

Artigo de revisão

Aspectos práticos do uso de contraceptivos hormonais combinados no tromboembolismo venoso

Practical aspects of the use of combined hormonal contraceptives in venous thromboembolism

Marina Araujo Zulchner¹, Marcos Arêas Marques², Isabel de Castro Nunes Senfft¹, Stênio Karlos Alvim Fiorelli³, Rossano Kepler Alvim Fiorelli³, Bernardo Cunha Senra Barros³, André Luiz Malavasi Longo de Oliveira⁴

¹ Residente em Angiologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brasil.

² Médico do Hospital Universitário Pedro Ernesto e do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Professor da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Professor da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil.

Autor correspondente: Marina Araujo Zulchner

Contato: marinazulchner@gmail.com

Palavras-chave:

Anticoncepcionais;
Embolia pulmonar;
Gestantes;
Mulheres;
Trombose.

Keywords:

Contraceptives
Pregnant women;
Pulmonary embolism;
Thrombosis;
Women.

RESUMO

Os contraceptivos orais combinados (COCs) são amplamente utilizados pelas mulheres brasileiras, oferecendo benefícios adicionais à contracepção. O objetivo deste estudo foi analisar a relação entre o uso de COCs e o tromboembolismo venoso (TEV), bem como identificar medidas que podem ser adotadas para minimizar esse risco, considerando as diferentes formulações de COCs. Foram coletados dados na literatura, incluindo as diretrizes atuais que abordam o tema proposto. Os COCs representam um risco baixo para o TEV, com prevalência variando conforme a formulação hormonal utilizada e o perfil de cada paciente. Além disso, observou-se que o risco de TEV diminui com o tempo de uso contínuo dos COCs, sendo mais elevados nos primeiros meses de terapia. A escolha criteriosa da formulação do COC pode ajudar a reduzir o risco de TEV em mulheres em idade fértil que optam por essa forma de contracepção. Recomenda-se uma avaliação individualizada do risco antes da prescrição, considerando fatores como histórico pessoal ou familiar de TEV, idade, índice de massa corporal e tabagismo. A continuidade ou descontinuidade do uso de COCs durante períodos de imobilização, cirurgias e puerpério deve ser cuidadosamente avaliada para minimizar potenciais complicações tromboembólicas.

ABSTRACT

Combined oral contraceptives (COCs) are a contraceptive method widely used by Brazilian women, with additional benefits to contraception. Therefore, the objective of the study was to analyze the relationship between the use of COCs and venous thromboembolism (VTE) and identify measures that can be used to minimize this risk, considering different formulation of COCs. Data were collected from the literature, including current guide lines that cover the proposed topic. COCs represent a low risk for VTE, with prevalence varying depending on the hormonal formulation used and the profile of each patient. Furthermore, it was observed that the risk of VTE decreases with the period of continuous use of COCs, with higher event rates in the month safter starting therapy. Judicious choice of COC formulation can help reduce the risk of VTE in women of child bearing age who opt for this form of contraception. An individualized risk assessment is recommended before prescribing, considering factors

Recebido em:

15/07/2024

Aprovado em:

25/11/2024

Publicado em:

23/12/2024



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

such as personal or family history of VTE, age, body mass index and smoking. The continuity or discontinuity of COCs during periods of immobilization, surgery and the post partum period must be carefully evaluated to minimize potential thromboembolic complications.

INTRODUÇÃO

No Brasil, uma em cada cinco mulheres utiliza contraceptivos orais combinados (COCs). Além da eficácia e segurança na contracepção, os COCs modernos oferecem benefícios, como a redução do sangramento menstrual, dismenorrea, alívio da síndrome pré-menstrual, enxaqueca, acne e hirsutismo, além de, a longo prazo, diminuir a incidência de câncer endometrial, ovariano e colorretal. O tromboembolismo venoso (TEV) é uma complicação rara, mas potencialmente grave, dos COCs. Os COCs aumentam o risco de TEV de uma taxa basal de 4,7/10.000 mulheres-anos entre não usuárias para 9,1/10.000 mulheres-anos entre usuárias. Para não perder a perspectiva, é importante lembrar que o risco de TEV durante a gestação é de 29,1/10.000 mulheres-anos e no puerpério varia entre 300 e 400/10.000 mulheres-anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, no qual foram consideradas as publicações nas plataformas virtuais PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de 1961 a 2024. Os descritores utilizados foram "tromboembolismo venoso", "trombose", "anticoncepcionais" e "mulheres", sendo excluídos os artigos que tangenciavam o tema proposto. Com base na leitura dos resumos dos 121 artigos encontrados, foram selecionados 51 artigos em português, inglês e espanhol, e excluídos 60 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alterações da hemostasia provocadas pelos COCs e perfil de risco

