



BJGH

Brazilian Journal
of Global Health
Revista Brasileira
de Saúde Global

Interações entre a Terapia Hormonal e Riscos Tromboembólicos em Mulheres: Uma Revisão Sistemática

Alice Ladeira¹, Beatriz Mourad², Luiza Pimentel³, Vitório Vargas⁴, Alexandre Cesar Fiorett⁵

¹⁻⁵Universidade Santo Amaro, São Paulo, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO

Investigar, por meio de revisão sistemática, as evidências sobre os riscos tromboembólicos relacionados à terapia hormonal (TH) e identificar fatores modificadores.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida conforme diretrizes PRISMA, com busca nas bases PubMed, SciELO e LILACS, contemplando publicações entre 2014 e 2024. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 16 estudos foram incluídos na síntese qualitativa, abrangendo revisões sistemáticas com metanálise, estudos de coorte, casocontrole e ensaio clínico randomizado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se associação consistente entre TH e aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV)/tromboembolismo pulmonar (TEP), com variação conforme modalidade e via de administração. Contraceptivos orais combinados contendo progestogênios de terceira geração e drospirenona apresentaram maior risco relativo quando comparados às formulações com levonorgestrel. A via oral esteve associada a maior risco tromboembólico em comparação à via transdérmica, cujo perfil de risco aproximou-se do basal. Fatores modificadores, como obesidade, tabagismo e idade superior a 50 anos, demonstraram efeito multiplicativo sobre o risco.

CONCLUSÃO

O risco tromboembólico associado à terapia hormonal é variável e dependente da interação entre formulação, via de administração e perfil clínico individual. A estratificação de risco e a preferência por vias não orais, especialmente a transdérmica, constituem estratégias relevantes para redução de eventos tromboembólicos

DESCRITORES

Contraceptivos; Risco trombótico; Terapia hormonal; Tromboembolismo venoso; Reposição hormonal.

Autora correspondente:

Alice Ladeira

Universidade Santo Amaro

Rua Prof. Eneas de Siqueira Neto, 340. Jardim das Imbuías, São Paulo/SP

E-mail: alice_15ladeira@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2233-7790>

DOI:

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons.

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

INTRODUÇÃO

Ao longo da vida, as mulheres estão sujeitas a diferentes níveis de exposição ao estrogênio. Essa exposição ocorre tanto por produção e variação hormonal fisiológica, que se intensifica durante a fase fértil e gestação, quanto por fontes externas, como terapias hormonais. Fármacos à base de estrogênio, indicados como métodos contraceptivos para mulheres, estratégia de prevenção contra doenças cardiovasculares e osteoporose, além de serem utilizados para amenizar os sintomas da menopausa, estão ligados a desequilíbrios na hemostasia. Essas alterações favorecem o aumento do risco de trombose venosa e outras complicações tromboembólicas.¹⁻³

No caso dos anticoncepcionais orais combinados, sabe-se que eles promovem um estado pró-coagulante, elevando significativamente a probabilidade de ocorrência de eventos tromboembólicos. O grau de risco está diretamente vinculado tanto à concentração de estrogênio quanto ao tipo e à dosagem do progestagênio.⁴⁻⁶ Além disso, esses contraceptivos também elevam em cerca de duas vezes a probabilidade de tromboembolismo arterial (ATE), incluindo acidente vascular cerebral (AVC) e infarto do miocárdio (IAM), em relação àquelas que não fazem uso desses fármacos.

