

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

UNIVERSIDADE DO PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

CONTRACETIVOS ORAIS E RISCO TROMBÓTICO

Joana Catarina Fonseca Cirne

|Mestrado Integrado em Medicina|

PORTO, 2014

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2013/2014

CONTRACETIVOS ORAIS E RISCO TROMBÓTICO

Joana Catarina Fonseca Cirne ¹

Orientadora: Dr.^a Isabel Sousa Pereira ²

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto

¹ Aluno do 6º ano profissionalizante do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 081001038;
Endereço eletrónico: a.pequena.joaninha@hotmail.com

² Professora auxiliar convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; assistente hospitalar graduada do Centro Hospitalar do Porto – Maternidade Júlio Dinis

Tese redigida de acordo com as regras preconizadas pela Comissão de Vancouver.

Texto redigido ao abrigo do novo acordo ortográfico em vigor.

Resumo

Em Portugal a prescrição de contraceptivos orais (COs) é cada vez mais comum. A sua simplicidade posológica, a baixa frequência de efeitos secundários e a sua relativa segurança têm resultado no seu uso generalizado.

Para esclarecer se existe efetivamente um risco aumentado de eventos trombóticos com o uso de COs, e para compreender os possíveis mecanismos adjacentes é necessário uma revisão dos estudos publicados, e tirar possíveis conclusões a partir dos dados existentes.

Assim, este trabalho baseou-se na análise crítica da literatura existente, resumizando os resultados obtidos em estudos/ensaios realizados, de forma a esclarecer a relação entre o uso de COs e o risco trombótico.

O TEV é um evento raro em mulheres em idade reprodutiva, variando de 1 a 10 eventos por 10.000 mulheres-ano. Em mulheres sem outros fatores de risco conhecidos para TEV, o uso de COs está associado a um risco de eventos trombóticos 3 a 5 vezes superior em comparação com mulheres não utilizadoras.

Os COs de terceira geração foram associados a um aumento de risco de TEV duas vezes superior aos que contêm levonorgestrel; nos COs com acetato de ciproterona este risco foi quatro vezes superior e nos com drospirinona duas a três vezes superior comparativamente com COs com levonorgestrel. Todavia, estes resultados carecem de significado estatístico, nem são alheios a possíveis vieses, pelo que permanece controverso a associação dos novos COs a um risco aumentado de eventos trombóticos.

O risco de TEV continua a ser substancialmente maior em estados fisiológicos como a gravidez e puerpério, em comparação com a utilização de COs, pelo que o abandono desta forma de contraceção não é aconselhado pela OMS. Constituem um método de contraceção seguro, reversível e bem tolerado.

Palavras-chave: Contraceptivos orais; Tromboembolismo venoso; Trombose; Risco trombótico;

Abstract

In Portugal, prescription of oral contraceptives (OCs) is increasingly common. Its simple dosing regimen, the low frequency of side effects and its relative safety have resulted in its widespread use.

To clarify whether there is indeed an increased risk of thrombotic events with the use of OCs, and to understand possible underlying mechanisms, it is necessary to make a review of previous studies, and draw possible conclusions from available data.

This work was based on critical analysis of existing literature. It summarizes the results obtained in previous studies / trials, in order to clarify the relationship between the use of OCs and thrombotic risk.

VTE is a rare event in women of reproductive age, ranging from 1 to 10 events per 10,000 women per annum. In women without other known risk factors for VTE, the use of OCs is associated with a risk of thrombotic events 3 to 5 times higher compared to non-using women.

Third-generation OCs were associated with an increased risk of VTE double those containing levonorgestrel; in COs containing cyproterone acetate risk was four times higher and with drospirenone a two to three times higher risk was demonstrated when compared with levonorgestrel OCs. However, these results lack statistical significance, and are possibly biased. Therefore an association between the newer OCs with an increased risk of thrombotic events remains controversial.

Risk of VTE is still substantially greater in physiological conditions such as pregnancy and postpartum, compared to the use of OCs. Therefore, the abandonment of this form of contraception is not recommended by WHO. OCs constitute a safe, reversible, and well-tolerated method of contraception.

Keywords: Oral contraceptives; Venous thromboembolism; Thrombosis; Thrombotic risk;

ÍNDICE

DEDICATÓRIA	6
LISTA DE SIGLAS	7
INTRODUÇÃO.....	8
CONTRACETIVOS ORAIS.....	10
<i>Mecanismo de ação dos COs</i>	13
<i>Tipos de COs</i>	14
TROMBOSE VENOSA.....	17
CONTRACEPTIVOS E RISCO TROMBÓTICO?	20
Efeito da dose de estrogénios	21
Relação com progestagénios	23
Risco em estados de susceptibilidade protrombótica	27
RECOMENDAÇÕES	29
DISCUSSÃO/CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS.....	40
Anexo 1 – Uso de métodos de contraceção em Portugal (1997 e 2005-2007)	40
Anexo 2 – Tipos de Progestagénios.....	40
Anexo 4 - Fatores de risco para trombose venosa profunda	41
Anexo 5 – Risco relativo ajustado de TEV em utilizadoras de COs, de acordo com dose de estrogénio e tipo de progestativo	42
Anexo 6 – Categorias da OMS para COs em relação ao TEV.....	42
Anexo 7 – Prescrição hormonal para mulheres com elevado risco cardiovascular ..	43
Anexo 8 – Risco estimado de TVE associado a COs, comparativamente a não utilizadores de contraceção hormonal, em diferentes estudos	43

DEDICATÓRIA

À minha orientadora, pelos seus valiosos conselhos, pela sua disponibilidade e pela capacidade de tornar aquilo que parece complexo em algo simples.

Aos meus pais, nomeadamente à minha mãe, pelo apoio incondicional, pelo incentivo e pela paciência inesgotável.

Aos meus amigos, por estarem permanentemente do meu lado e me acompanharem neste longo percurso, nos bons e maus momentos. A lufada de ar fresco e paz de espírito que transmitem são como que uma terapia essencial para revitalizar a mente.

LISTA DE SIGLAS

ACOG – Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia

COs – Contraceptivos orais

EP – Embolismo pulmonar

EURAS - European Active Surveillance Study

FSH – *Follicle-stimulating hormone* / hormona foliculo-estimulante

GnRH – *Gonadotropin-Releasing Hormone* / hormona libertadora de gonadotrofina

LH – *Luteinizing Hormone* / hormona luteinizante

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – odds ratio

RR – Risco relativo

TEV – Tromboembolismo venoso

THS – terapêutica hormonal de substituição

TVP – Trombose venosa profunda

INTRODUÇÃO

Face a uma forte aposta no planeamento familiar, a prescrição de contraceptivos orais (COs) é cada vez mais comum. O principal mentor da introdução do Planeamento Familiar em Portugal foi o Dr. Albino Aroso, um reconhecido Ginecologista do Hospital Geral de Sto. António, responsável pela redação de um despacho que estabeleceu consultas de Planeamento Familiar nos Centros de Saúde Portugueses, integradas no serviço de saúde materno-infantil. Desde 1976, o Planeamento Familiar foi então consagrado como um direito de todo o cidadão, com um lugar de destaque nos cuidados de saúde primários.

Em Portugal, de acordo com o 4.º Inquérito Nacional de Saúde, datado de 2009, 85,4% da população feminina em idade fértil usa um método contraceptivo, sendo a contraceção hormonal combinada oral o método de eleição. Apesar de o programa de Planeamento familiar ser cada vez mais efetivo, 23% das utilizadoras de COs não é vigiada neste tipo de consulta (1). Nestes casos, as mulheres auto prescrevem a utilização da vulgar “pílula”, sem tomarem conhecimento dos possíveis riscos associados à sua toma nem avaliarem o risco/benefício individual.

