

**RELAÇÃO ENTRE  
TROMBOSE VENOSA  
PROFUNDA E O USO  
CONTÍNUO DE  
ANTICONCEPCIONAIS  
ORAIS: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

**ASSOCIATION BETWEEN DEEP VEIN THROMBOSIS AND THE  
CONTINUOUS USE OF ORAL CONTRACEPTIVES: AN INTEGRATIVE REVIEW**

Ciências da Saúde • 22/06/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/782088670](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/782088670)

---

Giulia Pellegrinelli Guedes<sup>1</sup>

Pablo Couto<sup>2</sup>

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira<sup>3</sup>

Eliane Moreto Silva Oliveira<sup>4</sup>

Vander José das Neves<sup>5</sup>

---

## RESUMO

Os anticoncepcionais orais combinados constituem um dos métodos contraceptivos mais utilizados por mulheres em idade reprodutiva devido à sua elevada eficácia, praticidade e benefícios relacionados ao planejamento familiar e à regulação do ciclo menstrual. Contudo, a presença de estrogênio sintético em sua composição tem sido associada ao aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos, especialmente da trombose venosa profunda. Este estudo teve como objetivo analisar a relação entre o uso contínuo de anticoncepcionais orais combinados e a ocorrência de trombose venosa profunda, considerando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os fatores de risco associados e suas implicações clínicas. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, exploratória e descritiva, realizada por meio da análise de estudos científicos indexados nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, Cochrane Library e Google Scholar, utilizando descritores em português e inglês relacionados ao tema. Os resultados evidenciaram que o uso de anticoncepcionais orais combinados está associado ao aumento do risco relativo de trombose venosa profunda, embora o risco absoluto permaneça baixo na população geral. Observou-se maior suscetibilidade em mulheres com obesidade, tabagismo, idade superior a 35 anos, trombofilias hereditárias, histórico familiar de trombose e uso de contraceptivos contendo progestagênios de terceira e quarta geração. Conclui-se que a prescrição desses medicamentos deve ser individualizada e precedida de avaliação criteriosa dos fatores de risco, visando conciliar os benefícios contraceptivos com a segurança vascular das usuárias.

**Palavras-chave:** Anticoncepcionais orais combinados; Trombose venosa profunda; Tromboembolismo venoso; Fatores de risco; Saúde da mulher.

## **ABSTRACT**

Combined oral contraceptives are among the most widely used contraceptive methods among women of reproductive age due to their high efficacy, convenience, and benefits related to family planning and menstrual cycle regulation. However, the presence of synthetic estrogen in their formulation has been associated with an increased risk of venous thromboembolic events, particularly deep vein thrombosis. This study aimed to analyze the relationship between the continuous use of combined oral contraceptives and the occurrence of deep vein thrombosis, considering the underlying pathophysiological mechanisms, associated risk factors, and clinical implications. This integrative literature review adopted a qualitative, exploratory, and descriptive approach and was conducted through the analysis of scientific studies indexed in PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, the Cochrane Library, and Google Scholar, using descriptors in Portuguese and English related to the topic. The findings demonstrated that the use of combined oral contraceptives is associated with an increased relative risk of deep vein thrombosis, although the absolute risk remains low in the general population. Greater susceptibility was observed among women with obesity, smoking, age over 35 years, inherited thrombophilia, a family history of thrombosis, and the use of contraceptives containing third- and fourth-generation progestins. In conclusion, the prescription of these medications should be individualized and preceded by a careful assessment of risk factors to balance contraceptive benefits with the vascular safety of users.

**Keywords:** Combined Oral Contraceptives; Deep Vein Thrombosis; Venous Thromboembolism; Risk Factors; Women's Health.

## **1. INTRODUÇÃO**

A contracepção hormonal é considerada uma das mais importantes conquistas da medicina reprodutiva moderna, tendo promovido profundas transformações sociais, econômicas e sanitárias ao permitir que as mulheres exerçam maior autonomia sobre sua fertilidade e planejamento familiar. Desde a introdução da primeira pílula anticoncepcional na década de 1960, os contraceptivos hormonais passaram por sucessivas modificações farmacológicas com o objetivo de aumentar sua eficácia e reduzir efeitos adversos, tornando-se um dos métodos contraceptivos mais utilizados em todo o mundo (Ferreira et al., 2019).

Além da prevenção da gravidez não planejada, os anticoncepcionais orais combinados (AOCs) apresentam importantes benefícios terapêuticos, incluindo a regulação do ciclo menstrual, a redução da dismenorreia, o tratamento de sangramentos uterinos anormais, o controle das manifestações clínicas associadas à síndrome dos ovários policísticos e a melhora dos sintomas relacionados à endometriose (Dragoman et al., 2018). Nesse contexto, a ampla utilização desses medicamentos por mulheres em idade reprodutiva evidencia a importância de investigar não apenas seus benefícios terapêuticos, mas também os potenciais riscos decorrentes de seu uso prolongado.

Os AOCs são constituídos pela associação entre um estrogênio sintético, geralmente o etinilestradiol, e um progestagênio, a forma sintética da progesterona. Embora sejam considerados seguros para a maioria das mulheres, diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado associação entre seu uso e o aumento da incidência de eventos tromboembólicos venosos, especialmente trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) (Lidegaard et al., 2012; Stegeman et al., 2013).

A TVP caracteriza-se pela formação de trombos no interior das veias profundas, predominantemente nos membros inferiores. Trata-se de uma condição clínica grave, uma vez que fragmentos do trombo podem se desprender e migrar para a circulação pulmonar, resultando em TEP, uma das principais causas de morte cardiovascular evitável em diversos países (Konstantinides et al., 2020). Além disso, a TVP pode ocasionar complicações tardias, como síndrome pós-trombótica, insuficiência venosa crônica e recorrência tromboembólica, comprometendo a qualidade de vida das pacientes (Kearon et al., 2016).

A fisiopatologia da TVP encontra-se fundamentada na tríade de Virchow, composta por hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial. No contexto dos anticoncepcionais hormonais, a hipercoagulabilidade representa o principal mecanismo envolvido. O estrogênio sintético presente nos AOCs induz alterações na cascata de coagulação por meio do aumento da síntese hepática de fatores pró-coagulantes, incluindo fibrinogênio, fatores VII, VIII, IX e X, além da redução da atividade de mecanismos anticoagulantes naturais, como proteína S e antitrombina III (Rosendaal, 1999; Tepper et al., 2024). Como consequência, estabelece-se um estado pró-trombótico que favorece a formação de trombos venosos.

Embora o risco trombótico associado aos anticoncepcionais seja reconhecido, a magnitude desse risco varia de acordo com características individuais das usuárias. Fatores como idade superior a 35 anos, obesidade, tabagismo, sedentarismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, trombofilias hereditárias e histórico familiar de tromboembolismo venoso podem atuar de forma sinérgica, aumentando substancialmente a probabilidade de eventos trombóticos (Martinelli et al., 2003; Tepper et al., 2024).

Nesse contexto, a estratificação adequada do risco individual constitui etapa fundamental da prática clínica.

Entre os fatores genéticos associados ao tromboembolismo venoso, destacam-se a mutação do fator V de Leiden e a mutação G20210A da protrombina (fator II), ambas associadas ao aumento do risco de eventos tromboembólicos, sendo a mutação G20210A relacionada ao aumento dos níveis plasmáticos de protrombina. Mulheres portadoras dessas alterações apresentam risco basal aumentado para trombose e podem experimentar elevação exponencial desse risco quando expostas aos anticoncepcionais contendo estrogênio (Martinelli et al., 2003). Por essa razão, a investigação criteriosa da história familiar e pessoal de trombose torna-se imprescindível antes da prescrição contraceptiva.

Outro aspecto relevante refere-se às diferenças existentes entre as diversas formulações hormonais disponíveis no mercado. Estudos observacionais de grande porte demonstram que anticoncepcionais contendo levonorgestrel, classificado como progestagênio de segunda geração, apresentam perfil de segurança vascular mais favorável quando comparados às formulações contendo desogestrel, gestodeno e drospirenona, pertencentes às gerações mais recentes (Lidegaard et al., 2012; Stegeman et al., 2013). Tais evidências fundamentaram recomendações de diretrizes internacionais, que passaram a priorizar a avaliação individualizada do risco tromboembólico na escolha do método contraceptivo hormonal.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos e o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomendam que a escolha do método contraceptivo seja baseada em uma

avaliação individualizada dos riscos e benefícios, considerando as características clínicas, os fatores de risco cardiovasculares e o histórico tromboembólico das pacientes (World Health Organization, 2024; Tepper et al., 2024; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019). Tais recomendações ressaltam a importância de uma abordagem centrada na paciente, fundamentada no compartilhamento de decisões e na orientação adequada quanto aos potenciais riscos e benefícios associados ao uso de contraceptivos hormonais.

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, ainda persistem dúvidas relacionadas à magnitude do risco em diferentes grupos populacionais, ao impacto do tempo de exposição hormonal e à influência das novas formulações contraceptivas sobre a ocorrência de eventos tromboembólicos. Além disso, muitos estudos apresentam resultados heterogêneos, dificultando a interpretação integrada das evidências disponíveis.

