 634 foram triados.

No processo de triagem, os artigos foram analisados por dois pesquisadores de modo duplo-cego para avaliar os critérios de elegibilidade de cada artigo, e, para os casos em que se apresentaram divergências neste processo, quanto à exclusão ou inclusão de alguns artigos, foram solucionados pelo consenso mediado por um terceiro pesquisador.

Como resultado de todo o processo mencionado, 629 artigos foram excluídos, e 5 artigos foram incluídos. Os artigos incluídos foram ainda triados e, após a leitura completa, 2 foram excluídos e 3 foram mantidos para a formulação da revisão sistemática.



No processo de coleta de dados, outros dois pesquisadores ficaram responsáveis pela formulação de planilhas de inclusão e exclusão, contendo os artigos. Nas planilhas de inclusão, foram coletadas dos artigos triados as seguintes informações: título do artigo, autores, ano de publicação, país de realização da pesquisa, endereço da internet, tipo de estudo, população de estudo, intervenção, comparador e desfecho. Quanto à planilha de exclusão, foram extraídos dos artigos: título do artigo, autores e ano de publicação, periódico em que foi publicado e motivo da exclusão.

Os artigos incluídos passaram por processo de sumarização, onde foram tabulados os seguintes dados: título, autores e ano, amostra, risco de viés, intervenções, resultados e conclusões. Para além disso, outra tabela referente às medidas de efeito foi formulada, a fim de se avaliar a possibilidade de metanálise ou não na construção da revisão sistemática.

2.5 RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO ENTRE OS ESTUDOS

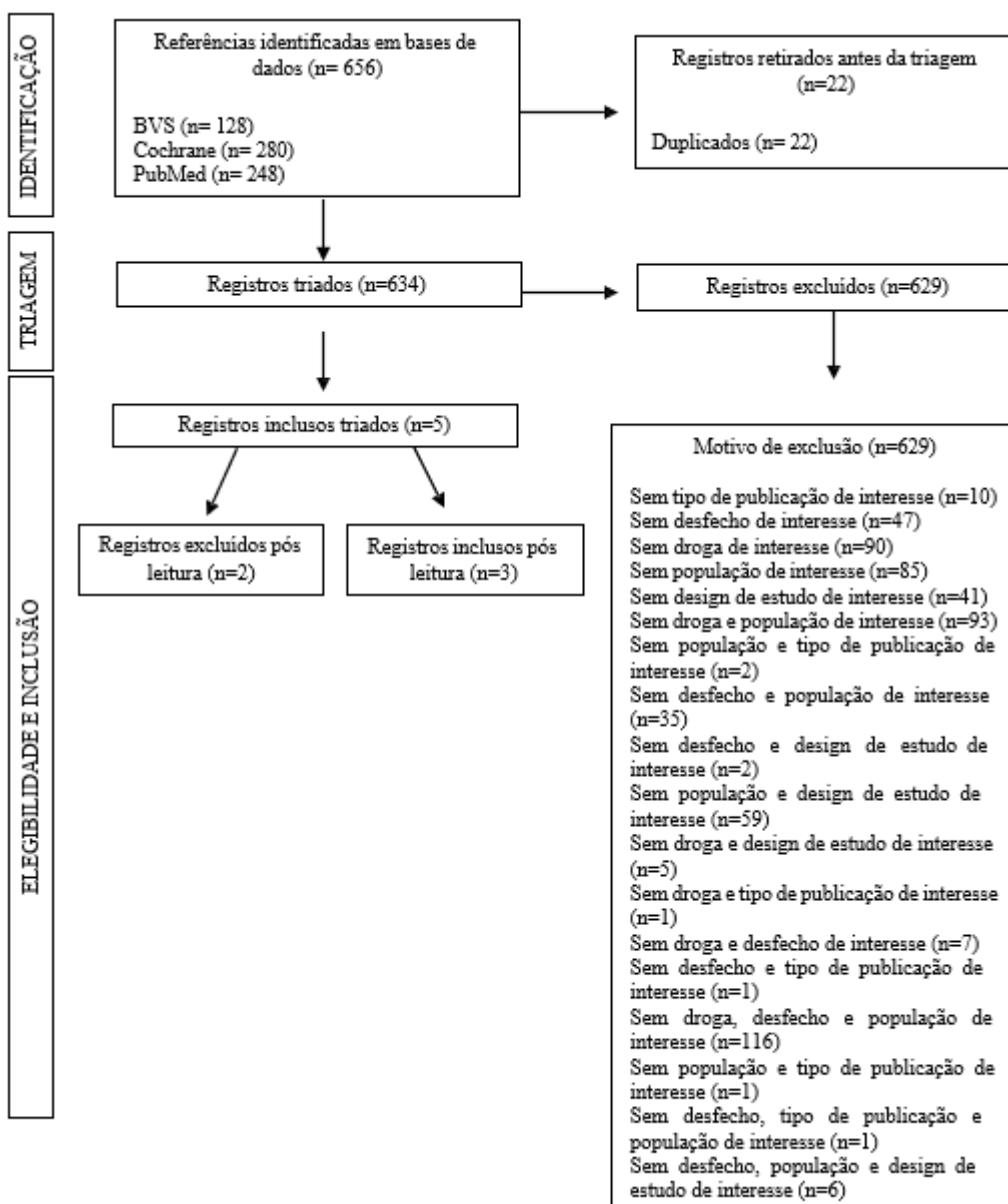
As avaliações críticas da qualidade metodológica e do risco de viés foram realizadas em duplo cego pelos quatro discentes atuantes, usando a ferramenta do National Heart, lung and blood Institute (NHLBI). Na ausência de consenso, os pontos de discordância foram resolvidos pela opinião de um terceiro pesquisador.