A simplicidade posológica dos COs, a baixa frequência de efeitos secundários aliados à segurança/eficácia têm resultado no seu uso generalizado. Para além disso, a regularização dos ciclos menstruais, a diminuição da dismenorreia, a prevenção de cancro do ovário e do endométrio, entre outros efeitos benéficos têm fundamentado a sua utilização.

Contudo, como qualquer outro fármaco, os COs não são isentos de efeitos laterais; após a sua introdução no início de 1960, os profissionais de saúde notaram uma provável relação entre o uso de COs e aumento do risco para

doenças cardiovasculares, assim como trombose venosa e arterial. Estas observações levaram ao desenvolvimento de inúmeros estudos clínicos e epidemiológicos sobre a contraceção hormonal oral e eventos trombóticos.

Desde o início da sua comercialização até ao presente, os COs foram sujeitos a alterações na sua composição, nomeadamente na dose de estrogénios com a sua redução, e no tipo de progestativo, na tentativa de minorar os efeitos secundários associados a este “cocktail” hormonal.

A necessidade premente de esclarecer a associação entre o aumento do risco de eventos trombóticos com a utilização de COs, bem como a compreensão dos possíveis mecanismos subjacentes, determinou que múltiplos estudos estejam a ser realizados.

Este trabalho tem como objetivo a revisão dos estudos publicados até à data, analisando criticamente a literatura existente, e sumariando os resultados obtidos, no que concerne à possível relação entre o uso de COs e o risco de tromboembolismo venoso, bem como a sua associação com outros fatores potenciadores de eventos trombóticos, tais como idade, obesidade e tabagismo.

CONTRACETIVOS ORAIS

Em Portugal, de acordo com o 4.º Inquérito Nacional de Saúde, 85,4% da população feminina em idade fértil usa um método contraceptivo, sendo a contraceção hormonal combinada oral o método de eleição (66%) (1) (Anexo 1).

Os contraceptivos orais (COs) representam um método anticoncecional reversível, constituído por (2):

- (a) uma combinação de dois derivados sintéticos do estrogénio e da progesterona (hormonas produzidas, naturalmente, pelo organismo da mulher) - o etinilestradiol e um progestativo existente no mercado.
- (b) um progestagénio isolado sem o componente estrogénico, designado de pílula só com progestativo.

Os estrogénios e os progestagénios são hormonas dotadas de numerosas ações fisiológicas. Nas mulheres, estas hormonas influenciam a maturação sexual, o controlo da ovulação, a preparação do ciclo reprodutor para a fertilização e implantação, bem como aspetos fisiológicos do metabolismo de minerais, hidratos de carbono, proteínas e lípidos (3).

O estrogénio endógeno é produzido pelos ovários maioritariamente na forma de 17β -estradiol, sendo responsável pelo desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e controlo do ciclo menstrual. Face à rápida metabolização digestiva e hepática do estradiol e consequente inativação por via oral, desenvolveu-se uma versão sintética deste estrogénio, compatível com a posologia oral dos COs – o etinilestradiol, formado pela adição do grupo etinil ao estradiol (4).

A progesterona é uma hormona natural, sem efeitos androgénicos, e os seus níveis sanguíneos aumentam após a ovulação, produzida pelo corpo amarelo, que mantém a sua produção na fase lútea para inibir a ovulação e diminuem aquando da menstruação (4).

Os progestativos presentes na constituição dos COs são sintetizados a partir da 19-nortestosterona (desogestrel, gestodeno, levonorgestrel), da 17-alfa-hidroxiprogesterona (dihidroprogesterona ou medroxiprogesterona) e mais recentemente da espirolactona (drospiridona) (3) (Anexo 2).

Os progestativos formam um grupo de esteroides que, apesar de possuírem a característica comum de se ligarem aos recetores de progesterona, têm efeitos sistêmicos diferentes e que são mediados não só pela afinidade aos próprios recetores de progesterona, mas principalmente pela capacidade de ligação com os recetores de outros esteroides, como os estrogénios, androgénios, glucocorticoides e mineralocorticoides. Essa capacidade de se ligar a outros recetores de esteroides, bem como o perfil de afinidade por cada um deles pode resultar em riscos diferentes para trombose, a depender do progestagénio associado ao estrogénio (2).

O levonorgestrel liga-se diretamente ao recetor enquanto o desogestrel necessita de ser ativado no organismo para se ligar ao recetor. Os progestagénios mais recentes, tais como gestodeno e desogestrel têm poucos efeitos androgénicos e a drospiridona tem também propriedades anti androgénicas e diuréticas (4) (Anexo 3).

Mecanismo de ação dos COs

Os estrogénios e os progestagénios sintéticos contidos nos COs previnem a ovulação através da sua ação inibitória no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com a inibição de secreção da GnRH e conseqüentemente da FSH e da LH, essenciais para que ocorra a ovulação, evitando também a regulação endógena do ciclo uterino.

Para além do efeito anti ovulatório dos estrogénios, que inibem eficazmente este mecanismo, há ainda o efeito anti estrogénico dos progestativos, que restringem o desenvolvimento e a maturação do endométrio na fase secretora, impedindo a nidação do zigoto, e favorecem a produção de um muco cervical espesso, hostil à passagem dos espermatozóides para a cavidade e trompas uterinas evitando, desta forma, a fecundação.

A maioria dos COs tem uma dose de progestagénio que é significativamente superior ao limiar para a supressão da ovulação, de modo que, mesmo sem o componente estrogénico, o efeito contraceptivo seria conseguido. Efeitos adicionais incluem a ação periférica de progestagénios no muco cervical, função tubular e endométrio. No entanto, o controlo do ciclo uterino depende dos efeitos do componente estrogénio (5).

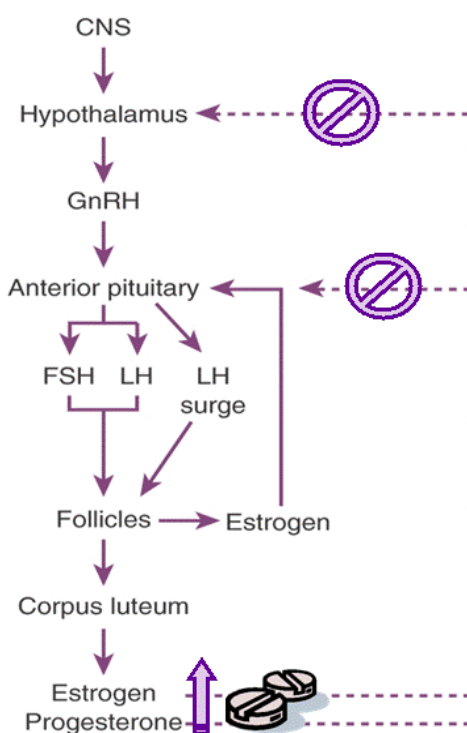


Imagem 2 - Mecanismo de ação dos COs

Tipos de COs

Pouco depois da introdução dos COs, no início de 1960, os profissionais de saúde notaram uma possível relação entre o uso destes anticoncepcionais e o aumento do risco para doenças cardiovasculares, assim como trombose venosa e arterial. O primeiro caso a ser associado aos COs foi o de TE pulmonar numa mulher medicada com 100 µg de mestranol, o primeiro produto disponível no mercado (Enovid), para tratamento de endometriose. Estas observações levaram ao desenvolvimento de inúmeros estudos clínicos e epidemiológicos sobre COs e trombose, nomeadamente com estudos comparando diretamente o risco de TEV entre utilizadoras atuais de COs e mulheres sem a utilização deste tipo de anticoncetivos. (6).

Existem diferentes combinações de estrogénios e progestagénios na tentativa de potenciar os efeitos anticoncepcionais e diminuir os feitos secundários. Nas combinações monofásicas, a dosagem dos contraceptivos não varia ao longo do mês, sendo estas as mais usadas, as mais eficazes e as melhor toleradas. Nas combinações multifásicas mantém-se fixa a dose de estrogénio que se acompanha de doses variáveis de progesterona ao longo do ciclo menstrual, mimetizando o ciclo hormonal normal da mulher (3).