O risco de TEV em mulheres que utilizam COCs está associado às alterações na hemostasia basal¹. Estrogênios aumentam os fatores de coagulação (protrombina, FVII, FVIII, FX e fibrinogênio) e reduzem as concentrações séricas de anticoagulantes naturais, como proteínas C e S e antitrombina². Essas alterações podem ser especialmente perigosas em mulheres com trombofilias hereditárias (**Tabela 1**)³ ou adquiridas, bem como em obesas e tabagistas⁴. Contudo, é importante destacar que a pesquisa sistemática de trombofilias não é recomendada antes da prescrição inicial de COCs, sendo indicada apenas para pacientes com perfil de alto risco para TEV, particularmente aquelas com histórico pessoal ou familiar (**Tabela 2**)⁵⁻⁸.

Composição dos COCs e influência no risco de TEV

O etinilestradiol (EE) é um estrogênio bioativo derivado da estrona, amplamente utilizado por via oral em muitos COCs. As primeiras gerações de COCs, que continham níveis mais altos de EE (>50 µg), apresentavam um risco maior de TEV em comparação com os COCs atuais, que contêm menos de 50 µg⁹. No entanto, a redução do risco associada ao uso de COCs contendo 20 µg de EE, em comparação aos que contêm 30 µg, ainda não foi claramente comprovada⁶.

Muitos COCs com menos de 35 µg de EE são atualmente comercializados e, apesar de terem menos efeitos colaterais sistêmicos relacionados ao estrogênio, não há dados que evidenciam redução do risco de TEV. Além disso, COCs com menos de 20 µg de EE apresentam maior chance de provocar sangramento de escape, o que pode ser intolerável para algumas mulheres¹⁰.

A substituição do EE por estradiol, acetato de nomegestrol ou valerato de estradiol (VE2) combinado com dienogeste (DNG) reduz a quantidade de estrogênios recirculantes no fígado, o que pode resultar em menor ativação da coagula-

ção. No entanto, os dados clínicos que sustentam esse conceito ainda são limitados¹¹.

O tipo de progestógeno utilizado também influencia no risco de TEV, os de segunda geração (levonorgestrel [LNG] e noretisterona) são considerados mais seguros do que os de terceira (desogestrel, norgestimato ou gestodeno) e quarta (drospirona, ciproterona ou clormadinona) gerações, que têm menos efeitos androgênicos^{12, 13}. A possível explicação para esses achados é o impacto direto dos diferentes progestógenos na hemostasia¹⁴⁻¹⁶.

A hemostasia basal não apresenta mudanças significativas com pílulas exclusivas de progesterona, assim como nos implantes contendo LNG, dispositivo intrauterino contendo LNG ou injeção de acetato de medroxiprogesterona em forma de depósito¹⁷⁻¹⁹.

Dada a popularidade e o amplo uso de COCs, qualquer aumento no risco relativo de TEV associado a uma formulação específica desses pode se traduzir em um aumento importante em números absolutos de casos.

VE2/DNG como alternativa para contracepção em todas as idades

Evidências epidemiológicas recentes indicam que o EE e os progestógenos androgênicos não são as únicas opções para minimizar o risco de TEV associado ao uso de COCs. A combinação de VE2/DNG demonstrou ser tão segura quanto a de EE/LNG²⁰. No entanto, fatores de risco como ida-

de, obesidade, tabagismo, predisposição genética e histórico familiar de TEV podem contribuir significativamente para o aumento do risco da doença²¹.