A capacidade trombogênica dos contraceptivos hormonais combinados (CHCs) está relacionada à convergência de diversas modificações nos elementos do sistema de coagulação e no funcionamento vascular. Esses medicamentos elevam os níveis de componentes pró-coagulantes, como protrombina e os fatores VII, VIII, X e o fibrinogênio, ao mesmo tempo em que reduzem substâncias anticoagulantes, como a antitrombina e a proteína S. Além disso, o uso de CHCs leva ao desenvolvimento de uma resistência adquirida à proteína C ativada, um mecanismo que contribui significativamente para seu potencial trombogênico. Alterações no sistema fibrinolítico também são observadas durante o uso de CHCs, incluindo aumento da liberação do ativador tecidual do plasminogênio, redução do inibidor tipo 1 do ativador do plasminogênio e queda nos níveis do inibidor da fibrinólise ativado pela trombina.^{8,9}

Embora todas as formulações de contraceptivos orais combinados (COCs) estejam associadas a um aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV), é possível reduzir esse risco por meio da seleção de compostos com menor potencial trombogênico. Isso pode incluir, por exemplo, a escolha de progestagênios como o levonorgestrel ou o estetrol, bem como a diminuição da dose de estrogênio (etinilestradiol) de 50 mcg para 35 mcg e progestagênios com maior efeito androgênico, como o levonorgestrel, a noretisterona, a noretindrona e o dienogest, que também tendem a apresentar um risco trombótico inferior. Ademais, o risco de TEV é mais elevado nos primeiros seis meses de uso do anticoncepcional oral combinado, apresentando uma queda gradual até o 12º mês. Após esse período, a probabilidade de ocorrência de TEV tende a se estabilizar, aproximando-se dos níveis observados em pessoas que não utilizam o método contraceptivo.

O risco de eventos tromboembólicos venosos também se eleva durante a gestação, em virtude de um estado fisiológico de hipercoagulabilidade, estase venosa e disfunção endotelial. Embora esse risco esteja presente ao longo de toda a gravidez, ele se intensifica no período puerperal. Diversos fatores contribuem para aumentar essa probabilidade, incluindo histórico pessoal de TEV, internações hospitalares por intercorrências clínicas agudas, parto cesáreo e a presença de trombofilias hereditárias, como mutações genéticas que afetam a cascata de coagulação. Em especial, pacientes gestantes com episódio prévio de TEV relacionado a condições de hiperestrogenismo são consideradas candidatas à profilaxia antitrombótica durante toda a gestação. Tal conduta é respaldada pelas diretrizes da American Society of Hematology (ASH), publicadas em 2018, que recomendam de forma robusta a implementação de trombotrombolização no período pré e pós-parto nessas pacientes. Na gestação, observa-se um incremento fisiológico dos níveis do fator de von Willebrand (FvW), uma glicoproteína fundamental para os mecanismos iniciais da hemostasia, que age especialmente na adesão e ativação plaquetária. Esse fator FvW permanece em níveis elevados decorrente tanto do aumento de sua taxa de síntese quanto da ampliação de sua meia-vida plasmática. E em mulheres pós-menopáusicas, estudos também demonstraram que a administração de estrogênios equinos por via oral, por um período de quatro semanas, é capaz de promover elevações significativas nos níveis plasmáticos de FvW, reforçando a influência hormonal sobre esse marcador hemostático.^{10,11}

A taxa de ocorrência de trombose venosa em diferentes

faixas etárias varia de 6 a 18 casos por 10.000 pessoas ao ano. Esse índice aumenta progressivamente com o avanço da idade, principalmente em mulheres que fazem o uso de terapia hormonal na menopausa. As pesquisas avaliadas sugerem que a terapia hormonal para mulheres na menopausa (TRHM) interfere no equilíbrio hemostático, promovendo a diminuição dos anticoagulantes naturais e o aumento da atividade do sistema fibrinolítico. Os eventos tromboembólicos nessas mulheres que fazem o uso de reposição hormonal podem estar relacionados a alterações na coagulação de origem hereditária ou adquirida (trombofilias) as quais não foram identificadas previamente ao início do tratamento. Além disso, é relevante ajustar e controlar potenciais fatores de risco como obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, câncer, tabagismo, presença de varizes ou tromboflebitides superficiais, pois a falta dessa triagem antes de um tratamento pode contribuir para uma percepção inflacionada do risco.¹²⁻¹⁴

Este estudo teve como objetivo analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca do risco de tromboembolismo associado à terapia hormonal. Buscou-se comparar a magnitude do risco de TEV e embolia pulmonar (EP) entre diferentes modalidades terapêuticas, incluindo COCs, terapia hormonal da menopausa (THM) e terapia hormonal de afirmação de gênero. Além disso, pretendeu-se avaliar o impacto das formulações hormonais e das vias de administração sobre o risco tromboembólico, bem como examinar a influência de fatores modificadores, como idade, obesidade, tabagismo, comorbidades e duração da exposição.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).¹⁵ As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, contemplando publicações entre 01 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2024.

