

# Risco de tromboembolismo venoso associado ao uso de contraceptivos orais combinados em mulheres em idade fértil: uma revisão crítica de evidências

## Risk of venous thromboembolism associated with the use of combined oral contraceptives in women of childbearing potential: a critical review of the evidence

Erika Barbosa Camargo<sup>1,II\*</sup> 

Viviane Pereira<sup>II</sup> 

Flávia Tavares Silva Elias<sup>II</sup> 

### RESUMO

**Introdução:** O uso de anticoncepcionais orais combinados (COC) vem despertando preocupação quanto ao risco de tromboembolismo venoso (TEV) em mulheres em idade fértil. Geralmente eles contêm dois componentes: o estrogênio e uma variedade de progestágenos. **Objetivo:** Avaliar a segurança para TEV do uso de contraceptivos orais combinados em mulheres em idade fértil. **Método:** Revisão crítica de revisões sistemáticas (RS) com protocolo registrado na *Open Science Framework*, para responder ao objetivo de pesquisa. **Resultados:** Foram incluídas cinco RS. Brabakaran et al. (2022) encontraram um risco aumentado de TEV associado ao uso de COC contendo desogestrel em baixa dose, com tamanho do efeito de 2,05 (IC 95% 1,59-2,64). Wan-Lin Zhang et al. (2021) avaliaram COC com drospirenona (DRSP) em comparação com os que não continham DRSP (excluindo levonorgestrel), redução no risco de TEV, com *hazard ratio* (HR) ajustado de 0,76 (IC 95% 0,59-0,98). De Bastos et al. (2014) mostraram um risco aumentado de TEV ao comparar usuárias de COC com não usuárias: 1ª geração: razão de risco (RR) 3,2 (IC 95% 1,6-6,4); 2ª geração: RR 2,6 (IC 95% 1,5-4,7); 3ª geração: RR 3,5 (IC 95% 2,0-6,1). Stegeman et al. (2013), com estudo idêntico ao de De Bastos, mostraram risco relativo de 3,5 (IC 95% 2,9-4,3). A revisão de Peragallo Urrutia et al. (2013), *odds ratio* de 2,97 (IC 95% 2,46-3,59), ao comparar usuárias com não usuárias de COC. **Conclusões:** As evidências reunidas nas revisões sistemáticas analisadas indicam que o risco absoluto de TEV é baixo em mulheres jovens e saudáveis. No entanto, o risco relativo está presente especialmente com o uso de COC contendo estrogênio em doses mais altas ou progestágenos de 3ª e 4ª gerações. A influência de fatores de confusão como idade, índice de massa corporal e características individuais deve ser cuidadosamente considerada na interpretação dos dados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anticoncepcionais Orais Combinados; Tromboembolismo Venoso; Segurança do Paciente

### ABSTRACT

**Introduction:** The use of combined oral contraceptives (COCs) has raised concerns about the risk of venous thromboembolism (VTE) in women of childbearing age, which generally contain two components: estrogen and a variety of progestogens. **Objective:** To evaluate the safety of combined oral contraceptives for VTE in women of childbearing age. **Method:** Critical review of systematic reviews to respond to the research objective. **Results:** Five systematic reviews (SRs) were included. Brabakaran et al. (2022) found an increased risk of VTE associated with the use of COCs containing low-dose desogestrel, with an effect size of 2.05 (95% CI 1.59-2.64). Wan-Lin Zhang et al. (2021) evaluated COCs with drospirenone (DRSP) compared with those not containing DRSP (excluding levonorgestrel), reducing the risk of VTE, with an adjusted HR of 0.76 (95% CI 0.59-0.98). De Bastos et al. (2014) showed

<sup>I</sup> Universidade do Distrito Federal (UnDF), Brasília, DF, Brasil

<sup>II</sup> Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde (PEPT), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Brasília, DF, Brasil

\* E-mail: erika.barbosacamargo@gmail.com

Recebido: 14 abr 2025

Aprovado: 25 set 2025

**Como citar:** Camargo EB, Pereira V, Elias FTS. Risco de tromboembolismo venoso associado ao uso de contraceptivos orais combinados em mulheres em idade fértil: uma revisão crítica de evidências. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2025, v.13: e02481. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02481>



an increased risk of VTE when comparing COC users with non-users: 1st generation: RR 3.2 (95% CI 1.6-6.4); 2nd generation: RR 2.6 (95% CI 1.5-4.7); 3rd generation: RR 3.5 (95% CI 2.0-6.1); Stegeman et al., 2013) with a study identical to De Bastos showed a relative risk of 3.5 (95% CI 2.9-4.3). The review by Peragallo Urrutia et al. (2013) showed an odds ratio of 2.97 (95% CI 2.46-3.59) when comparing users with non-users. **Conclusions:** The evidence gathered in the systematic reviews analyzed indicates that the absolute risk of VTE is low in young, healthy women; however, the relative risk is present especially with the use of COCs containing estrogen in higher doses or third- and fourth-generation progestogens. The influence of confounding factors such as age, body mass index, and individual characteristics should be carefully considered when interpreting the data.

**KEYWORDS:** Combined Oral Contraceptives; Venous Thromboembolism; Patient Safety

## INTRODUÇÃO

Os anticoncepcionais orais combinados (COC) estão entre os anticoncepcionais mais usados no mundo. Em 2019, a taxa de prevalência de contraceptivos (CPR) estimada foi de 51,9% (51 até 52,8) no mundo, 25,9% (25,2 até 26,6) em países de baixo índice socio-demográfico (IDE), 51,0% (49,9 a 52) em países com IDE médio e 69,2% (67,7 a 70,4) em países com IDE alto-médio<sup>1</sup>. No México, em 2015, a CPR com qualquer método contraceptivo foi de 65,5%; na Guatemala, em 2014, 60,9% e no Brasil, em 2013, de 82%<sup>2</sup>

Os COC proporcionam uma proteção contra a gravidez quando utilizados corretamente. Os COC geralmente contêm dois componentes: o estrogênio (etinilestradiol - EE) e uma variedade de progestágenos (desogestrel - DSG; drospirenona - DRSP; gestodena - GSD; norgestimato - NRG; levonorgestrel - LNG)<sup>3</sup>. Os anticoncepcionais combinados (ACC) evoluíram ao longo das décadas, sendo classificados em quatro gerações, com base nos tipos de progestágenos utilizados e na dosagem de estrogênio. São eles: 1ª geração, contendo estrogênio (EE em altas doses entre 50 e 150 microgramas) e progestágenos; 2ª geração, contendo estrogênio (EE em doses entre 20 e 50 microgramas) e progestágenos (LNG; NRG); 3ª geração, contendo estrogênio (EE em doses baixas entre 20 e 35 microgramas) e progestágenos (DSG; GSD); 4ª geração, contendo estrogênio (EE em doses baixas entre 20 a 35 microgramas) e progestágenos (DRSP)<sup>4</sup>.