No estudo INAS-SCORE22, foi possível corrigir alguns desses vieses, revelando um risco menor de TEV associado ao uso de VE2/DNG do que ao de outros COCs. Esses dados estimulam duas considerações: a combinação VE2/DNG já era percebido por médicos e pacientes como mais seguro do que outros COCs e, portanto, foi prescrito e utilizado por mulheres com maior risco de TEV e estava associado a um menor risco de TEV após a correção dos dados de fatores de risco conhecidos da doença.

É fundamental lembrar que os COCs contendo VE2 mantêm efeito pró-coagulante, aspecto que não deve ser negligenciado no momento da prescrição. Para mulheres com fatores de risco adicionais para TEV, os COCs à base de VE2 não constituem uma alternativa segura aos contraceptivos exclusivamente progestagênicos²².

No entanto, o impacto reduzido do VE2 em comparação ao EE na hemostasia reflete-se na diminuição de eventos de TEV em usuárias de VE2, especialmente quando associado a progestágenos diferentes do LNG. Consequentemente, os COCs contendo VE2 podem reduzir a incidência total de TEV e ser utilizados como alternativa aos COCs contendo EE/LNG²². Contudo, os resultados obtidos com a combinação VE2/DNG não devem ser extrapolados para outras formulações.

Tabela 1. Risco relativo de trombofilias hereditárias associadas ao uso de COCs.

Trombofilia hereditária	Risco relativo
Fator V Leiden heterozigoto	9,3
Fator V Leiden homozigoto	34,4
Mutação 20210 da protrombina heterozigótica	6,8
Mutação 20210 da protrombina homozigótica	26,4
Deficiência de proteína C	4,8
Deficiência de proteína S	3,2
Deficiência de antitrombina	4,7

Adaptado de: Robertson, L. O. et al. Br J Haematol, 2006³⁴.

Relação entre o TEV e o tempo de uso dos COCs

Notavelmente, o risco de TEV diminui com o tempo de uso de COCs, razão de probabilidade (do inglês, *odds ratio* [OR]) 4,1 nos primeiros três meses, 2,1 nos primeiros 12 meses e 1,9 nos primeiros 48 meses após o início do uso de COC²³.

Avaliação de risco individual de TEV

O principal fator determinante do risco absoluto de TEV é a predisposição individual, que inclui: histórico pessoal e/ou familiar de eventos tromboembólicos, idade superior a 50 anos, IMC ≥ 30 kg/m², tabagismo, paresia relevante presente ou prevista, imobilização, cirurgia de grande porte e trombofilias (em pacientes ou familiares de primeiro grau). Esses fatores devem ser cuidadosamente avaliados em cada paciente durante a análise de risco de TEV antes da prescrição de um método contraceptivo específico²⁴.

Investigação de trombofilias antes da prescrição de COCs

As diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) não recomendam a realização de exames para trombofilias hereditárias ou adquiridas em pacientes sem histórico pessoal ou familiar de TEV. Embora esses exames possam oferecer benefícios potenciais, é importante reconhecer que eles apresentam alto custo e baseiam-se, em grande parte, em testes

funcionais que podem ter sensibilidade e especificidade limitadas (**Tabela 1**).

As anormalidades em testes de trombofilias podem ser temporárias, como no uso de anticoagulantes ou durante infecções virais, ou frequentes, mas associadas a um pequeno aumento no risco de TEV, como a mutação heterozigótica do fator V Leiden, a alteração mais comum. A solicitação de exames de trombofilias sem indicação clínica pode gerar preocupações desnecessárias, condutas inadequadas e triagem infundada de familiares. Por isso, é fundamental que esses exames sejam restritos a pacientes ou familiares com uma probabilidade clara de obter um benefício clinicamente relevante. Além disso, é importante destacar que pacientes podem estar sob alto risco de TEV mesmo na ausência de anormalidades detectáveis em exames laboratoriais, pois nem todos os estados pro trombóticos são identificáveis (**Tabela 2**).

Assim, os fatores de risco clínicos acima mencionados devem formar a base racional para a avaliação de risco de TEV e os resultados dos exames devem ser analisados com as devidas considerações e parcimônia.

Uso de COCs por mulheres acamadas

A imobilização aguda ou crônica, paresia de membros e cirurgias de médio ou grande porte são cenários comuns em mulheres em idade fértil, frequentemente associados ao aumento do risco de TEV. Estudos demonstraram que usuárias de COCs com fraturas abaixo do joelho ou submetidas a cirurgias de grande porte apresentam

Tabela 2. Risco relativo de trombofilias hereditárias associadas ao uso de COCs.

