

UTILIZAÇÃO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS CONTENDO ETINILESTRADIOL E A OCORRÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM MEMBROS INFERIORES

USE OF ORAL CONTRACEPTIVES CONTAINING ETINYLSTRADIOL AND THE OCCURRENCE OF DEEP VEIN THROMBOSIS IN INFERIOR MEMBERS

ALINE LEÃO OLIVEIRA REIS¹, JOZIEL DA SILVA VASCONCELOS¹, LORRAINE GARCIA DOS SANTOS¹, LORRAYNE CRISTINA ALVES DA SILVA¹, LUY HENRIQUE SIQUEIRA AREDES¹, MARIANA CORREA NANTES¹, ANDRÉ LUIZ FALEIRO SOARES², JORGINO JULIO CESAR^{2*}, JULIANA FRANCO DE CASTRO ELER², MARINA DE OLIVEIRA PARO²

1. Acadêmico(a) do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Professor(a) do Curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga.

* Rua Salermo, 299, Betânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-241. jorginoj@gmail.com

RESUMO

O Sistema Hemostático é dividido em três estágios, a hemostasia primária, que engloba os eventos vasculares e formação de tampão plaquetário, a hemostasia secundária que corresponde a fase da coagulação e a hemostasia terciária conhecida como fibrinólise. A trombose venosa profunda é decorrente da formação de trombos no lumen vascular dos vasos sanguíneos, devido alterações dos processos fisiológicos descritos pela tríade de Virchow; estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade, que acomete de 80% a 95% dos casos os membros inferiores. Dentro do estado de hipercoagulabilidade registra-se o uso de contraceptivos hormonais orais, principalmente os que contém o estrogênio etinilestradiol, que pode vir a induzir a ocorrência de eventos trombóticos. A doença não manifesta sinais e sintomas regionais específicos, entretanto, de acordo com a região atingida pode apresentar quadros clínicos variáveis. O diagnóstico é clínico-laboratorial, compreende a dosagem dos componentes sanguíneos, por testes imunológicos, funcionais e exames imagiológicos. Contudo é imprescindível que seja feito um acompanhamento médico adequado para avaliar a predisposição a fatores de distúrbios de coagulação sanguínea para que seja feita a indicação do anticoncepcional adequado.

PALAVRAS-CHAVE: Hemostasia, coagulação, hipercoagulabilidade.

ABSTRACT

The hemostatic system is divided into three stages, primary hemostasis, which encompasses vascular events and formation of platelet buffer, secondary hemostasis corresponding to the coagulation phase and tertiary hemostasis known as fibrinolysis. Deep venous thrombosis is due to the formation of thrombi in the vascular lumen of the blood vessels due to changes in the physiological processes described by the Virchow triad; venous stasis, endothelial lesion and hypercoagulability, which affects 80% to 95% of

the lower limbs cases. Within the state of hypercoagulability the use of oral hormonal contraceptives is registered, especially those containing the estrogen ethinyl estradiol, which may induce the occurrence of thrombotic events. The disease does not manifest specific regional signs and symptoms, however, according to the affected region may present variable clinical pictures. The diagnosis is clinical-laboratory, includes the dosage of the blood components, by immunological, functional tests and imaging tests. However, it is imperative that an adequate medical follow-up be performed to evaluate the predisposition to factors of blood clotting disorders in order to indicate the appropriate contraceptive.

KEYWORDS: Hemostasis, coagulation; hypercoagulability.

1. INTRODUÇÃO

A Trombose Venosa Profunda (TVP) é decorrente de alterações dos processos hemostáticos fisiológicos que resulta na formação de trombos no lúmen vascular das veias profundas, ocasionando oclusão total ou parcial desses vasos sanguíneos e em 80 a 95% dos casos acomete principalmente membros inferiores¹. A ocorrência dessa doença no Brasil apresenta-se em torno de 0,6 por 1000 habitantes/ano².

A TVP é um dos efeitos adversos da utilização de contraceptivos hormonais orais na fase reprodutiva, como o etinilestradiol, um componente estrogênico que é capaz de ocasionar alterações patológicas na coagulação sanguínea, por interagir com receptores estrogênicos das células endoteliais presentes na parede vascular dos vasos sanguíneos e promover a ativação da coagulação. Essa doença não apresenta sinais e sintomas específicos, mas de acordo com a região afetada manifestam-se diversos indícios como, dor, eritema, edema e hipersensibilidade do membro inferior, dor com dorsiflexão do pé, entre outros³.

O risco do desenvolvimento de eventos trombóticos

em mulheres que fazem uso de contraceptivos hormonais orais de forma indiscriminada e sem uma avaliação clínica médica, estabelece uma necessidade de informações dessa temática a ser disponibilizada a população e aos profissionais da saúde no intuito de minimizar complicações futuras. Portanto, justifica a realização do estudo quanto à relação do uso de anticoncepcionais orais contendo o etinilestradiol na ocorrência da trombose venosa profunda em membros inferiores, por a mesma ser considerada um grande problema de saúde pública, pelo fato, do portador se privar de realizar atividades diárias e ao lazer devido a dificuldades de locomoção e das dores, o que reflete na autoestima e qualidade de vida do paciente.