Os COs são classificados em gerações dependendo da sua dose de estrogénio, do tipo e progestagénio usado, e do timing da sua introdução no mercado. Ao longo dos anos a dose de estrogénio foi progressivamente diminuída, numa tentativa de diminuir os riscos associados – tromboembólicos, entre outros –, e a composição do progestagénio alterada, para diminuir os efeitos androgénicos colaterais.

Inicialmente a dosagem de etinilestradiol era equivalente a 150 µg, tendo diminuído para 50 µg e atualmente é ainda mais baixa, situando-se entre 15 a 35 µg de etinilestradiol (4). No mercado português, hoje, os COs são todos de baixa dosagem, com concentrações inferiores ou iguais a 35 µg de etinilestradiol. A principal vantagem

é a diminuição do risco cardiovascular estrogénio-dependente e a redução dos efeitos laterais (1).

Os COs de primeira geração são constituídos por progestativos tais como noretindrona (também conhecida por nortisterona), acetato de noretindrona, ou diacetato de etinodiol (4). Os contraceptivos desta geração contêm 2 a 5 vezes mais estrogénio e 10 vezes mais progestagénio comparado com o das outras gerações (7). Todos os COs de segunda e terceira geração contêm doses de estrogénios iguais ou inferiores a 50 µg e diferem no progestativo usado.

A presença de progestativos mais potentes nos COs de segunda geração (como levonorgestrel e a norgestimato), permite o uso de baixas doses para obter efeito anovulatório.

Já os COs de terceira geração, são também constituídos por progestagénios potentes mas com menores efeitos androgénicos e metabólicos colaterais, de que são exemplo o desogestrel ou gestodeno (4).

A drospirinona, classificada como progestativo de quarta geração, é um antagonista da aldosterona com efeitos diuréticos e anti androgénicos associados à sua potente atividade progestativa. A sua ação anti mineralocorticoide neutraliza o efeito dos estrogénios, os quais estimulam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduzindo assim a retenção hidro salina provocada pelo etinilestradiol. Adicionalmente, bloqueia a ligação da testosterona aos recetores androgénicos, induzindo a supressão dos distúrbios androgénio-dependentes, como a acne, seborreia ou hirsutismo. Devido a estas características, a drospirinona tem o potencial de diminuir o peso corporal, a pressão arterial e os níveis séricos de colesterol LDL, aumentando os de colesterol HDL. Quando combinada com o etinilestradiol, promove efeitos positivos no peso e na ficha lipídica (8).

O acetato de ciproterona atua como um agente anti androgénico direto, pois promove uma inibição competitiva da ligação da di-hidrotestosterona ao recetor dos androgénios, ao nível das células alvo.

Esquematizando:

- Contraceptivos orais de baixa dosagem

Produtos contendo < de 50 µg de etinilestradiol

- Contraceptivos orais de primeira geração

Produtos contendo > 50 µg de etinilestradiol

- Contraceptivos orais de segunda geração

Produtos contendo levonorgestrel, norgestimato e outros membros da família da noretindrona com 30 ou 35 µg de etinilestradiol

- Contraceptivos orais de terceira geração

Produtos contendo desogestrel e gestodeno com 15, 20 ou 30 µg de etinilestradiol

- Contraceptivos orais de quarta geração

Produtos contendo drospirenona com 30 µg de etinilestradiol

TROMBOSE VENOSA

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença grave, correspondendo à doença vascular mais comum após enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Embora raramente fatal, é frequentemente responsável por uma elevada morbidade, associada à síndrome pós-trombótica. É representado por dois principais eventos clínicos: a trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), que estão muitas vezes associados a um quadro clínico único, em que a TVP evolui para EP (9).

Como fatores etiopatogénicos do TEV continuam a considerar-se os clássicos da tríade de Virchow, descrita em 1895: estase venosa, alteração dos fatores de coagulação e lesão do endotélio venoso. Atualmente, é reconhecido que a combinação de estase e hipercoagulabilidade, muito mais do que o dano endotelial, é crucial para a ocorrência de TEV (9).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), dados compilados para os países desenvolvidos, em 1997, as taxas de eventos de TEV por 10.000 mulheres-ano entre as mulheres não grávidas de 20 a 24 anos, 30 a 34 anos, e de 40 a 44 anos de idade que não usam COs eram 0,32, 0,46, e 0,59, respetivamente (10).

Mais recentemente, a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, estimou que a taxa de TEV em mulheres saudáveis, não grávidas, sem uso de COs era de 0,5 a 1,0 por 10.000 mulheres-ano, e uma revisão sistemática das taxas de incidência de TEV em estudos comunitários e de coorte publicados, constatou que a incidência de TEV em mulheres em idade reprodutiva, não grávidas, não utilizadoras de COs, era substancialmente maior, de 5 a 10 por 10.000 mulheres-ano (10,11).

A gravidez e o puerpério são condições fisiológicas em que o risco de TEV está marcadamente elevado. Análises recentes de dados descobriram uma incidência muito maior de TEV durante a gravidez e o puerpério variando de 17 a 20 eventos por 10.000 mulheres-ano (12)(13) e um estudo multinacional (European Active

Surveillance Study - EURAS) registou 19,4 eventos de TEV por 10.000 mulheres-ano, em grávidas (14).

Contudo, a incidência de TEV é dependente de outros fatores individuais, tais como idade, IMC e presença de determinados defeitos hereditários, bem como da veracidade do diagnóstico de TEV. Torna-se assim difícil quantificar o valor real de incidência de TEV para posteriores comparações e avaliação de fatores potenciadores desse risco.

O estudo EURAS, já referido anteriormente, mostrou ainda taxas de incidência de TEV (TEV / 10.000 mulheres-ano) de 1,7 para as mulheres com menos de 25 anos de idade, 4,9 para as mulheres com idade entre 25-39, e 19,9 para as mulheres com idade superior a 40 anos, todas com um IMC inferior a 25. Para as três referidas faixas etárias, o risco aumenta, adicionalmente, para as mulheres com maiores valores de IMC. A título de exemplo, na faixa etária das mulheres com menos de 25 anos aumenta o risco de TEV de 1,7 / 10.000 mulheres-ano com IMC inferior a 25 para 7,7 / 10.000 mulheres-ano se o IMC for de 25 a 30, e 14,9 / 10.000 mulheres-ano se o IMC for superior a 30 (15).

O TEV é responsável por mais de meio milhão de mortes por ano na União Europeia, a maioria em pessoas idosas após cirurgia; todavia também em mulheres em idade reprodutiva usando contraceção hormonal combinada. Entre os fatores de risco para TEV encontram-se: defeitos hereditários do sistema de coagulação do sangue (fator V Leiden, G20210A da protrombina, proteína C, proteína S e deficiência da antitrombina) viagens de longa distância, imobilização, idade avançada, tabagismo, IMC elevado, diabetes, cirurgia, neoplasia maligna, gravidez, uso de contraceptivos orais e terapia de hormonal de substituição (THS) em mulheres pós-menopausa. (15) (16) (Anexo 4).

Há um aumento exponencial do risco de eventos trombóticos, tanto arterial como venoso, com a idade. Os possíveis mecanismos capazes de explicar este aumento incluem os efeitos cumulativos de fatores de risco na parede arterial e diminuição da

mobilidade, que resulta em estase venosa e aumento da ativação sistêmica da coagulação do sangue. As concentrações plasmáticas de alguns fatores de coagulação, tais como os fatores V, VII, VIII, IX e, o fibrinogênio, aumentam progressivamente com a idade (9).