O uso de COC pode afetar a homeostase por aumentar os fatores envolvidos na coagulação como fator II, fator VII e fator VIII, fatores anticoagulantes naturais com o aumento da proteína C ativada (APC) e diminuição da antitrombina e proteína S em usuárias de COC<sup>5,6,7,8</sup>. A resistência à APC avalia a incapacidade relativa da proteína C de clivar os fatores V e VIII ativados, levando a um estado pró-trombótico<sup>8,9</sup>. A resistência à APC prediz o risco de trombose venosa em usuários e não usuários de COC<sup>10</sup>. Estudos relatam que a resistência à APC está aumentada em utilizadoras de COC<sup>5,11</sup> principalmente progestagênios de terceira geração<sup>5</sup>.

O tema COC tornou-se de grande relevância desde a introdução dos progestágenos de 3ª geração<sup>12</sup> e 4ª geração<sup>4</sup>, em comparação com os de 2ª, que se presume ter o menor risco de trombose venosa<sup>13,14,15</sup>. Devido à preocupação em relação ao risco de tromboembolismo venoso (TEV)<sup>16</sup>, fez-se necessária a revisão crítica de evidências científicas para avaliar a segurança dos COC. A pergunta de pesquisa formulada foi: "Qual o perfil de segurança para eventos tromboembólicos do uso de contraceptivos orais combinados em mulheres em idade fértil?"

## MÉTODO

O presente estudo configura-se como de revisão crítica de revisões sistemáticas, composta por uma amostra de pesquisas que abordaram a temática e elegíveis para responder à pergunta de pesquisa. A metodologia foi estruturada em sete etapas: 1) busca exploratória para verificação do estado-da-arte sobre o assunto; 2) elaboração da pergunta de pesquisa; 3) elaboração, pactuação e registro de protocolo de pesquisa na *Open Science* <https://osf.io/w389h/>; 4) busca em cinco repositórios eletrônicos e busca manual em sítios governamentais para garantir a amplitude e abrangência (PubMed, Embase, Cochrane, BVS saúde, Scopus) adicionalmente Google acadêmico e *open gray* (Suplemento <https://osf.io/rk6a8/>); 5) seleção dos estudos incluídos por avaliadores independentes, por intermédio da plataforma *Rayyan*, conforme os critérios de inclusão predefinidos no protocolo; 6) avaliação da qualidade segundo a ferramenta *a Critical Appraisal Tool for Systematic Reviews* (AMSTAR 2) e 7) sumarização dos resultados.

A pergunta de pesquisa foi formulada a partir do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador e *Outcome*/desfecho), sendo "Qual o perfil de segurança para eventos tromboembólicos do uso de contraceptivos orais combinados em mulheres em idade fértil?"

Após a elaboração da pergunta, foram identificados os descritores e as palavras-chave para captar os artigos referentes à temática deste estudo, a saber: "*Combined Oral Contraceptives*", "*safety*", "*Venous Thromboembolism*". O detalhamento da busca ultrasensível encontra-se no <https://osf.io/w389h/>. Foram incluídas revisões sistemáticas que avaliaram o risco de anticoncepcionais combinados, mulheres saudáveis usando COC e efeito adverso VET. Foram excluídos artigos sem comparador e outros tipos de eventos adversos, mulheres grávidas, mulheres com tromboembolismo prévio, mulheres com doença genética de fatores coagulantes, mulheres na pré-menopausa ou menopausa, mulheres pertencentes a um grupo de doença específico.

Não foram aplicadas restrições de país, idioma ou data de publicação. Foram excluídos resumos de congressos e estudos não disponíveis na íntegra. Os estudos recuperados foram inseridos no *Mendeley* para gerenciamento de referências e remoção de duplicatas.



### Extração de dados

A extração dos dados foi realizada por um revisor e verificada por outro, seguindo um protocolo predefinido. Os dados foram organizados em uma tabela padronizada no Excel, contendo: autor e ano, país, título do estudo, tipo e número de estudos incluídos, países dos estudos analisados, intervenções avaliadas, população-alvo, desfechos, resultados por desfecho (estatística), avaliação da qualidade metodológica das revisões.

Os dados extraídos das revisões sistemáticas incluídas foram analisados de forma qualitativa e descritiva. Realizou-se uma síntese dos resultados, apresentando os principais achados de cada revisão, com descrição da direção do efeito (risco aumentado ou reduzido) e dos tamanhos de efeito reportados (razão de risco, *odds ratio* ou *hazard ratio*) para TEV conforme o tipo e geração dos COC avaliados. Além disso, foi realizada uma comparação entre as revisões sistemáticas, identificando convergências e divergências nos resultados em relação aos diferentes progestágenos e doses de estrogênio utilizados.

