

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Uso de hormônios e risco de tromboembolismo venoso

Número 2 – 2024

A Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- O risco de TEV não está aumentado em mulheres usuárias de métodos contraceptivos reversíveis de ação prolongada (LARCs) com progestagênios.
- Contraceptivos orais com levonorgestrel ou norgestimato conferem metade do risco de TEV, em comparação com os contraceptivos orais contendo desogestrel, gestodeno ou drospirenona.
- Pílulas só de progestagênio não conferem risco aumentado de TEV.
- Mulheres que usam adesivos contraceptivos transdérmicos e contraceptivos orais combinados (COCs) têm risco aumentado de TEV cerca de oito vezes maior do que as não usuárias de contraceptivos hormonais (CHs), correspondendo a 9,7 eventos por 10.000 mulheres/ano de exposição.
- Os anéis vaginais aumentam o risco de TEV em 6,5 vezes, em comparação com o não uso de CH, correspondendo a 7,8 eventos por 10.000 mulheres/ano de exposição.
- Vários estudos demonstraram um risco aumentado de TEV em indivíduos transgênero que recebem terapia hormonal (TH).
- A TH na menopausa aumenta o risco de TEV em duas vezes aproximadamente, e esse risco é incrementado pela obesidade, trombofilia, idade superior a 60 anos, cirurgia e imobilização.
- A via de administração do estrógeno e a dosagem e o tipo de progestagênio associado ao estrógeno podem afetar o risco de TEV no climatério.
- A terapia combinada com estrógeno mais progesterona aumenta o risco de TEV, em comparação com a monoterapia estrogênica.
- A TH na menopausa aumenta o risco de trombose em sítios atípicos.

Recomendações

- O risco individual de TEV deve ser cuidadosamente avaliado antes de se iniciar qualquer TH.
- Mulheres com risco de TEV (história pessoal ou familiar) e/ou com antecedente de doença cardiovascular podem se beneficiar do uso de métodos de CHs contendo apenas progestagênios, sem aumentar o risco de eventos tromboembólicos.
- A TH pela via transdérmica parece ter risco reduzido de TEV, em comparação com a via oral, na população transgênero.
- Uma estratégia plausível para atenuar o risco do TEV, em grupos de risco, é o início concomitante da anticoagulação profilática com a TH, especialmente nos 6 a 12 meses iniciais do tratamento.
- Embora os dados sobre o risco de TEV em mulheres transgênero em TH, submetidas à cirurgia, não estejam disponíveis, sugerimos interrompê-la duas a quatro semanas antes de cirurgia de grande porte com imobilização.
- Os dados de risco de TEV em TH com testosterona para homens transgênero são muito limitados, porém os estudos atuais sugerem que esse risco é inexistente ou irrelevante.
- A progesterona micronizada ou diidrogesterona tem menor risco do que outros progestagênios, e esse risco é maior durante o primeiro ano de reposição.
- A reposição estrogênica por via transdérmica tem se mostrado mais segura que pela via oral.

Contexto clínico

O uso de hormônios pode ocorrer em toda a vida da mulher. Desde a menacme, para tratamento dos sangra-

mentos uterinos anormais (SUA), até a anticoncepção e, finalmente, o climatério. Além disso, há o desafio do uso de hormônios nas mulheres transgênero. Todas es-

sas situações podem elevar o risco de tromboembolismo venoso (TEV).

Uso de hormônios e contracepção: quais os riscos de tromboembolismo venoso (TEV)?

O contraceptivo hormonal (CH) tem risco variado de TEV. A seguir, os riscos dos principais métodos de CH são explicitados.

Contraceptivo hormonal reversível de longa ação (LARC) e risco de TEV: qual a melhor opção?

A evolução do CH permitiu à mulher excelente controle de sua fertilidade, além de beneficiá-la com seus efeitos extra-contraceptivos. Contudo, há os eventos adversos e, entre eles, o temido risco de TEV, que permanece sendo o mais relevante e em contínua avaliação. Em conformidade com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os métodos contraceptivos contendo apenas progestagênicos não apresentam aumento no risco de TEV, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC).⁽¹⁾ Os LARCs disponíveis em nosso meio são o implante liberador de etonogestrel (ENG) e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG). As baixas taxas de falha dos LARCs ocorrem principalmente pelo fato de esses métodos serem independentes da motivação das usuárias para serem eficazes.⁽²⁾ Entre os fatores que interferem no uso de CHs, a preocupação com o TEV tem sido intensamente investigada e, desde 1998, a OMS estabeleceu que usuárias de CH oral contendo estrogênio e progestagênio apresentam risco três a seis vezes maior de ocorrência de eventos tromboembólicos. Dessa forma, os LARCs constituem a melhor opção para mulheres estratificadas como de alto risco para o TEV.⁽³⁾

Qual o risco de TEV com CHs de longa duração?