Os fenómenos de TEV são muitas vezes assintomáticos, pelo que esta é uma entidade frequentemente subdiagnosticada. Nas pacientes que apresentam TVP, a história mais comum consiste em dor na perna que persiste por vários dias e se torna mais desconfortável à medida que o tempo passa. Nas pacientes com EP, o sintoma mais comum é o aparecimento súbito de dispneia, não relacionada com esforços (17).

CONTRACEPTIVOS E RISCO TROMBÓTICO?

O tromboembolismo venoso (TEV) é um efeito adverso grave, mas raro, da COs.

Em 1998, um perito do Comité de Organização de Saúde Mundial desenvolveu um estudo envolvendo o uso de COs de baixa dose (30 µg de etinilestradiol), concluindo que as atuais utilizadoras de COs apresentam um risco de trombose venosa de 3 a 6 vezes superior que as não consumidoras (18). Este aumento de risco de TEV associado à contraceção hormonal foi sustentado por outros estudos (14,19–24).

O aumento do risco de TEV nas utilizadoras de COs é inferior ao risco de TEV associado à gravidez e é mais elevado no primeiro ano de utilização do método, persistindo até à descontinuação da toma dos contraceptivos (1,18). Segundo Bloemenkamp et al., este risco é maior nos primeiros 6 meses e no primeiro ano de utilização do contraceptivo oral. Comparado com o uso prolongado, o risco de desenvolvimento de TEV foi de 3 vezes superior nos primeiros 6 meses de utilização (95% de intervalo de confiança [IC], 0,6-14,8) e 2 vezes mais elevadas no primeiro ano de utilização (95 % CI, 0,6-6,1) (25).

Os COs modificam os níveis plasmáticos de vários fatores de coagulação, pela ação dos estrogénios e progestagénios. No entanto, essas mudanças são muitas vezes modestas e as concentrações dos fatores de coagulação geralmente permanecem dentro dos intervalos de referência (9).

As alterações hemostáticas, mediadas por COs, podem resultar em efeitos sinérgicos ou opostos sobre o risco de trombose venosa. Estrogénios e progestagénios têm efeitos totalmente diferentes na hemostasia.

O etinilestradiol induz alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com aumento da formação de trombina. Ocorre também aumento dos fatores de coagulação (fibrinogénio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina), produzindo um efeito pró-coagulante leve.

Esses efeitos são mais claramente observados em testes que avaliam globalmente a hemostasia, que mostram resistência adquirida à proteína C e aumento de formação de trombina (2) (26). O efeito mais importante do estrogénio sobre os fatores de coagulação é a indução de resistência adquirida à proteína C ativada (27).

Segundo Rott, a ingestão isolada de progestagénios, em contraste, provoca um aumento da proteína S e potencia a fibrinólise (28).

Embora o estrogénio tenha sido responsabilizado, originalmente pela trombose induzida pelos COs, certos progestagénios parecem ter também efeitos importantes. Nas utilizadoras de COs com desogestrel observou-se um aumento dos níveis de pró-coagulantes (fatores VII, VIII e X) e diminuição dos níveis de anticoagulantes (proteína S e antitrombina) em comparação com as mulheres sem COs (29). A resistência à proteína C é maior em utilizadoras de COs com levonorgestrel do que aqueles com desogestrel (26).

Assim, o risco de TEV em utilizadoras de COs é altamente dependente da dose de estrogénio e do tipo de progestagénio usado, e, portanto, difere significativamente entre os vários COs disponíveis (2) (26).

Efeito da dose de estrogénios

Tem sido consistentemente reportado um aumento do risco de TEV associado ao uso de COs com doses superiores de estrogénios. Além disso, já se conhecem os efeitos pró-trombóticos dos estrogénios e o seu risco de TEV, por aumentarem a protrombina e diminuírem a antitrombina (9).

Sidney et al. demonstraram que o uso de COs com menos de 50 µg de etinilestradiol está correlacionado com um risco de trombose venosa 4 vezes superior comparado com o risco em mulheres que não tomavam contraceptivos (95% IC: 2,77 - 4,00) (23).

Vários estudos comparativos foram feitos com comparação direta entre diferentes doses de estrogênio, correlacionando diminuição do risco com doses mais baixas. Nos estudos mais recentes verificou-se que as utilizadoras de COC com $>50 \mu\text{g}$ de etinilestradiol tinham um aumento do risco de 10 vezes, quando comparadas às não utilizadoras; ao passo que as utilizadoras de COC $<50 \mu\text{g}$ tinham um risco aumentado de apenas 4 vezes. Não existem dados de estudos com COC cuja dose seja menor ou igual a $20 \mu\text{g}$ (30).

Comparando as diferentes doses de estrogênio entre si, tendo como padrão de referência os contraceptivos contendo $30 \mu\text{g}$ de etinilestradiol / levonorgestrel, verificou-se um OR de 1,1 (IC 95%: 0,4 -3,1) para COs contendo $20 \mu\text{g}$ de etinilestradiol e um OR de 2,2 (IC 95%: 1,3-3,7) para doses de $50 \mu\text{g}$ de etinilestradiol (20).

Lidegaard et al. desenvolveram um grande estudo prospectivo cohort desde 1995 até 2005 com mulheres dinamarquesas, e observaram que o risco absoluto de TEV por 10000 mulheres foi de 3,01 em mulheres não consumidoras de COs e foi de 6,29 em mulheres utilizadoras correntes de COs. O risco relativo ajustado de TEV associado à toma de COs foi de 2.83 (95% IC: 2,65 - 3,01), traduzindo um risco cerca de três vezes superior às não utilizadoras. O risco foi maior no primeiro ano de utilização e diminuiu com a duração de utilização, com um risco relativo de 4,17 (95% IC: 3,73 - 4,66) durante o primeiro ano de consumo e de 2,76 (95% IC: 2,53 - 3,02) depois de mais de 4 anos de utilização. Ainda se constatou que a incidência de TEV aumentou com a idade, havendo um risco de 1,84 por 10000 mulheres com idades entre 15 a 19 e um risco de 6.59 por 10000 mulheres com idades de 45 a 49 (19).

Também Van Hylckama Vlieg et al. conduziram um grande estudo de caso-controlo na Holanda, durante o período de 1999 a 2004, com uma amostra de 3284 mulheres das quais 1760 eram do grupo controlo. Este estudo demonstrou que os COs aumentavam 5 vezes o risco de trombose venosa quando comparado com as mulheres não

utilizadoras de COs (risco relativo de 5,0; 95% IC: 4,2-5,8) e ainda confirmaram um aumento do risco nos primeiros meses da sua utilização (20).

Ambos os estudos acima referidos (19,20) encontraram também uma significativa diminuição progressiva do risco de TEV com doses de estrogénios inferiores a 50 µg. Contudo, para doses de 20 µg de EE, não se demonstrou haver diferença significativa quando comparadas às preparações com 30 µg de EE (OR: 0,8; IC95%: 0,5-1,2) (20).

Relação com progestagénios

Até 1995 pensava-se que os progestagénios dos COs não contribuíam para o risco de TEV, estando associado somente à dose de estrogénios. Contudo, esta noção tem sido modificada devido a estudos publicados na década passada, que reportaram um aumento de risco nas utilizadoras de COs de terceira geração (desogestrel e gestodeno), comparado com os de segunda geração (levonorgestrel) (22)

Jick et al. (1995) estudaram o possível risco de trombose venosa não fatal através de um estudo de caso-controlo com contraceptivos constituídos por estrogénio de baixa dose (<35 µg) associados a progestagénios de segunda geração (levonorgestrel) e de terceira geração (desogestrel ou gestodeno), tendo encontrado um risco relativo 2 vezes superior para os progestagénios de terceira geração comparado com os de segunda geração, após o ajustamento das variáveis índice de massa corporal e tabagismo (31). Verificaram também que o aumento do risco associado a novas formulações de CO foi observado nas mulheres que usaram o respetivo CO num período de tempo inferior a 6 meses em comparação uma utilização mais prolongada, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Numa meta-análise de sete estudos, Kemmeren et al. (2001) encontraram um risco de trombose venosa de 1,7 (95% IC: 1,4 – 2,0) vezes superior para os COs de terceira geração comparado com os COs que contêm levonorgestrel (segunda geração) (32).