### RESULTADOS

Embora as buscas tenham identificado 328 artigos inicialmente, apenas cinco revisões sistemáticas foram incluídas na análise final. Essa redução significativa ocorreu devido à rigorosidade dos critérios de inclusão, que exigiam: foco específico em COC

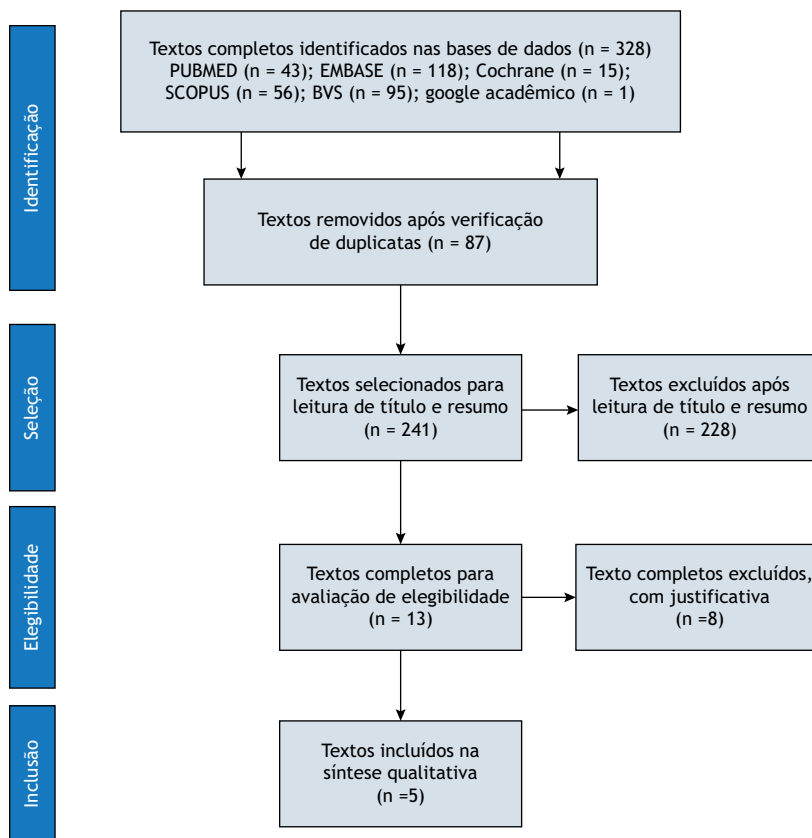
e TEV como desfecho primário; presença de grupo comparador adequado (por exemplo: não usuárias ou diferentes gerações de COC); exclusão de estudos sobre populações específicas fora do escopo, como: gestantes, mulheres com doenças cardíacas ou trombofilias hereditárias (conforme detalhado no Suplemento <https://osf.io/rk6a8>). Adicionalmente, muitas revisões sistemáticas recuperadas eram subconjuntos de análises maiores já incluídas (por exemplo: Bateson et al., Dragoman et al., Oedingen et al. estavam incorporadas em Brabaharan et al., 2022), resultando em exclusões para evitar duplicidade de dados.

Os resultados das buscas e do processo de seleção foram apresentados de forma sistematizada por meio do diagrama Prisma<sup>17</sup>, que está presente na Figura 1.

Após a leitura de texto completa dos estudos, foi inserida uma tabela com as justificativas contendo os artigos e o motivo da exclusão daqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade.

Os dados das revisões sistemáticas foram sistematizados em três conjuntos de informações: I- Caracterização das revisões sistemáticas incluídas e resultados metanalisados (Tabela 1), II- Resultados por desfechos para TEV (Tabela 2; Suplemento <https://osf.io/rk6a8>).

A revisão sistemática (RS) de Brabaharan et al.<sup>18</sup> destacou que o estrogênio aumenta a produção hepática de fatores de



Fonte: Elaboração própria, 2025.

Figura 1. Fluxograma prisma



Tabela 1. Caracterização das revisões sistemáticas incluídas e resultados metanalisados.

Autor/ano	Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado desfecho tromboembolismo venoso (tev)	Amstar 2
Brabakaran et al., 2022 <sup>18</sup>	DSG baixa dose	LNG ou não usuária	Risco aumentado	Tamanho do efeito 2,05 (IC 95% 1,59-2,64)	Baixa
Wan-Lin Zhang et al., 2021 <sup>19</sup>	DRSP	Não contendo DRSP (excluindo LNG)	Risco diminuído	Hazard ratio (HR) o ajustado 0,76 (IC 95% 0,59 - 0,98)	Criticamente Baixa
Bastos et al., 2014 <sup>20</sup>	Contraceptivos orais combinados	Não uso	Risco aumentado	1ª geração RR 3,2 (IC 95% 1,6-6,4); 2ª geração RR 2,6 (IC 95% 1,5-4,7); 3ª geração RR 3,5 (IC 95% 2,0-6,1)	Moderada
Peragallo Urrutia et al., 2013 <sup>21</sup>	Contraceptivos orais combinados	Não uso	Risco aumentado	Odds ratio de 2,97 (IC 95% 2,46-3,59)	Criticamente Baixa
Stegeman et al., 2013 <sup>22</sup>	Contraceptivos orais combinados	Não uso	Risco aumentado	Risco relativo de 3,5 (IC 95% 2,9-4,3)	Baixa

Fonte: Elaboração própria, 2025.

DSG: Desogestrel; COC: Contraceptivos orais combinados; DRSP: Drospirenona; TEV: Tromboembolismo venoso; LNG: Levonorgestrel.

\*Os estudos são iguais e possuem os mesmos dados publicados com autoria diferente.

coagulação pró-trombóticos e diminui a produção de fatores que promovem a quebra do coágulo, resultando em um risco aumentado de eventos trombóticos. A revisão de Wan-Lin Zhang et al.<sup>19</sup> mostrou para o desfecho primário de TEV que, na comparação global, os COC contendo DRSP diminuíram o risco de TEV em 15% na população global do estudo, quando comparados com COC não contendo DRSP, embora os resultados não tenham diferença estatisticamente significativa.