Indicações para rastreamento de trombofilias hereditárias
TEV não provocado em pacientes <50 anos
TEV em sítio atípico (não localizada em membros inferiores)
TEV não provocada recorrente
TEV associada a um fator de risco baixo
TEV secundária à COCs e gestação

Adaptado de: World Health Organization (WHO), 2015²⁹.

risco aumentado de TEV em comparação a mulheres que não utilizam esses contraceptivos^{25, 26}. No entanto, não se recomenda a interrupção do uso de COCs nessas situações, uma vez que, além do risco de uma gravidez não planejada, o risco de TEV associado à gestação é maior do que o relacionado à continuidade da contracepção hormonal. Nesse contexto, como o uso de COCs eleva o risco de TEV, a implementação de medidas preventivas torna-se essencial.

Por outro lado, as pacientes devem evitar iniciar o uso de COCs caso haja expectativa de imobilização aguda ou cirurgia significativa no futuro, pois o risco de TEV associado é especialmente elevado nos primeiros 12 meses após o início de sua utilização²³.

Risco de TEV recorrente associado ao uso de COCs

Considerando a preocupação com o aumento do risco de recorrência de TEV associado ao uso de COCs, o documento de orientação atual do comitê científico e de padronização da ISTH classifica o uso desses contraceptivos como um fator de risco fraco, porém importante e transitório, uma vez que o risco de recorrência pode ser reduzido em cerca de 50% caso os COCs sejam descontinuados em mulheres que interrompem a proteção anticoagulante²⁷.

No entanto, poucas evidências estão disponíveis para o uso de COCs em mulheres com histórico pessoal de TEV. Provavelmente, isso se deve ao fato de que, por muitos anos, diretrizes internacionais e declarações de orientação, consideraram o uso de COCs como um risco inaceitável para a saúde em pacientes com histórico de TEV²⁸.

Uma orientação mais equilibrada foi estabelecida pela Agência de Pesquisa em Saúde e Qualidade (*National Guideline Clearinghouse*) dos EUA, que recomenda o uso de COCs apenas em mulheres com TEV não associado à gravidez ou ao estrogênio.

Para observar os efeitos de contraceptivos contendo apenas progestógenos, um estudo de coorte prospectivo francês incluiu 419 mulheres com um primeiro evento de TEV. Dessas, 163 receberam contracepção exclusiva de progestógenos durante um seguimento médio de 4,4 anos

(30 µg de LNG por via oral, sistemas intrauterinos com LNG ou 75 µg de desogestrel por via oral). Um total de 35 mulheres teve um evento recorrente de TEV, sendo que 6 ocorreram durante a exposição ao hormônio, resultando em taxas de incidência de 6,9/1.000 pacientes-ano para mulheres sem contracepção hormonal e 10,6/1.000 pacientes-ano para mulheres com contracepção somente progestagênica. Esse aumento do risco não foi estatisticamente significativo (taxa de incidência de 1,6; IC 95%: 0,3-7,8).

Como consequência desses achados, as diretrizes atuais da Organização Mundial da Saúde²⁹ não recomendam o uso de COCs por mulheres com histórico de TEV e sem proteção anticoagulante adicional. Por outro lado, como os contraceptivos orais somente com progestógenos não foram associados a um risco aumentado para o primeiro evento de TEV, parece razoável também aceitar seu uso em pacientes com histórico de TEV.

Em relação à dúvida se os COCs aumentariam o risco de TEV recorrente em pacientes anticoaguladas, é prática comum descontinuar-lo imediatamente em mulheres após o diagnóstico de TEV agudo, uma vez que se demonstrou que seu uso inicial (12 meses) aumenta o risco de TEV e, com menor evidência, também o risco de recorrência.

Essa descontinuação imediata do uso de COCs baseia-se em recomendações de diretrizes e bulas desatualizadas. Surpreendentemente, a bula dos contraceptivos contendo apenas progestógenos também lista o TEV agudo como uma contraindicação. No entanto, esse conceito não reflete as evidências de que o risco absoluto de TEV associado ao uso de COCs seja relativamente baixo, nem de que os pacientes com TEV agudo sejam tratados com anticoagulantes que contrabalanceiam efetivamente o baixo efeito protrombótico dos estrogênios.