Apenas dois estudos desta meta-análise não encontraram um risco aumentado para contraceptivos de terceira geração. Este risco aumentado para TEV com os progestagénios de terceira geração comparativamente com os de segunda geração foi ainda sustentado por mais dois grandes estudos (Lidegaard & Nielsen 2011; van Hylckama Vlieg et al. 2009) onde se constatou um aumento significativo do risco para desogestrel e gestodeno 1,6 a 2 vezes superior comparativamente com a levonorgestrel (20,33) (anexo 5).

Um mecanismo biológico refere-se aos baixos efeitos androgénicos associados aos progestativos de terceira geração, resultando num maior efeito estrogénico geral nos COs. Posteriormente, foi demonstrado que as utilizadoras de COs com progestagénios de terceira geração são significativamente menos sensíveis à proteína C ativada, assemelhando-se às portadoras heterozigóticas para fator V de Leiden, que naturalmente estão mais propensas a eventos trombóticos (30).

Poort et al, compararam a ação nos mecanismos de hemostase em utilizadoras de COs de terceira geração VS segunda geração, tendo verificado aumentos dos níveis de protrombina e fator VII, fator VIII, fator X, fibrinogénio; bem como o decréscimo dos níveis de fator V e proteína S; assim como uma diminuição da sensibilidade à proteína C ativada – resistência adquirida a esta (34).

Heinemann et al., avaliaram o risco de TEV associado aos COs de terceira geração na Áustria, 10 anos após a sua introdução; Inicialmente, na década de 1990 tinha sido reportado um risco aumentado com este tipo de contraceptivos, tendo-se observado que ao fim de 10 anos o mesmo risco havia desaparecido. A justificação desta observação, foi baseada na hipótese de que vieses e fatores de confusão que estavam então presentes, e que provavelmente contribuíram para o alegado aumento do risco de TEV, pudessem ter desaparecido (35). Assim, a avaliação desigual de risco para utilizadoras de novos tipos de COs comparativamente com os já existentes,

poderia resultar em diferenças aparentes de risco de TEV, quando efetivamente estas não existem (36).

Relativamente aos novos COs que contêm drospirona (considerada um progestagénio de quarta geração), a informação encontrada é mais dispersa e conflituosa.

Dois estudos (14,37) reportaram um risco trombótico semelhante entre drospirona e levonorgestrel. O European Active Surveillance Study (EURAS), orientado por Dinger et al, com uma amostra de 142475 mulheres, deparou-se com 9,1 eventos trombóticos venosos em 10 000 utilizadoras de COs com drospirona e 8,0 eventos em 10 000 mulheres utilizadoras de COs com levonorgestrel (14). E ainda, Seeger et al., num estudo cohort, identificou 18 casos de tromboembolia em 22429 mulheres que tomavam contraceptivos com etinilestradiol/drospirona e 39 casos em 44858 mulheres que tomavam outro tipo de COs (RR=0,9; 95% IC: 0,5 – 1,6), durante um período médio de 7,6 meses (37).

Contudo, dois importantes estudos já referidos anteriormente, o Holandês MEGA (20) e o Danish National Cohort Study (33), reportaram um aumento do risco de TEV associado ao uso de COs contendo drospirona comparativamente ao uso dos COs de segunda geração contendo levonorgestrel. No estudo MEGA, foi reportado esse aumento do risco, apesar de não ter tradução estatisticamente significativa (RR= 1,7; 95% IC: 0,7 – 3,9). Os casos de TEV que envolviam COC contendo drospirona representaram uma proporção muito pequena do total de casos (1,2%) (20). No estudo de Lidergaard et al., para a mesma dose de estrogénio e a mesma duração de utilização, COs com drospirona evidenciaram um maior risco significativo de trombose venosa comparativamente aos COs com levonorgestrel, com um risco relativo de 1,64 (95% IC: 1,27 – 2,10) (33).

Em ambos os estudos foi encontrado, também, um aumento significativo do risco de TEV com COs contendo ciproterona. A recente publicação de mais dois estudos caso-

controlo no BMJ, em 2011, veio acentuar a preocupação com COs contendo drospirenona. Jick & Hernandez e Parkin et al. demonstraram, em diferentes estudos, um risco acrescido de TEV em utilizadoras de drospirinona, comparativamente às utilizadoras de levonorgestrel.

O estudo de Jick et al. comparou o risco de TEV não fatal em mulheres utilizadoras de COs contendo drospirenona com usuárias de contraceptivos orais contendo levonorgestrel. As taxas de incidência de TEV na população em estudo foram de 30,8 (95% IC 25,6-36,8) por 100 000 mulheres-ano entre as utilizadoras de COs contendo drospirenona e 12,5 (9,61-15,9) por 100 000 mulheres-ano nas utilizadoras de COs contendo levonorgestrel. A razão das taxas de incidência de TEV, ajustada por idade, em mulheres a tomar contraceptivo contendo drospirenona em comparação com aquelas que contêm levonorgestrel foi de 2,8 (38). No estudo orientado por Parkin, em 2011, a razão das taxas referidas anteriormente, também ajustada por idade, foi de 2,7 (39). Não foram contudo considerados na análise destes estudos outros fatores de risco, tais como história familiar, IMC e tabagismo, capazes de potenciar ou justificar o evento trombótico, pelo que os resultados que advém deles poderão ter sido enviesados (36).

Uma publicação, em 2013, de Sidney et al., veio reforçar a associação de drospirinona a um maior risco de evento trombóticos venosos relativamente aos restantes COs com baixa dose de estrogénios, no grupo etário dos 10 aos 34 anos (RR de 1,77; 95% IC 1,33-2,35) (40).

A publicação resultante da Reunião Nacional de Consensos de Contraceção de 2011 refere que COs de 3.^a geração, contendo desogestrel ou gestodeno, foram associados com um aumento de risco de TEV duas vezes superior aos que contêm levonorgestrel. Nos COs com acetato de ciproterona este risco foi quatro vezes superior. Recentemente, também os COs com drospirinona foram comparados aos que contêm levonorgestrel, tendo-se encontrado um aumento de risco de TEV (1).

Quando administrados isoladamente, os progestagénios afetam de forma mínima o sistema de coagulação. Um aumento modesto e não significativo no risco para TEV tem sido relatado em utilizadoras de pílulas contraceptivas constituídas somente por progestagénio (27). Os progestagénios isolados não são associados a alterações marcantes nos parâmetros de coagulação ou fibrinólise, podendo, por isso, ser indicados para pacientes com risco para TEV (41).

Apesar de o risco de eventos trombóticos ser superior nas utilizadoras de COs, este risco continua a ser inferior ao risco associado a estados fisiológicos, tais como gravidez e puerpério. O risco de TEV é cerca de duas a três vezes superior na gravidez comparativamente com o risco relacionado com o uso de COs (5,10,12–14).

Risco em estados de susceptibilidade protrombótica

A presença de história pessoal ou familiar positiva de doença tromboembólica, ou de trombofilia genética ou adquirida, aumenta significativamente o risco “basal” de TEV, potenciando um risco que é superior nas utilizadoras de COs. Assim, uma mulher com uma mutação do Fator V de Leiden (prevalência de cerca de 5%) ou uma mutação na trombina, a título de exemplo, tem um risco de TEV 7 a 10 vezes superior com a utilização de COs (42).