De Bastos et al.<sup>20</sup> conduziram metanálise em rede para avaliar o risco de TEV de acordo com a geração dos COC. O maior risco de trombose venosa foi encontrado entre usuárias de 50 microgramas de EE com LNG (50LNG). O risco foi semelhante em usuárias de 30 microgramas de EE com DRSP (30DRSP) e 30 microgramas de EE com DSG (30DSG) e o menor risco foi encontrado em usuárias de 30 microgramas de EE com LNG (30LNG), 20 microgramas de EE com LNG (20LNG) e 20 microgramas EE com gestodeno (20GSD). Peragallo Urrutia et al.<sup>21</sup> utilizaram 33 estudos que avaliaram COC e incidência de TEV. Na RS de Stegeman et al.<sup>22</sup>, foram incluídos 26 estudos relatados em 25 artigos (um artigo apresentou dois estudos). No entanto, a pesquisa é exatamente a cópia da RS de Bastos et al.<sup>20</sup>, já analisada anteriormente.

Os estudos usaram vários comparadores e metodologias, portanto, comparações diretas não são apropriadas, neste sentido serão apresentados os estudos primários usados nas revisões sistemáticas (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

As cinco revisões sistemáticas incluídas mostraram que os COC evoluíram ao longo das décadas, sendo classificados em quatro gerações, com base na dosagem de estrogênio e nos tipos de progestágenos em sua composição. As revisões sistemáticas de De Bastos et al.<sup>20</sup>, Stegeman et al.<sup>22</sup> e Urrutia et al.<sup>21</sup> mostraram um risco aumentado e estatisticamente significativo de VET com o uso de COC em comparação com o não uso ou uso de COC contendo LNG. Os estudos de De Bastos et al.<sup>20</sup> e Stegeman et al.<sup>22</sup> são iguais aos publicados por autores diferentes

e concluem que doses mais altas de EE estão associadas a um risco maior de trombose.

Nos estudos primários reportados nas revisões sistemáticas, a presença de achados significativos estatisticamente<sup>4,15,23,24,25,26,27,29,33,35,37</sup> e não significativos<sup>4,25,32,34,38,39,40,41,42,43,44,45,46</sup> ressaltou a complexidade da associação entre COC e TEV e que os resultados de risco podem não ser uniformes, pois dependem das formulações dos COC, desenho do estudo, tamanho da amostra e populações expostas.

Destaca-se que a RS de Brabakaran et al.<sup>18</sup> apresentou uma meta-análise de estudos de coorte usando COC contendo estrogênio<sup>4,23,24,25</sup> mostrando estarem associado a um aumento aproximado de 1,5 a 2,5 vezes no risco de TEV, o que sugere que a preocupação com esse risco é justificável. O mecanismo de ação provável seria que o estrogênio aumenta a produção hepática de fatores de coagulação pró-trombóticos e diminui a produção de fatores que promovem a quebra do coágulo, resultando em um risco aumentado de eventos trombóticos<sup>47</sup>. Brabakaran et al.<sup>55</sup> demonstrou que três meta-análises não apresentaram risco de TEV estatisticamente significativa<sup>18</sup>.

Em artigo de atualização, Fyfe<sup>48</sup> citou que o risco de TEV, previsto no artigo de Brabakaran et al.<sup>18</sup>, entre aquelas que utilizam COC foi inicialmente considerado sugestivo pelas evidências. No entanto, na análise de sensibilidade, as evidências foram consideradas fracas. Fyfe reforçou que a RS foi abrangente e apoiou a compreensão preexistente dos riscos e benefícios associados ao uso de COC e que o aumento de eventos cardiovasculares associados a contraceptivos hormonais não tinha evidências de alta qualidade<sup>48</sup>.

O estudo de Wan-Lin Zhang et al.<sup>19</sup> apresentou metanálise de quatro estudos de coorte para o desfecho de TEV. No entanto, em seu texto, os autores citam que o uso de COC diminui o risco de TEV, apesar de não ser estatisticamente significativo. Por apresentar dados de TEV não observados no gráfico de floresta, foi necessário consultar os estudos primários. Nos estudos primários, encontrou-se risco aumentado para TEV<sup>31</sup> sem especificar a posologia estudada. Ao avaliar o risco de viés, a qualidade



Tabela 2. Resultados por desfechos para tromboembolismo venoso (TEV) em mulheres em idade reprodutiva, apresentação dos estudos primários utilizados nas revisões sistemáticas incluídas.