Os objetivos deste trabalho foram realizar uma descrição sobre a relação existente entre a utilização de métodos contraceptivos hormonais orais, em geral o estrogênio etinilestradiol e a ocorrência de trombose venosa profunda em membros inferiores na idade reprodutiva feminina. Além de discorrer sobre a fisiologia sanguínea fundamentando-se na nova teoria da coagulação baseada em superfícies celulares, e fisiopatologia da trombose, identificar a ação adversa do uso de contraceptivos hormonais orais, principalmente do estrogênio etinilestradiol e sua influência na ocorrência de eventos trombóticos e sugerir uma orientação com relação ao uso dos anticoncepcionais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consistiu em uma revisão de literatura com caráter descritivo. Essa busca literária foi criteriosa, os materiais selecionados foram de acordo com o objetivo do estudo e o ano de publicação, sendo utilizados somente livros e documentos publicados entre os anos de 2013 e 2017.

Realizou a pesquisa a partir de textos encontrados nas bases de dados eletrônicas publicados em periódicos nacionais, como Google Acadêmico, SciELO, utilizando as seguintes palavras-chave: trombose venosa profunda, anticoncepcional, contraceptivos hormonais orais e fisiologia sanguínea.

Selecionou-se artigos, dissertações, monografias e livros somando um total de 34, cujo critério de inclusão foi assuntos relacionados a trombose venosa com o anticoncepcional oral, fisiopatologia hemostática, classificação dos anticoncepcionais, sinais e sintomas gerais, diagnóstico clínico-laboratorial, excluindo outros 18 descritos que envolvesse assuntos sobre tratamento. Utilizou-se materiais bibliográficos da língua vernácula.

3. DESENVOLVIMENTO

Hormonal

A contracepção é uma prática amplamente adotada por diversas mulheres. Atualmente no mercado há uma extensa diversidade de métodos preventivos que podem ser rotulados em contraceptivos reversíveis como

comportamentais (tabelinha, coito interrompido), de barreira (camisinha, diafragma), dispositivos intrauterinos, hormonais (orais e injetáveis) e os de emergência (pílula do dia seguinte). Também podem ser definitivos como a laqueadura das trompas de falópio e a vasectomia⁴.

O método reversível mais utilizado pela população feminina é a contracepção hormonal oral, por ser a categoria mais acessível pelo Sistema Único de Saúde. Esse método busca prevenir momentaneamente a gestação não planejada, visto que apresenta uma alta eficiência quando utilizado corretamente e ainda institui em uma importante estratégia para o planejamento familiar⁵.

Os anticoncepcionais orais (ACOs) realizam sua função contraceptiva através de uma interferência direta sobre os mecanismos de feedback, promovendo um bloqueio gonadotrófico que acometem no eixo neuro-endócrino, intervindo no mecanismo de estimulação ovariana pelas gonadotrofinas⁶.

A classificação dos ACOs por classe é resultante das alterações de sua composição química. De acordo com suas propriedades podem ser agrupados conforme a composição hormonal, a dosagem e o tipo do hormônio. No que se refere a formulação hormonal, podem ser enquadrados em método combinado, que inclui nele um estrógeno e uma progesterona e o método isolado também conhecido como minipílula, caracterizado por conter somente a progesterona. Quanto à dosagem e o tipo de hormônio são divididos em primeira, segunda e terceira geração⁷.

Os comprimidos de primeira geração são constituídos de mestranol (estrogênio) e noretisterona (progestógeno), estas pílulas acarretavam diversos efeitos adversos como náuseas e cefaleia intensa, por esse motivo não são mais utilizadas. As pílulas de segunda geração possuem o etinilestradiol (estrogênio) como composto, em concentrações de 30 a 50 µg, além do levonorgestrel (progestógeno) e são ainda consumidas por algumas mulheres, como por exemplo, o Ciclo 21, que é distribuído pelo SUS. Já os de terceira geração é a classe mais utilizada pela população feminina, apresentam o composto estrogênico etinilestradiol em doses de 30 µg ou menos e progestógenos mais modernos, como desogestrel⁸.

O estrogênio possui como função farmacológica a inibição da ovulação, o bloqueio da secreção dos hormônios folículo-estimulante e luteinizante; já o progestagênio é o que distingue cada fórmula, age no espessamento do muco cervical impossibilitando o acesso dos espermatozoides, altera a secreção e a peristalse das trompas uterinas tornando o endométrio inacessível ao processo de nidadaçã⁹.

Todos os contraceptivos orais assim como outros métodos que disponibilizam hormônios, além de sua função contraceptiva, provocam reações indesejadas, umas de suas implicações resultam em um elevado risco de desenvolver a trombose venosa profunda, por apresentarem em sua formulação química hormônios estrogênicos, em geral, o etinilestradiol (EE)³. O EE é

uma formulação sintética de elevada potência biológica e valerato de estradiol que é um derivado de estrogênio natural, que quando presente na circulação sanguínea é capaz de provocar alterações relevantes na hemostasia¹⁰.

Fisiologia sanguínea

O sangue é um fluido viscoso que corresponde cerca de 8% do peso corporal, seu pH está em torno de 7,35 a 7,45. Ele é considerado um tecido conjuntivo líquido e é formado por duas porções; 55% é de plasma e os demais 45% de seu volume é composto por elementos como células e fragmentos celulares. O sangue possui extrema importância para o nosso organismo, ele é responsável pela regulação da temperatura corporal, transporte de substâncias (nutrientes, oxigênio, células sanguíneas) e proteção contra microrganismos, os quais mantêm em hemostasia as condições internas do corpo para que seu funcionamento seja ideal¹¹.