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

A revisão sistemática a que se apresenta nesse artigo, identificou 634 registros nos bancos de dados eletrônicos BVS, Cochrane e PubMed após a remoção das duplicatas. Destes, 629 foram excluídos durante a triagem e 2 foram excluídos durante a avaliação de texto completo. Os 3 registros restantes foram incluídos e constituíram estudos de coorte e ensaio clínico, no período de 2020 a 2021. Os estudos foram realizados na Austrália, Áustria, Colômbia, França, Alemanha, Hungria, Itália, México, Polônia, Rússia, Espanha e Suécia (n=1), Países Baixos (n=1) e Japão (n= 1).





3.2 INFLUÊNCIA DO ETINILESTRADIOL NO DESENVOLVIMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM MULHERES ADULTAS

Entre os 3 estudos identificados, 1 ensaio clínico e 2 coortes, buscou-se elucidar a influência de anticoncepcionais orais combinados (AOC) e com alta concentração de etinilestradiol (EE) no aumento do risco de trombose venosa profunda (TVP). A população amostral de um dos estudos de coorte foi de 101.000 mulheres, de 425 no outro estudo de coorte, e 3.203 no ensaio clínico.

Em um dos artigos, ao comparar acetato de nomegestrol e 17b-estradiol (NOMAC-E2), a base de EE, e anticoncepcional oral combinado contendo levonorgestrel (COCLNG), progestógeno, foi afirmado que o COCLNG monofásico contendo 20mcg de EE apresenta um risco mais acentuado para eventos tromboembólicos quanto comparado ao COCLNG monofásico contendo 30mcg de EE

e NOMAC E2, respectivamente⁷.

Já no outro estudo, realizado nos Países Baixos, foi abordado que AOC contendo o progestogênio levonorgestrel com 30mcg de EE foi associado ao menor risco de TV. Além disso, observou-se risco moderado para eventos tromboembólicos em mulheres com dupla homozigoseidade ou heterozigoseidade para F5 rs6025 ou F2 rs1799963, fatores predisponentes a trombofilia leve e grave, sendo necessário o aconselhamento destas para melhor escolha do anticoncepcional⁸.