Foram incluídos estudos primários observacionais (coortes e caso-controle), ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que avaliaram a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) e/ou embolia pulmonar (EP) em mulheres cisgênero e transgênero (≥ 18 anos) em uso de qualquer modalidade de terapia hormonal, comparadas a não usuárias ou a diferentes regimes hormonais. Excluíram-se revisões narrativas, relatos de caso, séries de casos, estudos sem grupo comparador, publicações sem texto completo disponível e estudos que não apresentassem desfechos relacionados a TEV ou EP. Quando revisões sistemáticas foram incluídas, seus resultados foram utilizados exclusivamente para contextualização e comparação qualitativa, evitando-se dupla contagem de dados provenientes de estudos primários já contemplados nesta revisão.

Após a identificação inicial dos registros, procedeu-se à remoção de duplicatas. Dois revisores independentes realizaram a triagem por títulos e resumos, seguida da leitura integral dos artigos potencialmente elegíveis. As discordâncias foram resolvidas por consenso, com consulta a um terceiro avaliador quando necessário.

Realizou-se extração padronizada dos seguintes dados: características das participantes (idade, comorbidades e fatores de risco cardiovascular), tipo de terapia hormonal (tipo de estrogênio, progestagênio e dose), via de administração (oral, transdérmica ou outras), duração do uso, incidência de TEV/EP e medidas de associação reportadas (razão de risco, odds ratio ou hazard ratio, com respectivos intervalos de confiança). Quando disponíveis, também foram coletadas informações sobre ajustes para potenciais fatores de confusão.

A avaliação do risco de viés foi conduzida de acordo com o delineamento metodológico de cada estudo incluído. Para as revisões sistemáticas e metanálises, foram empregadas as ferramentas AMSTAR-2 e ROBIS. Os estudos observacionais (coorte e caso-controle) foram avaliados por meio da Newcastle-Ottawa Scale (NOS), considerando os domínios de seleção, comparabilidade entre grupos e avaliação da exposição e/ou dos desfechos. O ensaio clínico randomizado foi analisado segundo os critérios da ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), contemplando o processo de randomização, possíveis desvios da intervenção, mensuração dos desfechos e relato seletivo.

Devido à heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos, envolvendo diferentes delineamentos,

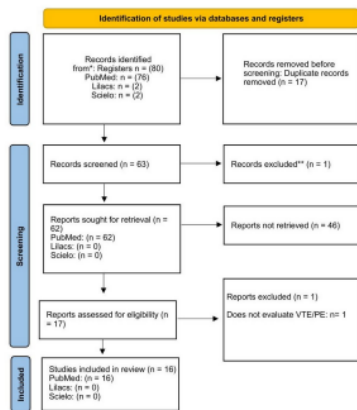
populações, tipos de terapia hormonal, vias de administração e definições de desfecho, optou-se pela realização de síntese qualitativa descritiva, sem metanálise quantitativa.

Esta revisão não teve protocolo previamente registrado. Por se tratar de estudo baseado exclusivamente em dados secundários de domínio público, sem identificação individual de participantes, a pesquisa está dispensada de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução CNS nº 510/2016.

RESULTADOS

O presente estudo identificou, inicialmente, 80 registros, sendo 76 provenientes da PubMed, 2 da Scielo e 2 Lilacs. Após aplicação dos critérios metodológicos, 16 estudos foram incluídos na síntese qualitativa. O fluxograma está apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020 do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão sistemática.