Diante da ampla utilização dos AOCs, torna-se necessária uma análise abrangente e atualizada da literatura científica. Nesse sentido, a presente revisão integrativa busca reunir e sintetizar evidências contemporâneas acerca da relação entre o uso contínuo de AOCs e a ocorrência de TVP, contribuindo para o fortalecimento da prática médica baseada em evidências e para a promoção da segurança na saúde da mulher.

A pergunta norteadora desta pesquisa é: “O uso contínuo de anticoncepcionais orais combinados aumenta o risco de trombose venosa profunda em mulheres em idade reprodutiva quando

comparadas às não usuárias ou usuárias de métodos contraceptivos sem estrogênio?”

Parte-se da hipótese de que os AOCs aumentam o risco relativo de TVP, especialmente em mulheres portadoras de fatores predisponentes clínicos ou genéticos, embora o risco absoluto permaneça relativamente baixo em mulheres jovens e saudáveis.

O objetivo geral deste estudo é analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, a relação entre o uso contínuo de AOCs e a ocorrência de TVP, considerando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os fatores de risco associados, as diferenças entre formulações hormonais e as implicações para a prática clínica. A relevância desta pesquisa fundamenta-se na necessidade de ampliar o conhecimento científico sobre os riscos tromboembólicos associados aos anticoncepcionais hormonais, fornecendo subsídios para uma prescrição mais segura e individualizada. Ademais, espera-se contribuir para a educação em saúde, para a tomada de decisões compartilhadas entre médico e paciente e para a prevenção de eventos trombóticos potencialmente evitáveis.

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1. Desenho do Estudo**

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, método que possibilita a síntese e a análise crítica do conhecimento científico produzido sobre determinado tema, por meio da reunião e integração de resultados provenientes de pesquisas com diferentes delineamentos metodológicos. Segundo Whitemore e Knafl (2005), a revisão integrativa permite uma compreensão ampla de fenômenos complexos na área da saúde, contribuindo para o

desenvolvimento da prática baseada em evidências. De forma complementar, Mendes et al. (2008) destacam que esse método favorece a incorporação do conhecimento científico à prática clínica ao proporcionar uma avaliação sistemática e crítica das evidências disponíveis.

A presente investigação caracteriza-se como um estudo de abordagem qualitativa, de natureza exploratória e descritiva.

## **2.2. Estratégia PICO**

P (População): Mulheres em idade reprodutiva.

I (Intervenção/Exposição): Uso contínuo de anticoncepcionais orais combinados.

C (Comparação): Mulheres não usuárias ou usuárias de métodos contraceptivos sem estrogênio.

O (Outcome/desfechos): Trombose venosa profunda e tromboembolismo venoso.

## **2.3. Estratégia de Busca**

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, Cochrane Library e Google Acadêmico, abrangendo publicações entre 2015 e 2026. A escolha dessas bases fundamenta-se na ampla cobertura de estudos biomédicos e epidemiológicos relacionados à saúde da mulher, contracepção hormonal e tromboembolismo venoso.

Foram utilizados descritores controlados obtidos nos vocabulários DeCS e MeSH, incluindo: Oral Contraceptives, Combined Oral Contraceptives, Deep Vein Thrombosis, Venous Thromboembolism e Risk Factors. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

#### **2.4. Critérios de Inclusão e Exclusão**

Foram incluídos artigos publicados entre 2015 e 2026, disponíveis na íntegra, em português, inglês ou espanhol, que tratassem da associação entre anticoncepcionais orais combinados e trombose venosa profunda. Também foram considerados revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais, estudos de coorte, estudos caso-controle e diretrizes clínicas.

Foram excluídos estudos duplicados, relatos de caso isolados, cartas ao editor, trabalhos sem relação direta com a temática e estudos focados exclusivamente em métodos contraceptivos não hormonais.

#### **2.5. Seleção dos Estudos**

A seleção dos estudos foi realizada em etapas sucessivas, envolvendo leitura de títulos, resumos e textos completos. O processo seguiu as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), conforme Page et al. (2021).

Inicialmente, os registros identificados nas bases de dados foram exportados para planilhas de gerenciamento bibliográfico, permitindo a identificação e remoção de duplicatas.

Em seguida, títulos e resumos foram avaliados quanto à sua relevância para a pergunta norteadora, sendo excluídos estudos fora do escopo da temática ou que não atenderam aos critérios de elegibilidade.

Posteriormente, os artigos elegíveis foram lidos na íntegra, sendo avaliados quanto ao delineamento metodológico, população, exposição, desfechos e aderência ao objetivo da revisão. Estudos com informações insuficientes ou limitações metodológicas relevantes foram excluídos.

Todo o processo de seleção foi documentado em fluxograma PRISMA 2020, contemplando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

## **2.6. Análise dos Dados**

Os dados extraídos dos estudos incluíram autoria, ano de publicação, delineamento metodológico, população analisada, formulação contraceptiva avaliada, fatores de risco identificados e principais resultados. Os estudos foram organizados em categorias temáticas para síntese e análise crítica.

Por se tratar de revisão integrativa da literatura, sem envolvimento de seres humanos ou coleta de dados primários, esta pesquisa está dispensada de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

## **3. RESULTADOS**

Esta etapa consolidou a amostra bibliográfica, composta por estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes

clínicas relevantes para a compreensão da relação entre o uso contínuo de AOCs e a ocorrência de TVP. A seleção priorizou publicações com maior relevância metodológica, impacto clínico e aplicabilidade para a prática médica, incluindo estudos populacionais de grande porte, revisões sistemáticas e documentos de orientação elaborados por instituições reconhecidas internacionalmente.

Para fins de organização dos resultados, os estudos foram agrupados em categorias temáticas: risco global de tromboembolismo venoso associado aos AOCs; influência do tipo de progestagênio e da dose de estrogênio; interação entre contracepção hormonal e fatores clínicos ou genéticos de risco; mecanismos fisiopatológicos envolvidos; e recomendações para prescrição segura. Essa forma de apresentação é adequada à revisão integrativa, pois permite sintetizar evidências heterogêneas de maneira crítica e aplicada à prática clínica.

O Quadro 1 apresenta a estratégia PICO utilizada para estruturar a pergunta norteadora da revisão. A definição clara da população, exposição, comparação e desfecho permitiu direcionar a busca bibliográfica para estudos que relacionassem o uso de AOCs ao risco de TVP, evitando a inclusão de publicações sem relação direta com o objetivo da pesquisa.

#### **QUADRO 1:** ESTRATÉGIA PICO DA REVISÃO INTEGRATIVA

<b>Elemento</b>	<b>Descrição</b>
P - População	Mulheres em idade reprodutiva, usuárias ou potenciais usuárias de métodos contraceptivos hormonais.

I - Intervenção/Expo- sição	Uso contínuo de anticoncepcionais orais combinados, contendo estrogênio sintético associado a progestagênio.
C - Comparação	Mulheres não usuárias de anticoncepcionais hormonais combinados ou usuárias de métodos sem estrogênio.
O - Outcome/Desfec- ho	Trombose venosa profunda, tromboembolismo venoso e eventos tromboembólicos relacionados.

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

O Quadro 2 descreve a estratégia de busca bibliográfica utilizada para consolidar a amostra da revisão integrativa. Foram combinados descritores relacionados à exposição hormonal, ao desfecho tromboembólico e aos fatores de risco. A inclusão de termos em inglês e português ampliou a sensibilidade da busca, enquanto os critérios de elegibilidade buscaram preservar a pertinência clínica dos estudos incluídos.

## **QUADRO 2:** ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES UTILIZADAS

<b>Item</b>	<b>Descrição</b>
Bases de dados	PubMed/MEDLINE; SciELO; LILACS; Web of Science; Scopus; Cochrane Library; Google Acadêmico para buscas complementares.
Descritores MeSH/DeCS	Oral Contraceptives; Combined Oral Contraceptives; Deep Vein Thrombosis; Venous Thromboembolism; Pulmonary Embolism; Risk Factors; Hormonal Contraception.
Combinações principais	("Combined Oral Contraceptives" AND "Deep Vein Thrombosis"); ("Oral Contraceptives" AND "Venous Thromboembolism"); ("Combined Hormonal

	Contraceptivos" AND "Risk Factors"); ("Drospirenone" AND "Levonorgestrel" AND "Venous Thromboembolism").
Filtros aplicados	Português, inglês e espanhol; artigos disponíveis integralmente; prioridade para publicações de 2015 a 2026, sem excluir estudos clássicos de alta relevância para fundamentação teórica e fisiopatológica.
Critérios de inclusão	Estudos observacionais, coortes, caso-controle, revisões sistemáticas, meta-análises, diretrizes clínicas e documentos técnicos sobre AOCs e TVP/TEV.
Critérios de exclusão	Artigos duplicados, relatos de caso isolados, editoriais, cartas ao editor, estudos sem relação direta com AOCs e TVP/TEV, estudos restritos a métodos não hormonais ou populações não compatíveis com a pergunta norteadora.