Troca ou descontinuidade da contracepção e risco de gravidez

Além da possibilidade de gerar problemas sociais, financeiros e familiares, as gestações não planejadas representam uma situação clinicamente desafiadora para uma paciente com risco

de TEV agudo ou recidiva³⁰.

Os antagonistas da vitamina K (AVKs) e os anticoagulantes orais diretos (DOACs) são as medicações usuais de escolha para o tratamento agudo e a longo prazo do TEV. No entanto, durante a gestação, há o risco de até 10% de embriotoxicidade com os AVKs e um risco menor com o uso dos DOACs, além de riscos de sangramento intrafetal, especialmente no sistema nervoso central. Consequentemente, mulheres em idade fértil com TEV agudo precisam de um método contraceptivo eficaz e seguro, e a descontinuação do método no evento agudo pode ser mais prejudicial do que sua continuidade durante o período de anticoagulação.

Risco de complicações hemorrágicas vaginais

A anticoagulação aumenta o risco de sangramento vaginal e menstrual intenso. Além disso, demonstrou-se que a descontinuação dos COCs pode provocar sangramento menstrual irregular e mais intenso, pelo menos temporariamente. Caso o início da anticoagulação oral e a descontinuação dos COCs ocorram simultaneamente, as complicações hemorrágicas menstruais e vaginais podem ser graves. De fato, a continuidade ou mesmo o início de um novo contraceptivo hormonal é aceito como medida preventiva ou terapêutica para mulheres em risco de sangramento menstrual intenso, incluindo aquelas que necessitam de anticoagulação para TEV agudo³¹.

Manutenção do COC durante a anticoagulação

Ainda persiste a dúvida sobre se o uso de COCs aumentaria o risco de TEV recorrente durante a anticoagulação. Infelizmente, há pouca evidência disponível para responder a essa questão, e os dados mais confiáveis provêm de uma análise *post hoc* dos estudos EINSTEIN-DVT e PE, que testaram o uso de rivaroxabana *versus* varfarina em mais de 8 mil pacientes com TVP ou embolia pulmonar (EP) aguda. Nessa análise, 475 mulheres estavam expostas a hormônios durante a anticoagulação (306 com COCs, 217 com progestógeno e 48 com uso sequencial de diferentes contraceptivos

hormonais). Essas pacientes apresentaram risco de recorrência de TEV semelhante ao de 1.413 mulheres com menos de 60 anos que não usavam hormônios durante o período do estudo.

O risco geral de recorrência do TEV durante a anticoagulação foi semelhante em mulheres expostas a COCs ou a contraceptivos contendo apenas progestógenos. De maneira geral, não há evidências que sugiram que a contracepção hormonal aumente o risco de complicações tromboembólicas durante a anticoagulação oral, mas há indícios de que a continuidade da contracepção hormonal pode evitar a gravidez não planejada e reduzir o risco de gestação ou metrorragia grave.

A ISTH emitiu uma declaração de orientação em 2012, que inclui o uso continuado de COCs como uma opção contraceptiva para mulheres anticoaguladas, e não recomenda a descontinuação imediata dos COCs ou de outro método contraceptivo no momento do diagnóstico de TEV³². Vale ressaltar que, para pacientes com TEV, recomenda-se o uso de COCs com risco de baixo a moderado, contendo doses baixas de estrogênios, em combinação com norgestimato ou LNG³³. Notavelmente, essa recomendação se refere apenas ao período de tratamento anticoagulante. Como a maioria das pacientes jovens com TEV é anticoagulada por períodos de três a seis meses, é fundamental discutir a contracepção a longo prazo após esse período inicial.

Cirurgia eletiva e COCs

Caso seja necessário, mulheres em uso de COCs com cirurgia eletiva programada devem suspender o uso do anticoncepcional quatro semanas antes e reintroduzi-lo 12 semanas após o procedimento cirúrgico, pois esses são os períodos necessários para os COCs agirem sobre a produção hepática aumentada de fatores de coagulação e para o risco de TEV causado pela cirurgia retornar ao nível basal. Todavia, tal conduta pode ocasionar uma gravidez não planejada. O procedimento mais recomendado atualmente é a manutenção do uso, caso o anticoncepcional já esteja em uso há mais de um ano, juntamente com a prescrição de trombopprofilaxia, baseada em es-

cores de risco e de acordo com as diretrizes da ISTH. O uso de COCs é um fator adicional no escore de Caprini, que estratifica e define o método de trombopprofilaxia em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos.

