

Artigo de Revisão/Review Article

Trombofilias e Contraceção Contraception and thrombophilias

Ana Isabel Machado*, Jorge Lima**

Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

ABSTRACT

Thrombophilias, whether inherited or acquired, are a topic of increased interest in women's health. Factors that enhance thrombus formation in the presence of thrombophilia include oral contraception, hormone replacement therapy, pregnancy and the puerperium. The risk of venous thromboembolism with hormonal contraceptive use is greater in women with underlying thrombophilias, and thrombosis usually occurs earlier than in women without defined thrombophilias. The degree of increased risk varies according to the underlying thrombophilic defect, the largest bulk of evidence referring to women with Factor V Leiden or prothrombin gene mutation. However, most instances of thrombosis occur due to a combination of inherited, acquired and environmental factors. Before starting oral contraception it is important to screen patients to identify those at increased risk of thrombosis.

Keywords: thrombophilia, thrombosis, contraception

INTRODUÇÃO

Em ginecologia, a exposição a hormonas esteróides pode acontecer associada a situações de contraceção, de reprodução medicamente assistida (indução da ovulação, fertilização in vitro) e de terapêutica hormonal de substituição.

A contraceção hormonal combinada (CHC) utilizada desde 1960 por mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo¹, tem alguns efeitos adversos, nomeadamente a nível cardiovascular, sendo o tromboembolismo venoso (TEV) uma destas complicações (risco 3 vezes superior ao das não utilizadoras de CHC); este valor é no entanto mais baixo do que o risco tromboembólico observado

durante a gravidez, devendo ser considerado no contexto da avaliação risco/benefício.

A trombose venosa é rara na mulher jovem tornando-se progressivamente mais frequente com a idade. A sua manifestação mais frequente é a trombose venosa profunda dos membros inferiores, a qual pode ter uma morbilidade grave (síndrome pós-trombótico, insuficiência respiratória devido a embolia pulmonar, complicações hemorrágicas do tratamento anticoagulante) ou mesmo, mais raramente, causar a morte por embolismo pulmonar. Os factores de risco que predispõem à trombose podem ser genéticos, adquiridos ou mistos (tabela I)¹⁻³.

Trombofilia é um termo que denomina um conjunto de várias anomalias específicas, adquiridas

*Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa

**Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

ou hereditárias, que condicionam um estado de hipercoagulabilidade e um aumento do risco de trombose venosa⁴. A existência de uma predisposição para a trombose, mesmo quando mais de um gene está afectado, é insuficiente para causar um evento trombótico clínico. Quase sempre nesses indivíduos é necessário um estímulo trombogénico para iniciar o evento trombótico. Outro aspecto interessante das trombofilias é a grande variabilidade fenotípica, o que sugere uma complexa interacção entre múltiplos genes que determina uma predisposição hereditária para a trombose. Um evento trombótico atípico, isto é, com início em idade precoce, com recidiva frequente, com história familiar marcada, com localizações invulgares migratórias ou generalizadas e com gravidade desproporcional a um determinado estímulo reconhecido, deve levantar sempre a suspeita de trombofilia. As trombofilias mais frequentes e com significado clínico são as heterozigotias para o factor V Leiden e para a Protrombina 20210A5-8. Os défices de proteína C e S têm um potencial trombogénico comparável, mas são muito mais raras⁵. A homozigotia para as mutações do PAI-1 e da metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR C677T), a principal causa de hiperhomocisteinémia, embora relativamente frequentes têm um baixo risco trombótico⁹⁻¹². O défice de antitrombina III,

as homozigotias (factor V Leiden e Protrombina 20120A) e as heterozigotias combinadas, apesar de muito raras, são altamente trombogénicas⁵⁻⁸. A síndrome de anticorpos antifosfolípidos é uma situação de importante diagnóstico não só devido à sua prevalência como uma forma de trombofilia adquirida, mas também devido à sua significativa morbidade e mortalidade¹³⁻¹⁵.

EFEITOS DA CONTRACEPÇÃO HORMONAL NA HEMOSTASE

As propriedades da hemostase são confinar o sangue circulante ao leito vascular, manter a fluidez do sangue e prevenir a perda excessiva de sangue após uma lesão dos vasos¹⁶. Os três importantes compartimentos hemostáticos envolvidos neste equilíbrio são os vasos (endotélio e restante parede vascular), as proteínas plasmáticas (pró-coagulantes, anticoagulantes e do sistema fibrinolítico) e as plaquetas que devem ser normais em número e em função. Quando ocorre uma lesão vascular, independentemente do “agente agressor”, a exposição do colagénio subendotelial e da membrana basal conduz à adesão e agregação plaquetárias e activação da coagulação, levando à formação de um trombo hemostático que previne a saída de sangue do compartimento vascular e permite os eventos de reparação subsequentes¹⁷.