As revisões que analisaram o uso de CHs contendo somente progestagênicos não mostraram aumento no risco do efeito trombogênico. O efeito trombogênico dos CHs contendo progestagênicos isolados sobre o risco de eventos tromboembólicos não mostrou diferença estatisticamente significativa que possa ser considerada no aconselhamento contraceptivo, podendo ser prescritos para mulheres com passado de trombose venosa profunda e/ou trombofilia.⁽⁴⁾

Qual o risco de eventos cardiovasculares com o uso dos LARCs?

A trombose arterial é representada pelo IAM e pelo AVC, doenças raras na menacme, mas que também apresentam associação com métodos hormonais combinados. Por outro lado, os LARCs hormonais contendo progestagênicos não têm associação com aumento de risco de IAM e AVC, podendo ser prescritos inclusive para mulheres com essas enfermidades.^(4,5) Dessa forma, em mulheres com risco para trombose venosa ou arterial, ou mesmo com passado de ocorrência de alguns desses eventos, tanto o implante de

ENG como o SIU-LNG podem ser usados, em conformidade com a OMS.⁽¹⁾

Quando os LARCs podem ser inseridos?

Os LARCs podem ser inseridos em qualquer momento do ciclo menstrual e não é necessário a mulher estar menstruada para a inserção, desde que se tenha certeza de que ela não está grávida, devendo-se, na dúvida, realizar o teste de gravidez. A melhor conduta para a inserção do SIU-LNG ou implante de ENG é aguardar o próximo ciclo menstrual. Em mulheres com fluxo abundante, o SIU-LNG deve ser inserido ao final da menstruação, com o fluxo bastante diminuído ou fora do período menstrual, excluída a possibilidade de gravidez.⁽¹⁾

Há outros benefícios desses métodos, além de não aumentar os riscos de TEV?

Os LARCs e, em especial, o SIU-LNG têm se mostrado eficazes no tratamento do sangramento uterino anormal (SUA), com redução do fluxo menstrual e melhora dos níveis de hemoglobina e ferritina. A dose mais baixa de levonorgestrel atua diretamente no útero, inibindo a síntese endometrial de receptores estrogênicos e tornando o endométrio insensível ao estradiol circulante, portanto sendo um efeito antiproliferativo levando à sua atrofia.^(5,6) Os LARCs e, em especial, o implante de ENG também são considerados os métodos mais adequados para mulheres em condições de vulnerabilidade, como, por exemplo, moradoras de rua, usuárias de drogas, profissionais do sexo, entre outras, pela facilidade de inserção e por não depender da localização intrauterina. Esse grupo vulnerável, em particular, apresenta maiores riscos de gravidez indesejada, multiparidade, abortamento inseguro, prematuridade, óbito fetal, depressão pós-parto, tentativa de suicídio, violência, infecções sexuais e outras complicações.⁽⁷⁾ O SIU-LNG e o implante de ENG podem ser indicados para lactantes, incluindo inserções imediatas após o parto, por não se relacionarem a eventos tromboembólicos, mas apresentam maior índice de expulsão no caso do SIU-LNG. Para reduzir a incidência de expulsão, eles podem ser inseridos de seis a oito semanas após o parto. Os LARCs com progestagênicos não alteram a produção de leite e o crescimento e o desenvolvimento do lactante.⁽⁷⁾

Qual o risco de TEV com o uso dos contraceptivos orais combinados (COCs)?

Os COCs são largamente utilizados como método anticoncepcional, mas também trazem benefícios como, por exemplo, no tratamento de dismenorreia, SUA, acne e tensão pré-menstrual. Porém, eles aumentam o risco de TEV, portanto os médicos devem realizar uma avaliação clínica antes de prescrevê-los. Todas as formulações de COCs elevam o risco de TEV, mas pode-se minimizar esse risco escolhendo as formulações com hormônios menos trombogênicos, como, por exemplo, o levonorgestrel ou etretrol, ou ainda diminuindo a quantidade de estrogênio, como baixar de 50 para 35 mcg de etinilestradiol (EE).⁽⁹⁾ Nesse sentido, hoje se sabe que há interação entre os dife-