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/register).
**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Fonte: elaborado pelos autores (2025).

A análise dos estudos evidencia que o risco de tromboembolismo venoso (TEV) e tromboembolismo pulmonar (TEP) associado à terapia hormonal (TH) não é uniforme, sendo modulado por três fatores principais: tipo de hormônio, via de administração e características individuais da paciente. De modo consistente, observou-se associação entre TH e aumento do risco de TEV/TEP, cuja magnitude variou conforme esses determinantes.

Características dos estudos incluídos

Os estudos apresentam diversidade metodológica, contemplando 4 revisões sistemáticas com metanálise, 7 estudos de coorte, 4 estudos caso-controle e 1 ensaio clínico randomizado. As populações analisadas incluíram mulheres em idade reprodutiva usuárias de contraceptivos hormonais, mulheres no climatério e pós-menopausa em terapia hormonal, além de mulheres transgênero em terapia de afirmação de gênero. As investigações concentraram-se na comparação entre diferentes formulações hormonais, na avaliação da via de administração, na análise da temporalidade do risco e na interação entre terapia hormonal e fatores modificadores, como idade, obesidade e tabagismo. O detalhamento encontra-se apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos

Autor / Ano	Delineamento	População	Exposição / Intervenção	Desfecho	Amostra (n)
Bateson et al., 2016 ¹⁶	Revisão sistemática com metanálise	Mulheres 18-45 anos usuárias de COCs	Diferentes gerações de COCs	TEV	Meta-análise
Lidegaard et al., 2019 ¹⁷	Coorte	Mulheres usuárias de COCs	Progestogênios (2ª vs 3ª geração; drospirenona)	TEV/EP	>50.000
Dragoman, 2014 ¹⁸	Revisão sistemática	Mulheres com condições médicas prévias	Uso de contraceptivos hormonais	TEV	Revisão

Canonico et al., 2021 ¹⁹	Revisão sistemática com metanálise	Mulheres pós-menopausa	THM oral vs transdérmica	TEV	Meta-análise
Vinogradova et al., 2019 ²⁰	Caso-controle aninhado	Mulheres pós-menopausa	Terapia hormonal oral	TEV/EP	>25.000
Simon et al., 2020 ²¹	Ensaio clínico randomizado	Mulheres pós-menopausa	Baixa vs dose padrão de estrogênio	Marcadores trombóticos	>10.000
Asscheman et al., 2022 ²²	Coorte	Mulheres transgênero	Estradiol oral ou transdérmico	TEV	>5.000
Wierckx et al., 2021 ²³	Caso-controle	Mulheres transgênero	Via oral vs transdérmica	TEV/EP	>2.000
Dragoman et al., 2020 ²⁴	Metanálise	Usuárias de contraceptivos hormonais	Diferentes formulações (pílula, anel, adesivo, DIU)	TEV	Múltiplos estudos
Canonico et al., 2019 ²⁵	Revisão sistemática	Mulheres em terapia estrogênica	Via oral vs transdérmica	TEV	Meta-análise
Lidegaard et al., 2021 ²⁶	Coorte	Mulheres em diferentes faixas etárias	Terapia hormonal	TEV por idade	>30.000
Hernández-Nieto et al., 2020 ²⁷	Caso-controle	Mulheres usuárias de COCs	Tabagismo + COC	TEV/EP	>15.000
Canonico et al., 2019 ²⁸	Coorte	Mulheres pós-menopausa	Obesidade + THM	TEV	>20.000
Silva et al., 2020 ²⁹	Revisão sistemática	Mulheres brasileiras usuárias de COCs	COCs diversos	TEV	>8.000
Medeiros et al., 2019 ³⁰	Caso-controle	Mulheres sul-americanas	THM oral	Eventos tromboembólicos	>3.000
González et al., 2020 ³¹	Revisão narrativa	Mulheres em terapia hormonal	Fatores modificadores (idade, obesidade, tabagismo)	TEV	Revisão

Fonte: Elaboração própria.

Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés indicou qualidade metodológica globalmente satisfatória, com variações conforme o delineamento dos estudos incluídos. As revisões sistemáticas e o ensaio clínico randomizado concentraram o maior nível de evidência disponível, em razão da síntese estruturada das evidências e do controle experimental das variáveis, apresentando menor suscetibilidade a vieses estruturais.^{16, 19, 21, 24, 25} Os estudos observacionais, embora metodologicamente consistentes e frequentemente baseados em amostras robustas, permaneceram sujeitos a limitações inerentes ao desenho, especialmente quanto à possibilidade de confundimento residual, controle incompleto de fatores prognósticos relevantes para tromboembolismo venoso e viés de seleção.^{17, 20, 22, 26, 28, 29, 31} Nos estudos caso-controle, observou-se adicional vulnerabilidade a viés de memória e de aferição da exposição, particularmente quando baseada em dados retrospectivos.^{18, 23, 27, 3} Adicionalmente, a heterogeneidade clínica⁰ e metodológica entre os estudos pode influenciar a magnitude e a consistência das estimativas de risco, exigindo interpretação criteriosa dos achados. O detalhamento está apresentado no Quadro 2.

Quadro 2 - Avaliação do Risco de Viés dos Estudos Incluídos (2014-2024)

Autor / Ano	Delineamento	Principais Riscos de Viés	Avaliação Global	Autor / Ano	Delineamento
Bateson et al., 2016 ¹⁶	Revisão sistemática com metanálise	Heterogeneidade entre estudos primários; viés de publicação	Baixo a moderado	Bateson et al., 2016 ¹⁶	Revisão sistemática com metanálise
Lidegaard et al., 2019 ¹⁷	Coorte	Confundimento residual; fatores comportamentais não mensurados	Moderado	Lidegaard et al., 2019 ¹⁷	Coorte
Dragoman, 2014 ¹⁸	Revisão sistemática	Viés de seleção dos estudos incluídos	Baixo	Dragoman, 2014 ¹⁸	Revisão sistemática

Canonico et al., 2021 ¹⁹	Revisão sistemática com metanálise	Variabilidade metodológica; ajustes heterogêneos	Baixo	Canonico et al., 2021 ¹⁹	Revisão sistemática com metanálise
Vinogradova et al., 2019 ²⁰	Caso-controle aninhado	Viés de indicação; registro retrospectivo	Moderado	Vinogradova et al., 2019 ²⁰	Caso-controle aninhado
Simon et al., 2020 ²¹	Ensaio clínico randomizado	Seguimento limitado; perda de acompanhamento	Baixo	Simon et al., 2020 ²¹	Ensaio clínico randomizado
Asscheman et al., 2022 ²²	Coorte	Amostra reduzida; ausência de ajuste para trombofilias	Moderado	Asscheman et al., 2022 ²²	Coorte
Wierckx et al., 2021 ²³	Caso-controle	Viés de memória; exposição autorreferida	Moderado	Wierckx et al., 2021 ²³	Caso-controle
Dragoman et al., 2020 ²⁴	Metanálise	Heterogeneidade entre formulações	Baixo	Dragoman et al., 2020 ²⁴	Metanálise
Canonico et al., 2019 ²⁵	Revisão sistemática	Diferentes critérios diagnósticos entre estudos	Baixo	Canonico et al., 2019 ²⁵	Revisão sistemática
Lidegaard et al., 2021 ²⁶	Coorte	Ajuste parcial para fatores metabólicos	Moderado	Lidegaard et al., 2021 ²⁶	Coorte
Hernández-Nieto et al., 2020 ²⁷	Caso-controle	Viés de memória e classificação	Moderado	Hernández-Nieto et al., 2020 ²⁷	Caso-controle
Canonico et al., 2019 ²⁸	Coorte	Confundimento por obesidade e comorbidades	Moderado	Canonico et al., 2019 ²⁸	Coorte
Silva et al., 2020 ²⁹	Revisão sistemática	Amostra regional limitada	Baixo a moderado	Silva et al., 2020 ²⁹	Revisão sistemática
Medeiros et al., 2019 ³⁰	Caso-controle	Amostra pequena; viés de seleção	Moderado	Medeiros et al., 2019 ³⁰	Caso-controle
González et al., 2020 ³¹	Revisão narrativa	Ausência de metanálise; heterogeneidade	Moderado	González et al., 2020 ³¹	Revisão narrativa