Autor/ano	Estudos primários incluídos	Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho	
Desfecho: TEV risco aumentado (associação significativa)						
Brabakaran et al., 2022 <sup>18</sup>	Bateson et al., 2016 <sup>23</sup>	DSG + EE	LNG	+	RR 2,05 (1,59-2,64)	
	Martínez et al., 2012 <sup>24</sup>	DSG	LNG	+	OR 1,93 (1,31-2,85)	
		DRSP	LNG		OR 1,67 (1,10-2,55)	
		GSD	LNG		OR 1,32 (1,07-1,63)	
Oedingen* et al., 2018 <sup>4</sup>	GSD/EE30-40 DSG/EE30-40	LNG LNG	+	OR 1,45 (1,16-1,81) OR 1,61 (1,28-2,02)		
Dragoman et al., 2018 <sup>25</sup>	DSG	Não usuária	+	OR 2,02 (1,31-3,11)		
Wan-Lin Zhang et al., 2021 <sup>19</sup>	Gronich N et al., 2011 <sup>26</sup>	DRSP	LNG	+	1,65 (1,02-2,65)	
De Bastos et al., 2014 <sup>20</sup>	Bird et al., 2013 <sup>27</sup>	30DRSP	30LNG	+	1,8 (1,3-2,5)	
	Gronich et al, 2011 <sup>26</sup>	DRSP	3ª geração COC	+	OR 2,4 (1,7-3,4)	
	Hedenmalm et al., 2004 <sup>28</sup>	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	
	*Herings et al., 1999 <sup>29</sup>	3ª geração	2ª geração	+	OR 3,5 (1,4-8,8)	
	Lidegaard et al., 2011 <sup>15</sup>	GSD/30 DSG/30 DRSP/30	Não usuária Não usuária Não usuária	+	4,2 (3,9-4,6) 4,2 (3,6-4,9) 4,5 (3,9-5,1)	
		Samuelsson et al., 2004 <sup>34</sup>	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado
Peragallo Urrutia et al., 2013 <sup>21</sup>	Farmer et al., 1995 <sup>31</sup>	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	
	Farmer et al., 1997 <sup>32</sup>	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	
	Hannaforde et al., 1998 <sup>33</sup>	Não reportado	Não reportado	+	OR 1,6 (1,25-2,04)	
	Herings et al.,1999 <sup>29</sup>	3ª geração	2ª geração	+	OR 4,2 (1,7-10,2)	
	Samuelsson et al., 2004 <sup>30</sup>	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	
	Seeger et al., 2007 <sup>34</sup>	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	
	van Vlijmen et al., 2007 <sup>35</sup>	Não reportado	Não reportado	+	OR 9,7 (3,0-42,4)	
	Gronich et al., 2011 <sup>26</sup>	DRSP	3ª geração	+	OR 1,43 (1,15-1,78)	
	Lidegaard et al., 2011 <sup>15</sup>	EE 30-40 EE 30-40 EE 30-40 EE 30-40 EE 30-40 EE 50	LNG NRG DSG GSD DRSP LNG	+	OR 2,19 (1,74-2,75) OR 2,56 (2,18-3,01) OR 4,21 (3,63-4,87) OR 4,23 (3,87-4,63) OR 4,47 (3,91-5,11) OR 4,10 (3,37-4,99) OR 3,54 (2,48-5,05)	
		Lidegaard et al., 2009 <sup>36</sup>	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado
		van Vlijmen et al., 2011 <sup>37</sup>	Não reportado	Não reportado	+	OR 2,1 (1,1-4,1)
		Desfecho: TEV (associação não significativa)				
Brabakaran et al., 2022 <sup>18</sup>		Oedingen et al., 2018 <sup>4</sup>	GSD/EE20 DSG/EE20	LNG LNG	0	OR 1,07 (0,89-1,29) OR 1,06 (0,77-1,45)
	Dragoman et al., 2018 <sup>25</sup>	NRG	LNG	0	OR 1,50 (0,93-1,43)	
Wan-Lin Zhang et al., 2021 <sup>19</sup>	Dinger J et al., 2014 <sup>38</sup>	DRSP/EE30	LNG	0	OR 0,9 (0,4-2,1)	
	Dinger et al., 2016 <sup>39</sup>	DRSP/EE30	LNG	0	OR 1,0 (0,6-1,5)	
	Seeger JD, et al., 2007 <sup>34</sup>	DRSP/EE30	LNG	0	OR 0,8(0,5-1,5)	
De Bastos et al., 2014 <sup>20</sup>	Farmer et al., 1996 <sup>40</sup>	DSG/30 DSG/30	LNG/30 GSD/30	0	1,5(0,3-2,5) 1,2(0,3-4,0)	
	Farmer et al., 2000 <sup>41</sup>	30GSD 20DSG 30DSG	30LNG 30LNG 30LNG	0	OR 1,3 (0,9-1,9) OR 1,4 (0,8-2,4) OR 1,3 (0,9-1,8)	

Continua





Continuação

	Grodstein et al., 1996 <sup>42</sup>	Não reportado	Não reportado	0	OR 2,2 (0,8-5,9)
	Conard et al., 2004 <sup>43</sup>	Não reportado	Não reportado	0	OR 0,8 (0,2-3,9)
	Le Gal et al., 2010 <sup>44</sup>	Não reportado	Não reportado	0	OR 0,6 (0,1-2,8)
Peragallo Urrutia et al., 2013 <sup>21</sup>	Farmer et al., 1997 <sup>32</sup>	LNG	2ª geração	0	OR 0,51 (0,19-1,33)
		LNG	DSG/EE 30		OR 1,17 (0,60-2,26)
		LNG	GSD		OR 1,32 (0,70-2,49)
	Todd et al., 1999 <sup>45</sup>	DSG	LNG	0	OR 1,4 (0,70-2,8)
		GSD	LNG		OR 1,3 (0,70-2,7)
		Norethisterone	LNG		OR 0,5 (0,2-1,6)
		NRG	LNG		OR 0,7 (0,2-2,4)
	Dinger et al., 2007 <sup>46</sup>	DSG	LNG	0	OR 1,3 (0,8-2,0)
	Seeger et al., 2007 <sup>34</sup>	DRSP/EE	Outros COC	0	OR 1,0 (0,5-1,9)

Fonte: Elaboração própria, 2025.

\* Dado retirado de Stegeman et al. (2013); + efeito favorável à intervenção; 0 sem diferença de efeito dos grupos comparadores; ? incerteza de efeito sobre a intervenção.

TEV: Tromboembolismo venoso; COC: Contraceptivo oral combinado; DSG: Desogestrel; DRSP: Drospirenona; GSD: Gestodeno; EE: Etinilestradiol; DSG/EE20: Desogestrel com 20 µg de etinilestradiol; GSD/EE20: Gestodeno com 20 µg de etinilestradiol; DSG/EE30-40: Desogestrel com 30-40 µg de etinilestradiol; GSD/EE30-40: Gestodeno com 30-40 µg de etinilestradiol; NRG: Norgestimato; LNG: Levonorgestrel.

da evidência foi considerada criticamente baixa, assim os dados devem ser considerados com cautela.

O estudo de De Bastos et al.<sup>20</sup> concluiu que todos os tipos de COC aumentaram o risco de trombose em mais de duas vezes em comparação com a não utilização. O maior risco de trombose venosa foi encontrado entre usuárias de 50 microgramas de EE com LNG (50LNG). Burch e Cosmi<sup>3</sup> publicaram comentários sobre a RS de Bastos et al.<sup>22</sup> e relataram que os revisores não realizaram uma avaliação *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE<sup>1</sup>) da qualidade das evidências. Apenas um foi considerado de baixo risco em todos os critérios avaliados (população, ajuste para fatores de confusão, avaliação de resultados e acompanhamento). Os resultados para diferentes gerações ou tipos de COC comparados entre si não foram relatados na RS. A RS de Stegeman et al.<sup>22</sup> foi considerada como a mesma revisão de De Bastos et al.<sup>20</sup>.