Sendo o sangue um elemento primordial para o bom funcionamento do corpo humano, a sua fluidez e a regulação dos vasos sanguíneos devem estar em perfeito funcionamento. Eles são mantidos por um mecanismo fisiológico de defesa contra a perda não controlada de sangue circulante, chamado de hemostasia. Portanto, toda vez que um vaso sanguíneo sofre algum dano ou se rompe, o sistema hemostático é acionado por três mecanismos básicos como mostra a Figura 1: vasoconstrição, que reduz o fluxo de sangue para o local da lesão; tampão, formado no local da lesão pela agregação plaquetária; e a coagulação sanguínea, que forma o coágulo de fibrina responsável pela base e também pela formação do coágulo final para o fechamento do orifício do vaso ou da lesão¹².

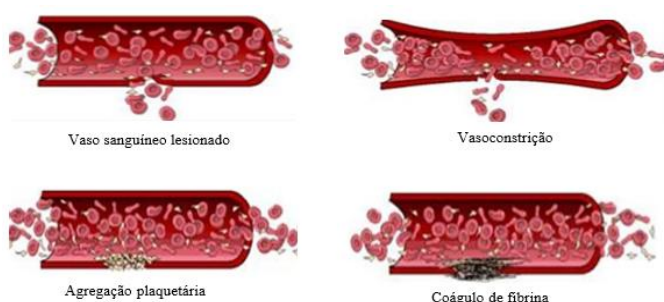


Figura 1. Etapas do sistema hemostático. Fonte: Adaptado GONZALEZG, Claudio. P aux 12 – hemorragias - generalidades. 2013. Disponível em: < <https://es.slideshare.net/claudiogonzalezg/p-aux-12-hemorragias-1-generalidades> >. Acesso em: 07 nov. 2017.

O Sistema Hemostático é dividido em três estágios, a hemostasia primária, que engloba os eventos vasculares e formação de tampão plaquetário, a hemostasia secundária, que corresponde a fase da coagulação e a hemostasia terciária também conhecida como fibrinólise¹³.

A Hemostasia primária age no processo de estancamento do sangramento através da formação do trombo plaquetário ou tampão. Nesta fase as células endoteliais participam do processo restringindo o fluxo

sanguíneo no local do sangramento promovendo a vasoconstrição pela ação da vasopressina. Elas em um sistema de equilíbrio regulam o grau de constrição vascular e assegura uma superfície antitrombótica para o movimento sanguíneo¹⁴.

Inicialmente as plaquetas são atraídas para local e ao interagirem com proteínas adesivas, como o fator de Von Willebrand (vWF) e colágeno, são induzidas a aderirem à matriz subendotelial conforme mostra a Figura 2. Após se fixarem nas partes deterioradas do vaso, ocorrem a ativação e agregação plaquetária pela interação de agonistas como, adrenalina, trombina e colágeno liberados no local da lesão, com os receptores funcionais da superfície plaquetária. Dessa forma se tornam mais propícias a agregação pela liberação de secreções de outros agonistas como, serotonina, ADP e tromboxanos. Após elas se prenderem umas as outras se forma então o chamado tampão plaquetário¹⁵.

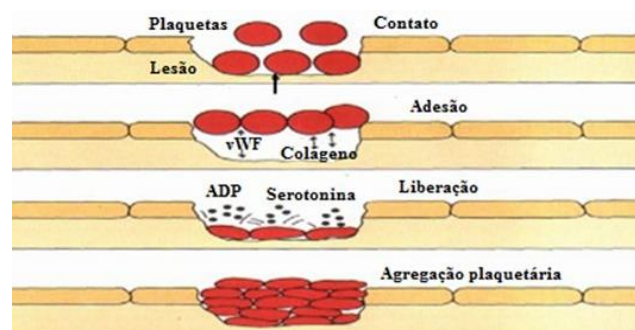


Figura 2. Fases da Hemostasia Primária. Fonte: Adaptado HERNANDO, Ana. FISILOGIA PLAQUETARIA. 2014. Disponível em: < <http://www.slideserve.com/laurel/fisiologia-plaquetaria> >. Acesso em : 07 nov. 2017.

Já a Hemostasia Secundária ocorre paralelamente com a agregação plaquetária e é baseada em três etapas para que a reação da cascata de coagulação aconteça em conjunto, porém em locais diferentes, garantindo a ativação completa do sistema restrito somente ao local da lesão. As etapas são; fase de iniciação, fase da amplificação e fase da propagação e finalização. Este novo modelo é baseado em superfícies celulares e substitui o modelo clássico da cascata da coagulação formulado em 1964 por Davie e Ratnoff e MacFarlane, que apresentavam as conhecidas fases das vias intrínseca e extrínseca e a via comum¹³.

A fase de iniciação (antiga via extrínseca) é a etapa de resposta do sistema de defesa após a lesão e que dá início a coagulação. Ela acontece nas superfícies de células que contem fator tecidual (FT) (células mononucleares, macrófagos, fibroblastos do estroma e células endoteliais que impedem a exposição do FT ao sangue, até que a inflamação ocorra). Neste processo as plaquetas começam a aderir ao tecido lesionado intermediado por várias interações. O FT do subendotélio, ao ficar exposto vai se ligar a outro fator VII circulante no plasma, que converterá o fator VII em fator VII ativado, originando o complexo FT/FVIIa que ativa os fatores IX e X. O fator Xa vai se ligar ao fator Va, que vai transformar as protrombinas em trombina.