No estudo realizado no Japão, verificou-se maior incidência de tromboembolismo venoso (TEV) e tromboembolismo arterial (TEA) em usuárias de AOCs de quarta geração, AOCs de primeira geração, AOCs de terceira geração e AOCs de segunda geração, respectivamente. Para além desses achados, o risco de tromboembolismo mostrou-se baixos em usuárias de produtos só de progestógeno, sendo recomendada uma diminuição da dosagem de estrogênio. Observou-se um risco aumentado para TEV e TEA em grupos sanguíneos não-O, principalmente para aquelas que apresentavam os fatores de risco de idade superior a 40 anos e obesidade⁹.

Titúlo	Autor(es)/ano	Amostra	Risco de viés	Intervenção	Resultados	Conclusão
Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate (2.5mg) and 17β-oestradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism	Suzanne Reed, Carol Koro, Julia DiBello, Kerstin Becker, Anja Bauerfeind, Christian Franke & Klaas Heinemann/2012	N= 101,000 mulheres usuárias de NOMAC-E2; n= 50,500 usuárias de COCLNG.	Regular	Avaliar os eventos tromboembólicos em mulheres com Início ou reinício após 2 meses do uso de NOMAC-E2 e COCLNG.	Casos gerais de TEV Total (Número de TEV: 46; Número de WY: 144.90); Incidência por 10000 WY: 3.2; IC 95%: 2.3-4.2 (Número de TEV: 12; Número de WY: 48.846; Incidência por 10000 WY: 2.5; IC 95%: 1.3-4.3) Incidência por 10000 WY: 20; Número de WY: 54.037; Incidência por 10000 WY: 3.7; IC 95%: 2.3-5.7) COCLNG/Mono/20 (Número de TEV: 14; Número de WY: 24.429; Incidência por 10000 WY: 5.7; IC 95%: 3.1-9.6) COCLNG/Mono/30 (Número de TEV: 3; Número de WY: 19.413; Incidência por 10000 WY: 1.5; IC 95%: 0.3-4.5) COCLNG/Multi (Número de TEV: 3; Número de WY: 10.119; Incidência por 10000 WY: 3.0; IC 95%: 0.6-8.7) COCOtros (Número de TEV: 5; Número de WY: 8.300; Incidência por 10000 WY: 6.0; IC 95%: 2.0-14.1) OHC (Número de TEV: 1; Número de WY: 2.364; Incidência por 10000 WY: 4.2; IC 95%: 0.1-23.5) Ex-usuárias (Número de TEV: 8; Número de WY: 31.354; Incidência por 10000 WY: 2.6; IC 95%: 1.1-5.0)	Não houve diferenças substanciais entre a coorte NOMAC-E2 e coorte do COCLNG em relação ao risco de TEV e todos os eventos tromboembólicos. O estudo PRO-E2 demonstrou que o risco de TEV e TEA associado ao uso de NOMAC-E2 não é maior do que com COCLNG. Isto entra em conflito com a rotulagem atual da classe, que cita um risco mais elevado de TEV com COCs de nova geração em comparação com aquelas que contêm GNL. Há menor risco de TEV entre usuárias de NOMAC-E2 em comparação com usuárias de COCLNG/Mono/20mcg. O risco de TVP das extremidades inferiores e EP foi menor em usuários de COCLNG/Mono/30mcg do que em usuários de COCLNG/Mono/20mcg. Na incidência de TEV e TEA os COCs de quarta geração foram associados à maior incidência, seguida por COCs de terceira geração, COCs de terceira geração e por último, COCs de segunda geração. Riscos de tromboembolismo baixos em usuárias de produtos só de progestogênico, semelhante a países ocidentais. Como há diferenças significativas entre dosagens e medicamentos, uma diminuição da dosagem de estrogênio é recomendada.
The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey	Kazuko Sugura, Takaaki Kobayashi, Toshiyuki Ojima/2020	n=425 casos de tromboembolismo relacionados aos AOCs.	Alto	Avaliar a incidência de tromboembolismo, em usuárias japonenses de AOCs.	Taxas de incidência anuais estimadas por 10 000 pessoas-ano de TEV, TEA e todos os tromboembolismo em utilizadores de todos os AOCs foram 1,17 (IC 95%: 1,05-1,30), 0,33 (0,27-0,41) e 1,50 (1,37-1,66), respectivamente. Aquelas com AOCs contendo 35 µg de EE com monofásico noretisterona foram 1,75 (1,37-2,23), 0,69 (0,47-1,02) e 2,44 (1,98-3,01), respectivamente. Aquelas com 30-40 µg EE combinado com levonorgestrel foram 0,21 (0,14-0,30), 0,05 (0,02-0,10) e 0,25 (0,18-0,35), respectivamente. Aquelas com 30 µg de EE combinado com desogestrel foram 0,72 (0,51-1,01), 0,17 (0,09-0,34) e 1,90 (0,66-1,22), respectivamente. Aquelas com 20 µg de EE combinado com drospirenona foram 3,74 (2,96-4,72), 0,16 (0,05-0,47) e 3,90 (3,10-4,90), respectivamente	