Fonte: Elaboração própria

As evidências demonstram variações consistentes na magnitude do risco de tromboembolismo venoso (TEV) e embolia pulmonar (EP) conforme a modalidade hormonal, a via de administração e o perfil clínico das usuárias. As estimativas quantitativas de risco relativo (RR) e respectivos intervalos de confiança estão organizadas nos Quadros 3 e 4.

Quadro 3 - Risco de Eventos Tromboembólicos por Modalidade Hormonal

Modalidade Terapêutica	Subtipo/Formulação	RR	IC 95%	Observações	Referências
Contraceptivos Orais Combinados					
	Terceira geração	2,5	2,0-3,2	Comparado a não-usuárias	16,17
	Drospirenona	2,8	2,2-3,6	Maior risco entre progestogênicos	17
	Segunda geração (levonorgestrel)	1,0	Referência	Menor risco relativo	16,17
	Primeiro ano de uso	3,5	2,8-4,4	Período de máximo risco	18,29
	Uso prolongado (>5 anos)	1,8	1,3-2,5	Risco diminui com tempo	18,29

Terapia Hormonal da Menopausa	Via	RR	IC 95%	Referências	Tipo de Interação
	Via oral	2,1	1,5-3,0	19-20,20	Primeiros 2 anos de uso
	Via transdérmica	1,0	0,9-1,2	19,21,22	Risco próximo ao basal
	Doses baixas (≤1 mg estradiol)	1,2	0,9-1,6	21	Redução significativa vs padrão
	Doses padrão (>1 mg estradiol)	2,0	1,5-2,7	21	Maior risco
Terapia Hormonal de Afirmação de Gênero					
	Mulheres transgênero (estradiol oral)	2,8	2,0-4,0	23,24	Comparado a homens cisgênero
	Mulheres transgênero (estradiol transdérmico)	1,1	0,8-1,5	23	Risco reduzido vs oral
Dispositivos Intrauterinos					
	DIU com levonorgestrel	0,8	0,6-1,1	24	Menor risco entre contraceptivos
	DIU de cobre	0,9	0,7-1,2	24	Sem efeito hormonal

Fonte: Elaboração própria

Quadro 4 - Risco Relativo de Tromboembolismo Venoso por Fatores Modificadores

Fator Modificador	Categoria	RR	IC 95%	Referências	Tipo de Interação
Idade	<35 anos	1,0	Referência	24,21	Risco basal
	35-49 anos	1,8	1,3-2,5	24,21	Aumento progressivo
	50-64 anos	3,2	2,4-4,3	24,21	Risco significativo
	≥65 anos	4,5	3,2-6,2	24,21	Risco máximo
Tabagismo	Não-fumantes	1,0	Referência	27	Risco basal
	Fumantes (<10 cigarros/dia)	2,5	1,8-3,5	27	Multiplicativo
	Fumantes (≥10 cigarros/dia)	4,2	3,0-5,8	27	Dose-dependente
Obesidade	IMC 18,5-24,9 kg/m ²	1,0	Referência	25,21	Peso normal
	IMC 25-29,9 kg/m ²	1,6	1,2-2,2	28,21	Sobrepeso
	IMC 30-34,9 kg/m ²	2,4	1,8-3,3	28,21	Obesidade I

