Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Contraceptivos hormonais combinados e o risco de tromboembolismo venoso em mulheres

Combined hormonal contraceptives and the risk of venous thromboembolism in women

Anticonceptivos hormonales combinados y riesgo de tromboembolismo venoso em mujeres

Tainah Fontes Ramos[1], Marcela Machado Aguiar Amorim[1], Ana Clara Andrade de Oliveira[1], Luiza Barreto de Melo[1], Maria Eduarda Amorim Brandão[1], Ana Júlia Britto Bomfim[1], Luiza de Souza Cruz[1], Adriana Oliveira Guimarães[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar, à luz da literatura científica, a associação entre o uso de contraceptivos hormonais combinados e o risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso em mulheres, contribuindo para uma compreensão crítica e atualizada dessa relação sob a perspectiva clínica e epidemiológica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, orientada pelas recomendações do checklist PRISMA 2020, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram incluídos estudos publicados entre 2021 e 2026, em português ou inglês, disponíveis na íntegra e relacionados ao tema. **Resultados:** A busca identificou 312 registros, dos quais oito estudos compuseram a síntese final. Os achados evidenciaram aumento do risco tromboembólico, especialmente em formulações contendo etinilestradiol, enquanto contraceptivos com estrogênios naturais apresentaram perfil mais favorável em parte dos estudos. Observou-se também que idade, obesidade, tabagismo, trombofilias e predisposição genética influenciam esse risco. **Considerações finais:** Há associação entre contraceptivos hormonais combinados e tromboembolismo venoso, embora essa relação varie conforme a formulação e o perfil clínico da usuária, reforçando a necessidade de prescrição individualizada.

Palavras-chave: Trombose venosa profunda, Embolia pulmonar, Estratificação de risco.

ABSTRACT

Objective: To analyze, in light of the scientific literature, the association between the use of combined hormonal contraceptives and the risk of developing venous thromboembolism in women, contributing to a critical and updated understanding of this relationship from a clinical and epidemiological perspective. **Methods:** This integrative literature review was guided by the PRISMA 2020 checklist recommendations, with searches performed in PubMed/MEDLINE, SciELO, and the Virtual Health Library databases. Studies published between 2021 and 2026, available in full text, in Portuguese or English, and related to the topic were included. **Results:** The search identified 312 records, of which eight studies composed the final synthesis. The findings showed an increased thromboembolic risk, especially in formulations containing ethinyl estradiol, whereas contraceptives based on natural estrogens showed a more favorable profile in

[1] Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju – SE.

SUBMETIDO EM: 4/2026 | **ACEITO EM: 5/2026** | **PUBLICADO EM: 7/2026**

some studies. Age, obesity, smoking, thrombophilias, and genetic predisposition were also identified as factors influencing this risk. **Final considerations:** There is an association between combined hormonal contraceptives and venous thromboembolism, although this relationship varies according to the formulation and the user's clinical profile, reinforcing the need for individualized prescription.

Keywords: Deep vein thrombosis, Pulmonary embolism, Risk stratification.

RESUMEN

Objetivo: Analizar, a la luz de la literatura científica, la asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales combinados y el riesgo de desarrollo de tromboembolismo venoso en mujeres, contribuyendo a una comprensión crítica y actualizada de esta relación desde una perspectiva clínica y epidemiológica. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura, orientada por las recomendaciones de la lista de verificación PRISMA 2020, con búsqueda en las bases PubMed/MEDLINE, SciELO y Biblioteca Virtual en Salud. Se incluyeron estudios publicados entre 2021 y 2026, en portugués o inglés, disponibles en texto completo y relacionados con el tema. **Resultados:** La búsqueda identificó 312 registros, de los cuales ocho estudios integraron la síntesis final. Los hallazgos evidenciaron un aumento del riesgo tromboembólico, especialmente en formulaciones que contienen etinilestradiol, mientras que los anticonceptivos con estrógenos naturales mostraron un perfil más favorable en parte de los estudios. También se observó que la edad, la obesidad, el tabaquismo, las trombofilias y la predisposición genética influyen en este riesgo. **Consideraciones finales:** Existe asociación entre los anticonceptivos hormonales combinados y el tromboembolismo venoso, aunque esta relación varía según la formulación y el perfil clínico de la usuaria, lo que refuerza la necesidad de una prescripción individualizada.