O estudo de Peragallo Urrutia et al.<sup>21</sup> citou que dados de risco de TEV associados a diferentes gerações de progesterona não foram incorporados à metanálise porque as comparações ocorreram entre usuárias de vários tipos de COC. Assim, as populações se sobrepunham às já incluídas na metanálise ou os estudos não relataram probabilidades de TEV entre as usuárias e não usuárias. Os resultados foram mistos: metade relatou nenhuma diferença no TEV de acordo com a geração de progestógeno e a outra referiu risco aumentado para usuárias de terceira e quarta geração.

DeLoughery<sup>49</sup> publicou um comentário direcionado à RS de Peragallo Urrutia et al.<sup>21</sup>, no qual destacou que os autores descobriram que os COC estão associados ao aumento de trombose venosa e acidente vascular cerebral, mas não ao infarto do miocárdio. No entanto, a maioria dos estudos não diferiu de acordo com a dose de estrogênio ou tipo de progesterona. DeLoughery<sup>49</sup> também enfatizou que,

embora o risco aumentado pareça ameaçador, deve ser colocado no contexto da taxa inicial de trombose muito baixa em mulheres jovens (1 a 5/10.000). Estimou um número necessário de danos (NND) de 300 usuárias para uma trombose venosa ao longo de cinco anos de uso de COC. O estudo não considerou mulheres grávidas, no entanto, a taxa de trombose de 1 a 2/1.000 na gravidez precisaria ser considerada apesar dos riscos. Ele destacou que o risco basal de trombose aumenta com a idade, portanto, uma mulher de 40 anos com um risco basal de aproximadamente 10/10.000 pode ter um risco aumentado de até 1/500 de trombose com COC. O autor finalizou seus comentários informando que os anéis e adesivos contraceptivos apresentam riscos de trombose semelhantes aos dos COC e que o dispositivo intrauterino liberador de LNG não aumenta a trombose e deve ser considerado para mulheres que desejam contracepção, mas apresentam fatores de risco de trombose. A seguir será apresentado um quadro resumido das recomendações práticas para prescrição de COC (Quadro 1).

Embora excluída desta revisão crítica de evidências por ter sido severamente criticada por Lidegaard<sup>50</sup>, a RS de Larivée et al.<sup>51</sup> conclui que o risco de TEV com COC contendo DRSP permanece desconhecido e que os estudos de qualidade sugerem que não há efeitos nocivos ou há um ligeiro aumento deles. Lidegaard<sup>58</sup> citou que o viés de utilização, apontado no estudo de Larivée et al.<sup>51</sup>, se tivesse alguma influência substancial nos resultados, seria de se esperar que as estimativas de risco para COC de 3ª geração com DSG ou gestodeno, fossem inferiores às estimativas de risco para COC com DRSP, o que não foi o caso.

Segundo Brabakaran et al.<sup>18</sup>, fatores de confusão como índice de massa corporal (IMC) e idade, que estão associados ao risco de VET, podem confundir o tamanho do efeito do tipo de progestina. No que concerne a implicações clínicas, o risco absoluto de VET em mulheres jovens e saudáveis que usam COC permanece baixo. No entanto, esse risco relativo aumentado pode ser clinicamente relevante para mulheres com outros fatores de risco de VET. Dadas as limitações das evidências, é crucial considerar as características e os fatores de risco individuais do paciente ao prescrever COC<sup>52</sup>.

<sup>1</sup> GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) é um sistema para classificar a qualidade da evidência e a força das recomendações em saúde. O objetivo é oferecer uma abordagem explícita, transparente e estruturada para avaliar a confiança nas estimativas de efeito e para desenvolver recomendações de prática clínica e de políticas de saúde.



Quadro 1. Recomendações práticas para prescrição de contraceptivos orais combinados (COC)

Recomendação	Justificativa/Evidência
1. Avaliar individualmente o risco tromboembólico antes da prescrição	Fatores como idade > 35 anos, tabagismo, IMC elevado e história pessoal ou familiar de TEV aumentam o risco relativo de eventos tromboembólicos <sup>18,20</sup> .
2. Preferir COC contendo levonorgestrel ou progestágenos de 2ª geração em mulheres com risco moderado	Menor risco de TEV com levonorgestrel comparado a desogestrel, gestodeno ou drospirenona <sup>20,22</sup> .
3. Evitar formulações com etinilestradiol em doses altas (≥ 50 µg)	Doses mais altas de estrogênio aumentam o risco de TEV em comparação com doses mais baixas de drospirenona <sup>20</sup> .
4. Utilizar progestágenos de 3ª ou 4ª geração (desogestrel, gestodeno, drospirenona) com cautela	Maior risco relativo de TEV em comparação com levonorgestrel, apesar do perfil antiandrogênico favorável <sup>18,22</sup> .
5. Contraindicar COC em mulheres com história prévia de TEV ou trombofilias conhecidas	Risco absoluto de recorrência elevado; métodos não hormonais ou progestágenos isolados são preferíveis <sup>21</sup> .
6. Discutir riscos e benefícios com a paciente antes da decisão terapêutica	Decisão deve considerar preferências, condições clínicas individuais e alternativas disponíveis <sup>48</sup> .
7. Reavaliar periodicamente o risco tromboembólico durante o uso contínuo de COC	Alterações em peso, idade e aquisição de novos fatores de risco podem modificar o perfil de segurança ao longo do tempo <sup>18,48</sup> .

Fonte: Elaboração própria, 2025.

IMC: Índice de massa corporal; TEV: Tromboembolismo venoso; COC: Contraceptivo oral combinado.

Como limitação, é importante considerar que vieses nos estudos primários e a heterogeneidade entre os estudos incluídos podem afetar as conclusões das revisões, o que dificulta a generalização dos resultados. Mais pesquisas de alta qualidade são necessárias para esclarecer os perfis de risco de diferentes formulações de COC e para identificar mulheres que estão em maior risco de TEV.

## CONCLUSÕES

As evidências reunidas nas RS analisadas indicam que, embora o risco absoluto de TEV seja baixo em mulheres jovens e saudáveis,

o risco relativo está aumentado, especialmente em usuárias de COC contendo estrogênio em doses mais altas ou progestágenos de 3ª e 4ª gerações.