rentes progestagênios e o EE. Os progestagênios com menor ação androgênica (gestodeno, desogestrel e norgestimato) e aqueles com ação antiandrogênica (acetado de ciproterona e drospirenona) apresentam risco de TEV associado maior do que os compostos com progestagênios com maior efeito androgênico (levonorgestrel, noretisterona, noretindrona e dienogeste).^(8,9) Também, a mudança do componente estrogênico, como o uso do estradiol e do estetrol, confere menor potencial trombogênico ao COC.⁽¹⁰⁾ O risco de TEV entre mulheres não usuárias, que não estão grávidas e não estão tomando hormônios é de 1-5/10.000 mulheres-ano. Entre usuárias de ACO, o risco de TEV é de 3-9/10.000 mulheres-ano. É importante ressaltar, como parâmetro, que o risco ainda é muito maior durante a gravidez, de 5-20/10.000 mulher-ano, e o pós-parto, com 40-65/10.000 mulheres-ano.⁽¹¹⁾ A incidência aumenta com a idade; em mulheres com idade de 30 a 34 anos, é de 2,5/10.000 mulheres-ano e naquelas entre 60 e 64 anos, é de 9,3 /10.000 mulheres-ano.⁽¹²⁾ Os estrogênios aumentam a concentração sérica dos fatores de coagulação, como protrombina, fatores VII, VIII e X e fibrinogênio, e reduzem a dos anticoagulantes, como proteínas C e S e antitrombina. Esse risco é maior nas mulheres portadoras de trombofilias hereditárias. Porém, a pesquisa de trombofilias, deve ser restrita apenas a pacientes com história pessoal ou familiar de TEV, pois a maioria das mulheres com trombofilias hereditárias não vai ter TEV, assim como a maioria das mulheres com TEV não tem trombofilias hereditárias.⁽¹³⁾ O aumento do risco de TEV é maior nos primeiros seis meses e depois diminui até o 12º mês de uso. Após o primeiro ano, o risco estabiliza-se próximo ao risco da não usuária.⁽¹³⁾ No caso de programação de cirurgia em que for indicada a suspensão do COC, para não aumentar o risco já inerente ao procedimento cirúrgico, deve-se suspender o COC no mês anterior, período necessário para

a diminuição do risco de TEV. Após a cirurgia, devem-se aguardar três meses para a reintrodução do COC, para atenuar o risco de TEV no pós-operatório. A figura 1 resume as principais indicações dos diversos métodos anticoncepcionais hormonais e o risco de TEV.

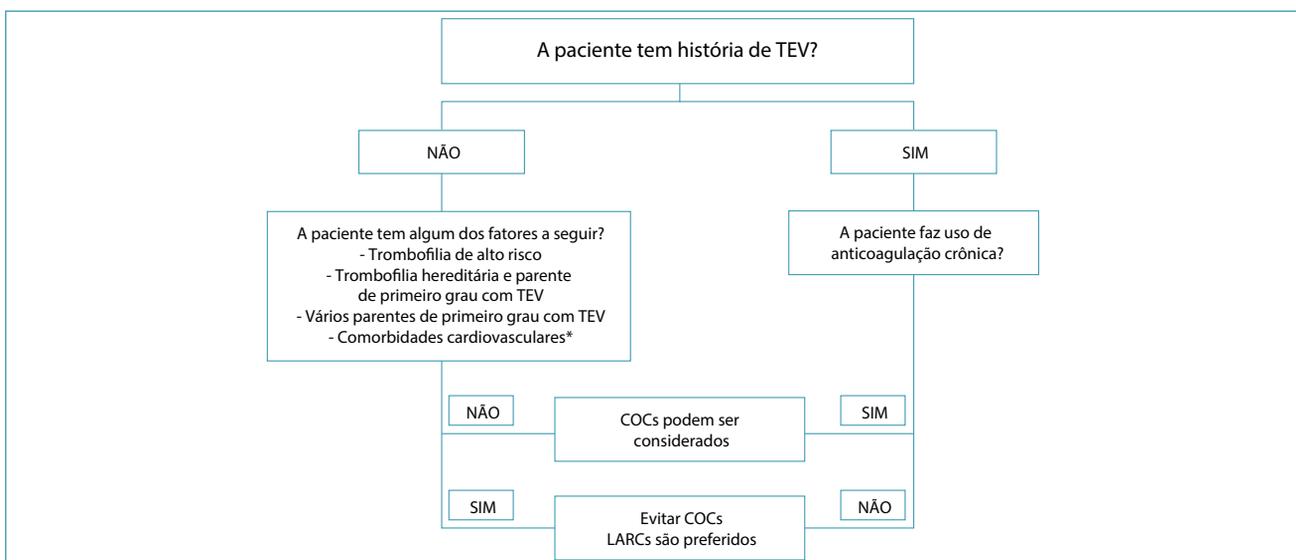
Quais são os riscos de TEV na população transgênero?