Tabela I - Factores de risco de tromboembolismo venoso

Adquirido	Misto/Combinado	Hereditário
Idade	*Hiperhomocisteinémia	*Défice de Antitrombina III
Trombose prévia	*Níveis elevados Factor VIII	*Défice de Proteína C
Imobilização	*Níveis elevados Fibrinogénio	*Défice de Proteína S
Cirurgia “major”		*Resistência à Proteína C Activada
Cirurgia Ortopédica		*Mutação Factor V Leiden (R506Q)
Doenças malignas		*Mutação da MTHFR C677T
Contraceptivos orais		*Mutação da Protrombina G20120A
Terapêutica hormonal de substituição		*Disfibrinogenémias
Indução de ovulação		*Níveis elevados de Factor IX
Terapêutica de fertilização in vitro		*Níveis elevados de Factor XI
*Síndrome anticorpos antifosfolípidos		*Deficiência de Factores XII/XIII
Perturbações mieloproliferativas		*Anticorpos e Défice de Proteína Z
Policitemia vera		
Adaptado das referências 1-3		
*Trombofilia		
MTHFR - metileno tetrahidrofolato redutase		

Duas vias distintas (intrínseca e extrínseca) conduzem à formação do coágulo de fibrina. Apesar de serem iniciadas por mecanismos distintos, ambas convergem para uma via comum. A via intrínseca é activada em resposta a alterações da parede vascular na ausência de lesão tecidual, enquanto a via extrínseca é activada quando ocorre uma agressão tecidual. A cascata é complexa e envolve a interacção de múltiplos factores, pelo que o potencial de disfunção pode ocorrer em qualquer uma das várias etapas.

Tal como a formação do coágulo, também a sua destruição é importante no processo de reparação da lesão. A fibrinólise é mediada pelo activador tecidual do plasminogénio que se liga à fibrina activando a plasmina. A plasmina por sua vez degrada a fibrina podendo ser inactivada pela α 2-antiplasmina e pela α 2-macroglobulina. A fibrinólise é primariamente bloqueada pelo inibidor do activador do plasminogénio produzido pelo endotélio (PAI-1)¹⁷.

Tal como noutros processo biológicos, o sistema da coagulação é regulado por vários mecanismos inibidores que têm por objectivo limitar a extensão das várias reacções bioquímicas e a possível disseminação do processo de coagulação, onde se destacam o sistema da proteína C/proteína S e a antitrombina III. A proteína C é activada na superfície endotelial, enquanto a trombina se liga à trombosmodulina (receptor específico para a trombina), transformando a enzima prócoagulante (factor II) num potente activador da proteína C. A proteína C activada, na presença de fosfolípidos da membrana, cálcio e de um cofactor não enzimático (proteína S), inactiva os factores activados, Va e VIIIa, inibindo a coagulação. Outro mecanismo fundamental na regulação da hemostase é a inibição de serino-proteases (factores activados II, X, IX, XI, XII e calicreína), pela antitrombina III¹⁷.

O uso de contraceptivos orais aumenta a concentração de vários factores da coagulação (VII, VIII, X, fibrinogénio) e de um importante marcador de formação da trombina, o fragmento 1+2 da protrombina¹⁸⁻²¹. Nas mulheres que usam pílula ocorre uma redução da concentração plasmática da proteína S e, numa menor extensão, da antitrombina III^{19,22}. Por outro lado, o uso de contraceptivos orais promove

também uma diminuição da actividade da proteína C (resistência à proteína C activada adquirida)²³⁻²⁵. O bloqueio destes sistemas inibidores da hemostase vai condicionar uma tendência protrombótica²⁶.

Apesar de inicialmente se pensar que esses efeitos eram uma consequência dos estrogénios dos contraceptivos orais, hoje sabe-se que o componente progestagénico modula também de forma importante esses efeitos. Os estudos demonstraram que os contraceptivos orais de 3ª geração, comparativamente ao de 2ª geração contendo apenas levonorgestrel, induzem um aumento maior do factor VII e da protrombina, e uma diminuição mais significativa do factor V5. No entanto, não ocorrerem diferenças entre os dois tipos de pílulas, no que diz respeito aos marcadores de formação de trombina²¹.

Relativamente aos sistemas inibidores da hemostase, o uso de contraceptivos orais de 3ª geração induz uma diminuição mais acentuada da proteína S total e livre, e um aumento mais pronunciado da resistência à proteína C activada^{26,27}.

Apesar do uso de contraceptivos orais provocar um aumento das concentrações de plasminogénio, de activador tecidual do plasminogénio, de complexos plasmina-antiplasmina e de produtos de degradação da fibrina, com os testes funcionais não se verifica qualquer aumento da actividade da fibrinólise¹⁸. Isto tem a ver com a inibição do sistema fibrinolítico induzido pela formação extra de trombina, pela cascata da coagulação através do aumento de concentração de uma proteína, a TAFI (“thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor”). Esta inibição da fibrinólise, com consequente aumento do risco trombótico, é mais pronunciada com os contraceptivos orais de 3ª geração do que com os de 2ª geração²⁷.