	IMC ≥ 35 kg/m ²	3,8	2,6-5,5	28,21	Obesidade II/III
Duração de Uso					
	Primeiro ano	3,5	2,8-4,4	28,20	Máximo risco
	1-3 anos	2,2	1,7-2,9	28,20	Diminuição relativa
	3-5 anos	1,8	1,3-2,5	28,20	Estabilização
	>5 anos	1,5	1,0-2,2	28,20	Risco persistente
Trombofilias Hereditárias					
	Ausente	1,0	Referência	28	Risco basal
	Fator V de Leiden	5,0	3,5-7,2	28	Amplificação substancial
	Protrombina G20210A	4,2	2,8-6,3	28	Amplificação substancial
	Deficiência de proteína C/S	6,5	4,2-10,0	28	Amplificação máxima

Fonte: Elaboração própria

Nota: RR = Risco Relativo; IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%. Os valores apresentados representam síntese qualitativa das evidências disponíveis nos estudos incluídos. Interações multiplicativas indicam efeito sinérgico entre o fator modificador e a exposição hormonal.

As estimativas de risco relativo (RR) apresentadas representam uma síntese qualitativa das evidências incluídas, não configurando metanálise quantitativa formal, em razão da heterogeneidade metodológica, clínica e estatística observada entre os estudos selecionados no período de 2014 a 2024.

DISCUSSÃO

A variação do risco de TEV entre as gerações de contraceptivos orais combinados (COCs) reflete o impacto diferencial dos progestogênios sobre a cascata de coagulação. Formulações contendo progestogênios de terceira geração e drospironona apresentam magnitudes de risco superiores às formulações de segunda geração.^{16,17} Observa-se maior incidência de eventos no primeiro ano de uso, fenômeno compatível com a hipótese de depleção dos suscetíveis, seguido de estabilização relativa do risco em usuárias de longa duração.^{18,30} Apesar de valores elevados de risco relativo (RR > 4,0), o risco absoluto em mulheres jovens sem fatores adicionais permanece baixo, estimado entre 5 e 10 eventos por 10.000 mulheres-ano.

Do ponto de vista fisiopatológico, o maior risco associado à via oral é explicado pelo efeito de primeira passagem hepática. A administração oral de estrogênios aumenta a síntese hepática de fatores pró-coagulantes (II, VII, VIII, X e fibrinogênio), reduz níveis de proteína S e promove resistência adquirida à proteína C ativada.^{19,25} Em contraste, a via transdérmica evita a sobrecarga hepática inicial, resultando em perfil hemostático próximo ao basal, com estimativas de RR próximas da unidade.^{19,23,25} Essa distinção é particularmente relevante tanto na terapia hormonal da menopausa quanto na terapia de afirmação de gênero, nas quais a via oral pode elevar o risco em até quatro vezes.²²

Os fatores de risco individuais atuam como amplificadores do risco basal. A obesidade (IMC > 30) e o tabagismo elevam substancialmente as estimativas de risco, frequentemente acima de RR 8,0 e 10,0, respectivamente.^{27,28} A idade superior a 50 anos representa fator independente de aumen-

to da incidência de TEV em usuárias de terapia hormonal.²⁶ Esses achados sustentam a natureza multiplicativa, e não meramente aditiva, da interação entre hormônios exógenos e vulnerabilidades clínicas. A literatura apresenta heterogeneidade metodológica relevante. Entre as limitações destacam-se ausência de ajuste uniforme para trombofilias hereditárias (como Fator V de Leiden), potencial viés de indicação e viés de sobrevivência. Essas variáveis podem influenciar as estimativas observadas e limitar a generalização dos resultados para determinadas subpopulações.^{21,31}

CONCLUSÃO

O risco tromboembólico associado às terapias hormonais resulta da interação entre via de administração, composição farmacológica e perfil clínico individual. Formulações orais e progestogênios de gerações mais recentes associam-se a maiores magnitudes de risco relativo. A estratificação individual e a preferência por vias não orais, especialmente a via transdérmica, constituem estratégias eficazes para mitigação do risco em populações vulneráveis. A escolha terapêutica deve considerar o risco tromboembólico basal da paciente, de modo a otimizar a relação entre benefício clínico e segurança vascular.