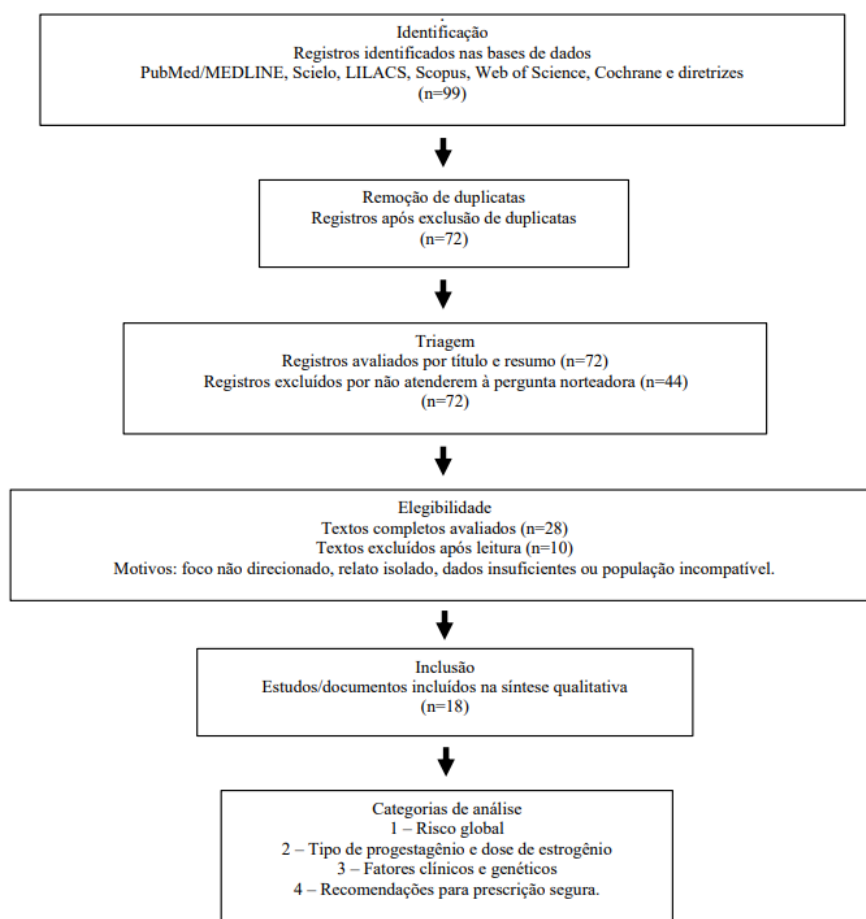
MeSH (Medical Subject Headings); DeCS (Descritores em Ciências da Saúde); AOCs (anticoncepcionais orais combinados); TVP (trombose venosa profunda); TEV (tromboembolismo venoso). Fonte: elaborado pelos autores (2026).

A Figura 1 apresenta o fluxograma PRISMA 2020 adaptado para esta revisão integrativa. Inicialmente foram identificados registros nas bases de dados e em busca manual de diretrizes e documentos técnicos. Após remoção de duplicatas, os registros foram triados por título e resumo. Os textos completos potencialmente elegíveis foram avaliados quanto à aderência à pergunta norteadora, à qualidade metodológica e à disponibilidade de dados sobre AOCs e TVP. Ao final, 18 estudos compuseram a síntese qualitativa.

A Tabela 1 reúne a amostra bibliográfica final consolidada para a revisão integrativa. Foram incluídos estudos clássicos e atuais, pois alguns trabalhos anteriores a 2015 permanecem fundamentais para explicar a associação entre AOCs, tipo de progestagênio, dose estrogênica, trombofilias e risco de TVP. As diretrizes clínicas foram

incorporadas por sua relevância para a aplicação dos achados na prática médica e para a formulação de recomendações de prescrição segura.

**FIGURA 1:** Fluxograma PRISMA 2020 adaptado para seleção dos estudos.



Fonte: elaborado pelos autores (2026).

**TABELA 1:** CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA FINAL DE ESTUDOS INCLUÍDOS

<b>Autor/Ano</b>	<b>Delineamento</b>	<b>População/Objeto</b>	<b>Foco principal</b>	<b>Contribuição para a revisão</b>
Vandenbroucke et al. (1994).	Caso-control	Mulheres jovens com TVP	Contracepção oral e fator V Leiden	Demonstrou que o risco absoluto de trombose é muito maior

				em usuárias de anticoncepcionais portadoras de fator V Leiden.
van Hylckama Vlieg et al. (2009).	Caso-controle	Mulheres com e sem trombose venosa	Dose de estrogênio e tipo de progestagênio	Evidenciou maior risco de trombose em usuárias de AOCs, com variação conforme o tipo de progestagênio e dose estrogênica.
Lidegaard et al. (2011)	Coorte prospectiva	Mulheres usuárias de contraceptivos hormonais	Progestagênio e dose de estrogênio	Mostrou diferença de risco entre formulações; levonorgestrel apresentou perfil mais favorável.
Parkin et al. (2011).	Caso-controle aninhado	Usuárias de drospirenona ou levonorgestrel	Comparação do drospirenona versus levonorgestrel	Identificou maior risco de VTE em usuárias de drospirenona quando comparadas às usuárias de levonorgestrel.
Stegeman et al. (2013).	Meta-análise	Estudos sobre AOCs e trombose venosa	Risco global e por formulação	Estimou risco relativo aumentado para usuárias de AOCs e confirmou influência do

				progestagênio e da dose de etinilestradiol.
Vinogradova et al. (2015).	Caso-controle aninhado	Bases QResearch e CPRD	AOCs e VTE por tipo de progestagênio	Encontrou risco global aproximadamente três vezes maior em usuárias atuais de AOCs, com maior risco para progestagênios mais recentes.
ASRM (2016).	Diretriz clínica	Usuárias de contracepção hormonal combinada	Risco de VTE e formulações hormonais	Apontou aumento de risco em CHCs, mas reforçou que o risco absoluto permanece baixo em mulheres saudáveis.
van Vlijmen et al. (2016).	Revisão sistemática /meta-análise	Mulheres com trombofilia hereditária	AOCs e trombofilias	Mostrou risco mais pronunciado em mulheres com trombofilia hereditária expostas a AOCs.
Tepper et al. (2017).	Revisão sistemática	Usuárias de contraceptivos hormonais não orais	Anel, adesivo e VTE	Contribuiu para comparar riscos entre vias hormonais combinadas e reforçou

				atenção ao estrogênio.
Dragoman et al. (2018)	Revisão sistemática	Usuárias de AOCs	Progestagênios e VTE	Confirmou que formulações com determinados progestagênios apresentam pequeno aumento diferencial de risco de VTE.
ACOG (2019).	Practice Bulletin	Mulheres em uso de contracepção hormonal	Indicação e segurança contraceptiva	Recomendou avaliação individualizada e consideração de fatores de risco para VTE.
FSRH (2023).	Diretriz clínica	Usuárias de contracepção hormonal combinada	Prescrição segura de CHC	Reforçou que o risco absoluto é pequeno, mas varia por formulação e perfil individual.
Nguyen et al./CDC (2024).	Diretriz U.S. MEC	Pessoas com condições clínicas específicas	Elegibilidade e contraceptiva	Classificou contraindicações e situações de maior risco para métodos combinados com estrogênio.
World Health Organization (2025)	Diretriz MEC 6ª edição	População global	Elegibilidade e médica contraceptiva	Apresentou recomendações atualizadas para uso seguro de métodos

				contraceptivos conforme condições clínicas.
Khizroeva et al. (2025)	Revisão narrativa/molecular	Usuárias de contraceptivos orais	Mecanismos trombóticos	Reforçou mecanismos de hipercoagulabilidade e risco trombótico associado a AOCs.
Ferreira et al. (2019).	Revisão narrativa	Usuárias de pílula anticoncepcional	Alterações metabólicas	Contribuiu para contextualização do uso da pílula e alterações metabólicas relacionadas.
Lago et al. (2022).	Revisão de literatura	Usuárias de anticoncepcionais orais	Risco de trombose venosa	Reforçou a necessidade de avaliação clínica individualizada e educação em saúde.
Page et al. (2021).	Diretriz metodológica	Revisões sistemáticas	PRISMA 2020	Orientou a transparência da identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

TVP (trombose venosa profunda); AOCs (anticoncepcionais orais combinados); TEV (tromboembolismo venoso). QResearch (banco de

dados médicos do Reino Unido); CPRD (Clinical Practice Research Datalink – Banco de dados Britânico); ASRM (American Society for Reproductive Medicine); CHCs (Combined Hormonal Contraceptives); ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists);FSRH (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare); CHC (Combined Hormonal Contraceptive); CDC (Centers for Disease Control and Prevention); U.S. MEC (Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use); PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Fonte: elaborado pelos autores (2026).

A Tabela 2 demonstra que os achados da literatura convergem para uma associação consistente entre AOCs e aumento do risco relativo de eventos tromboembólicos. A intensidade desse risco, entretanto, depende da formulação hormonal e do perfil clínico da paciente. Assim, a revisão aponta que não basta considerar o anticoncepcional como uma classe homogênea: é necessário avaliar dose de estrogênio, tipo de progestagênio e fatores individuais.