		<p>Aqueles com outros AOCs (50–100 µg de mestranol com noretistirona, 50 µg EE com norgestrel, 35 µg EE com noretisterona fásica) foram 1,51 (1,21–1,90), 0,52 (0,36–0,77) e 2,04 (1,68–2,47), respectivamente</p> <p>Aqueles com produto só de progestógeno (dienogest) foram 0,00 (0,00–0,38), 0,00 (0,00–0,38) e 0,00 (0,00–0,38), respectivamente.</p>	<p>Os dois principais fatores de risco foram idade superior a 40 anos e obesidade.</p> <p>O risco de tromboembolismo continua mesmo após vários anos se passaram desde o início dos AOCs.</p> <p>Foi reconhecido que indivíduos com não-O grupos sanguíneos podem ter risco aumentado de TEV, acidente vascular cerebral, IM e doença vascular periférica em comparação com indivíduos com grupo sanguíneo O.</p>
The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk	Deeksha Kzialani, Saska le Cessie, Willem M. Lijfering, Suzanne C. Cannegieter, Frits R. Rosendaal, Astrid van Hylckama Vlieg, 2020	<p>n= 3.203 (n= 1.426 usuárias de COC e n= 1.777 controle)</p> <p>Baixo</p> <p>Avaliação do risco de TV para os efeitos conjuntos do COC e variantes genéticas utilizando o método CMLE</p>	<p>F5 ou F2 (-) COC (-): (Gestodene> n casos: 247 n controle: 733, Desogestrel> n casos: 247 n controle: 733, Levonorgestrel> n casos: 247 n controle: 733, Cyproterone: n casos: 247 n controle: 733)</p> <p>F5 ou F2 (+) COC (-): (Gestodene> n casos: 47 n controle: 64, Desogestrel> n casos: 47 n controle: 64, Levonorgestrel> n casos: 47 n controle: 64, Cyproterone: n casos: 47 n controle: 64)</p> <p>F5 ou F2 (-) COC (+): (Gestodene> n casos: 69 n controle: 33, Desogestrel> n casos: 161 n controle: 52, Levonorgestrel> n casos: 201 n controle: 161, Cyproterone: n casos: 79 n controle: 38)</p> <p>F5 ou F2 (+) COC (+): (Gestodene> n casos: 20 n controle: 3, Desogestrel> n casos: 34 n controle: 4, Levonorgestrel> n casos: 71 n controle: 11, Cyproterone: n casos: 25 n controle: 0)</p> <p>FGG (-) COC (-): (Gestodene> n casos: 130 n controle: 432, Desogestrel> n casos: 130 n controle: 432, Levonorgestrel> n casos: 130 n controle: 432, Cyproterone: n casos: 130 n controle: 432)</p> <p>FGG (+) COC (-): (Gestodene> n casos: 165 n controle: 370, Desogestrel> n casos: 165 n controle: 370, Levonorgestrel> n casos: 165 n controle: 370, Cyproterone: n casos: 165 n controle: 370)</p> <p>FGG (-) COC (+): (Gestodene> n casos: 37 n controle: 16, Desogestrel> n casos: 97 n controle: 33, Levonorgestrel> n casos: 115 n controle: 89, Cyproterone: n casos: 37 n controle: 24)</p> <p>FGG (+) COC (+): (Gestodene> n casos: 52 n controle: 20, Desogestrel> n casos: 98 n controle: 23, Levonorgestrel> n casos: 157 n controle: 84, Cyproterone: n casos: 67 n controle: 14)</p>