Esse aumento do risco relativo assume maior relevância em subgrupos de mulheres com fatores adicionais de risco, como idade acima de 35 anos, tabagismo, obesidade ou trombofilias hereditárias.

Dessa forma, a avaliação individualizada dos riscos e benefícios é essencial antes da prescrição de COC, considerando as características clínicas de cada paciente, suas preferências e a escolha da formulação mais segura quando indicada.

## REFERÊNCIAS

- Haakenstad A, Angelino O, S Irvine CM, Bhutta ZA, Bienhoff K, Bintz C, et al. Measuring contraceptive method mix, prevalence, and demand satisfied by age and marital status in 204 countries and territories, 1970-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *www.thelancet.com* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 11];400. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/>
- Ponce De Leon G, Serruya SJ, Silveira MF, Barros AJD, Sanhueza A, Becerra-Posada F, et al. Contraceptive use in Latin America and the Caribbean with a focus on long-acting reversible contraceptives: prevalence and inequalities in 23 countries. *Articles Lancet Glob Health* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 11];7:227-62. Available from: [www.thelancet.com/lancetgh](http://www.thelancet.com/lancetgh)
- Burch J, Cosmi B. How do different combined oral contraceptives compare in terms of the risk of venous thrombosis? *Cochrane Clinical Answers* [Internet]. 2016 Aug 3 [cited 2024 Feb 4]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/ccca/doi/10.1002/ccca.933/full>
- Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* [Internet]. 2018;165:68-78. Available from: ["<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2000563535&from=export>", "<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2018.03.005>"]
- Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: A randomized trial. *Blood*. 2004;103(3):927-33.
- Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, Bouma BN, Grobbee DE. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on fibrinolysis in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2002;13(5):373-81.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2001;323(7305):131-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34722>



8. Vandenbroucke JP, Rosing J, Blomenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1527-35.
9. Castoldi E, Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2024 Jan 14];8(3):445-53. Available from: <http://www.jthjournal.org/article/S153878362206737X/fulltext>
10. Tans G, Van Hylckama Vlieg A, Thomassen MCLGD, Curvers J, Bertina RM, Rosing J, et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br J Haematol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2024 Jan 14];122(3):465-70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2003.04443.x>
11. Klufft C, Meijer P, LaGuardia KD, Fisher AC. Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. *Contraception* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2024 Jan 14];77(2):77-83. Available from: <http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010782407004568/fulltext>
12. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2024 Jan 14];12(2):169-78. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmi046>
13. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of Venous Thromboembolic Disease Associated With Hormonal Contraceptives and Hormone Replacement Therapy: A Clinical Review. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Oct 11 [cited 2024 Jan 14];164(18):1965-76. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/217495>
14. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: Case-control study using United States claims data. *Bmj*. 2011;342(7804):1-8.
15. Lidegaard Ø, Nielsen L, Bmj CS, 2011 undefined. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *bmj.com* Ø Lidegaard, LH Nielsen, CW Skovlund, FE Skjeldestad, E LøkkegaardBmj, 2011•bmj.com [Internet]. [cited 2024 Jan 14]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.bmj.com/content/343/bmj.d6423.pdf+html>
16. Guang-Sheng F, Mei-Lu B, Li-Nan C, Xiao-Ming C, Zi-Rong H, Zi-Yan H, et al. Efficacy and Safety of the Combined Oral Contraceptive Ethinylestradiol/ Drospirenone (Yasmin<sup>®</sup>) in Healthy Chinese Women A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicentre Trial. Vol. 30, *Clin Drug Investig*. 2010.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71-n71.
18. Brabakaran S, Veettil SK, Kaiser JE, Raja Rao VR, Wattanayingcharoenchai R, Maharajan M, et al. Association of Hormonal Contraceptive Use With Adverse Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials and Cohort Studies. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 Jan 4 [cited 2023 Dec 28];5(1):e2143730-e2143730. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788119>
19. Zhang WL, Dong Z, Zhang JY, Lyu MZ, Zhang W, Huang JL, et al. Comparison of risks of thromboembolism of drospirenone-containing and nondrospirenone-containing combined oral contraceptive use: A meta-analysis. *Reproductive and Developmental Medicine* [Internet]. 2021;5(3):154-60. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636167843&from=export>
20. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: Venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Mar 3;2014(3).
21. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(2 Pt 1):380-9.
22. 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. *The BMJ* [Internet]. 2013 Sep 21 [cited 2024 Feb 3];347(7925). Available from: <https://pmc/articles/PMC3771677/>
23. Bateson D, Butcher BE, Donovan C, Farrell L, Kovacs G, Mezzini T, et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis. *Aust Fam Physician* [Internet]. 2016;45(1):59-64. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84958225543&partnerID=40&md5=644570365f1f6702dfc968cf5845a09>
24. Martínez F, Ramirez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* [Internet]. 2012;17(1):7-29. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84855844752&doi=10.3109%2F13625187.2011.643836&partnerID=40&md5=b491bab9abbac11877ce5e665f4c7db>
25. Dragoman M V, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2018;141(3):287-94. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85042378999&doi=10.1002%2Fijgo.12455&partnerID=40&md5=b9f61945195fc989e0d94333549b793e>
26. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: A population-based cohort study. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2011 Dec 13 [cited 2024 Jan 14];183(18):E1319. Available from: <https://pmc/articles/PMC3255137/>