Os termos “transgênero” e “incongruência de gênero” descrevem uma situação em que a identidade de gênero de um indivíduo difere da anatomia sexual externa no nascimento.

Os objetivos da afirmação de gênero, na mulher transgênero, são a supressão, dentro do possível, das características masculinas e a indução de características femininas, com segurança. Pode-se realizar a TH por diversas vias, cirurgias de afirmação, além de outros procedimentos, como depilação ou fonoaudiologia.^(15,16) Dados epidemiológicos sugerem que 0,3% a 0,6% da população adulta é transgênero (há cerca de 25.000.000 pessoas transgênero em todo o mundo), mas a real prevalência depende da definição usada para classificá-la como transgênero.⁽¹⁷⁾ Por exemplo, em estudos que incluem apenas indivíduos que passaram por TH ou cirurgia de afirmação de gênero, a prevalência relatada foi de 7 a 9 por 100.000 pessoas.⁽¹⁸⁾ No entanto, em estudos que incluem o *status* de transgênero com base em autorrelato, a prevalência foi de aproximadamente 871 por 100.000 pessoas.⁽¹⁹⁾ O paciente que deseja afirmar a sua identidade de gênero deve estar ciente dos riscos e benefícios da TH e/ou da cirurgia, e deve estar apto para dar seu consentimento.^(20,21)

Quais os objetivos da TH na população transgênero?

O objetivo usual da TH na população transgênero é induzir mudanças físicas para combinar com a identidade de gênero



TEV: tromboembolismo venoso; COCs: contraceptivos orais combinados; LARCs: contraceptivos reversíveis de ação prolongada

Fonte: Adaptada de Abou-Ismaïl et al. (2020).⁽¹⁴⁾

Figura 1. Fluxograma das recomendações do uso de contraceptivos e risco de tromboembolismo venoso

ro, mantendo os níveis hormonais na faixa fisiológica normal para o sexo-alvo.⁽²²⁾

Quais os tipos de estrógenos utilizados na TH para afirmação de gênero?

Basicamente, os estrógenos se dividem em duas categorias: os humanos naturais (17 β -estradiol [E2], estrona [E1] e estriol [E3]) e os derivados não humanos (derivados de urina de éguas grávidas [conjugados estrógenos equinos – CEE] ou esterificados de fontes vegetais).⁽²³⁾

A dose utilizada, normalmente maior que a usada para terapia de reposição hormonal (TH) na mulher, vai depender das mudanças físicas desejadas, do tipo de estrógeno e da via de administração.⁽²¹⁾

Quais os cuidados em relação a mulheres transgênero?

Deve haver uma avaliação cuidadosa da automedicação da TH, tanto passada quanto atual, e do risco-benefício de mulher transgênero se submeter ao tratamento.⁽²⁴⁾ Vários estudos demonstraram um risco aumentado de TEV em indivíduos transgênero que recebem TH cruzada, particularmente nas mulheres transgênero em uso de estrógenos. Porém, a maioria das informações é extrapolada de dados e estudos clínicos realizados para avaliação de contracepção e TH do climatério.⁽²⁵⁾

Porém, essa extrapolação é limitada, pois há grandes diferenças nas doses utilizadas e na duração do seu uso.

Quais as complicações da TH a curto prazo?

As complicações mais frequentes a curto prazo da TH são os eventos cardiovasculares, incluindo o TEV, e sua prevalência está relacionada ao tipo e às doses utilizadas e, principalmente, à via de administração. A via oral induz o efeito de primeira passagem hepática, com aumento dos fatores pró-trombóticos, enquanto as vias não orais, particularmente a transdérmica, não parece induzir o aumento do TEV.⁽²⁵⁾ Isso pode ser determinante na escolha da TH inicial, em que a via transdérmica passa a ser a via preferencial em mulheres transgênero com história pessoal de TEV espontânea, história familiar de TEV ou portadoras de trombofilias. É importante lembrar que, para essa população, a TH não é eletiva, e sim uma necessidade absoluta para se obter o fenótipo desejado, e que em muitos lugares as mulheres transgênero estão à margem da sociedade, não tendo acesso a profissionais habilitados para a sua prescrição.⁽²⁵⁾ Como consequência, muitas vezes os estrógenos são obtidos de forma ilegal e usados como automedicação, sem orientação quanto à composição, às doses e às vias seguras, especialmente para o grupo de risco específico para TEV.