Palabras clave: Trombosis venosa profunda, Embolia pulmonar, Estratificación del riesgo.

INTRODUÇÃO

Os contraceptivos hormonais representam um dos avanços mais significativos da medicina reprodutiva no século XX. Desde sua introdução clínica, esses fármacos consolidaram-se como método eficaz, acessível e amplamente utilizado para o planejamento familiar em escala global (ANDERSON DJ e JOHNSTON DS, 2023). Entretanto, paralelamente aos benefícios contraceptivos e terapêuticos, emergiram preocupações relacionadas à segurança vascular, especialmente no que se refere ao tromboembolismo venoso (TEV), condição potencialmente grave caracterizada pela formação de trombos no sistema venoso profundo, com risco de embolia pulmonar e complicações cardiovasculares (PASTORID, et al., 2023).

A relação entre contraceptivos hormonais e eventos tromboembólicos passou a ganhar relevância na literatura médica a partir do início da década de 1960. Em 1961, foi publicado um dos primeiros relatos de TEV em uma mulher de 40 anos que utilizava Enovid®, formulação contendo mestranol (150 µg) e noretinodrel (10 mg), prescrita, à época, para o tratamento da endometriose (JORDAN WM e ANAND JK, 1961). Por seu caráter pioneiro, esse caso é reconhecido como um registro precoce da possível associação entre contraceptivos hormonais e complicações tromboembólicas. Desde então, os contraceptivos hormonais combinados (CHCs), definidos pela associação entre um estrogênio e um progestogênio, passaram a ocupar posição central na regulação da fertilidade feminina, sobretudo por via oral (BABANIYIGG, et al., 2024).

Nas décadas subsequentes, estudos epidemiológicos evidenciaram aumento significativo na incidência de eventos tromboembólicos entre usuárias de contraceptivos orais combinados (COCs) que continham doses elevadas de estrogênio, superiores a 50µg, em comparação às formulações com menores concentrações hormonais (INMANWHW, et al., 1970). Esses achados impulsionaram a reformulação das doses de etinilestradiol (EE), culminando no desenvolvimento de preparações de baixa dosagem (20–35µg) e, mais recentemente, formulações com 10µg, com o objetivo de mitigar alterações hemostáticas

associadas ao componente estrogênico. Apesar dessas estratégias, evidências contemporâneas confirmam uma relação dose-dependente entre o estrogênio e modificações em parâmetros de coagulação, fibrinólise e função plaquetária, reforçando a necessidade de vigilância clínica contínua (LU Y, et al., 2024; VATANDOOST J, et al., 2024).

Paralelamente, o componente progestogênico das formulações contraceptivas passou por sucessivas modificações estruturais e farmacodinâmicas. A evolução das diferentes gerações de progestogênios buscou otimizar o perfil metabólico e reduzir efeitos adversos, variando quanto à atividade androgênica, estrogênica e glicocorticoide (LAVASSEURC, et al., 2022). Embora tais inovações tenham ampliado as opções terapêuticas e individualizado a prescrição, introduziram novas variáveis farmacológicas capazes de influenciar o risco tromboembólico (MACKMAN N, et al., 2020).

Atualmente, reconhece-se que o risco de TEV associado aos CHCs resulta da interação complexa entre o perfil hormonal da formulação e fatores individuais da usuária, incluindo idade, obesidade, tabagismo e predisposição genética (KUIJPERS MJ, et al., 2022). Nesse contexto, a compreensão integrada dos determinantes farmacológicos e clínicos torna-se essencial, especialmente considerando que os CHCs permanecem entre as principais estratégias de planejamento reprodutivo em mulheres em idade fértil. Apesar de seus benefícios amplamente reconhecidos, como alta eficácia contraceptiva, regulação do ciclo menstrual e melhora de condições como acne e endometriose, a literatura científica tem reiteradamente demonstrado associação entre seu uso e aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos ((LAVASSEUR C, et al., 2022; PASTORI D, et al., 2023).Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar, à luz da literatura científica, a associação entre o uso de contraceptivos hormonais combinados e o risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso em mulheres, contribuindo para uma compreensão crítica e atualizada dessa relação sob a perspectiva clínica e epidemiológica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico, conduzida com base nos pressupostos da Medicina Baseada em Evidências. A organização do processo de identificação, seleção e apresentação dos estudos foi orientada pelas recomendações do checklist PRISMA 2020, de modo a conferir maior transparência e rigor ao percurso metodológico.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, ScientificElectronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionadas em razão de sua relevância, abrangência internacional e representatividade da produção científica na área das Ciências da Saúde, incluindo a literatura latino-americana. A estratégia de busca foi elaborada a partir da combinação de descritores controlados oriundos dos vocabulários MeSH (Medical SubjectHeadings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), associados a termos livres relacionados à exposição, como contraceptivos hormonais combinados, contraceptivos orais combinados e contracepção estroprogestativa, bem como a termos referentes aos desfechos de interesse, como tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e eventos tromboembólicos.