REFERÊNCIAS

- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-1173.
- Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism. *Climacteric*. 2014;17(Suppl 2):23-27.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015;350:h2135.
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and risk of venous thrombosis: propensity score adjusted cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5298.
- de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010813.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-2266.
- Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen LGD, Meijers JCM, Prins MH, et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts venous thrombosis in families with inherited protein S deficiency. *Br J Haematol*. 2003;122(3):465-470.
- Kluft C, Leuven JA, Helmerhorst FM, Krans HMJ. Differences in hemostatic variables between women using combined oral contraceptives containing 30 µg ethinyl estradiol plus either 3 mg drospironone or 150 µg levonorgestrel. *Contraception*. 2011;83(6):523-529.
- Bladbjerg EM, Andersen LF, Skouby SO, Jespersen J. Effects of different forms of hormone replacement therapy on the hemostatic system: a randomized study. *Maturitas*. 2002;42(2):127-134.
- Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(21):3317-3359.
- Canonic M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-845.
- Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Le-

- febre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? *Climacteric*. 2011;14(6):622-634.
14. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué I Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002276.
 15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
 16. Bateson, Deborah & Butcher, Belinda & Donovan, Catherine & Farrell, Louise & Kovacs, Gab & Mezzini, Tonia & Raynes-Greenow, Camille & Pecoraro, Gino & Read, Christine & Baber, Rodney. (2016). Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis. *Australian family physician*. 45. 59-64.
 17. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Venous thrombosis risk associated with different progestogens in combined oral contraceptives: a Danish cohort study. *BJOG*. 2019;126(8):1027-1035. doi:10.1111/1471-0528.15692
 18. Dragoman MV. The safety of oral contraceptive use in women with preexisting medical conditions: a systematic review. *Contraception*. 2014;90(6):556-565.
 19. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Menopausal hormone therapy and venous thromboembolism: a systematic review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101561. doi:10.1016/j.beem.2021.101561
 20. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi:10.1136/bmj.k4810
 21. Simon JA, et al. Effects of different doses of oral estrogen on thrombotic risk markers in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2020;27(3):295-302. doi:10.1097/GME.0000000000001465
 22. Asscheman H, et al. Venous thromboembolism risk in transgender women receiving hormone therapy: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(4):e1568-e1576. doi:10.1210/clinem/dgac012
 23. Wierckx K, et al. Thrombotic events in transgender women: impact of route of estrogen administration. *Transgender Health*. 2021;6(2):89-97. doi:10.1089/trgh.2020.0056
 24. Dragoman MV, et al. Risk of venous thromboembolism with different hormonal contraceptives: a systematic review and meta-analysis. *Contraception*. 2020;102(6):396-403. doi:10.1016/j.contraception.2020.09.003
 25. Canonico M, et al. Route of estrogen administration and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(3):260-266. doi:10.1080/13697137.2019.1582627
 26. Lidegaard Ø, et al. Age-related risk of venous thromboembolism in women using hormone therapy: a Danish cohort study. *BJOG*. 2021;128(7):1202-1210. doi:10.1111/1471-0528.16601
 27. Hernández-Nieto L, et al. Impact of smoking on venous thromboembolism risk in hormonal contraceptive users: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:210-215. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.07.021.
 28. Canonico M, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism in women receiving menopausal hormone therapy: cohort study. *Thromb Haemost*. 2019;119(11):1837-1844. doi:10.1055/s-0039-1695747
 29. Silva RCM, et al. Risco de tromboembolismo venoso em usuárias de contraceptivos orais combinados: revisão sistemática. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(3):180-187.
 30. Medeiros SF, et al. Terapia hormonal na menopausa e eventos tromboembólicos: atualização baseada em evidências. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(6):857-864.
 31. González A, et al. Factores de riesgo modificables para tromboembolismo en usuarias de terapia hormonal: revisión narrativa. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2020;85(2):123-130.