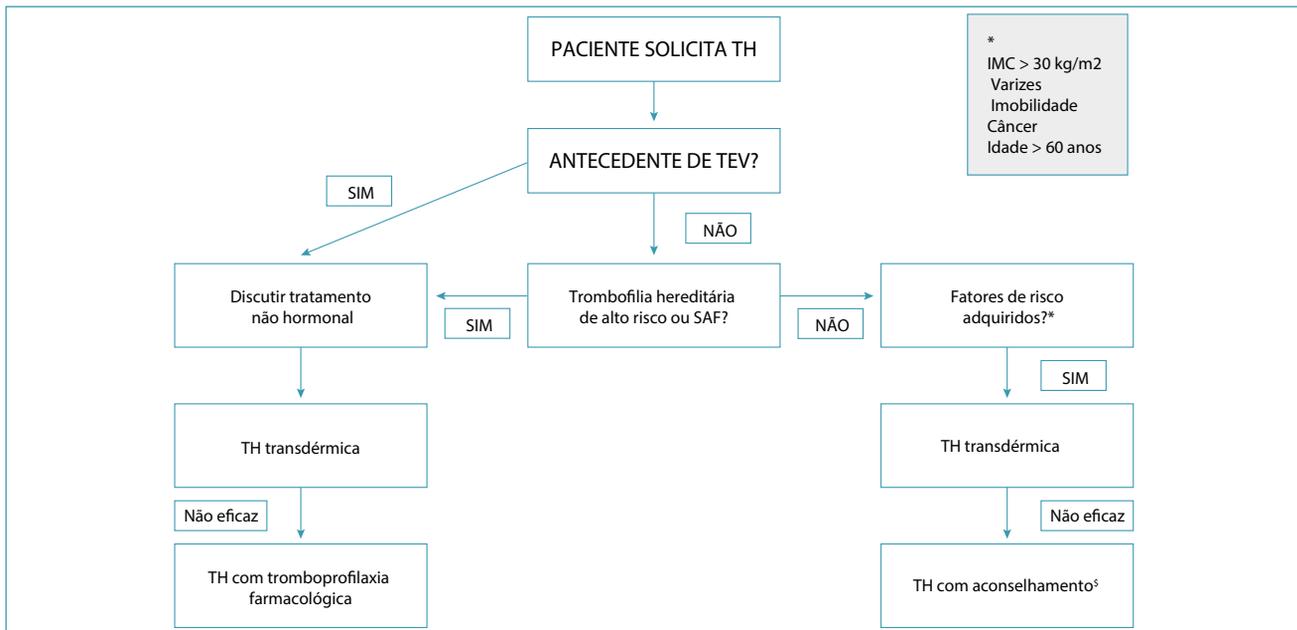
Outro ponto para reflexão é que as vias não orais da TH são usualmente mais caras do que a via oral e, portanto, inacessíveis para a maioria.⁽²⁶⁾ Uma estratégia plausível para atenuar o risco do TEV em grupos de risco é o início concomitante da anticoagulação profilática com a TH, especialmente nos 6 a 12 meses iniciais do tratamento.⁽²⁶⁾

Diversos estudos relatam que os CEEs, mais utilizados nos Estados Unidos, são mais trombogênicos que o E2, mais utilizado na Europa.⁽²⁵⁾ Em um estudo retrospectivo de mais de 1.000 indivíduos transgênero, a incidência de complicações tromboembólicas venosas foi de 2% a 6% em mulheres transgênero tratadas com EE oral.^(27,28) Essa taxa foi aproximadamente 20 vezes maior do que a da população do sexo masculino controle. Em um estudo de acompanhamento da mesma coorte, nenhum risco aumentado foi observado em usuários de preparações de estrógenos, além do EE, portanto, com base nessas observações, as diretrizes atuais não recomendam o uso de EE.⁽²⁹⁾ No entanto, o TEV também foi observado com outras formulações de estrógenos. Em um estudo com 214 mulheres transgênero que receberam estradiol por via oral, transdérmica ou gel de estradiol, 11 (5,1%) tiveram TEV. Nenhum evento foi observado nos grupos de controle de homens ou mulheres cisgênero. Outros fatores de risco associados naqueles que tiveram TEV incluíram imobilização após a cirurgia, tabagismo ou distúrbio de hipercoagulabilidade.⁽³⁰⁾ Em um estudo de coorte baseado em prontuário eletrônico que incluiu 2.842 mulheres transgênero pareadas com aproximadamente 48.000 homens cisgênero e 48.000 mulheres cisgênero, as mulheres transgênero tiveram incidência maior de TEV do que ambos os grupos controles.⁽³¹⁾ A maioria das mulheres transgênero estava recebendo estradiol por via oral, em dose diária média de 4 mg (intervalo de 1 a 10 mg), a mesma para aqueles que não tiveram TEV. A diferença foi mais pronunciada com o seguimento dos pacientes, com diferenças de risco absoluto de dois e oito anos de 4,1 e 16,7, respectivamente, por 1.000 pessoas, em relação aos homens cisgênero, e 3,4 e 13,7, respectivamente, por 1.000 pessoas em relação às mulheres cisgênero. Esse padrão é diferente daquele observado em mulheres na pós-menopausa que fazem uso de TH, nas quais o risco de TEV é maior no primeiro ano de uso e depois diminui progressivamente. Isso sugere que o monitoramento a longo prazo é fundamental nessa população.