Os descritores e termos livres foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, com o objetivo de ampliar a sensibilidade da busca e, ao mesmo tempo, preservar sua especificidade na identificação de estudos potencialmente elegíveis. Na BVS, a estratégia foi adaptada de acordo com as particularidades da interface de busca, contemplando as bases integradas disponíveis, como LILACS e MEDLINE. Foram considerados para análise estudos publicados entre janeiro de 2021 e janeiro de 2026.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira, procedeu-se à triagem dos títulos e resumos dos registros identificados. Na segunda, os textos potencialmente elegíveis foram analisados na íntegra, com base em critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Selecionou-se estudos originais, revisões narrativas, revisões sistemáticas e metanálises, publicados em português ou inglês, que abordassem a associação entre contraceptivos hormonais combinados e risco tromboembólico, bem como fatores modificadores desse risco e suas implicações clínicas.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos cuja abordagem temática não correspondesse ao objetivo da revisão, publicações sem disponibilidade de texto completo, resumos de eventos, cartas ao editor, editoriais e trabalhos que não apresentassem dados relevantes para a análise proposta. Ao final, os estudos selecionados foram submetidos a síntese narrativa e crítica, com ênfase na caracterização do risco tromboembólico associado aos contraceptivos hormonais combinados, nos fatores que modulam esse risco e em suas implicações para a prática clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca bibliográfica nas bases PubMed/MEDLINE, BVS e SciELO identificou inicialmente 312 registros. Após a remoção de 58 duplicatas, permaneceram 254 estudos para a etapa de triagem por títulos e resumos. Nessa fase, 204 registros foram excluídos por não atenderem ao recorte temporal estabelecido, por não apresentarem aderência temática ou por não responderem ao objetivo da revisão. Assim, 50 artigos seguiram para avaliação na íntegra. Na etapa de elegibilidade, 42 estudos foram excluídos por não atenderem integralmente aos critérios de inclusão previamente definidos, resultando em 8 estudos incluídos na síntese final. O processo de seleção dos estudos está detalhado no fluxograma apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, elaborado conforme as recomendações do PRISMA 2020



Fonte: Ramos TF, et al., 2026.

O **Quadro 1** apresenta os oito estudos incluídos, reunindo informações sobre suas principais características e os achados centrais relacionados ao objeto de análise. Além dos oito estudos experimentais apresentados no quadro, também foram selecionados quatro artigos de revisão, utilizados como suporte teórico complementar para aprofundar e fundamentar a discussão do presente trabalho.

Quadro 1 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão (n = 8).