A trombina aqui gerada é considerada insuficiente para formar o coágulo, mas através da ativação dos fatores V, VIII, XI e de outros receptores plaquetários, ela é capaz de retroalimentar a coagulação¹⁶.

Na fase de amplificação haverá uma preparação para ativação e maior produção de trombina para a fase de propagação. Na fase anterior a pequena quantidade de trombina produzida é escassa para a formação do coágulo, apesar disto, ela possui algumas funções, como por exemplo, ativação de plaquetas, e também a ativação dos fatores V e VIII. Assim a trombina ativa o fator VII promovendo sua desagregação do vWF, resultando na geração de plaquetas ativadas com os cofatores Va e VIIa ligados em sua superfície¹⁷.

Na terceira fase (de propagação, antiga via intrínseca), a principal característica é o recrutamento de grande quantidade de plaquetas para o local lesionado e a produção de protombinase e complexos tenases nas plaquetas ativadas. Ela acontece na superfície das plaquetas que foram ativadas e que passaram pelo processo de adesão e agregação no sítio da lesão. Nesta etapa, teremos o fator IXa se ligando ao fator VIIIa nas plaquetas, formando o complexo fator IXa/VIIIa (complexo tenase) que possui a capacidade de ativar uma maior quantidade de fator Xa. O fator Xa se associa ao fator Va ligado às plaquetas na fase anterior (fase de amplificação) formando o complexo protombinase. Este complexo ativa a protombina em grande concentração, levando a quebra de fibrogênio e a formação de fibrina. A trombina gerada também ativa o fator XIII a fator XIIIa, que é uma transglutaminase plasmática. O fator XIIIa ativado, realiza a transformação covalente entre os monômeros de fibrina, que vai tornar o tampão plaquetário estável¹⁵.

Depois de formado o coágulo de fibrina no local da lesão é necessário que os processos bioquímicos da coagulação se limite apenas a este sítio lesionado de modo a evitar a ativação excessiva do sistema, formação inadequada de fibrina e uma obstrução trombótica do vaso. E para essa intervenção, entra então em ação quatro proteínas inibitórias fisiológicas, que atua como anticoagulantes naturais; a proteína C (PC), o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a antitrombina (AT), e a proteína S (OS)¹⁸.

Os anticoagulantes naturais, PC e PS, são sintetizadas no fígado e ativadas por componentes essenciais das células endoteliais e elas possuem a capacidade de atuar na inativação dos cofatores pró-coagulantes Fator VIIIa e Fator Va. Ao promover a inativação destes fatores, ela também inibe a formação de trombina, que depende da interação do Fator Va com o Fator Xa¹⁹. O TFPI é formado por um complexo FT/FVIIa/FXa/TFPI, ele atua inativando os fatores ativados no processo, limitando assim a coagulação. O quarto anticoagulante natural é a AT, está atua inibindo a trombina e outros fatores como, fator Xa, XIa, IXa, e XIIa¹⁷.

A Hemostasia Terciária também conhecida como fibrinólise é a fase que se inicia após a formação do

coágulo. Este sistema é responsável por dissolver os pequenos coágulos formados após a lesão reparada, além de restabelecer o fluxo sanguíneo e o lúmen vascular²⁰.

Quando o coágulo se forma, nele é incorporado uma enzima plasmática inativa chamada plasminogênio, que depois de ativada será responsável por dissolver este coágulo. O processo de ativação desta enzima se dá por substâncias sintetizadas nas células endoteliais dos tecidos, que são liberadas no sangue. Entre estas substâncias estão o fator XII ativado, a trombina e o ativador do plasminogênio do tecido. Quando a enzima introduzida ao coágulo for ativada em plasmina, ela vai atuar inativando substâncias como a protombina, os fatores V e o fibrinogênio e também degradando os filamentos de fibrina, diluindo assim o coágulo formado¹⁴.

Fisiopatologia

A palavra trombose origina-se do grego *trhómbos*, que significa coágulo sanguíneo desenvolvido no interior do vaso arterial e venoso. Denomina-se TVP quando os trombos atingem o sistema venoso profundo. A TVP é considerada uma entidade clínica grave, que acomete geralmente membros inferiores na região das válvulas venosas conforme mostra a Figura 3, uma região onde o fluxo sanguíneo é mais lento e devido a esse fator, é propício o acúmulo de fatores procoagulantes que posteriormente podem ser ativados, levando a deposição das plaquetas e fibrinas que darão origem à formação dos trombos²¹.

O surgimento deste fenômeno patológico está relacionado com as alterações na hemostasia e foram explicadas pela primeira vez numa teoria publicada em 1856 por Rudolph Virchow, mais conhecida como a tríade de Virchow, que descreveu três eventos como sendo responsáveis para o desencadeamento da trombose: estase venosa, lesão vascular e a hipercoagulabilidade²².