Estudos têm demonstrado que o risco de TEV em mulheres com trombofilia (por exemplo: com mutação do fator V de Leiden, ou com mutação da protrombina ou da anti-trombina III) e utilizadoras de COs é muito maior do que o risco em mulheres não utilizadoras de COs e sem trombofilia. (7)

Um estudo de caso-controlo (23), decorrido entre o período de 1998 e 2000, em mulheres da Califórnia, constatou um risco relativo mais elevado para utilizadoras de COs e com mutação do fator V de Leiden (RR=11,3) do que para utilizadoras de COs

mas sem mutação (RR= 3,2) e para mulheres com a mutação e que não tomam COs (RR=8,4), embora haja sobreposição dos intervalos de confiança.

O aumento global na formação de trombina em utilizadoras de COs, foi recentemente demonstrado mediante avaliação do potencial endógeno de trombina (isto é, a área sob a curva de formação de trombina), que é capaz de identificar um estado de hipercoagulabilidade global e verificou-se que este é maior em utilizadoras de COs comparativamente às que não usam esta forma de contraceção (9).

RECOMENDAÇÕES

A contraceção hormonal é uma forma eficaz de anticonceção, muitas vezes aconselhada pela sua fácil utilização e simplicidade posológica. Todavia, deve ser individualizada.

Todas as mulheres devem ser informadas que os COs são seguros, mas que a sua utilização está associada a um pequeno aumento do risco de TEV, tal como demonstrado pelos estudos anteriormente referidos. Este risco é potenciado ainda com a associação a outros fatores, tais como idade, especialmente depois dos 45 anos, fumadoras com carga tabágica superior a 15 cigarros/dia, e, em mulheres com excesso de peso.

A decisão sobre a escolha do método contraceptivo deve basear-se na avaliação de todos os potenciais riscos e benefícios, inerentes ao método e aos antecedentes pessoais e familiares da mulher. Recomenda-se rastreio de trombofilias hereditárias em mulheres com antecedentes pessoais ou familiares de TEV. Mulheres com antecedentes pessoais de TEV ou possível trombofilia hereditária, não devem utilizar qualquer contraceção hormonal. Os COs de terceira geração não devem ser prescritos a mulheres com outros fatores de risco para TEV: varizes, obesidade, presença de anticoagulante lúpico, doença oncológica, imobilidade ou traumatismo.

Aquando da prescrição hormonal oral, os COs de segunda geração devem ser a primeira escolha (28).

De acordo com a OMS (2004), estão preconizadas diferentes categorias na utilização de COs em relação ao tromboembolismo venoso (43), de tal forma que (Anexo6):

- O uso de COs não tem qualquer restrição em mulheres sujeitas a cirurgia menor sem imobilização, história de varizes, ou no período pós-parto desde que superior a 21 dias em mulheres que não amamentam (se o período for inferior a 21 dias, o risco é superior ao benefício).

- O uso de COs é uma opção a considerar se os benefícios do seu uso forem superiores aos riscos, nos casos de obesidade (IMC \geq 30); história familiar de TEV em parente de primeiro grau; cirurgia major sem imobilização prolongada; tromboflebite superficial.

- A utilização de COs está contra-indicada, face ao risco inaceitável de eventos tromboembólicos, em mulheres com episódio de TEV atual ou recente; cirurgia major com imobilização prolongada; presença de mutações trombogénicas conhecidas, tais como mutação do Fator V de Leiden, mutação da protrombina, deficiência da proteína C, proteína S ou antitrombina III.

No que respeita ao uso de progestagénio isolado, não existe associação a aumento do risco para TEV, pelo que pode ser indicado em mulheres com contraindicação para a toma de estrogénios que queiram fazer contraceção hormonal. (30)

Visto que os COs alteram o perfil lipídico bem como potenciam o aumento da pressão arterial, é boa prática clínica proceder-se à: avaliação do perfil lipídico (em mulheres com dislipidemia, e caso os valores de LDL estejam acima de 160 mg/dl deve-se procurar outro método contraceptivo não hormonal), medição do IMC, e medição/monitorização da pressão arterial (43).

Nas mulheres com idade igual ou superior a 35 anos deve-se avaliar se existe risco cardiovascular, como hipertensão, tabagismo, diabetes, nefropatia e outras doenças vasculares, incluindo migraines, antes de iniciar a toma de contraceção hormonal (4).

Em anexo, encontra-se uma tabela com a prescrição que é recomendada em mulheres com risco cardiovascular elevado (anexo 7).

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

O TEV é um evento raro em mulheres em idade reprodutiva, variando de 1 a 10 eventos por 10.000 mulheres-ano. Contudo, a incidência destes eventos depende da população sob investigação (10). De acordo com Heinemann & Dinger, a TEV ocorre em 4 a 5 / 10 000 mulheres-ano (44).

O risco de TEV é substancialmente maior em mulheres com fatores de risco conhecidos, incluindo trombofilias hereditárias, obesidade e diabetes. Em mulheres sem outros fatores de risco conhecidos para TEV, o uso de COs está associado a um risco de eventos trombóticos 3 a 6 vezes superior em comparação com mulheres não utilizadoras (10,18,20).

A contraceção hormonal combinada altera fatores de coagulação e fibrinólise, através do seu efeito sobre o metabolismo hepático, e é também responsável por uma diminuição da sensibilidade à proteína C ativada, conduzindo a uma resistência adquirida a esta, semelhante à observada em portadoras de trombofilias. Estes efeitos contribuem para um risco aumentado de TEV com a utilização de COs (9 a 10 por 10 000 mulheres-ano), sendo o risco proporcional à dose de etinilestradiol, e mais alto no início do tratamento, nomeadamente nos primeiros 3 a 6 meses. Este aumento do risco de TEV associado ao uso de COs de baixa dose está reportado nos vários estudos, mencionados anteriormente.

No entanto, o risco de TEV é substancialmente maior durante a gravidez (29 por 10 000 mulheres-ano) e no puerpério (em torno de 300-400 por 10 000 mulheres-ano) (5), pelo que o abandono desta forma de contraceção não é aconselhado pela OMS e pela ACOG.

Todavia, o risco associado à utilização de contraceção hormonal não é uniforme. Está consistentemente reportado que existe um risco superior para utilizadoras de COs de

terceira geração (desogestrel, gestodeno) comparado com os de segunda geração (levonorgestrel).

De acordo com a publicação nacional de Consensos de Contraceção de 2011, COs de terceira geração, contendo desogestrel ou gestodeno, foram associados a um aumento de risco de TEV duas vezes superior aos que contêm levonorgestrel; nos COs com acetato de ciproterona este risco foi quatro vezes superior. Recentemente, também os COs com drospirinona foram comparados aos que contêm levonorgestrel, tendo-se no entanto encontrado um aumento de risco de TEV duas a três vezes superior comparativamente com COs com levonorgestrel (33,38,39).

Alguns estudos que avaliaram o risco de tromboembolia venosa referiram possíveis erros/viés que podem ter alterado alguns resultados. Um dos possíveis erros referenciados no estudo de follow-up de Lidergaard et al.(19) é o “viés de suspeita diagnóstica”, pois devido ao aumento da sensibilização dos profissionais de saúde, uma doente que apresentasse dor na região posterior das pernas, com edema e a tomar COs teria com maior probabilidade um diagnóstico de trombose venosa profunda, podendo levar assim a um sobrediagnóstico. Por outro lado, devido ao melhoramento do equipamento de diagnóstico, mais trombozes venosas podem ser diagnosticadas atualmente do que outrora, determinando riscos absolutos estimados mais elevados que os estimados nas décadas passadas. Outro ponto a considerar é que inicialmente se prescrevia de forma seletiva COs de terceira geração em mulheres com elevado risco de trombose venosa (como por exemplo predisposição familiar, obesidade, e idosos/envelhecimento) pois eram considerados contraceptivos mais seguros que os COs mais antigos. Assim, mulheres com predisposição podem ter sido medicadas preferencialmente com estes novos COs em estudos que se realizaram entre o final de 1980 e o início de 1990, podendo levar a um sobrediagnóstico do risco destes novos contraceptivos. Contudo, em alguns destes estudos (já referidos) foi observado uma diferença de risco entre a terceira e segunda geração de COs mesmo

depois de comparados e ajustados a fatores de risco. Além disso, depois de 1995 essa prescrição preferencial findou. Assim, este possível viés não é razão para os resultados encontrados nos dois mais recentes estudos (19,20).