Referência	Objetivo	Delineamento	Principais achados
(REED S, et al., 2021)	Comparar o risco de tromboembolismo venoso e arterial entre usuárias de nomegestrol acetato + 17β-estradiol (NOMAC/E2) e usuárias de COCs com levonorgestrel	Coorte prospectiva observacional controlada	A formulação NOMAC/E2 apresentou perfil de segurança cardiovascular favorável e não inferior em relação às formulações com levonorgestrel, sugerindo risco tromboembólico compatível com opções consideradas de menor risco.
(AZIZ D, et al., 2021)	Avaliar o risco de recorrência de TEV após um primeiro evento relacionado a contraceptivo	Coorte do estudo REVERSE	O risco de recorrência após suspensão da anticoagulação foi baixo em mulheres com TEV associado a contraceptivo, reforçando a importância de individualizar decisões terapêuticas após o evento índice.
(HEIKINHEIMO O, et al., 2022)	Avaliar associações entre diferentes contraceptivos hormonais sistêmicos e risco de TEV	Estudo caso-controle aninhado de base populacional	O uso de contracepção hormonal combinada com etinilestradiol associou-se a aumento do risco de TEV; os achados reforçam diferenças de risco conforme a formulação utilizada.
(SCHINK T, et al., 2022)	Comparar o risco de TEV entre nove COCs em mulheres jovens	Estudo caso-controle aninhado em coorte	COCs com levonorgestrel e baixa dose de etinilestradiol foram utilizados como referência de menor risco; algumas formulações com outros progestagênios apresentaram risco superior.
(VON STOCKUM S, et al., 2023)	Comparar NOMAC/E2 com COCs contendo levonorgestrel em mulheres acima de 40 anos	Estudo observacional	Em mulheres com mais de 40 anos, NOMAC/E2 mostrou perfil de segurança e efetividade comparável ao das formulações com levonorgestrel, contribuindo para a discussão sobre individualização por faixa etária.
(HASSER EK, et al., 2024)	Investigar a interação entre hormônios exógenos femininos, variação genética e risco de TEV	Estudo genômico multicêntrico	Variantes genéticas, especialmente em genes trombofílicos, modulam o risco de TEV em usuárias de hormônios exógenos, reforçando a contribuição da predisposição genética para o risco trombótico.
(LO FARO V et al., 2024)	Estimar o risco de TEV durante o início e a continuidade do uso de contraceptivos orais considerando predisposição genética	Coorte prospectiva com dados do UK Biobank	O risco de TEV foi mais elevado nos primeiros 2 anos de uso e foi substancialmente maior entre mulheres com alta predisposição genética, incluindo FVL, mutação da protrombina e maior escore poligênico.
(BAUERFEIND A et al., 2024)	Comparar o risco de TEV entre estradiol valerato/dienogeste e etinilestradiol/levonorgestrel	Análise agrupada de coortes prospectivas observacionais	Observou-se menor risco de TEV com estradiol valerato/dienogeste em comparação com etinilestradiol/levonorgestrel, favorecendo formulações com estrogênios naturais.

Fonte: Ramos TF, et al., 2026.

A literatura analisada demonstra, de forma consistente, que os contraceptivos hormonais combinados estão associados ao aumento do risco de TEV, embora essa associação não ocorra de maneira uniforme entre as diferentes formulações e perfis de usuárias. Mais do que um efeito linear e homogêneo, os estudos apontam para uma relação multifatorial, condicionada pela composição hormonal do método, pela duração da exposição e pelas características clínicas e biológicas da mulher. Nesse sentido, o risco tromboembólico

vinculado aos contraceptivos combinados deve ser compreendido à luz de uma perspectiva comparativa e individualizada, e não apenas como consequência inevitável da exposição hormonal combinada (HEIKINHEIMO O, et al., 2022; SCHINK T, et al., 2022).

Entre os achados mais recorrentes, destaca-se a função central do componente estrogênico na determinação do risco trombótico. Heikinheimo O, et al. (2022), ao avaliarem contracepção hormonal sistêmica em base populacional, identificaram 1.334 casos de TEV e incidência de 1,14 por 1.000 pessoa-anos, observando aumento do risco sobretudo entre usuárias de formulações combinadas contendo etinilestradiol. Os autores também demonstraram que esse risco não se restringe aos contraceptivos orais, sendo igualmente observado em outras vias de administração, como adesivo transdérmico e anel vaginal. Tal achado sugere que o fenômeno trombogênico está menos relacionado à forma de administração do método e mais ao perfil biológico do estrogênio sintético e ao impacto que ele exerce sobre a hemostasia.

Em consonância com essa interpretação, Schink T, et al. (2022) demonstraram que os contraceptivos orais combinados não compartilham um mesmo perfil de risco e que o levonorgestrel permanece como referencial de menor risco tromboembólico entre as formulações mais utilizadas. Essa constatação possui relevância clínica expressiva, pois desloca a discussão de uma lógica dicotômica, centrada em usar ou não usar contraceptivo hormonal, para uma análise mais qualificada das diferentes combinações hormonais disponíveis. Na mesma direção, Morimont L, et al. (2021) já haviam indicado que o risco de TEV varia de acordo com a dose do estrogênio, o tipo de progestagênio e a presença de fatores predisponentes individuais, reforçando que a exposição hormonal precisa ser analisada de maneira contextualizada.