Na estase venosa, há uma alteração do fluxo sanguíneo com hipóxia local associada, o que impede a fluidez normal do sangue dos membros inferiores para cima. Devido a esse fator há um aumento na possibilidade das plaquetas entrarem em contato com o endotélio, que conseqüentemente contribuirá para a formação de trombos venosos²³. São possíveis causas para a estase venosa: imobilização, que favorece o acúmulo de sangue, levando a grande probabilidade de formação de trombos e o desenvolvimento de trombose venosa; aumento da pressão venosa retrógrada, causada pelas veias varicosas ou válvulas insuficientes que reduzem o retorno venoso; aumento da viscosidade sanguínea, causadas por diversas doenças como a policitemia, a crioglobulinemia, entre outras causas que favorecem a estase venosa e o desenvolvimento de fenômenos trombóticos²⁴.

Já a lesão vascular ou danos ao endotélio venoso podem ocorrer por lesão direta (cateterismo intravascular, fraturas, queimaduras, trauma, cirurgia), ou indireta (sepsis, diabetes, vasculite, quimioterapia)

dos vasos sanguíneos. A lesão endotelial induz as células endoteliais a sintetizarem o fator tecidual e também o inibidor do fator ativador do plasminogênio. Como o ativador plasminogênio foi inibido, haverá então uma menor quantidade de plasmina no sangue para dissolver os coágulos formados, contribuindo assim para formação da trombose²⁵.

E a hipercoagulabilidade é o equilíbrio rompido entre os fatores coagulantes e anticoagulantes, gerando uma hiperinose ou a hipercoagulabilidade. Existem vários fatores que favorecem o estado trombótico e são desencadeados por distúrbios genéticos ou adquiridos. As causas genéticas compreendem alteração na concentração de fatores de coagulação, deficiência dos inibidores naturais da coagulação, mutação no gene fator V. Já as causas adquiridas inclui obesidade, uso contínuo de anticoncepcionais orais, imobilização prolongada, entre outros. Com o desequilíbrio destes fatores coagulantes e anticoagulantes há um grande condicionamento para a ocorrência de eventos trombóticos²².

Todos estes fatores descritos por Virchow se relacionam entre si. Portanto, a hipercoagulabilidade afeta o fluxo sanguíneo o que, pode gerar uma lesão endotelial. E quando existe uma lesão endotelial, é desencadeado fenômenos de hipercoagulabilidade sanguíneo originando estase. A estase venosa ao ativar a cascata da coagulação favorece a hipercoagulabilidade, e ambos fatores contribuem para a lesão endotelial e formação de trombos. Assim sendo, a Tríade de Virchow representa um conjunto de processos dinâmicos para a ocorrência de eventos trombóticos, que pode ser ocasionada por um ou mais elementos da tríade²⁵.

Dentro do estado de hipercoagulabilidade se registra o uso de contraceptivos hormonais orais, principalmente os que apresenta em sua formulação química o etinilestradiol, um componente estrogênico que é considerado um fator de risco adquirido pois favorece o desenvolvimento da TVP em pessoas sem qualquer predisposição genética²³.

O desenvolvimento da TVP pelo uso de contraceptivos orais ocorre por um mecanismo complexo que ainda não foi totalmente elucidado, mas sabe-se que o hormônio estrogênio presente nesses fármacos podem interagir com receptores específicos das células endoteliais presentes nos vasos sanguíneos, os quais são responsáveis por várias ações reguladoras na parede vascular e que podem provocar diversas alterações no sistema de coagulação, como a redução dos anticoagulantes naturais (proteína C e S e antitrombina III), aumento dos fatores da coagulação (VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e aumento da geração de fibrinogênio e trombina provocando um efeito pró-coagulante leve¹.

O estrogênio EE atua como um ativador hemostático e provoca alterações nas atividades dos fatores da coagulação em cerca de 30-50%. Geralmente essas alterações aumentam logo após o início da utilização do anticoncepcional oral e pode se manter

elevado até 8 a 12 semanas após interromper o seu consumo²³.

O risco de trombose é dependente da quantidade de estrogênio. O uso de EE em valor menor que 50mcg, pode indicar um risco de TVP quatro vezes maior, se comparado as mulheres que não fazem uso de nenhum contraceptivo hormonal oral. E se a dose for maior que 50mcg, o risco passa a ser de 10 vezes superior, em relação as que não o utilizam²⁶.

Sinais e sintomas

Os sintomas locais e regionais não são patognomônicos, de acordo com a dimensão da trombose e a veia afetada, a TVP pode manifestar quadros clínicos variáveis como dor (originado por compressão das fibras nervosas locais devido ao edema, agressão direta às fibras nervosas), eritema (rubor da pele devido à vasodilatação), edema (causado principalmente pela fase exsudativa e produtiva-reparativa, por causa do aumento de líquido e de células resultantes do processo inflamatório) e hipersensibilidade do membro inferior, cianose periférica (devido a diminuição da circulação sanguínea nos dedos do pé), empastamento da musculatura da panturrilha, dilatação das veias superficiais^{27,28}.

Diagnóstico

O diagnóstico é caracterizado por uma avaliação clínica e laboratorial, sendo de extrema importância que seja realizado precocemente para uma maior qualidade do tratamento. Assim, torna-se necessário que o profissional da saúde esteja ciente dos sintomas clínicos do paciente para que os exames de diagnóstico sejam solicitados. Os exames laboratoriais envolvem aspectos relacionados à análise dos componentes sanguíneos, representados por testes imunológicos e funcionais, além de exames de imagem como a ultrassonografia *doppler* colorido e a flebografia, sendo este último considerado o padrão-ouro no diagnóstico da TVP²⁹.