**TABELA 2:** PRINCIPAIS RESULTADOS POR CATEGORIA TEMÁTICA

<b>Categoria</b>	<b>Resultado sintetizado</b>	<b>Principais fontes</b>	<b>Interpretação clínica</b>
Risco global de TEV/TVP	Usuárias de AOCs apresentam risco relativo maior de trombose venosa quando comparadas às não usuárias.	Lidegaard et al. (2011); Stegeman et al. (2013); Vinogradova et al. (2015)	O risco absoluto permanece baixo em mulheres jovens e saudáveis, mas torna-se relevante pela ampla utilização populacional.

Tipo de progestagênio	Levonorgestrel e noretisterona tendem a apresentar menor risco; desogestrel, gestodeno, drospirenona e ciproterona aparecem associados a maior risco em diversos estudos.	Lidegaard et al. (2011); Parkin et al. (2011); Vinogradova et al. (2015); Dragoman et al. (2018)	A escolha da formulação deve considerar o perfil individual da usuária.
Dose de estrogênio	Formulações com maior dose de etinilestradiol estão associadas a maior efeito pró-coagulante.	ASRM (2016); Stegeman et al. (2013); FSRH (2023)	A redução das doses hormonais melhorou a segurança, mas não eliminou o risco.
Fatores genéticos	Fator V Leiden, mutação da protrombina G20210A e outras trombofilias aumentam substancialmente o risco quando combinados ao uso de AOCs.	Vandenbroucke et al. (1994); Martinelli et al. (1999); van Vlijmen et al. (2016)	O rastreamento universal não é obrigatório, mas a história pessoal/familiar deve ser investigada.
Fatores clínicos e comportamentais	Obesidade, tabagismo, idade >35 anos, sedentarismo, puerpério e histórico prévio de TVP elevam o risco trombótico.	CDC/Nguyen et al. (2024); WHO (2025); ACOG (2019)	A anamnese clínica é indispensável antes da prescrição.
Prescrição segura	Métodos sem estrogênio devem ser considerados em	CDC/Nguyen et al. (2024);	A decisão deve ser individualizada e

	mulheres com alto risco trombótico.	WHO (2025); FSRH (2023)	compartilhada com a paciente.
--	-------------------------------------	-------------------------	-------------------------------

TVP (trombose venosa profunda); AOCs (anticoncepcionais orais combinados); TEV (tromboembolismo venoso); ASRM (American Society for Reproductive Medicine); ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists); FSRH (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare); CDC (Centers for Disease Control and Prevention); WHO (World Health Organization). Fonte: elaborado pelos autores (2026).

A Tabela 3 sintetiza os principais fatores clínicos e genéticos que aumentam o risco de TVP em usuárias de AOCs. O achado mais importante é que o risco trombótico não decorre apenas da exposição hormonal, mas da interação entre hipercoagulabilidade induzida pelo estrogênio e características individuais da paciente. Por isso, a prescrição deve ser precedida de anamnese detalhada, com atenção especial para história pessoal ou familiar de trombose, tabagismo, obesidade e idade.

**TABELA 3:** FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À TVP EM USUÁRIAS DE AOCs

<b>Fator de risco</b>	<b>Mecanismo provável</b>	<b>Impacto clínico</b>	<b>Implicação para prescrição</b>
Obesidade	Inflamação crônica, aumento de PAI-1, resistência insulínica, disfunção endotelial e estase venosa.	Alto	Avaliar IMC, circunferência abdominal e fatores cardiometabólicos antes da prescrição.

Tabagismo	Lesão endotelial, estresse oxidativo, maior agregação plaquetária e efeito sinérgico com estrogênio.	Alto, especialmente >35 anos	Evitar AOCs em fumantes com idade avançada ou múltiplos fatores de risco.
Idade >35 anos	Maior prevalência de comorbidades, alterações endoteliais e fatores cardiovasculares associados.	Moderado a alto	Reavaliar método contraceptivo conforme idade e presença de comorbidades.
Fator V Leiden	Resistência à proteína C ativada, mantendo atividade pró-coagulante aumentada.	Muito alto	Contraindicar métodos combinados com estrogênio em trombofilia conhecida.
Mutação G20210A da protrombina	Aumento da produção de protrombina e maior geração de trombina.	Muito alto	Preferir métodos sem estrogênio em portadoras conhecidas.
Histórico pessoal de TVP/TEP	Risco elevado de recorrência tromboembólica.	Muito alto	AOCs geralmente contraindicados; considerar DIU de cobre, DIU-LNG ou progestagênio isolado conforme avaliação médica.
Histórico familiar forte	Sugere predisposição genética ou trombofilia não diagnosticada.	Alto	Investigar detalhadamente idade do evento, grau de parentesco e recorrência.

Imobilização /cirurgia	Estase venosa e ativação inflamatória/coagulante.	Moderado a alto	Suspensão temporária ou escolha alternativa pode ser considerada em situações de alto risco.
Puerpério	Estado fisiológico hipercoagulável.	Muito alto nas primeiras semanas	Seguir critérios de elegibilidade; evitar CHC no puerpério imediato.

PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1); IMC (índice de massa corporal); AOCs (anticoncepcionais orais combinados); TVP (trombose venosa profunda); TEP (tromboembolismo pulmonar); CHC (Combined Hormonal Contraceptive). Fonte: elaborado pelos autores (2026).

A Tabela 4 evidencia que as formulações contraceptivas não apresentam risco trombótico uniforme. A literatura indica que AOCs contendo levonorgestrel tendem a ter perfil de segurança vascular mais favorável, enquanto formulações com desogestrel, gestodeno, drospirenona ou ciproterona aparecem associadas a maior risco relativo em diversos estudos. Métodos sem estrogênio são alternativas relevantes para mulheres com alto risco tromboembólico.

**TABELA 4:** FORMULAÇÕES CONTRACEPTIVAS E PERFIL DE RISCO TROMBÓTICO

<b>Formulação/ método</b>	<b>Classificação</b>	<b>Perfil de risco</b>	<b>Aplicação clínica</b>
-------------------------------	----------------------	------------------------	--------------------------

AOCs com levonorgestrel	Segunda geração	Menor risco relativo entre os AOCs combinados em diversos estudos.	Opção preferencial quando se decide usar AOC em mulheres sem contraindicações.
AOCs com noretisterona/norgestimato	Primeira/segunda geração	Risco geralmente menor ou intermediário em comparação com progestagênios mais recentes.	Podem ser considerados conforme disponibilidade e perfil clínico.
AOCs com desogestrel	Terceira geração	Risco maior que levonorgestrel em estudos observacionais e meta-análises.	Evitar em mulheres com fatores de risco adicionais.
AOCs com gestodeno	Terceira geração	Associado a risco aumentado em comparação a levonorgestrel.	Exige avaliação clínica individualizada.
AOCs com drospirenona	Quarta geração	Diversos estudos indicam maior risco que levonorgestrel.	Não deve ser primeira escolha em mulheres com risco trombótico elevado.
AOCs com ciproterona	Antiandrogênico	Associado a risco aumentado de TEV em estudos populacionais.	Reservar para indicações específicas, com cautela.
Métodos apenas com progestagênio	Sem estrogênio	Em geral, menor risco trombótico que métodos combinados.	Alternativa importante para mulheres com contraindicação ao estrogênio.
DIU de cobre	Não hormonal	Não aumenta risco trombótico.	Boa opção em alto risco trombótico

			ou contra-indicação hormonal.
--	--	--	-------------------------------

AOCs (anticoncepcionais orais combinados); TEV (tromboembolismo venoso). Fonte: elaborado pelos autores (2026).

O Quadro 3 demonstra que a associação entre AOCs e TVP é biologicamente plausível. O principal eixo fisiopatológico é a hipercoagulabilidade induzida pelo estrogênio sintético, especialmente o etinilestradiol. Entretanto, a formação de trombos depende da interação com outros componentes da tríade de Virchow, como estase venosa e alterações endoteliais, o que explica por que nem todas as usuárias apresentam o mesmo risco.

**QUADRO 3: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA RELAÇÃO ENTRE AOCS E TVP**

<b>Mecanismo</b>	<b>Descrição e interpretação</b>
Aumento de fatores pró-coagulantes	O etinilestradiol estimula síntese hepática de fibrinogênio e fatores II, VII, VIII, IX e X, favorecendo geração de trombina.
Redução de anticoagulantes naturais	Pode ocorrer redução funcional da proteína S e alterações na resposta à proteína C ativada, deslocando o equilíbrio hemostático para a coagulação.
Redução da fibrinólise	Elevação de inibidores fibrinolíticos, como PAI-1, pode reduzir a capacidade de dissolução dos coágulos.
Efeito do progestagênio	O tipo de progestagênio modula a intensidade das alterações hemostáticas, explicando diferenças entre formulações.

Interação com fatores individuais	Obesidade, tabagismo, idade, imobilização e trombofilias amplificam o estado pró-trombótico induzido pelo estrogênio.
Tríade de Virchow	AOCs atuam principalmente na hipercoagulabilidade, enquanto fatores como imobilidade e lesão endotelial podem completar o ambiente favorável à trombose.

AOCs (anticoncepcionais orais combinados); TVP (trombose venosa profunda); PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1). Fonte: elaborado pelos autores (2026).