Outro eixo de destaque na literatura recente diz respeito à comparação entre formulações baseadas em estrogênios naturais e aquelas contendo etinilestradiol. Nessa perspectiva, Reed S,et al. (2021), em coorte prospectiva controlada, não identificaram aumento do risco de TEV ou arterial entre usuárias de nomegestrol acetato associado a 17β-estradiol em comparação com usuárias de formulações contendo levonorgestrel. O hazardratio ajustado para trombose venosa profunda e embolia pulmonar foi de 0,59, com intervalo de confiança de 95% entre 0,25 e 1,35. Embora esse resultado não permita afirmar superioridade estatística, ele é relevante por afastar a hipótese de maior risco com a formulação avaliada e por sustentar a possibilidade de um perfil trombótico mais favorável.

Esse entendimento é aprofundado por vonStockum S, et al. (2023), que analisaram usuárias com mais de 40 anos em contexto de vida real. Trata-se de um grupo de particular interesse clínico, uma vez que o envelhecimento reprodutivo costuma coexistir com maior acúmulo de fatores de risco cardiovasculares e trombóticos. Ainda que o número absoluto de eventos tenha sido reduzido, os autores observaram incidência baixa e semelhante entre usuárias de nomegestrol acetato associado a estradiol e usuárias de formulações contendo levonorgestrel. Embora esse dado imponha interpretação cautelosa, em razão do baixo poder estatístico, ele contribui para consolidar a hipótese de que formulações à base de estradiol podem representar alternativa plausível em contextos clínicos selecionados.

Essa hipótese adquire maior densidade com os resultados de Bauerfeind A, et al. (2024). Ao compararem estradiol valerato associado a dienogeste com etinilestradiol associado a levonorgestrel, os autores identificaram redução significativa do risco de TEV, com hazardratio ajustado de 0,46 e intervalo de confiança de 95% entre 0,22 e 0,98. Para trombose venosa profunda isoladamente, a redução também foi mantida. Esses dados são particularmente relevantes porque sugerem não apenas equivalência de segurança, mas potencial vantagem clínica das formulações com estrogênios naturais em comparação às formulações tradicionais com etinilestradiol.

A metanálise conduzida por Douxfils J, et al. (2024) reforça de maneira expressiva essa tendência. Os autores demonstraram redução de 33% no risco de TEV entre usuárias de contraceptivos combinados com estrogênios naturais em comparação com aquelas expostas a formulações baseadas em estrogênios sintéticos, com oddsratio de 0,67 e intervalo de confiança de 95% entre 0,51 e 0,87. Nas análises baseadas em hazardratios ajustados, a redução foi ainda mais acentuada. Quando interpretados em conjunto, os achados de Reed S, et al. (2021), vonStockumS, et al. (2023), Bauerfeind A, et al. (2024)e Douxfils J, et al. (2024) delineiam um campo de evidências progressivamente mais consistente em favor de formulações que substituem o etinilestradiol por estradiol ou seus derivados.

Paralelamente à discussão sobre composição hormonal, a literatura recente também destaca que o risco tromboembólico não pode ser explicado apenas pelas características do contraceptivo. Lo Faro V, et al. (2024) demonstraram, em coorte prospectiva com dados do UK Biobank, que o risco de TEV foi mais elevado nos primeiros dois anos de uso de contraceptivos orais e substancialmente maior entre mulheres com predisposição genética aumentada. Os autores ressaltam não apenas o papel de variantes clássicas, como fator V de Leiden e mutação da protrombina, mas também a relevância dos escores poligênicos de risco. Com isso, amplia-se a compreensão do fenômeno trombótico, que passa a ser interpretado não apenas como efeito farmacológico, mas como produto da interação entre exposição hormonal e vulnerabilidade biológica.

Nessa mesma direção, Hasser EK, et al. (2024) reforçam que a interação entre hormônios exógenos femininos e variação genética constitui uma fronteira importante para o refinamento da estratificação de risco. Esse ponto é particularmente relevante porque desloca o aconselhamento contraceptivo de um modelo generalista para uma abordagem mais precisa e personalizada. Em outras palavras, os estudos mais recentes sugerem que a segurança do método não depende exclusivamente da formulação prescrita, mas também da capacidade de reconhecer, previamente, quais mulheres apresentam maior suscetibilidade trombótica diante da exposição hormonal.