27. Bird S, Delaney J, Etminan M, ... JBJ of T, 2013 undefined. Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jan 14]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622176889>
28. Hedenmalm K, ... ESA obstetricia et, 2004 undefined. Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. Taylor & FrancisK Hedenmalm, E Samuelsson, O SpigsetActa obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2004•Taylor & Francis [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 Jan 14];83(6):576-85. Available from: <https://sci-hub.do/https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/j.0001-6349.2004.0533.x>
29. Herings R, Urquhart J, Lancet HLT, 1999 undefined. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. thelancet.comRMC Herings, J Urquhart, HGM LeufkensThe Lancet, 1999•thelancet.com [Internet]. [cited 2024 Jan 14]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS014067369901257X/fulltext>
30. Samuelsson E, gynecologica SHA obstetricia et, 2004 undefined. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. Taylor & FrancisE Samuelsson, S HäggActa obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2004•Taylor & Francis [Internet]. 2004 Jul [cited 2024 Jan 14];83(7):674-81. Available from: <https://sci-hub.do/https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/j.0001-6349.2004.00574.x>
31. Farmer RDT, Preston TD. The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. J Obstet Gynaecol (Lahore) [Internet]. 1995 [cited 2024 Feb 1];15(3):195-200. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/01443619509015499>
32. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. The Lancet [Internet]. 1997;349(9045):83-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067369607496X>
33. Hannaford PC, Kay CR. The risk of serious illness among oral contraceptive users: evidence from the RCGP's oral contraceptive study. The British Journal of General Practice [Internet]. 1998 [cited 2024 Feb 1];48(435):1657. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11313240/>?report=abstract
34. Seeger J, Loughlin J, Eng P, ... CCO&, 2007 undefined. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. journals.lww.comJD Seeger, J Loughlin, PM Eng, CR Clifford, J Cutone, AM WalkerObstetrics & Gynecology, 2007•journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Jan 11]; Available from: [https://sci-hub.do/https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2007/09000/Risk\\_of\\_Thromboembolism\\_in\\_Women\\_Taking.9.aspx](https://sci-hub.do/https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2007/09000/Risk_of_Thromboembolism_in_Women_Taking.9.aspx)
35. Van Vlijmen EFW, Brouwer JLP, Veeger NJGM, Eskes TKAB, De Graeff PA, Van Der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: Results from a retrospective family cohort study. Arch Intern Med. 2007 Feb 12;167(3):282-9.
36. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. The BMJ [Internet]. 2009 Sep 5 [cited 2024 Feb 1];339(7720):557-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19627269/>
37. Van Vlijmen EFW, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. Blood. 2011 Aug 25;118(8):2055-61.
38. Dinger J, Bardenheuer K, Contraception KH, 2014 undefined. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jan 11]; Available from: [https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001078241400033X?casa\\_token=qghJXZLWW\\_oAAAAA:eUSU0wKowCvMeAU18s2mHrV7me7\\_HqrweYg7RdY92v1LpinQC-IXHsRbvV7L\\_uTDLzuT54rKgg](https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001078241400033X?casa_token=qghJXZLWW_oAAAAA:eUSU0wKowCvMeAU18s2mHrV7me7_HqrweYg7RdY92v1LpinQC-IXHsRbvV7L_uTDLzuT54rKgg)
39. Dinger J, Möhner S, Contraception KH, 2016 undefined. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jan 11]; Available from: [https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010782416000329?casa\\_token=z2BM3clZjUgAAAAA:i4h330jfZcIT\\_tQBmYaiYFll1V21\\_uKsOKmlANz0nFSfuUV8fXzVR-WtZrQx1FL07KgMYRigSQ](https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010782416000329?casa_token=z2BM3clZjUgAAAAA:i4h330jfZcIT_tQBmYaiYFll1V21_uKsOKmlANz0nFSfuUV8fXzVR-WtZrQx1FL07KgMYRigSQ)
40. Farmer R, Lewis M, Van Lunsen RHW, Cohen J, Vandenbroucke JP, Bloemenkamp KWM, et al. Oral contraceptives and mortality from venous thromboembolism [1]. Lancet [Internet]. 1996 Oct 19 [cited 2024 Jan 14];348(9034):1095-7. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673696240425/fulltext>
41. Farmer RDT, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, Macrae KD, Tyrer F, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. Wiley Online LibraryRDT Farmer, RA Lawrenson, JC Todd, TJ Williams, KD MacRae, F Tyrer, GM LeydonBritish journal of clinical pharmacology, 2000•Wiley Online Library [Internet]. 2000 [cited 2024 Jan 14];49(6):580-90. Available from: <https://sci-hub.do/https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2125.2000.00198.x>
42. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JAE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. The Lancet. 1996 Oct 12;348(9033):983-7.
43. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. Contraception [Internet]. 2004 Dec [cited 2024 Feb 1];70(6):437-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541404/>



44. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Feb 1];104(3):498-503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20539910/>
45. Todd J, Lawrenson R, ... RFH, 1999 undefined. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: a re-analysis of the MediPlus database. *academic.oup.com/JC Todd, R Lawrenson, RDT Farmer, TJ Williams, GM Leydon* Human Reproduction, 1999•*academic.oup.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 14]; Available from: <https://sci-hub.do/https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/14/6/1500/2919262>
46. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kqhl-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;75:344-54.
47. Meade TW. Risks and mechanisms of cardiovascular events in users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(6):1646-52.
48. FYFE S. Hormonal contraceptives and adverse effects: What's the evidence? *CONTEMPORARY OB/GYN; Monmouth Junction*. 2023;68(3):23.
49. DeLoughery T. Review: Contemporary oral contraceptives are associated with venous thromboembolism and stroke. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 17;159(12).
50. Lidegaard. Severely biased review of studies assessing the risk of venous thrombosis in users of drospirenone-containing oral contraceptives. *BJOG*. 2018;125(8):929-31.
51. Larivée N, Suissa S, Khosrow-Khavar F, Tagalakis V, Filion KB. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous thromboembolism: a systematic review of observational studies. *BJOG* [Internet]. 2017;124(10):1490-9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85019015980&doi=10.1111%2F1471-0528.14623&partnerID=40&md5=fd69a450b53fd874b089fe91598a3397>
52. Solymoss S. Risk of venous thromboembolism with oral contraceptives. *CMAJ* [Internet]. 2011 Dec 13 [cited 2025 Mar 27];183(18):E1278-9. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/183/18/E1278>

---

#### Financiamento

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Termo de Execução Descentralizada nº 001/2021.

#### Contribuição dos Autores

Camargo, EB: concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise e extração de dados em pares, interpretação dos dados e redação do trabalho. Pereira, V: análise e extração de dados em pares. Elias, FTS: revisão e formatação final do texto. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.