O Quadro 4 traduz os achados da revisão em recomendações aplicáveis à prática clínica. A principal conclusão é que a prescrição de AOCs deve ser individualizada, considerando não apenas a eficácia contraceptiva, mas também o perfil trombótico da formulação e os fatores de risco da paciente. A decisão deve ser compartilhada, clara e acompanhada de educação sobre sinais e sintomas de TVP e TEP.

#### **QUADRO 4:** RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS DERIVADAS DA REVISÃO

<b>Situação clínica</b>	<b>Recomendação prática</b>
Mulher jovem, saudável, sem fatores de risco	AOCs podem ser considerados após orientação sobre benefícios e riscos, com preferência por formulações de menor risco quando apropriado.
Obesidade ou múltiplos fatores cardiometabólicos	Realizar avaliação individualizada; considerar métodos sem estrogênio quando risco global for elevado.
Tabagismo e idade superior a 35 anos	Evitar contraceptivos combinados com estrogênio, especialmente em fumantes intensas.

História prévia de TVP/TEP	Evitar AOCs; priorizar métodos não estrogênicos ou não hormonais.
Trombofilia hereditária conhecida	Métodos combinados com estrogênio são contraindicados em geral; optar por alternativas seguras.
Histórico familiar de trombose precoce ou recorrente	Investigar cuidadosamente antes da prescrição; considerar encaminhamento ou métodos sem estrogênio.
Uso de progestagênios de maior risco	Evitar como primeira escolha em mulheres com fatores adicionais de risco trombótico.
Educação da paciente	Orientar sinais de alerta: dor e edema unilateral em membro inferior, dispneia súbita, dor torácica, hemoptise ou síncope.

AOCs (anticoncepcionais orais combinados); TVP (trombose venosa profunda); TEP (tromboembolismo pulmonar). Fonte: elaborado pelos autores (2026).

A Tabela 5 classifica qualitativamente a força das evidências. A associação entre AOCs e aumento do risco relativo de TVP/TEV é um dos achados mais robustos da revisão. As evidências também sustentam que o risco absoluto individual permanece baixo em mulheres saudáveis, mas aumenta substancialmente quando há trombofilias, histórico trombótico ou fatores clínicos cumulativos.

**TABELA 5:** FORÇA E INTERPRETAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS ENCONTRADAS

Achado	Força da evidência	Justificativa
AOCs aumentam risco relativo de TVP/TEV	Alta	Achado consistente em coortes, caso-controle,

		revisões sistemáticas e meta-análises.
Levonorgestrel apresenta menor risco que drospirenona/desogestrel /gestodeno	Moderada a alta	Consistente em estudos observacionais e meta-análises, embora haja heterogeneidade metodológica.
Risco absoluto permanece baixo em mulheres saudáveis	Alta	Reforçado por diretrizes clínicas e estudos populacionais.
Trombofilias elevam muito o risco quando associadas a AOCs	Alta	Consistente em estudos genéticos e diretrizes de elegibilidade contraceptiva.
Obesidade e tabagismo amplificam risco	Moderada	Evidência clínica e fisiopatológica consistente, com variação entre estudos.
Métodos sem estrogênio são preferíveis em alto risco	Alta	Recomendação convergente em CDC, WHO, ACOG e FSRH.

AOCs (anticoncepcionais orais combinados); TVP (trombose venosa profunda); TEV (tromboembolismo venoso); CDC (Centers for Disease Control and Prevention); WHO (World Health Organization); ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists); FSRH (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare). Fonte: elaborado pelos autores (2026).

#### 4. DISCUSSÃO

Primeiramente, para enriquecer a discussão, faz-se necessário realizar uma síntese interpretativa dos resultados obtidos nesta revisão integrativa para, posteriormente, desenvolver uma discussão mais ampla sobre os achados desta pesquisa.

A síntese dos estudos incluídos indica que o uso contínuo de AOCs está associado ao aumento do risco relativo de TVP e tromboembolismo venoso (TEV), especialmente quando comparado à não utilização de AOCs. Stegeman et al. (2013) estimaram risco relativo aumentado para usuárias de AOCs, enquanto Vinogradova et al. (2015) observaram risco global aproximadamente três vezes maior entre usuárias atuais, com variação conforme o progestagênio empregado. Esses achados são coerentes com estudos populacionais anteriores, como os de Lidegaard et al. (2011) e van Hylckama Vlieg et al. (2009).

O tipo de progestagênio mostrou-se determinante para a estratificação do risco. Formulações contendo levonorgestrel aparecem de modo recorrente como opções de menor risco relativo, enquanto drospirenona, desogestrel, gestodeno e ciproterona foram associados a maior risco em diferentes desenhos de estudos observacionais. Parkin et al. (2011) identificaram maior risco de TEV em usuárias de drospirenona quando comparadas às usuárias de levonorgestrel, achado posteriormente reforçado por Vinogradova et al. (2015) e Dragoman et al. (2018).

A análise dos fatores de risco demonstra que a exposição hormonal isolada não explica integralmente a ocorrência de TVP. A presença de obesidade, tabagismo, idade superior a 35 anos, imobilização, histórico familiar de trombose e trombofilias hereditárias modifica substancialmente o risco individual. Vandenbroucke et al. (1994) demonstraram que o fator V Leiden aumenta expressivamente o risco absoluto de trombose em mulheres usuárias de anticoncepcionais, enquanto van Vlijmen et al. (2016) reforçaram que trombofilias hereditárias tornam o risco associado aos AOCs mais pronunciado.

As diretrizes clínicas atuais convergem para a necessidade de avaliação individualizada antes da prescrição de AOCs. Nesse sentido, ACOG (2019), CDC/Nguyen et al. (2024), FSRH (2023) e World Health Organization (2025) recomendam que condições clínicas como história prévia de TVP e TEP, trombofilias conhecidas, puerpério recente e múltiplos fatores cardiovasculares sejam consideradas na escolha do método. Em pacientes de alto risco, métodos sem estrogênio ou não hormonais devem ser priorizados.

Dessa forma, os resultados desta revisão integrativa sustentam que os AOCs são métodos eficazes e seguros para muitas mulheres, mas não devem ser prescritos de forma indiscriminada. A decisão clínica deve equilibrar benefícios contraceptivos, risco tromboembólico, preferências da paciente e disponibilidade de alternativas. A principal implicação prática é a necessidade de anamnese qualificada e educação em saúde antes e durante o uso dos contraceptivos.

Assim, os resultados desta revisão integrativa demonstram que existe consenso substancial na literatura científica quanto à associação entre o uso de AOCs e o aumento do risco de TEV, incluindo a TVP e o TEP. Embora essa associação seja conhecida desde a década de 1960, os avanços metodológicos das últimas décadas permitiram maior precisão na estimativa dos riscos e na identificação dos fatores que modulam essa relação.

A análise dos estudos incluídos evidencia que o uso de AOCs está associado a aumento do risco relativo de eventos tromboembólicos quando comparado à não utilização de contraceptivos hormonais. Entretanto, a interpretação desses dados exige cautela, uma vez que risco relativo e risco absoluto representam conceitos distintos.

Conforme demonstrado por Lidegaard et al. (2011), embora o risco relativo possa ser multiplicado por duas a seis vezes, dependendo da formulação utilizada, o número absoluto de eventos permanece baixo em mulheres jovens e saudáveis.

Essa observação possui grande relevância clínica, pois a divulgação isolada do risco relativo pode gerar interpretações alarmistas e levar à descontinuação inadequada de métodos contraceptivos altamente eficazes. Segundo Dragoman et al. (2018), o risco absoluto de tromboembolismo venoso em mulheres saudáveis que utilizam anticoncepcionais hormonais combinados permanece inferior ao risco observado durante a gestação e no puerpério, ressaltando a necessidade de contextualização adequada dos resultados epidemiológicos.

Nesse cenário, os achados de Lidegaard et al. (2011) representam marco importante na compreensão contemporânea do problema. Em estudo envolvendo milhões de mulheres dinamarquesas acompanhadas ao longo de vários anos, os autores demonstraram que o risco tromboembólico varia conforme a composição hormonal do contraceptivo utilizado. O trabalho destacou que diferentes progestagênios estão associados a magnitudes distintas de risco, rompendo com a antiga concepção de que apenas o componente estrogênico seria responsável pelos eventos trombóticos.

Resultados semelhantes foram posteriormente observados por Vinogradova et al. (2015), em estudo de caso-controle aninhado realizado a partir dos bancos de dados britânicos QResearch e Clinical Practice Research Datalink (CPRD). A utilização simultânea dessas duas grandes bases populacionais conferiu elevada robustez metodológica ao estudo. Os autores identificaram aumento

significativo do risco de TEV em usuárias de AOCs, particularmente naquelas expostas a formulações contendo desogestrel, gestodeno, drospirenona e acetato de ciproterona.

Os resultados de Vinogradova et al. (2015) reforçam observações previamente descritas por Parkin et al. (2011), que também encontraram maior incidência de TVP em usuárias de determinadas formulações de terceira e quarta geração. A convergência desses achados sugere que as diferenças observadas dificilmente podem ser atribuídas exclusivamente a vieses metodológicos, fortalecendo a hipótese de que determinados progestagênios possuem influência própria sobre o risco tromboembólico.