Por ser uma doença que manifesta sinais e sintomas inespecíficos que também são característicos de outras doenças, apresenta uma maior dificuldade no seu diagnóstico, no entanto, apenas 50% dos pacientes exteriorizam sintomas não discretos típicos nos membros inferiores na fase inicial. Um diagnóstico impreciso pode resultar em complicações como a embolia pulmonar e obstruções venosas mais graves alterando a fisiologia dos órgãos. Dessa forma, um paciente com suspeita de TVP devem ser submetidos frequentemente à exames que possam indicar a presença de trombos no lúmen vascular dos vasos sanguíneos³⁰.

Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico inicia-se pela anamnese e o exame físico do paciente, visando a coleta de informações necessárias para o correto direcionamento aos exames laboratoriais. Os questionamentos baseiam-

se em dores localizadas ao longo da distribuição do sistema venoso, sensação recorrente de câimbra, rubor, tonalidade avermelhada na superfície do membro inferior, dor ao executar o movimento de dorsiflexão do pé, paralisia e outras condições não específicas como o histórico de trombose, embolia pulmonar e câncer²².

No intuito de aprimorar o diagnóstico na fase inicial da TVP utiliza-se o método de pré-teste denominado Escore de Wells, que propõe uma classificação dos pacientes sintomáticos em baixa (escore zero ou inferior), moderada (escore entre um e dois) ou alta (escore três ou superior) probabilidade da doença de acordo com os sinais e sintomas pontuados em tabela³¹. O Quadro 1 detalha o Escore de Wells para TVP em pacientes sintomáticos.

Quadro 1. Escore de Wells para a pré-avaliação de trombose venosa profunda

Característica Clínica	Pontuação
Câncer em atividade	+1
Paresia, paralisia, ou imobilização com gesso dos membros inferiores	+1
Imobilização (> 3 dias) ou cirurgia maior (até 4 semanas)	+1
Aumento da sensibilidade ao longo das veias do sistema venoso profundo	+1
Edema em todo o membro	+1
Edema de panturrilha (> 3 cm) em relação à perna contralateral	+1
Diagnóstico diferencial mais provável do que trombose venosa profunda	-2

Fonte: BARROS *et al.*, 2015.

Diagnóstico laboratorial

No teste laboratorial utiliza-se o exame de imunofluorescência, que busca medir os níveis de Dímero-D (DD) no plasma sanguíneo. O DD é encontrado em quantidades elevadas no caso da trombose venosa profunda pois é o resultado da degradação da matriz de fibrina nos casos de fibrinólise endógena. Os níveis podem se apresentar alterado em condições que ocorram algum trauma ou lesão, por essa razão o teste é classificado como sendo de boa sensibilidade e baixa especificidade²².

Para a realização do procedimento é necessário que seja feita a coleta de nove amostras de sangue em tubos contendo citrato de sódio que são centrifugadas por 15 minutos a 3.000 rotações por minutos para a obtenção do plasma pobre em plaquetas e conduzidas aos aparelhos. A fluorescência emitida é um produto de reações proporcional a quantidade de antígenos na amostra, os índices de DD em paciente adulto geralmente são inferiores a 0,500ug/ml, sendo considerado exame positivado pacientes valores > 0,500ug/mL³⁰.

A utilização de contraceptivos hormonais orais resulta na redução dos inibidores naturais da coagulação como as PC e a PS, por essa razão torna-se indispensável a realização de exames, com a finalidade de identificar processos trombóticos através de dosagens da quantidade e produção dessas proteínas na circulação sanguínea. Os exames baseiam-se na contagem das PC e PS em suas formas funcionais e

antigênicas, sendo o teste funcional a medição da fração livre e a antigênica a fração total no organismo. A dosagem das proteínas é realizada através de métodos funcionais e imunológicos de acordo com cada forma da proteína, entretanto, a magnitude do custo e os benefícios da dosagem ainda são incertos, logo, sua indicação requer muita prudência na aplicação³².

Para a medição dos níveis de PC é necessário uma dispersão e homogeneização do soro sanguíneo em partículas de látex de poliestireno armazenados previamente a uma temperatura de 2°C contendo anticorpos específicos Anti-PcR e por fim, é observado uma possível aglutinação, sendo positivado quando apresentar uma visível aglutinação da amostra³⁰. A dosagem de PS é realizada também por métodos imunológicos, principalmente os imunoenzimáticos, os quais utilizam um anticorpo monoclonal específico a proteína S livre e total no organismo³³.

Diagnóstico imagiológico

Dentre as técnicas de imagens aplicadas no diagnóstico da TVP recomenda-se que a ultrassonografia com *Doppler* colorido seja o primeiro método a ser realizado, no intuito de visualizar o fluxo e o volume de sangue nos vasos sanguíneos. Além disso, outro método de imagem indicado na avaliação é a flebografia que permite a visualização de obstruções na luz vascular das veias²⁹.

A ultrassonografia com *Doppler* colorido é uma técnica não invasiva baseada na obtenção de imagens da transmissão de pulsos ultrassonográficos e identificação de frequências de sinais gerados pelos movimentos cilíndricos e concêntricos das hemácias³³. No efeito *Doppler* é observado que a fonte do sinal (transdutor) se encontra parado em relação ao meio de propagação e os receptores (hemácias) que estão em movimento, emitindo sinais. O resultado final é um gráfico de tempo em função da velocidade composto pelo espectro das frequências de acordo com as variações dos movimentos das células a cada unidade de tempo, o que torna possível a identificação dos vasos sanguíneos obstruídos³⁰.