Embora os dados sobre o risco de TEV em mulheres transgênero em TH submetidas à cirurgia não estejam disponíveis, sugerimos interromper a terapia com estrógeno duas a quatro semanas antes de cirurgia de grande porte com imobilização. Uma vez que esses indivíduos estejam totalmente recuperados e com retorno às suas atividades usuais, a TH com estrógeno pode ser retomada, normalmente dentro de quatro semanas.⁽³¹⁾ A prevalência de trombofilias parece ser a mesma na população transgênero e na população em geral. Portanto, a sua triagem de rotina pré-TH não é sugerida.⁽¹⁵⁾

Quais os cuidados em relação à terapia de supressão androgênica?

A maioria dos regimes de TH para afirmação do gênero em mulheres transgênero inclui uma segunda droga, com o intuito de suprimir a produção ou contrapor os efeitos dos androgênios, particularmente da testosterona.⁽²³⁾ A droga mais utilizada para esse objetivo é a espironolactona, um



*Estão descritos os principais fatores de risco adquiridos. Pode haver outros.

§Aconselhamento significa estar alerta aos sinais de risco de TEV, bem como evitar situações de risco como imobilização, desidratação e planejamento de cirurgias.

TH: terapia hormonal; TEV: tromboembolismo venoso; SAF: síndrome antifosfolípide; IMC: índice de massa corporal

Fonte: Adaptada de Lekovic et al. (2017).⁽²⁾

Figura 2. Fluxograma para decisão de tratamento hormonal ou não no climatério e risco de tromboembolismo venoso

diurético poupador de potássio que possui interação com receptores de esteroides hormonais, especialmente dos receptores de androgênio, inibindo a produção de androgênios e da 5 α -redutase, enzima conversora de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT).⁽²³⁾ Outras drogas utilizadas para esse fim são os inibidores da 5 α -redutase (finasterida), os bloqueadores dos receptores androgênicos (flutamida), os progestagênicos e os hormônios agonistas/antagonistas da secreção de gonadotropina. Não há associação desses medicamentos com o aumento de incidência de TEV.

Existe aumento de risco de TEV em TH para homens transgênero?

Os dados sobre risco de TEV em TH com testosterona para homens transgênero são muito limitados, porém os estudos atuais sugerem que esse risco é inexistente ou irrelevante.⁽²⁵⁾

Terapia de reposição hormonal (TH) no climatério: qual o risco de TEV?

A TH no climatério pode ou não aumentar o risco de TEV. A seguir, as principais recomendações são discutidas.

Como avaliar o risco de trombose na TH no climatério?

As recomendações para TH no climatério e risco de TEV podem ser observadas na figura 2.

Há aumento do risco de TEV com a TH?

Beral et al.⁽³³⁾ resumiram os resultados dos estudos clássicos de TH e risco de TEV. Esses estudos foram prospectivos,

controlados por placebo, com mais de 20.000 mulheres, com período de observação de quatro a nove anos. Em resumo, eles afirmaram que a TH aumenta significativamente o risco de TEV, com um risco relativo (RR) de 2,16. O estudo ESTHER compreendeu 155 casos com TH e 381 controles.⁽³⁴⁾ Os resultados mostraram não apenas um RR significativo de TEV em usuárias de reposição oral de estrogênio-terapia (RR: 3,5; intervalo de confiança [IC]: 1,8-6,8], em comparação com mulheres sem tratamento, mas também com mulheres submetidas a tratamento transdérmico (RR: 4; IC: 1,9-8,3]).⁽³⁴⁾ Estudo recente com 80.396 mulheres no Reino Unido,⁽³⁵⁾ no entanto, não demonstrou aumento do risco de TEV na reposição hormonal transdérmica, e um estudo sueco com mais de 1 milhão de pacientes demonstrou a segurança dessa via.⁽³⁶⁾ Um estudo com tibolona em mulheres na pós-menopausa evidenciou aumento de risco de AVC (RR: 2,2), mas não de TEV, nessas pacientes.⁽³⁷⁾ Uma ampla revisão sobre a reposição hormonal com testosterona no climatério para o desejo sexual hipoativo foi publicada recentemente.⁽³⁸⁾ O risco de TEV com o uso de testosterona transdérmica, monitorando a testosterona livre dentro dos valores de referência, sem outros fatores adquiridos, parece ser mínimo, porém os resultados dos estudos são controversos.⁽³⁹⁾