A meta-análise conduzida por Stegeman et al. (2013) constitui outra importante referência para interpretação dos resultados encontrados nesta revisão. Ao reunir evidências provenientes de diversos estudos observacionais, os autores demonstraram que todas as formulações contendo estrogênio aumentam o risco de TEV quando comparadas à ausência de uso hormonal. Entretanto, verificaram que o risco não é homogêneo entre os diferentes contraceptivos disponíveis, sendo menor nas formulações contendo levonorgestrel.

A principal contribuição de Stegeman et al. (2013) foi demonstrar que as diferenças entre as formulações persistem mesmo após ajustes para potenciais fatores de confusão. Tal observação sugere que os riscos observados não decorrem apenas das características das usuárias, mas também de propriedades farmacológicas intrínsecas dos contraceptivos.

Outro aspecto relevante identificado nesta revisão refere-se à heterogeneidade dos resultados entre diferentes populações. Estudos realizados na Europa, América do Norte e Oceania apresentam estimativas de risco relativamente semelhantes, sugerindo que a associação entre AOCs e TEV é consistente independentemente do contexto geográfico. Essa consistência fortalece a validade externa dos achados e aumenta a confiança na aplicabilidade clínica das conclusões.

Além disso, observou-se que o impacto populacional dos eventos tromboembólicos relacionados aos contraceptivos hormonais não deve ser subestimado. Embora a incidência individual seja relativamente baixa, o grande número de mulheres expostas aos AOCs faz com que o número absoluto de casos atribuíveis ao uso desses medicamentos seja expressivo em termos de saúde pública. Dessa forma, a identificação dos grupos de maior risco torna-se estratégia fundamental para reduzir morbidade e mortalidade associadas ao TEV.

Portanto, a análise conjunta dos estudos de Lidegaard et al. (2011), Parkin et al. (2011), Stegeman et al. (2013), Vinogradova et al. (2015) e Dragoman et al. (2018) permite concluir que existe evidência robusta da associação entre anticoncepcionais hormonais combinados e aumento do risco tromboembólico. Contudo, a magnitude desse risco é variável e depende de múltiplos fatores, incluindo composição hormonal, características individuais da usuária e presença de fatores predisponentes adicionais.

A comparação crítica entre os estudos selecionados revela elevada convergência quanto à existência da associação entre AOCs e TEV,

mas também evidencia diferenças metodológicas importantes que merecem discussão.

O estudo de Lidegaard et al. (2011) apresenta como principal ponto forte o grande tamanho amostral e o longo período de acompanhamento. Essas características permitem elevada precisão estatística e reduzem a probabilidade de resultados ocasionais. Por outro lado, como todo estudo observacional baseado em registros populacionais, permanece sujeito à influência de fatores de confusão não mensurados.

Vinogradova et al. (2015) procuraram minimizar parte dessas limitações utilizando dois bancos de dados independentes. A reprodução dos resultados em populações distintas fortalece significativamente a credibilidade dos achados. Entretanto, os próprios autores reconhecem que variáveis relacionadas ao estilo de vida, como nível de atividade física e aderência ao tratamento contraceptivo, não puderam ser avaliadas com precisão.

Já a meta-análise de Stegeman et al. (2013) apresenta a vantagem de sintetizar evidências provenientes de múltiplos estudos. Em contrapartida, sofre influência da heterogeneidade metodológica das pesquisas incluídas. Diferenças nos critérios diagnósticos, nas formulações contraceptivas avaliadas e nas características populacionais podem influenciar as estimativas finais de risco.

Dragoman et al. (2018), por sua vez, oferecem contribuição importante ao enfatizar a interpretação clínica dos resultados. Os autores destacam que a simples demonstração de aumento do risco relativo não deve ser utilizada isoladamente para orientar decisões

terapêuticas. A avaliação individualizada do risco absoluto permanece essencial para a prática médica baseada em evidências.

Em conjunto, os estudos analisados demonstram que a relação entre contracepção hormonal e trombose não pode ser compreendida de forma simplista. O risco existe, porém, sua magnitude depende da interação complexa entre fatores farmacológicos, genéticos e ambientais. Essa compreensão representa um dos principais avanços científicos observados nas últimas décadas e constitui fundamento central das recomendações atuais das principais diretrizes internacionais.

Além do que já foi discutido acima, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que explicam a associação entre AOCs e TEV constitui elemento fundamental para interpretação dos resultados apresentados nesta revisão. Embora a relação epidemiológica entre contracepção hormonal e trombose esteja amplamente estabelecida, os processos biológicos subjacentes são complexos e envolvem múltiplas alterações na coagulação, fibrinólise, função endotelial e resposta inflamatória sistêmica (ASRM, 2017; ACOG, 2019).

Os estudos incluídos nesta revisão demonstram que a hipercoagulabilidade representa o principal mecanismo responsável pelo aumento do risco trombótico observado em usuárias de anticoncepcionais hormonais combinados (Stegeman et al., 2013; Lidegaard et al., 2011). Esse fenômeno pode ser compreendido à luz da clássica tríade de Virchow, segundo a qual a formação de trombos resulta da interação entre hipercoagulabilidade sanguínea, lesão endotelial e estase venosa. Embora os três componentes possam contribuir para a trombogênese, a hipercoagulabilidade

parece representar o principal elo fisiopatológico entre os anticoncepcionais hormonais e o desenvolvimento do TEV (ASRM, 2017).

O etinilestradiol, principal componente estrogênico presente na maioria dos anticoncepcionais orais combinados, exerce importante influência sobre o metabolismo hepático das proteínas da coagulação. Estudos demonstram que sua utilização promove aumento da síntese hepática de fibrinogênio e dos fatores II, VII, VIII, IX e X da coagulação, favorecendo a geração de trombina e a formação de fibrina (Stegeman et al., 2013; ASRM, 2017). Conseqüentemente, o equilíbrio hemostático desloca-se em direção a um estado pró-coagulante.

Paralelamente ao aumento dos fatores pró-coagulantes, observa-se redução da atividade de mecanismos anticoagulantes naturais. Diversos estudos identificaram diminuição dos níveis de proteína S em usuárias de anticoncepcionais hormonais combinados, comprometendo a atividade da proteína C ativada e reduzindo a capacidade fisiológica de inativação dos fatores Va e VIIIa (ASRM, 2017; ACOG, 2019). Esse fenômeno contribui significativamente para o aumento da geração de trombina e para a manutenção do estado de hipercoagulabilidade.

Outro mecanismo amplamente descrito na literatura refere-se ao desenvolvimento de resistência adquirida à proteína C ativada. Embora essa resistência seja classicamente associada à mutação do fator V de Leiden, estudos demonstram que mulheres usuárias de contraceptivos hormonais também podem apresentar graus variáveis desse fenômeno, potencializando ainda mais o risco trombótico (van Vlijmen et al., 2016; ASRM, 2017).

A atividade da antitrombina também pode sofrer alterações discretas, contribuindo para a redução global da capacidade anticoagulante do organismo (ASRM, 2017). Embora essas modificações sejam geralmente menos pronunciadas do que aquelas observadas na proteína S, sua participação reforça a natureza multifatorial das alterações hemostáticas induzidas pelos anticoncepcionais hormonais.

Além das alterações relacionadas diretamente à coagulação, a literatura recente destaca a importância da fibrinólise na fisiopatologia do TEV. O sistema fibrinolítico é responsável pela degradação dos trombos formados e constitui importante mecanismo de proteção contra eventos trombóticos. Entretanto, diversos estudos sugerem que os anticoncepcionais hormonais podem reduzir a eficiência desse sistema por meio da elevação dos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) (ASRM, 2017). O aumento do PAI-1 reduz a atividade do ativador tecidual do plasminogênio (tPA), diminuindo a formação de plasmina e dificultando a degradação da fibrina. Como consequência, os trombos formados tornam-se mais estáveis e persistentes, favorecendo a progressão para eventos clinicamente relevantes (ASRM, 2017; WHO, 2023).

Outro aspecto relevante refere-se à participação do endotélio vascular. Embora os anticoncepcionais hormonais não provoquem lesão endotelial direta comparável à observada em processos inflamatórios intensos, estudos sugerem que podem ocorrer alterações funcionais sutis capazes de favorecer estados pró-inflamatórios e pró-trombóticos (ACOG, 2019). Essas alterações incluem aumento da expressão de moléculas de adesão celular,

maior produção de espécies reativas de oxigênio e redução da biodisponibilidade do óxido nítrico.

A interação entre coagulação e inflamação também tem sido objeto de crescente interesse científico. Evidências sugerem que os hormônios esteroides podem modular a produção de mediadores inflamatórios envolvidos na ativação endotelial e na trombogênese (ASRM, 2017). Embora esses mecanismos ainda não estejam completamente esclarecidos, acredita-se que contribuam para amplificar o risco trombótico em mulheres geneticamente predispostas ou portadoras de fatores de risco adicionais.

Portanto, os resultados desta revisão indicam que a associação entre AOCs e TEV resulta da interação entre aumento da atividade pró-coagulante, redução dos mecanismos anticoagulantes naturais, diminuição da fibrinólise e alterações inflamatórias e endoteliais. Essa compreensão fisiopatológica fornece importante sustentação biológica para os achados epidemiológicos observados nos estudos incluídos nesta revisão.