Esse deslocamento interpretativo representa uma das contribuições mais relevantes dos trabalhos analisados. Em vez de considerar as usuárias de contraceptivos hormonais combinados como um grupo homogêneo, os estudos reconhecem que o risco se distribui de maneira desigual, concentrando-se com maior intensidade entre mulheres com trombofilias, predisposição genética, maior idade, obesidade, tabagismo e outros fatores clínicos predisponentes. Nessa perspectiva, Khizroeva J, et al. (2025) reforçam que, mesmo nas formulações de baixa dose, o risco trombótico persiste e deve ser interpretado à luz da interação entre tipo hormonal, tempo de uso e características individuais da usuária. Tal compreensão impede tanto a banalização do risco quanto uma postura excessivamente proibitiva frente à contracepção hormonal combinada.

Um aspecto menos explorado, mas clinicamente relevante, refere-se ao comportamento do risco após a ocorrência de um primeiro evento tromboembólico relacionado ao uso de estrogênio. Wiegers HMG, et al. (2022), em revisão sistemática com metanálise, identificaram taxa agrupada de recorrência de 1,57 por 100 pacientes-ano após a interrupção da anticoagulação em mulheres com TEV relacionado a contraceptivos contendo estrogênio. Esse achado sugere risco relativamente baixo de recorrência nesse cenário específico e acrescenta importante dimensão prática ao debate, sobretudo quanto à duração da anticoagulação e ao aconselhamento clínico após o evento inicial. Embora esse não seja o foco central da presente revisão, trata-se de um dado que amplia a compreensão do problema e fortalece a utilidade clínica da discussão.

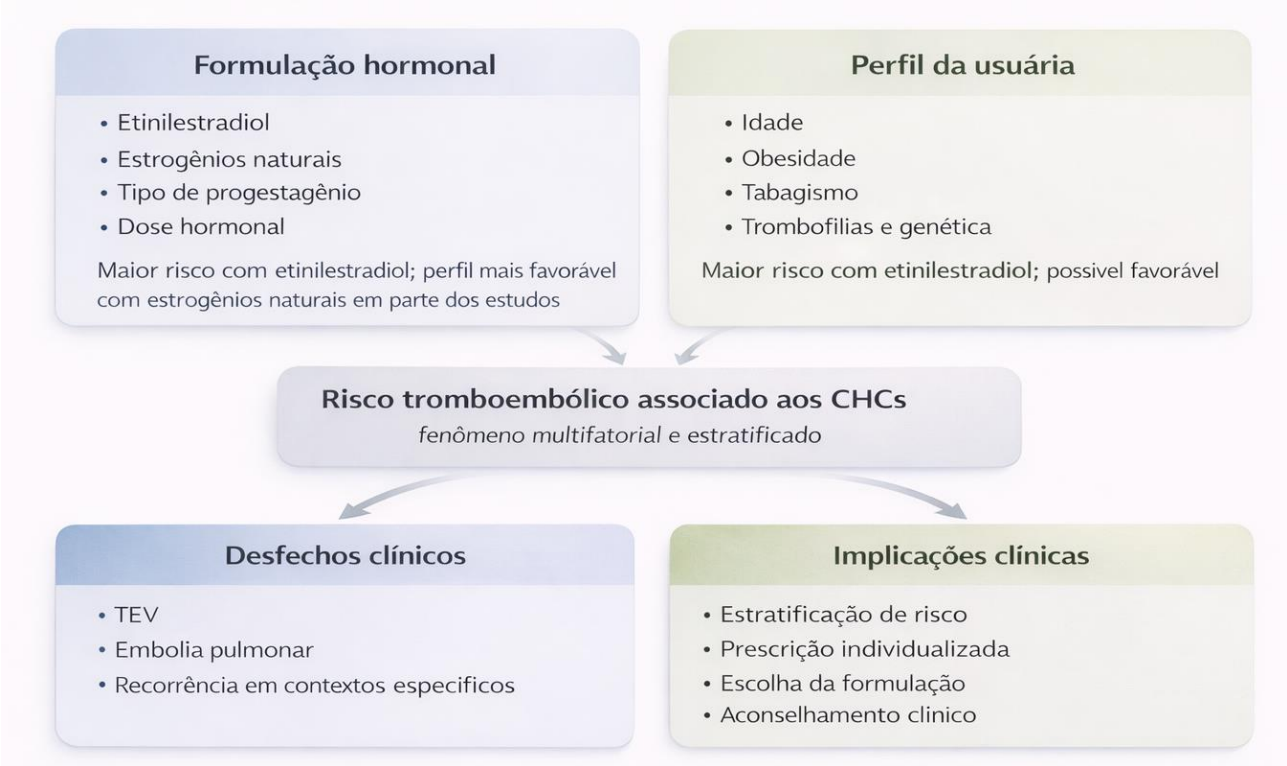
No que diz respeito à relação entre os estudos, predomina concordância substancial, e não oposição conceitual. Os autores convergem ao afirmar que os contraceptivos hormonais combinados elevam o risco de TEV em comparação à não exposição e convergem, também, ao demonstrar que esse risco varia segundo a formulação utilizada. As diferenças entre os estudos decorrem, sobretudo, de aspectos metodológicos, como tamanho amostral, número de eventos, população analisada e desenho estatístico empregado. Reed S, et al. (2021), por exemplo, não encontraram redução estatisticamente significativa do risco com nomegestrol acetato e estradiol, enquanto Bauerfeind A, et al. (2024) e Douxfils J, et al. (2024) demonstraram redução significativa com formulações contendo estrogênios naturais. Essa diferença parece refletir menos uma contradição entre conclusões e mais uma gradação no nível de robustez analítica e no poder de detecção de efeitos moderados.