Embora o aumento do risco de TEV em utilizadoras de COs seja, em grande parte, um facto indiscutível, é difícil quantificá-lo, uma vez que a incidência de TEV na população do sexo feminino em idade reprodutiva varia muito na literatura, dependendo da abordagem metodológica utilizada, da definição de TEV e da data da publicação (44). Aliás, este foi um dos maiores obstáculos na presente revisão bibliográfica sobre o tema, dado que as taxas de incidência deste tipo de eventos eram variáveis, tornando difícil a uniformização de um valor para posterior comparação com a ocorrência de eventos de tromboembolia venosa em utilizadora de COs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacheco A, Machado AI, Costa AR, Lanhoso A, Cruz E, Palma F, et al. Consenso sobre contracepção. *Soc Port Ginecol*. 2011;5–58.
2. Brito M, Nobre F, Vieira C. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(4):81–9.
3. Caramona M, et al. *Prontuário Terapêutico - 11. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP / Ministério de Saúde, editor. Vasa*. Dezembro de 2012; 2012.
4. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 20;53(3):221–31.
5. Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal contraception--what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Jul;108(28-29):495–505; quiz 506.
6. Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res*. Elsevier Ltd; 2011 Feb;127 Suppl:S30–4.
7. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1443–50.
8. Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000;62(1):29–38.
9. Previtali E, Bucciarelli P. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood* 2011;120–38.
10. Kaunitz AM. Combination hormonal contraception venous thromboembolism risk. 2008;
11. Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception*. 2007. p. 328–36.
12. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 May;194(5):1311–5.

13. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton L. Joseph III. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 15;143(10):697–706.
14. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007;75(5):344–54.
15. Rabe T, Luxembourg B, Ludwig M, Dinger J, Bauersachs R, Rott H, et al. Contraception and Thrombophilia - A statement from the German Society of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF e. V.) and the Professional Association of the German Gynaecologists. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011. 2011;8(1):178–218.
16. Blanco-Molina Á, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2009 Feb 10;478–82.
17. Goldhaber SZ. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. 18th ed.
18. World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid contraception : report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland; 1998 p. 89.
19. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism : national follow-up study. *BMJ Br Med* 2009;
20. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, 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.
21. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh T Do. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010 Jul;36(3):123–9.

22. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Meirik O, Marmot MG. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet.* 1995;346(8990):1575–82.
23. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception.* 2004. p. 3–10.
24. Briggs PE, Praet CA, Humphreys SC, Zhao C. Impact of UK Medical Eligibility Criteria implementation on prescribing of combined hormonal contraceptives. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2013 Jul;39(3):190–6.
25. Bloemenkamp KM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med [Internet].* 2000 Jan 10;160(1):49–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.1.49>
26. Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics.* 2011 Feb;127(2):347–57.
27. Blanco-Molina M a, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. *Thromb Res. Elsevier Ltd;* 2012 May;129(5):e257–62.
28. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(4):235–40.
29. Conard J. Clinical implications. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update.* 1999 Nov 1;5(6):672–80.
30. Lobo R, Romão F. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. *Angiol e Cir Vasc.* 2011;7(4).
31. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using

- oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995;346(8990):1589–93.
32. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ Br Med* 2001 Jul 21;323(7305):131–4.
 33. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011 Jan;343:d6423.
 34. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698–703.
 35. Heinemann LAJ, Dinger JC, Assmann A, Minh T Do. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation “pill scare.” *Contraception*. 2010;81(5):401–7.
 36. Reid RL. Oral contraceptives and venous thromboembolism: pill scares and public health. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Nov;33(11):1150–5.
 37. Seeger D J, Loughlin J, Eng M P. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obs Gynecol*. 2007;110:587–93.
 38. Jick SS, Hernandez RK. oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ Br Med* 2011;6:1–8.
 39. Parkin L, Sharples K, Rohini K. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice. 2011;7:1–7.
 40. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of

thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2013;87(1):93–100.

41. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Vasa. Geneva 27, Switzerland; 2009.
42. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, Stefano VD, Cumming T, et al. Combined Effect of Factor V Leiden and Prothrombin 20210A on the Risk of Venous Thromboembolism - Pooled Analysis of 8 Case-control Studies Including 2310 Cases and 3204 Controls. *Thromb Haemost. Schattauer Publishers*; 2001;86(9):809–16.
43. Martínez F, AVECILLA A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Jun;12(2):97–106.
44. Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception*. 2007 May;75(5):328–36.

Outros:

45. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1996 p. 83–8.
46. Leblanc ES, Laws A. Benefits and risks of third-generation oral contraceptives. *J Gen Intern Med*. 1999 Oct;14(10):625–32.
47. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995;346(8990):1589–93.
48. Conard J. Clinical implications. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update*. 1999 Nov 1;5(6):672–80.
49. Farmer RDT, Williams TJ, Simpson EL, Nightingale AL. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral

- contraceptives: analysis of General Practice Research Database. *BMJ Br Med J. British Medical Journal*; 2000;321(7259):477–9.
50. Grossman D, White K, Hopkins K, Amastae J, Shedlin M, Potter JE. Contraindications to combined oral contraceptives among over-the-counter compared with prescription users. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):558–65.
 51. Meier CR. [Health risks of oral contraceptives]. *Ther Umsch.* 2011 Jun;68(6):345–52.
 52. Oger E, Mottier D. [Incidence and risk factors for venous thromboembolism]. *Rev du Prat.* 2007;57(7):711–3,716,719–20.
 53. Piparva KG, Buch JG. Deep vein thrombosis in a woman taking oral combined contraceptive pills. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011 Jul;2(3):185–6.
 54. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010 Jan;36(1):33–8.
 55. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception.* 2004. p. 3–10.
 56. van Rooijen M, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Sex hormone--binding globulin--a surrogate marker for the prothrombotic effects of combined oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 2004. p. 332–7.
 57. World Health Organization. *Family planning: a global handbook for providers* (2011). 2011..
 58. Tanis B, Rosendaal F. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med.* 2003;3(1):69–83.
 59. Skegg DCG. Oral contraceptives, venous thromboembolism, and the courts. *BMJ Med* 2002 Sep 7;325(7363):504–5.
 60. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999. p. S343–S348.

ANEXOS

Anexo 1 – Uso de métodos de contraceção em Portugal (1997 e 2005-2007)

Método	1997	2005-2007
Pílula	62,3	65,9
Preservativo	14,6	13,4
DIU	9,7	8,8

Fonte: IFF 1997, 4.º Inquérito Nacional de Saúde (2009)

Anexo 2 – Tipos de Progestagénios

19-nor-testasteróides	17a-HO-progesterona	Híbridos	Espironolactona
Estranos	Ac. de Ciproterona Clormadinona	Dienogest	Drospirenona
Gonanos 1ª G – Norgestrel 2ª G – Levonorgestrel 3ª G – Desogestrel / Gestodeno			
Pregnanos (acetato de medroxiprogestero- na)			

Fonte: Lobo, R. & Romão, F., 2011. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. *Angiologia e Cirurgia Vasculiar*, 7(4).