Um dos aspectos mais relevantes identificados nesta revisão integrativa refere-se à influência da composição hormonal dos anticoncepcionais sobre o risco de TEV. Os estudos analisados demonstram que o risco trombótico não é uniforme entre as diferentes formulações disponíveis, sendo determinado tanto pela dose do componente estrogênico quanto pelo tipo de progestagênio utilizado (Lidegaard et al., 2011; Stegeman et al., 2013).

Historicamente, acreditava-se que o estrogênio fosse o principal responsável pelo aumento do risco tromboembólico. De fato, o etinilestradiol exerce papel central na indução das alterações

hemostáticas observadas em usuárias de AOCs (ASRM, 2017). Entretanto, evidências acumuladas nas últimas duas décadas demonstraram que os diferentes progestagênios também influenciam significativamente esse risco (Lidegaard et al., 2011; Vinogradova et al., 2015).

Os resultados de Lidegaard et al. (2011), Stegeman et al. (2013) e Vinogradova et al. (2015) mostram que os contraceptivos contendo levonorgestrel apresentam o perfil trombótico mais favorável entre os AOCs amplamente utilizados. Em praticamente todos os estudos avaliados, essa formulação apresentou menor incidência de eventos tromboembólicos quando comparada às formulações contendo progestagênios de gerações mais recentes.

O levonorgestrel é atualmente considerado o padrão de referência para comparação do risco trombótico devido à extensa experiência clínica acumulada ao longo de décadas de utilização. Sua associação com menores taxas de trombose levou diversas diretrizes internacionais a recomendarem seu uso preferencial em mulheres que necessitam de AOCs e apresentam fatores de risco moderados para TEV (WHO, 2023; FSRH, 2023).

Em contraste, os estudos analisados identificaram aumento do risco tromboembólico em usuárias de formulações contendo desogestrel e gestodeno. Esses progestagênios, classificados tradicionalmente como de terceira geração, foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir efeitos androgênicos e melhorar características metabólicas dos contraceptivos. Entretanto, observou-se posteriormente que poderiam estar associados a maior risco de trombose venosa quando comparados ao levonorgestrel (Stegeman et al., 2013; Vinogradova et al., 2015).

Resultados semelhantes foram encontrados para a drospirenona. Estudos conduzidos por Parkin et al. (2011) e posteriormente confirmados por Vinogradova et al. (2015) demonstraram incidência mais elevada de eventos tromboembólicos em usuárias de contraceptivos contendo esse progestagênio. Embora a magnitude exata desse aumento varie entre os estudos, existe consenso de que seu perfil trombótico é menos favorável quando comparado ao levonorgestrel.

O acetato de ciproterona também merece destaque. Embora frequentemente utilizado para tratamento de acne, hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos, diversos estudos identificaram risco tromboembólico significativamente superior ao observado em formulações convencionais contendo levonorgestrel (Vinogradova et al., 2015). Por esse motivo, várias diretrizes recomendam que sua utilização seja reservada para situações clínicas específicas e pelo menor tempo possível (FSRH, 2023).

Além do tipo de progestagênio, a dose de etinilestradiol representa importante determinante do risco trombótico. Os resultados desta revisão demonstram tendência consistente de redução do risco à medida que as concentrações estrogênicas diminuem (Stegeman et al., 2013; ACOG, 2019). Essa observação contribuiu para o desenvolvimento progressivo de formulações contendo doses cada vez menores de estrogênio ao longo das últimas décadas.

Contudo, é importante destacar que a redução da dose estrogênica não elimina completamente o risco tromboembólico. Mesmo formulações de baixa dose continuam associadas a alterações hemostáticas mensuráveis, razão pela qual a avaliação individual dos

fatores de risco permanece indispensável (WHO, 2023; Nguyen et al., 2024).

Em conjunto, os resultados analisados demonstram que a escolha da formulação contraceptiva exerce influência significativa sobre o risco de TVP. Essa constatação possui grande relevância prática, pois permite que profissionais de saúde individualizem a prescrição contraceptiva com base nas características clínicas de cada paciente, reduzindo a probabilidade de eventos adversos e aumentando a segurança do tratamento.

Os resultados desta revisão demonstram que o desenvolvimento de TEV em usuárias de AOCs raramente ocorre como consequência exclusiva da exposição hormonal. Na maioria dos casos, observa-se interação entre os efeitos pró-trombóticos dos contraceptivos e fatores de risco clínicos previamente existentes, reforçando a importância da avaliação individualizada antes da prescrição contraceptiva (Lidegaard et al., 2011; Dragoman et al., 2018).

Entre os fatores de risco identificados na literatura, a obesidade destaca-se como um dos mais relevantes. Diversos estudos demonstram que mulheres com índice de massa corporal (IMC) elevado apresentam maior incidência de eventos tromboembólicos independentemente do uso de contraceptivos hormonais. Quando associada à exposição aos AOCs, entretanto, observa-se efeito potencializador significativo (Lidegaard et al., 2011; WHO, 2023). Esse fenômeno pode ser explicado pela presença de inflamação sistêmica crônica de baixo grau, aumento da resistência insulínica, disfunção endotelial e elevação dos níveis plasmáticos de fatores pró-coagulantes observados em indivíduos obesos. Lidegaard et al. (2011) observaram que mulheres obesas usuárias de AOCs

apresentavam risco substancialmente superior ao observado em mulheres com pesos corporais considerados normais e expostas às mesmas formulações. Achados semelhantes foram descritos por Dragoman et al. (2018), que ressaltaram a importância da obesidade como modificador independente do risco trombótico.

O tabagismo representa outro importante fator predisponente para o TEV. A exposição crônica aos componentes tóxicos do cigarro promove lesão endotelial, aumento da agregação plaquetária e alterações inflamatórias que favorecem estados pró-trombóticos. Embora a associação entre tabagismo e trombose venosa seja menos intensa do que aquela observada para eventos arteriais, sua combinação com AOCs aumenta significativamente o risco global de complicações vasculares (ACOG, 2019; Nguyen et al., 2024).

A idade também exerce influência relevante. A incidência de TEV aumenta progressivamente ao longo da vida, mesmo na ausência de contracepção hormonal. Conseqüentemente, mulheres com idade superior a 35 anos tendem a apresentar maior vulnerabilidade aos efeitos pró-coagulantes dos anticoncepcionais (WHO, 2023; FSRH, 2023).

Outros fatores clínicos frequentemente associados ao aumento do risco trombótico incluem sedentarismo, hipertensão arterial, síndrome metabólica, doenças inflamatórias crônicas, neoplasias e períodos prolongados de imobilização (Nguyen et al., 2024; WHO, 2023). Embora nem todos esses fatores tenham sido avaliados uniformemente nos estudos incluídos nesta revisão, a literatura demonstra que sua presença pode amplificar substancialmente o risco associado aos anticoncepcionais hormonais combinados.

Esses achados reforçam que a avaliação clínica prévia à prescrição contraceptiva deve ultrapassar a simples identificação de contraindicações absolutas, incorporando análise abrangente do perfil de risco individual da paciente.

Ainda, a influência dos fatores genéticos sobre o risco tromboembólico constitui um dos aspectos mais relevantes identificados nesta revisão. Embora a maioria das mulheres usuárias de AOCs não desenvolva trombose, determinadas alterações hereditárias podem aumentar significativamente a susceptibilidade aos efeitos pró-coagulantes induzidos pelos hormônios (van Vlijmen et al., 2016).

Entre as trombofilias hereditárias, a mutação do fator V de Leiden representa a alteração mais frequentemente associada ao aumento do risco trombótico. Essa mutação resulta em resistência à proteína C ativada, reduzindo a capacidade fisiológica de controle da coagulação (van Vlijmen et al., 2016). Van Vlijmen et al. (2016) demonstraram que a combinação entre fator V de Leiden e uso de contraceptivos contendo estrogênio produz efeito sinérgico sobre o risco trombótico, excedendo substancialmente o risco observado para cada fator isoladamente. Resultados semelhantes foram encontrados para a mutação G20210A da protrombina, outra importante alteração genética associada à hipercoagulabilidade.

Além dessas mutações, deficiências hereditárias de proteína C, proteína S e antitrombina também foram associadas a aumento significativo do risco tromboembólico. Embora essas condições sejam menos prevalentes na população geral, sua presença pode transformar um risco basal relativamente baixo em situação clínica de elevado potencial trombogênico (WHO, 2023; ACOG, 2019).

Apesar da importância dessas alterações, a maioria das diretrizes internacionais não recomenda rastreamento universal de trombofilias antes da prescrição contraceptiva. Essa recomendação fundamenta-se principalmente em questões relacionadas à baixa prevalência de algumas mutações, ao elevado custo do rastreamento populacional e à limitada relação custo-benefício da estratégia (WHO, 2023; Nguyen et al., 2024). Entretanto, existe consenso quanto à importância da investigação detalhada da história familiar de trombose. Mulheres com familiares de primeiro grau acometidos por eventos tromboembólicos precoces devem receber avaliação mais criteriosa, podendo inclusive ser consideradas candidatas à investigação laboratorial específica em determinadas situações (ACOG, 2019; FSRH, 2023).