A apreciação crítica da literatura, contudo, exige o reconhecimento de limitações importantes. Em primeiro lugar, predomina o uso de delineamentos observacionais, os quais, embora indispensáveis em estudos de farmacovigilância e mundo real, estão sujeitos a confundimento residual e viés de seleção. Em segundo lugar, alguns estudos apresentaram baixo número absoluto de eventos, o que compromete a precisão das estimativas e amplia a incerteza estatística, como observado por von Stockum S, et al. (2023). Em terceiro lugar, persistem heterogeneidades importantes entre populações, critérios de classificação da

exposição hormonal e contextos geográficos, o que pode limitar a generalização dos resultados. Além disso, embora a literatura sobre estrogênios naturais seja promissora, a metanálise de Douxfils J, et al. (2024) evidenciam que esse campo ainda se apoia em número relativamente restrito de estudos comparativos, o que indica a necessidade de novas investigações com seguimento prolongado e melhor controle de confundidores.

Ainda assim, os pontos fortes do conjunto analisado são expressivos. Os estudos de base populacional oferecem maior validade externa e aproximam os achados da prática clínica cotidiana. As coortes prospectivas e análises agrupadas ampliam a confiabilidade das estimativas ao acompanhar grandes contingentes de usuárias em contextos reais. As revisões sistemáticas e metanálises, por sua vez, exercem papel decisivo na consolidação do conhecimento e na identificação de tendências consistentes entre estudos independentes. Em conjunto, esse corpo de evidências permite afirmar que o risco tromboembólico associado aos contraceptivos hormonais combinados é real, clinicamente relevante e passível de modulação pela escolha da formulação e pelo perfil da usuária. A síntese conceitual dos principais fatores que modulam o risco tromboembólico associado ao uso de contraceptivos hormonais combinados, bem como suas implicações clínicas, está apresentada na **Figura 2**.

Figura 2 - Fatores moduladores do risco trombo embólico associadoaos CHCs.



Legenda: CHCs: contraceptivos hormonais combinados; TEV: trombo embolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda.
Fonte: Ramos TF, et al., 2026.

À luz da questão norteadora desta revisão, os achados permitem concluir que existe associação entre contraceptivos hormonais combinados e TEV em mulheres, porém essa associação é fortemente condicionada por múltiplos determinantes.

O risco mostra-se mais elevado com formulações contendo etinilestradiol, tende a ser menor com contraceptivos baseados em estrogênios naturais e se intensifica na presença de predisposição genética e fatores clínicos adicionais. Desse modo, a principal contribuição da literatura não é sustentar a contraindicação indiscriminada desses métodos, mas reafirmar a necessidade de prescrição individualizada, baseada em avaliação clínica rigorosa e estratificação de risco.