3.3 RISCO DE VIÉS

A análise do risco de viés foi realizada em duplo-cego, utilizando de referência a plataforma National Heart, lung and blood Institute (NHLBI), por 2 pesquisadores. Na ausência de consenso, os pontos de discordância foram resolvidos pela opinião de um terceiro pesquisador. A partir da avaliação foi formulado um gráfico semáforo de cada artigo, bem como o viés global destes, que demonstrou a presença de artigos com alto risco de viés ($n=1$), risco regular (=1) e baixo risco de viés ($n=1$).



4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática buscou abordar um tema de grande relevância social e na saúde da mulher: o aumento da incidência de trombose venosa profunda, decorrente da utilização de AOCs. Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, em 2022, aproximadamente 100 milhões de mulheres em todo o mundo utilizaram um contraceptivo oral.

combinado (COC) que contém associação entre estrogênio e progestagênio (MACHADO e POLITANO, 2022)¹⁰. Estas mulheres, portanto, estariam suscetíveis a ocorrência de eventos tromboembólicos adversos a essa medicação. A grande amplitude de usuárias, demonstrada pelos dados anteriormente mencionados, ratificam a relevância desta atual revisão sistemática.

No presente artigo foi observada uma incongruência no que diz respeito à influência do etinilestradiol na maior incidência de TVP, principalmente, ao se comparar aos AOCs, com concentrações predominantes de progestágenos.

Desse modo, foi possível analisar que 2 dos 3 estudos selecionados para esta revisão sistemática, demonstraram que AOCs contendo levonorgestrel, um hormônio progestagênio, apresentaram menores riscos ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, quando comparados aos AOCs com altas concentrações de etinilestradiol em sua composição^{8,9}.

Em contrapartida, foi possível verificar uma discrepância relacionada a um dos estudos, ao comparar o NOMAC-E2 com o COCLNG. Este, diferentemente dos supracitados, traz por conclusão um quadro inverso, em que os riscos aumentados para TEV estariam associados ao uso de AOCs com altas concentrações de levonorgestrel, e não de etinilestradiol⁷.

Cabe ressaltar que houve uma diferença substancial quanto à amostragem utilizada de base, pelos artigos, para análise dos dados, fator que pode ter contribuído na divergência entre os resultados encontrados. Enquanto um dos artigos apresentava 425 mulheres como população amostral⁹, a pesquisa de contraposição abordava o número de 101.000 usuárias⁷. Quanto ao outro artigo, que vai de encontro ao que possui baixa amostragem, este apresentava o acompanhamento de 3.203 mulheres⁸. Assim, observa-se que, ainda que sejam somadas a população dos 2 artigos concordantes entre si, a desigualdade das amostras ainda permanece em valores muito elevados.

Seguindo o supracitado, observa-se também uma dissonância entre as localidades de fonte para as pesquisas, no qual os 2 artigos defensores de índices de eventos tromboembólicos elevados associados ao EE, tiveram por base um único território, em um deles, os Países Baixos⁸, e em outro, o Japão⁹. Em relação ao artigo opositor à essa concepção, foi realizado o levantamento de dados tendo por referência o total de 12 países (Austrália, Áustria, Colômbia, França, Alemanha, Hungria, Itália, México, Polônia, Rússia, Espanha e Suécia)⁷, dentre os quais é possível se observar uma variação quanto aos índices de desenvolvimento humano (IDH), abordando uma maior diversidade socioeconômica.