A flebografia é um método que se dá no posicionamento de um cateter para a inserção de contraste contendo iodo na luz vascular da veia com suspeita de TVP e permite uma visualização de obstruções nos canais intraluminais do sistema venoso profundo fornecendo informações sobre o local e extensão deles através de espaçamentos encontrados na imagem final. Considerado o exame padrão-ouro é um procedimento invasivo que exige técnica, provocam riscos como reações alérgicas ao contraste e não é autorizado a ser repetido muitas vezes³⁴.

Considerações finais

Compreende-se que a relação do uso de anticoncepcionais hormonais orais na incidência de trombose venosa profunda se dá nas alterações da hipercoagulabilidade descritas pela tríade de Virchow,

pois esses medicamentos podem provocar alterações no sistema hemostático, como aumento dos fatores da coagulação e diminuição dos anticoagulantes naturais, principalmente pelo efeito do estrógeno etinilestradiol.

O Sistema Hemostático é dividido em três fases, a hemostasia primária, que age no processo do estacamento do extravazamento sanguíneo através da formação do coágulo plaquetário ou tampão pela agregação plaquetária. A hemostasia secundária, corresponde a fase da coagulação que é subdividida em quatro etapas de acordo com a atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares; fase de iniciação, onde inicia-se a coagulação, fase de amplificação onde haverá uma melhor preparação para ativação; a fase de propagação, onde ocorre um recrutamento de grande quantidade de plaquetas para o local lesionado e a fase de finalização, onde entra em ação de proteínas inibitórias que atuam como anticoagulantes naturais, para limitar os processos bioquímicos da coagulação somente ao sítio lesionado. Já a hemostasia terciária, também conhecida como fase fibrinolítica, é responsável pela dissolução dos coágulos após a reparação da lesão.

Os sinais e sintomas não são específicos da doença, entretanto, pode manifestar quadros clínicos variáveis como dor, eritema, edema e hipersensibilidade do membro inferior, sinal de Homans (dor com dorsiflexão do pé), cianose periférica, empastamento da musculatura da panturrilha, dilatação das veias superficiais e não sendo popularmente associado a outros sintomas, como febre ou sinais de infecção local ou sistêmica.

O diagnóstico da doença é realizado por meio da análise dos dados obtidos no exame clínico de Wells, nos testes laboratoriais de imunofluorescência e a dosagem das proteínas anticoagulantes C e S, além dos exames de imagem, o doppler colorido e a flebografia.

3. CONCLUSÃO

Em suma, os anticoncepcionais possuem risco evidente na incidência da trombose venosa profunda, sendo assim, é imprescindível que seja feito um acompanhamento médico adequado de forma que avalie a predisposição a fatores de distúrbios de coagulação sanguínea para que seja feito a terapêutica adequada com base nos efeitos colaterais provenientes na utilização do anticoncepcional. Apesar dos riscos, os anticoncepcionais orais ainda é um método de grande eficácia contraceptiva, reversível, de fácil acesso e por trazer benefícios quanto as estratégias de prevenção à gravidez.

REFERÊNCIAS

[01] Padovan FT, Freitas G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. *Braz. J. Surg. Clin. Res.* 2015; 9(1):73-77.
 [02] Couto EE, Souza JFF, Perez LV, Campos MJ, Albergaria RMR, Júnior HSF. Trombose venosa profunda e

neoplasia mamária maligna: relato de caso em idosa. *Revista de Saúde.* 2017; 8(1 S1):130.
 [03] Da Silva ER, Da Silva RD, Lébeis MA. Atuação do enfermeiro frente aos fatores de risco para trombose venosa profunda nas mulheres em uso de contraceptivos orais. *Enfermagem. Simpósio de TCC e Seminário de IC.* 2016; 1:1042.
 [04] De Almeida APF, De Assis MM. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde.* 2017; 5(5):85-93.
 [05] Souza RQM, Schonholzer TE, Miranda LR, Afiune EJS, Afiune LAF. Avaliação do conhecimento e da prática anticoncepcional de universitárias de enfermagem relacionando com o nível de formação. *Revista Panorâmica.* 2015; 17:65-80.
 [06] Borges TFC, Tamazato APS, Ferreira MSC. Terapia com Hormônios Sexuais Femininos e Fenômenos Tromboembólicos: uma Revisão de Literatura/Female Sex Hormone Therapy and Thromboembolic Phenomena: Literature Review. *Revista Ciências em Saúde.* 2015; 5(2):158-168.
 [07] Steckert APP, Nunes SF, Alano GM. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. *Arquivos Catarinenses de Medicina.* 2016; 45(1):78-92.
 [08] Brandt GP, Rodrigues AP, Burci LM. Conhecimento de usuárias de anticoncepcionais orais acerca de hábitos e interações medicamentosas em uma unidade básica de saúde. *Visão Acadêmica.* 2017; 17(4).
 [09] Ribeiro MTL, Almeida EF, Gomes PCA, Santos SOFM. Avaliação do uso de hormônios anticoncepcionais e reposição hormonal por alunas de uma Instituição de Ensino Superior. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences.* 2016; 37(1).
 [10] Mesquita RSSC. Revisão sobre a relação do uso de estrógenos e progestágenos e a ocorrência trombose. 2014. 31 f. Monografia (Farmácia). Universidade Católica de Brasília, Brasília. 2014.
 [11] Tortora GJ, Derrickson B. *Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia.* 10ª ed. Artmed Editora. 2016.
 [12] Bandinelli E, Guedes MM, Ramos FM. Dinâmica do processo de coagulação. *Salão de Extensão (16.: 2015: Porto Alegre, RS). Caderno de resumos. Porto Alegre: UFRGS/PROREXT, 2015., 2015.*
 [13] Silva RDRSR; Melo EMMM. A atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares. *Saúde & ciência em ação.* 2016; 2(1):79-92.
 [14] Eggres LKA, Carmo M. A terapêutica anticoagulante. *Disciplinarum Scientia Saúde.* 2016; 16(2):275-295.
 [15] Berger M, Silva WOB, Santi L, Guimarães JA. Hemostasia: uma breve revisão. *Revista Caderno Pedagógico.* 2014; 11(1).
 [16] Araújo MV. Síntese de agentes hemostáticos coagulantes com base em materiais zeolíticos. 2013. 81 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. 2013.
 [17] Issobe MAS. Fatores de coagulação: monitoramento da qualidade do fator VIII como instrumento de vigilância sanitária. 2015. 73 f. TCC (Especialização em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Vigilância Sanitária, Fundação

- Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2015.
- [18] Machado SAA. Terapêutica Anticoagulante. 2014. Monografia ao Grau de Mestre em Análises Clínicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto. 2014.
- [19] Hoffbrand A, Victor MOSS, P. A. H. Fundamentos em Hematologia. 6ª Edição. Artmed. 2013.
- [20] Luís MISF. Mecanismos Celulares E Moleculares envolvidos na trombose: implicações clínicas e terapêuticas. 2014. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra. 2014.
- [21] Rodrigues DAS. Farmacoterapia da anticoagulação. 2014. Dissertação de mestrado, Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve. 2014.
- [22] Alves C, Pereira A, Costa C, Balhau A. Pratas. Tromboembolismo venoso-Diagnóstico e tratamento. Sociedade Portuguesa de Cirurgia. 2015.
- [23] Guimarães MA. Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: revisão de literatura. 2016. 34 f. Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília. 2016.
- [24] Baltazar AMMF. Trombogênese no envelhecimento. 2016. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina, Universidade De Coimbra, Área científica de Geriatria, Portugal. 2016.
- [25] Costa CIS. Medidas preventivas do tromboembolismo venoso no doente hospitalizado: uma revisão integrativa da literatura. 2017. Dissertação de Mestrado - Escola Superior de Saúde de Viseu, Instituto Politécnico de Viseu. 2017.
- [26] Cirme JCF. Contraceptivos orais e risco trombótico. 2014. Dissertação de Mestrado - Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto. 2014.
- [27] Cabral CS, Carvalho CN, Burgos CPO, Guedes LBA, Nascimento MTS. Efeitos da mobilização precoce em pacientes com diagnóstico trombose venosa profunda (TVP) revisão de literatura. TCC (Pós-graduação em fisioterapia hospitalar) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia. 2016.
- [28] Lima RN, Paludo DJ, Peder LD, Silva CM. Avaliação e comparação entre kits laboratoriais “d-dímero” como diagnóstico de trombose venosa profunda. Acta Biomedica Brasiliensia. 2015; 5(1):12-20.
- [29] Mendes ECM. O papel do enfermeiro na profilaxia da trombose venosa profunda no paciente internado na UTI. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Enfermagem). Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, Vitória. 2015.
- [30] Santos NJN. Diagnóstico da trombose venosa profunda dos membros inferiores, utilizando o modelo clínico de Wells *et al.* (2003), Dímero-D, Mapeamento Dúplex e avaliação da Proteína C Reativa. 2013. 94 f. Tese de doutorado - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Bocatú. 2013.
- [31] Barros MVL, Arancibia AEL, Costa AP, Bueno FB, Martins MAC, Magalhães MC *et al.* Impacto da hormonioterapia associada ao score de predição de Wells no diagnóstico de trombose venosa profunda em mulheres submetidas a ecografia vascular. ABC., imagem cardiovasc. 2015; 28(4):208-215.
- [32] Moreira FFB, Fernandes MVO, Paes NF, Netto RMO, Baptista RG, Souza JHK De. A eficácia do rastreio de trombofilias antes da prescrição de métodos contraceptivos. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 2016; 15:91-95.
- [33] Hatwig B. Diagnóstico laboratorial das trombofilias hereditárias: uma revisão. 2016. TCC (Curso de Pós-graduação *Lato Sensu* em Hematologia Laboratorial) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul Departamento de Ciências da Vida, Ijuí. 2016.
- [33] Castelló CM, Bragato N, Martins Iago, Santos TV, Borges NC. Ultrassonografia doppler colorido e doppler espectral para o estudo de pequenos fluxos. Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer – Goiânia. 2015; 11(22).
- [34] Renní MJP. Prognóstico na sobrevida de pacientes com tumor de colo uterino avançado. 2013. f. 38-44. Tese de Doutorado – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina, Radiologia. 2013.