Anexo 3 – Efeitos dos progestativos nos recetores hormonais

Progestativo	Estrogénios	Androgénicos	Antiandrogénicos	Antimineralocorticóides
Levonorgestrel	(+)	(+)	-	-
Gestodeno	-	(+)	-	(+)
Desogestrel	-	(+)	-	-
Ac. de ciproterona	-	-	+++	-
Ac. de cloromadinona	-	-	+	-
Dienogest	-	-	++	-
Drospirenona	-	-	+	+

Legenda: + efeito; (+) não clinicamente significativo; - nenhum efeito

Fonte: Consensos sobre Contraceção (2011), Sociedade Portuguesa de Ginecologia

Anexo 4 - Fatores de risco para trombose venosa profunda

Adquiridos	Hereditários	Mistos/desconhecidos
Idade	Deficiência de Anti-trombina	Hiperhomocistinémia
Antecedentes pessoais de Trombose Venosa	Deficiência de Proteína C	Fator VIII elevado
Imobilização	Deficiência de Proteína S	Fator IX elevado
Cirurgia	Mutação do Fator V de Leiden	Fator XI elevado
Doença maligna	Mutação de gene 20210A da protrombina	Resistência à Proteína C Ativada na ausência de mutação do Fator V de Leiden
COs	Disfibrinogénia	
Terapêutica Hormonal de substituição		
Síndrome Anti-fosfolípido		
Doenças mieloproliferativas		
Policitemia Vera		

Fonte: Lobo, R. & Romão, F., 2011. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. *Angiologia e Cirurgia Vasculiar*, 7(4).

Anexo 5 – Risco relativo ajustado de TEV em utilizadoras de COs, de acordo com dose de estrogénio e tipo de progestativo

Table 3 | Adjusted rate ratios (95% confidence intervals) of venous thromboembolism in current users of combined oral contraceptives according to oestrogen dose and progestogen type after adjustment for length of use

Variables	Progestogen						
	Norethisterone	Levonorgestrel	Norgestimate	Desogestrel	Gestodene	Drospirenone	Cyproterone
Oestrogen 50 µg:	1.44 (0.97 to 2.14)	1.20 (0.85 to 1.71)	—	—	—	—	—
Woman years	39 211	43 691	—	—	—	—	—
Venous thromboembolism	28	37	—	—	—	—	—
Oestrogen 30-40 µg:	0.98 (0.71 to 1.37)	1 (reference)	1.19 (0.96 to 1.47)	1.82 (1.49 to 2.22)	1.86 (1.59 to 2.18)	1.64 (1.27 to 2.10)	1.88 (1.47 to 2.42)
Woman years	118 751	367 408	329 463	233 883	1 012 977	131 541	126 687
Venous thromboembolism	43	201	151	191	744	103	90
Oestrogen 20 µg:	—	—	—	1.51 (1.25 to 1.82)	1.51 (1.22 to 1.86)	—	—
Woman years	—	—	—	442 223	319 180	—	—
Venous thromboembolism	—	—	—	251	184	—	—

Rate ratios adjusted for age, calendar year, education, and length of use.

Fonte: Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009, 339:b2890

Anexo 6 – Categorias da OMS para COs em relação ao tromboembolismo venoso

Category 1: Unrestricted use	Postpartum >21 days in non-breastfeeding women Immediately after first- or second-trimester TOP Minor surgery without immobilisation Varicose veins
Category 2: Benefits > risks	Obesity (BMI ≥ 30) Family history of VTE in a first-degree relative Major surgery without prolonged immobilisation Superficial thrombophlebitis Sickle cell disease
Category 3: Risks > benefits	Postpartum <21 days in non-breastfeeding women
Category 4: Unacceptable risk	History of VTE Current VTE Major surgery with prolonged immobilisation Known thrombogenic mutations: Factor V Leiden and prothrombin mutation Protein C, Protein S, Antithrombin III deficiencies

TOP: termination of pregnancy; BMI: Body Mass Index; VTE: venous thromboembolism.

Fonte: World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd ed. Geneva:WHO2004.

Anexo 7 – Prescrição hormonal para mulheres com elevado risco cardiovascular

Hypertension	Well-controlled BP in women <35 yrs of age and otherwise healthy, nonsmoking → trial of OC. Monitor BP and if controlled after starting, OC may be continued. If BP not well controlled, alternative methods such as progestin-only pills or IUD may be started.
Dyslipidemia	LDL-C >160 mg/dl or multiple cardiac risk factors → alternative nonhormonal contraceptive methods, such as an IUD.
Diabetes	Diabetes type I or II, OC is only appropriate for use in otherwise healthy, nonsmokers <35 yrs of age. Otherwise progestin-only or IUD may be started.
Smoking	Smoking and >35 yrs of age → alternative nonhormonal contraceptive methods, such as an IUD. Smokers <35 yrs of age are not addressed.
Obesity	Obesity (BMI >30 kg/m ²) → alternative nonhormonal contraceptive methods such as progestin-only contraception or IUD. Obesity is felt to be an independent risk factor for VTE.
Women older than 35 yrs of age	Healthy, nonsmoking women → OC with <50 µg EE remain safer than pregnancy, and can be continued until 50 to 55 yrs of age or until menopause after reviewing risks and benefits.

BMI = body mass index; BP = blood pressure; IUD = intrauterine device; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; VTE = venous thromboembolus; other abbreviations as in Table 2.

Fonte: Chrisandra L. Shufelt, MD, MS, C. Noel Bairey Merz, MD, FACC : Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009, 53:221-31(6)

Anexo 8 – Risco estimado de TVE associado a COs, comparativamente a não utilizadores de contraceção hormonal, em diferentes estudos

Risk estimate (odds ratio or relative risk) of venous thromboembolism in current users of any type of combined oral contraceptive, compared with non-users or never-users of combined oral contraceptives; in studies which collected data after 1990

First author [reference]	Study design	Period of data collection	Country or area	Type of event	Number of events	Prevalence of current use of oral contraceptives in the control group (%)	Risk estimate (95%CI)
Vandenbroucke [3]	c-cc	1988–93	Netherlands	DVT	155	38	3.8 (2.4–6.0)
Farmer [4]	coh	1990–91	United Kingdom	VT, PE	93	na	2.7 (1.3–5.6) ^a
WHO [5]	h-cc	1989–93	Developing countries ^b Europe ^c	DVT, PE	710 433	12 34	3.3 (2.6–4.1) 4.2 (3.1–5.6)
Jick [6]	coh	1991–94	United Kingdom	DVT, PE	80	na	6.0 (3.7–9.8) ^d
Lewis [7]	c-cc+h-cc	1991–95	England, Germany, Scotland	DVT, PE	505	42	4.4 (3.4–5.8)
Realini [8]	h-cc	1983–94	USA	DVT, PE	9	35	6.4 (1.2–34.2)
Bloemenkamp [9]	h-cc	1982–95	Netherlands	DVT	185	28	3.9 (2.6–5.7)
Parkin [10]	c-cc	1990–98	New Zealand	fatal PE	26	23	9.6 (3.1–29.1)
Lidegaard [11]	h-cc	1994–98	Denmark	DVT, PE	987	30	2.6 (2.2–3.0) ^a
Sidney [12]	h-cc	1998–2000	USA	VT	196	18	4.1 (2.8–6.0)
Huerta [13]	coh	1994–2000	United Kingdom	DVT, PE	852	15	1.9 (1.4–2.5)
Van Hylckama Vlieg [14]	c-cc	1999–2004	Netherlands	DVT, PE	1524	37	5.0 (4.2–5.8)
Lidegaard [15]	coh	1995–2005	Denmark	VT, PE	4213	na	2.8 (2.7–3.0)
Dinger [16]	c-cc	2002–2008	Germany	VT	680	30	2.3 (1.7–3.0)

Fonte: Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res.* Elsevier Ltd; 2011 Feb;127 Suppl:S30–4.