Nesse sentido, a análise das diretrizes internacionais revelou elevado grau de concordância entre as recomendações emitidas pelas principais organizações científicas mundiais. A Organização Mundial da Saúde (WHO), o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), o U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (U.S. MEC), o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e a Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH) compartilham princípios fundamentais relacionados à segurança contraceptiva (WHO, 2023; Nguyen et al., 2024; ACOG, 2019; FSRH, 2023). Todas as diretrizes analisadas reconhecem que os AOCs aumentam o risco de TEV e recomendam avaliação individualizada antes da prescrição. Também existe consenso quanto à contraindicação do uso de contraceptivos contendo estrogênio em mulheres com histórico prévio de TVP ou TEP (WHO, 2023; Nguyen et al., 2024).

Outro ponto de convergência refere-se à valorização da estratificação de risco. As diretrizes recomendam que fatores como idade, obesidade, tabagismo, trombofilias hereditárias e comorbidades cardiovasculares sejam sistematicamente avaliados durante a consulta contraceptiva (ACOG, 2019; FSRH, 2023). As divergências observadas concentram-se principalmente em aspectos operacionais relacionados ao manejo clínico e à classificação de determinadas condições específicas. Entretanto, essas diferenças não alteram substancialmente a mensagem central das recomendações: a necessidade de individualização da prescrição contraceptiva.

Os achados desta revisão possuem importantes implicações para a prática clínica contemporânea. Inicialmente, reforçam a necessidade de que a prescrição de AOCs seja precedida por avaliação clínica criteriosa, incluindo investigação detalhada de antecedentes pessoais, familiares e fatores de risco cardiovasculares (ACOG, 2019; WHO, 2023). Além disso, os resultados demonstram que a escolha da formulação contraceptiva deve considerar não apenas a eficácia anticoncepcional, mas também seu perfil de segurança. Formulações contendo levonorgestrel apresentam vantagens importantes em termos de segurança trombótica e podem representar alternativas preferenciais para mulheres com fatores de risco moderados (Lidegaard et al., 2011; Stegeman et al., 2013). Outro aspecto fundamental refere-se ao aconselhamento contraceptivo. A comunicação adequada dos riscos e benefícios associados aos diferentes métodos permite que a paciente participe ativamente do processo decisório. Essa abordagem está alinhada aos princípios da medicina baseada em evidências e da tomada de decisão compartilhada (FSRH, 2023; ACOG, 2019).

É importante ressaltar, porém, que o reconhecimento do risco trombótico não deve resultar em restrição indiscriminada do acesso à contracepção hormonal. Pelo contrário, os resultados desta revisão sugerem que a maioria das mulheres pode utilizar AOCs com segurança, desde que adequadamente avaliadas e acompanhadas (Dragoman et al., 2018).

Embora a associação entre AOCs e TEV esteja amplamente estabelecida, algumas limitações permanecem presentes na literatura científica. Grande parte das evidências disponíveis deriva de estudos observacionais, os quais estão sujeitos à influência de fatores de confusão e potenciais vieses metodológicos (Stegeman et al., 2013; Dragoman et al., 2018).

Além disso, a heterogeneidade das populações estudadas, das formulações contraceptivas avaliadas e dos critérios diagnósticos utilizados dificulta comparações diretas entre alguns estudos. Diferenças relacionadas à duração do uso, aderência ao tratamento e características demográficas também podem influenciar os resultados (Vinogradova et al., 2015).

Apesar das limitações supramencionadas, a consistência observada entre estudos conduzidos em diferentes países e contextos fortalece a robustez das evidências disponíveis. A convergência dos resultados observada em estudos de coorte, caso-controle, revisões sistemáticas e meta-análises sugere que a associação identificada é cientificamente sólida (Stegeman et al., 2013; Lidegaard et al., 2011).

No futuro, espera-se que o avanço da medicina personalizada permita identificação mais precisa das mulheres com maior susceptibilidade trombótica. O desenvolvimento de biomarcadores

específicos, testes genéticos mais acessíveis e ferramentas de estratificação de risco poderá contribuir para individualizar ainda mais a escolha dos métodos contraceptivos (FSRH, 2023; WHO, 2023). Além disso, novas formulações hormonais com menor impacto sobre a coagulação poderão ampliar a segurança contraceptiva e reduzir a incidência de eventos tromboembólicos associados ao uso dos anticoncepcionais (ACOG, 2019).

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente revisão integrativa permitiu concluir que existe associação consistente entre o uso contínuo de AOCs e o aumento do risco de TVP e TEV. As evidências analisadas demonstram que essa associação encontra sustentação tanto em estudos epidemiológicos de grande porte quanto em mecanismos fisiopatológicos bem estabelecidos (Lidegaard et al., 2011; Stegeman et al., 2013; Vinogradova et al., 2015).

Os resultados evidenciaram que a magnitude do risco trombótico não é uniforme, sendo influenciada por múltiplos fatores, incluindo o tipo de progestagênio utilizado, a dose estrogênica, a presença de obesidade, tabagismo, idade superior a 35 anos e trombofilias hereditárias (Dragoman et al., 2018; van Vlijmen et al., 2016).

Também foi possível verificar que formulações contendo levonorgestrel apresentam perfil de segurança vascular mais favorável quando comparadas a contraceptivos contendo desogestrel, gestodeno, drospirenona ou acetato de ciproterona (Lidegaard et al., 2011; Vinogradova et al., 2015).

As evidências analisadas reforçam a importância da realização de anamnese detalhada e avaliação criteriosa dos fatores de risco antes

da prescrição de AOCs. A individualização da conduta e o compartilhamento de decisões entre médico e paciente constituem estratégias fundamentais para maximizar os benefícios contraceptivos e minimizar potenciais eventos adversos (ACOG, 2019; FSRH, 2023).

Por fim, conclui-se que os AOCs permanecem métodos seguros e eficazes para a maioria das mulheres, desde que utilizados de forma adequada e após avaliação clínica individualizada. O avanço da medicina personalizada e o desenvolvimento de novas formulações hormonais poderão contribuir para tornar a contracepção hormonal ainda mais segura nas próximas décadas (WHO, 2023; NGUYEN ET AL, 2024).

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Practice Bulletin. Washington, DC: ACOG, 2019.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertility and Sterility*, v. 107, n. 1, p. 43-51, 2017.

DRAGOMAN, M. V. et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 141, n. 3, p. 287-294, 2018.

FACULTY OF SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTHCARE. FSRH Guideline (January 2019, amended October 2023): Combined

Hormonal Contraception. *BMJ Sexual & Reproductive Health*, v. 45, Suppl. 1, p. 1-93, 2019.

FERREIRA, L. F.; D'AVILA, A. M. F. C.; SAFATLE, G. C. B. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. *Feminina*, v. 47, n. 7, p. 426-432, 2019.

KEARON, C. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, v. 149, n. 2, p. 315-352, 2016.

KHIZROEVA, J. et al. Combined oral contraceptives and the risk of thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 22, p. 11010, 2025.

KONSTANTINIDES, S. V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, v. 41, n. 4, p. 543-603, 2020.

LAGO, A. C. V.; MARQUES, R. S.; SANTANA, S. C.; CARDOSO, V. L. R. Risco de trombose venosa relacionada ao uso de anticoncepcionais orais. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 16, e158111638150, 2022.

LIDEGAARD, Ø. et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*, v. 344, p. e2990, 2012.

MARTINELLI, I. et al. Risk of venous thromboembolism with oral contraceptives and inherited thrombophilia. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 81, n. 6, p. 823-826, 1999.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

NGUYEN, A. T. et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 73, n. 4, p. 1-126, 2024.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, p. n71, 2021.

PARKIN, L.; SHARPLES, K.; HERNANDEZ, R. K.; JICK, S. S. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel. *BMJ*, v. 342, p. d2139, 2011.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertility and Sterility*, v. 107, n. 1, p. 43-51, 2017.

ROSENDAAAL, F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*, v. 353, n. 9159, p. 1167-1173, 1999.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007.

STEGEMAN, B. H. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, v. 347, p. f5298, 2013.

TEPPER, N. K. et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. MMWR Recommendations and Reports, 2024.

VAN HYLCKAMA VLIEG, A. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*, v. 339, p. b2921, 2009.

VAN VLIJMEN, E. F. W. et al. Combined oral contraceptives, thrombophilia and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 14, n. 7, p. 1393-1403, 2016.

VANDENBROUCKE, J. P. et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis associated with factor V Leiden mutation. *Lancet*, v. 344, n. 8935, p. 1453-1457, 1994.

VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, C.; HIPPISEY-COX, J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, v. 350, p. h2135, 2015.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: WHO, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 6. ed. Geneva: World Health Organization, 2025.

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Afya - Campus São João Del Rei - MG. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>2</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Afya - Campus São João Del Rei - MG. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>3</sup> Doutora em Física e Química de Materiais pela Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) e Docente do curso de Medicina Afya São João Del - MG. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>4</sup> Doutora em Ciências dos Alimentos pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e docente do curso de Medicina Afya São João Del Rei - MG. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>5</sup> Doutor em Odontologia pela Universidade de Campinas (UNICAMP) / pós-Doutor em Fisiologia de Órgãos e Sistemas pela Universidade de São Paulo (USP) e docente do curso de Medicina Afya São João Del Rei - MG / Orientador do grupo. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)