Em termos práticos, isso implica reconhecer que a escolha do método contraceptivo deve transcender critérios de eficácia e aceitabilidade, incorporando também o perfil trombótico da usuária. Sob essa perspectiva, a literatura recente aponta para uma transição paradigmática: da prescrição padronizada para uma contracepção hormonal mais prudente, mais personalizada e efetivamente orientada por evidências. É precisamente nesse ponto que os estudos analisados oferecem sua contribuição mais robusta para o problema de pesquisa, ao demonstrar que o risco tromboembólico associado aos contraceptivos hormonais combinados não deve ser negado nem superdimensionado, mas criteriosamente estratificado no contexto clínico de cada mulher.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que há associação entre o uso de contraceptivos hormonais combinados e o risco de TEV em mulheres, embora essa relação não seja uniforme e varie conforme a formulação empregada e o perfil clínico da usuária. Os achados indicam maior risco nas formulações contendo etinilestradiol, enquanto contraceptivos à base de estrogênios naturais tendem a apresentar perfil trombótico mais favorável em parte das evidências analisadas. De modo adicional, fatores como idade, obesidade, tabagismo, trombofilias e predisposição genética modulam esse risco, confirmando seu caráter multifatorial. Assim, a principal implicação desta revisão é reforçar a necessidade de prescrição individualizada, baseada em avaliação clínica criteriosa e estratificação de risco, contribuindo para uma prática contraceptiva mais segura, prudente e orientada por evidências.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Tiradentes (UNIT) pelo apoio institucional e pela contribuição ao fortalecimento da formação acadêmica e científica, fundamentais para a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSON DJ, JOHNSTON DS. A brief history and future prospects of contraception. Science, 2023; 380(6641): 154-158.
2. AZIZ D, et al. Long-term risk of recurrent venous thromboembolism after a first contraceptive-related event: data from REVERSE cohort study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2021; 19(6): 1526-1532.
3. BABANIYI GG, et al. Reproductive endocrinology drug development: hormones, metabolism, and fertility in female reproductive health. In: Perspectives of Quorum Quenching in New Drug Development. CRC Press, 2024; 187-206.
4. BAUERFEIND A, et al. Venous thromboembolic risk of estradiol valerate-dienogest compared with ethinyl estradiol-levonorgestrel combined oral contraceptives. Obstetrics & Gynecology, 2024; 143(3): 431-434.
5. DOUXFILS J, et al. Are natural estrogens used in contraception at lower risk of venous thromboembolism than synthetic ones? A systematic literature review and meta-analysis. Frontiers in Endocrinology, 2024; 15: 1428597.
6. HASSER EK, et al. Genome-wide investigation of exogenous female hormones, genetic variation, and venous thromboembolism risk. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2024; 22(8): 2261-2269.
7. HEIKINHEIMO O, et al. Systemic hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 2022; 101(8): 846-855.
8. INMAN WHW et al. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: a report to the Committee on Safety of Drugs. Irish Medical Journal, 1970; 2: 209-209.
9. JORDAN WM, ANAND JK. Pulmonary embolism. The Lancet, 1961; 278: 1146-1147.
10. KHIZROEVA J, et al. Combined oral contraceptives and the risk of thrombosis. International Journal of Molecular Sciences, 2025; 26(22): 11010-11010.

11. KUIJPERS MJ, et al. Molecular mechanisms of hemostasis, thrombosis and thrombo-inflammation. International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(10): 5825-5825.
12. LAVASSEUR C, et al. Hormonal therapies and venous thrombosis: considerations for prevention and management. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2022; 6(6): e12763-e12763.
13. LO FARO V, et al. The risk of venous thromboembolism in oral contraceptive users: the role of genetic factors—a prospective cohort study of 240,000 women in the UK Biobank. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2024; 230(3): 360.e1-360.e13.
14. LU Y et al. Drug-induced coagulopathies: a real-world pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting system. Frontiers in Pharmacology, 2024; 15: 1486422.
15. MACKMAN N, et al. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. Nature Reviews Drug Discovery, 2020; 19(5): 333-352.
16. MORIMONT L, et al. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. Frontiers in Endocrinology, 2021; 12: 769187.
17. PASTORI D, et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(4): 3169-3169.
18. REED S, et al. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate (2.5 mg) and 17β-oestradiol (1.5 mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 2021; 26(6): 439-446.
19. SCHINK T, et al. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German claims data. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2022; 129(13): 2107-2116.
20. VATANDOOST J, et al. Testosterone replacement has a beneficial effect on the hemostatic system by altered gene expression of coagulation factors. Steroids, 2024; 212: 109525.
21. VON STOCKUM S, et al. NOMAC-E2 compares to LNG combined oral contraceptives in women over forty: real-world PRO-E2 study. Gynecological Endocrinology, 2023; 39(1): 2166032.
22. WIEGERS HMG, et al. Risk of recurrence in women with venous thromboembolism related to estrogen-containing contraceptives: systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2022; 20(5): 1158-1165.