Paciente em uso de anticoncepcional combinado apresenta episódio de TEV. Como proceder?

Paciente vai ser anticoagulada por um período mínimo de 3 a 6 meses e planejar a inserção de um LARC antes do final

da anticoagulação. Desta forma a paciente não fica desprotegida quanto a uma gravidez indesejada.⁽⁴⁰⁾

Considerações finais

Os LARCs são métodos contraceptivos reversíveis, altamente efetivos e associados a altas taxas de continuidade e satisfação, quando a mulher é adequadamente aconselhada, com forte impacto nos indicadores da saúde feminina, sem aumentar o risco de TEV, ao contrário dos CHs combinados. Apesar de serem um método anticoncepcional muito utilizado, os COCs devem ser prescritos com cuidado. O ginecologista deve estar apto a entender as situações de risco, minimizando-os, podendo indicar para a mulher o melhor método. A TH continua a ser uma ferramenta muito importante no tratamento do climatério. A habilidade de escolher a preparação de TH ideal para cada paciente deve ser baseada em uma compreensão dos vários efeitos clínicos e metabólicos da TH, dependendo da composição, dosagem e modo de aplicação. A via transdérmica para TH é a de menor risco para TEV. Vários estudos demonstraram risco aumentado de TEV em indivíduos transgênero que recebem TH cruzada, particularmente nas mulheres transgênero em uso de estrógenos. Porém, a maioria das informações é extrapolada de dados e estudos clínicos realizados para avaliação de contraceção e TH do climatério.