PAÍS	ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO
Austrália	0,946
Áustria	0,926
Colômbia	0,758
França	0,910
Alemanha	0,950
Hungria	0,851
Itália	0,906
México	0,781
Polônia	0,881
Rússia	0,821
Espanha	0,911
Suécia	0,952
Países Baixos	0,946
Japão	0,920

Assim, ainda que se tenha uma maior quantidade de artigos defensores de riscos aumentados para TEV devido a AOCs com altas concentrações de EE, torna-se enviesada a afirmação deste como fato, uma vez que outros estudos mostraram-se discordantes, e há uma incompatibilidade exacerbada quanto aos parâmetros utilizados na formulação dos resultados dos artigos.

Desse modo, conforme a análise anteriormente apresentada, a discussão demonstra a necessidade de avaliações criteriosas quanto à viabilidade do uso destas substâncias no que tange, principalmente, usuárias que já apresentam fatores de risco associados ao desenvolvimento de distúrbios circulatórios, como mulheres com quadros de obesidade, idade superior a 40 anos, e condições genéticas de maior propensão a quadros trombofílicos.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que apesar das desconformidades apresentadas entre os estudos, existe relevância na avaliação e aconselhamento personalizado a cada mulher no momento da escolha do contraceptivo oral (CO).

Nessa perspectiva, é recomendado analisar os fatores pessoais, genéticos e sociais da paciente, visto que atualmente ainda não se pode prenunciar aquelas que desenvolverão TEV ou TVP decorrente do uso de anticoncepcionais orais.

Destarte, o desenvolvimento de estudos maiores, de baixo viés e que enunciem os riscos absolutos são cruciais para o entendimento da relação entre os componentes dos contraceptivos orais (CO) e o desenvolvimento da trombose venosa profunda (TVP), bem como, por conseguinte, aperfeiçoar a qualidade de vida e prognóstico das pacientes que efetivarem o uso da medicação.

REFERÊNCIAS

1. PORTO, C.C.; PORTO, A.L. Clínica Médica na Prática Diária. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.
2. GIRÃO, M.J.B.C.; SARTORI, M.G.F.; NAZÁRIO, A.C.P.; CASTRO, R.A. Terapêutica em Ginecologia: Protocolos de Assistência do Departamento de Ginecologia da EPM-Unifesp. 1.ed. Barueri, São Paulo: Editora Manole Ltda, 2012.
3. VIEIRA, A.B.P.L.; RIZZO, G.R.; OLIVEIRA, M.C.B.; GABRIEL, S.A. Riscos de trombose venosa (TVP) associada ao uso de métodos contraceptivos orais. Revista Corpus Hippocraticum. v.1, n.1, 2023.
4. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico/Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica de Saúde da Mulher. 4.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002
5. MAFFEI, F.H.A.; YOSHIDA, W.B.; ROLLO, H.A.; MOURA, R.; SOBREIRA, M.L.; GIANNINI, M.; LASTÓRIA, S. Doenças Vasculares Periféricas. 5.ed. v.1 e 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
6. BRITO, M.B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C.S. Contracepção Hormonal e Sistema Cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 96(4): e81-e89, abr. 2011.
7. REED, S.; KORO, C.; DIBELLO, J.; BECKER, K.; BAUERFEIND, A.; FRANKE, C.; HEINEMANN, K. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate (2.5mg) and 17 β -oestradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, v. 26, n. 6, p. 439–446, 2021.
8. KHIALANI, D.; LE CESSIE, S.; LIJFERING, W.M.; CANNEGIETER, S.C.; ROSENDAAAL, F.R.; VLIEG, A. V. H. 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, 1 out. 2020.
9. SUGIURA, K.; KOBAYASHI, T.; OJIMA, T. The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, v. 47, n. 1, p. 198–207, 1 jan. 2021.
10. MACHADO, R. B.; POLITANO, C. A. Anticoncepcionais orais contendo somente progestagênio. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Febrasgo Position Statement, [s. l], v. 4, p. 1-6, abr. 2022.
11. PNUD. United Nations Development Programme. Human development report 2023/2024. Breaking the gridlock. Reimagining cooperation in a polarized world. [s.d.], 2024.