A relação entre os COCs e o TEV está amplamente estabelecida na literatura desde a década de 1960, mas seu uso em diversas situações clínicas continua sendo um desafio prático. Algumas condutas já estabelecidas em diretrizes ajudam a orientar a prática clínica em situações comuns. O fato é que o risco de TEV associado ao uso de COCs é baixo e diminui com o tempo de uso. No entanto, mulheres obesas, tabagistas ou com histórico pessoal ou familiar de TEV apresentam risco aumentado.

Devemos estar atentos não apenas à dosagem dos hormônios contidos em cada COC, mas também às combinações existentes. Por exemplo, os COCs com EE/LNG e VE2/DNG são os que apresentam menor risco de TEV, enquanto aqueles que contêm progestógenos de terceira geração apresentam de 1,5 a 2,5 vezes mais risco de TEV do que os com progestógenos de segunda geração.

Mulheres com TEV agudo em uso de anticoagulação podem continuar utilizando COCs para evitar uma gestação não planejada ou hemorragias intensas. Mulheres com cirurgia programada podem manter o uso de COCs e realizar a trombopprofilaxia específica após avaliação do risco de TEV, pois o risco de gravidez não planejada representa um risco maior de TEV do que a manutenção do COC com profilaxia adequada.

REFERÊNCIAS

- Vieira EM, Badiani R, Dal Fabbro AL, Rodrigues AL, Jr. [Characteristics of anticontraception methods used in Sao Paulo State, Brazil (correction)]. *Rev Saude Publica*. 2002;36(3):263-70.
- ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):206-18.
- Reid R, Clinical Practice Gynaecology C. SOGC clinical practice guideline. No. 252, December 2010. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(12):1192-7.
- Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet*. 1961;1(7180):729-32.
- Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update*. 1999;5(6):672-80.
- Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-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.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):632-7.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298.
- Vieira CS, Oliveira LCOd, Sá MFSd. Hormônios femininos e hemostasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2007;29.
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. Twenty micrograms vs. >20 microg estrogen oral contraceptives for contraception: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2005;71(3):162-9.
- Klippling C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D*. 2011;11(2):159-70.
- Group ECW. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):471-82.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012;344:e2990.
- Fan X, Chen X, Wang C, Dai J, Lu Y, Wang K, et al. Drospirenone enhances GPIIb-IX-V-mediated platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1918-24.
- Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, de Sa MFS, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e385.
- van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2008;6(2):346-51.
- Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembo-

- lic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception*. 2010;81(5):408-13.
18. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception*. 1994;50(6 Suppl 1):S1-195.
 19. van Vliet HA, Tchaikovski SN, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the resistance to activated protein C (APC). *Thromb Haemost*. 2009;101(4):691-5.
 20. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700.
 21. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(11):2297-300.
 22. Barnett C, Hagemann C, Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives - unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use - results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(1):17-23.
 23. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldes-tad FE, Lokkegaard 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.
 24. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Van-denbroucke 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.
 25. van Adrichem RA, Debeij J, Nelissen RG, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Below-knee cast immobilization and the risk of venous thrombosis: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1461-9.
 26. Wahlsten LR, Eckardt H, Lyngbaek S, Jensen PF, Fosbol EL, Torp-Pedersen C, et al. Symptomatic venous thromboembolism following fractures distal to the knee: a nationwide Danish cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(6):470-7.
 27. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1480-3.
 28. Le Moigne E, Tromeur C, Delluc A, Gouillou M, Alavi Z, Lacut K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism on progestin-only contraception: a cohort study. *Haematologica*. 2016;101(1):e12-4.
 29. WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 5th ed. Geneva 2015.
 30. Virkus RA, Lokkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):304-9.
 31. Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception*. 2009;80(4):337-45.
 32. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e227S-e77S.
 33. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):CD010813.
 34. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132(2):171-96.