Referências

- World Health Organization, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Center for Communication Programs. Family planning: a global handbook for providers: evidence-based guidance developed through worldwide collaboration [Internet]. 3rd ed. Geneva: WHO; 2018 [cited 2020 Dec 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260156>
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404. doi: 10.1016/j.contraception.2011.01.021
- van Hylckama Vlieg A, Hermerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921
- Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraceptive and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700. doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.014
- Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):625-32. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ec622b
- Sakamoto LC, Malavasi AL, Karasin AL, Frajzinger RC, Araújo MR, Gebrim LH. Prevenção de gestações não planejadas com implante subdérmico em mulheres da Cracolândia, São Paulo. *Reprod Clim*. 2015;30(3):102-7. doi: 10.1016/j.recli.2015.09.005
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria. Métodos anticoncepcionais reversíveis de longa duração. São Paulo: Febrasgo; 2021. (Comissão Nacional Especializada de Anticoncepção. Protocolo No. 64).
- Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187
- Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. Confirmation of the safety of combined oral contraceptives containing oestradiol on the risk of venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(2):83-4. doi: 10.1080/13625187.2022.2029397
- Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-54. doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.019
- Heinemann LA, Dinger JC, Assmann A, Minh TD. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation "pill scare". *Contraception*. 2010;81(5):401-7. doi: 10.1016/j.contraception.2009.12.014
- Nascimento CM, Machado AM, Guerra JC, Zlotnik E, Campêlo DH, Kauffman P, et al. Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. *Einstein (São Paulo)*. 2019;17(3):eAE4510. doi: 10.31744/einstein_journal/2019AE4510
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med*. 2000;160(1):49-52. doi: 10.1001/archinte.160.1.49
- Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: a bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020;192:40-51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008
- Safer JD, Tangpricha V. Care of the transgender patient. *Ann Intern Med*. 2019;171(1):ITC1. doi: 10.7326/AITC201907020
- Conron KJ, Scott G, Stowell GS, Landers SJ. Transgender health in Massachusetts: results from a household probability sample of adults. *Am J Public Health*. 2012;102(1):118-22. doi: 10.2105/AJPH.2011.300315
- Reisner SL, Conron KJ, Tardiff LA, Jarvi S, Gordon AR, Austin SB. Monitoring the health of transgender and other gender minority populations: validity of natal sex and gender identity survey items in a U.S. national cohort of young adults. *BMC Public Health*. 2014;14:1224. doi: 10.1186/1471-2458-14-1224
- Herman JL, Flores AR, O'Neill KK. How many adults and youth identify as transgender in the United States? [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://williamsinstitute.law.ucla.edu/wp-content/uploads/How-Many-Adults-Identify-as-Transgender-in-the-United-States.pdf>
- Collin L, Reisner SL, Tangpricha V, Goodman M. Prevalence of transgender depends on the "case" definition: a systematic review. *J Sex Med*. 2016;13(4):613-26. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.02.001
- Winter S, Diamond M, Green J, Karasic D, Reed T, Whittle S, et al. Transgender people: health at the margins of society. *Lancet*. 2016;388(10042):390-400. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00683-8
- Gooren LJ. Clinical practice. Care of transsexual persons. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1251-7. doi: 10.1056/NEJMc1008161
- Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; a review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol*. 2015;2(2):55-60. doi: 10.1016/j.jcte.2015.02.003
- Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Horm Res*. 2005;64 Suppl 2:31-6. doi: 10.1159/000087751
- Randolph JF Jr. Gender-affirming hormone therapy for transgenders female. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(4):705-21. doi: 10.1097/GRF.0000000000000396
- Becerra Fernández A, de Luis Román DA, Piédrola Maroto G. [Morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone self-treatment]. *Med Clin (Barc)*. 1999;113(13):484-7. Spanish.
- Mullins ES, Geer R, Metcalf M, Piccola J, Lane A, Conard LA, et al. Thrombosis risk in transgender adolescents receiving gender-affirming hormone therapy. *Pediatrics*. 2021;147(4):e2020023549. doi: 10.1542/peds.2020-023549
- Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A, Mas M, Meriggiola MC, Mueller A, et al. Venous thromboembolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia*. 2014;46(7):791-5. doi: 10.1111/and.12150
- Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):635-42. doi: 10.1530/EJE-10-1038
- Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, De Cuyper G, Taes Y, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):471-8. doi: 10.1530/EJE-13-0493
- Getahun D, Nash R, Flanders WD, Baird TC, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, et al. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in transgender persons: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):205-13. doi: 10.7326/M17-2785
- Wierckx K, Mueller S, Weyers S, Van Caenegem E, Roef G, Heylens G, et al. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med*. 2012;9(10):2641-51. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02876.x
- Lekovic D, Miljic P, Dmitrovic A, Thachil J. How do you decide on hormone replacement therapy in women with risk of venous thromboembolism? *Blood Rev*. 2017;31(3):151-7. doi: 10.1016/j.blre.2016.12.001

33. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet*. 2002;360(9337):942-4. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11032-4
34. Canonico M, Orger 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):840-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280
35. 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
36. Sundell M, Spetz Holm AC, Fredrikson M, Hammar M, Hoffmann M, Brynhildsen J. Pulmonary embolism in menopausal hormone therapy: a population-based register study. *Climacteric*. 2022;25(6):615-21. doi: 10.1080/13697137.2022.2127352
37. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743
38. Uloko M, Rahman F, Puri LI, Rubin RS. The clinical management of testosterone replacement therapy in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a review. *Int J Impot Res*. 2022;34(7):635-41. doi: 10.1038/s41443-022-00613-0
39. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *J Clin Med*. 2020;9(8):2467. doi: 10.3390/jcm9082467
40. James AH. Pregnancy, contraception and venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism). *Vasc Med*. 2017;22(2):166-9. doi: 10.1177/1358863X17690601

Venina Isabel Poço Viana Leme de Barros

Clínica Obstétrica, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

André Luiz Malavasi Longo de Oliveira

Clínica Obstétrica, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Denis Jose do Nascimento

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Eduardo Zlotnik

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Marcelo Melzer Teruchkin

Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.

Marcos Arêas Marques

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Paulo Francisco Ramos Margarido

Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:

Venina Isabel Poco Viana Leme de Barros

Vice-presidente:

André Luiz Malavasi Longo de Oliveira

Secretário:

Paulo Francisco Ramos Margarido

Membros:

Ana Maria Kondo Igai

Cristiano Caetano Salazar

Dênis José Nascimento

Eduardo Zlotnik

Egle Cristina Couto

Eliane Azeka Hase

Fernanda Andrade Orsi

Joaquim Luiz de Castro Moreira

Marcelo Melzer Teruchkin

Marcos Arêas Marques

Mônica Cristina da Costa Drago Souza

Valeria Doria Mendes da Costa

Apoio:



O desenvolvimento desta publicação conta com o apoio financeiro independente da Organon Brasil.