A contracepção de emergência (estrogénio e levonorgestrel combinado ou levonorgestrel isolado) induz uma rápida activação da hemostase, que é mais intensa com os estrogénios combinados com levonorgestrel²⁸. Duas horas após a administração da contracepção de emergência, as concentrações plasmáticas dos parâmetros hemostáticos ficam significativamente diferentes dos valores basais. Em relação à resistência da proteína C activada, com os estrogénios combinados com levonorgestrel ocorre

um aumento, enquanto com o levonorgestrel isolado ocorre uma diminuição da resistência²⁸.

CONTRACEPÇÃO HORMONAL COMBINADA E TROMBOEMBOLISMO VENOSO

O risco de TEV na CHC é independente da dose de estrogénios para valores inferiores a 50 µg de etinilestradiol, dependendo o risco também do tipo de progestagénio. Os progestativos de 2ª geração (levonorgestrel e norestisterona) estão associados a um risco menor de TEV, do que os contêm progestativos de 3ª geração (gestodeno e desogestrel)²⁹ (tabela II). Este risco é maior no primeiro ano de utilização, voltando para níveis iguais aos das não usuárias de CHC após a descontinuação, o que pode estar associado à presença de trombofilias não diagnosticadas antes do início da prescrição.

Em relação aos contraceptivos orais com norgestimato, apesar do número reduzido de estudos realizados, parecem apresentar um risco de TEV semelhante aos com levonorgestrel, uma vez que o produto da sua metabolização é também o levonorgestrel³⁰.

Para a drospirina os estudos são escassos, no entanto não parece apresentar maior risco de TEV do que os outros progestativos, nomeadamente os de 3ª geração³¹.

O sistema transdérmico (6 mg de norelgestromina e 600 µg de etinilestradiol) apresenta um risco de TEV semelhante ao dos contraceptivos orais contendo 35 µg de etinilestradiol e norgestimato³².

O risco de TEV associado ao uso de anel vaginal (etinilestradiol e etonorgestrel) é desconhecido³³.

A combinação de acetato de ciproterona com 35 µg de etinilestradiol está associada a um risco de TEV 4 vezes superior aos CHC com levonorgestrel, devendo ser reservado apenas para o tratamento do acne e hirsutismo.

Os estudos mais recentes, dos contraceptivos hormonais só com progestativos (injectável, implante, oral e sistema intra-uterino com levonorgestrel), embora limitados pelas amostras reduzidas, revelam um risco de TEV reduzido ou quase ausente³⁴.

Quanto à contracepção de emergência a única contra-indicação é a gravidez, as formulações só com progestativos são as de eleição relativamente ao método de Yuzpe (estrogénio-progestativos). A sua utilização por curta duração não aumenta substancialmente o risco de TEV^{35,36}.

Tendo em conta estes riscos, a prescrição de primeira escolha em termos de CHC deve recair sobre um contraceptivo contendo progestagénios de 2ª geração, podendo contudo optar-se por um de 3ª geração após aconselhamento adequado^{37,34}.

TROMBOSE ARTERIAL E CONTRACEPÇÃO

O uso de CHC de baixa dosagem (menos de 50 µg de etinilestradiol) não está associado a risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio (EAM), a acidente vascular cerebral isquémico ou hemorrágico na mulher sem factores de risco³⁸.

Segundo um estudo da Organização Mundial de Saúde o risco relativo (RR) de EAM nas usuárias de CHC sem factores de risco (tabaco, hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia, obesidade) comparativamente às mulheres que não utilizam CHC

Tabela II - Risco de tromboembolismo venoso e contracepção hormonal combinada

	Aumento do risco relativo	Risco absoluto por 100.000 mulheres/ano
Não utilizadoras de CHC		5/100.000
CHC (2ª geração)	3 vezes	15/100.000
CHC (3ª geração)	5 vezes	25/100.000
Gravidez	12 vezes	60/100.000

Dados da referência 34
CHC – Contracepção hormonal combinada

é de cerca de 1,1³⁹; também em relação ao acidente vascular cerebral isquémico as mulheres sem estes factores têm um RR baixo (1,5)⁴⁰.

Relativamente ao acidente vascular cerebral isquémico e doença vascular periférica não parece haver diferenças entre progestagénios de 2^a e 3^a geração. Já em relação ao EAM os resultados são díspares, parecendo, no entanto haver melhores resultados com os progestagénios de 3^a geração⁴¹.

TROMBOFILIAS E CONTRACEPÇÃO

Na mulher com trombofilia existe um sinergismo entre as causas genéticas de tromboembolismo e outras situações de risco adquiridas (gravidez, cirurgia, trauma, imobilização, malignidade e contraceção)^{42,43}, estimando-se que estas mulheres que tomam CHC apresentem um risco de tromboembolismo 2 a 20 vezes superior ao verificado nas não usuárias (Tabela III).

Tabela III – Trombose venosa associada a trombofilia e contraceção hormonal

	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%
Ausência de trombofilia e uso de contraceção oral	3,10	2,17-4,42
Trombofilia SEM contraceção oral		
Factor V Leiden	3,78	2,22-6,42
Protrombina 20210 ^a	1,34	0,81-2,23
Factor V Leiden + Protrombina 20210 ^a	4,03	1,01-16,01
Défice de Proteína S	5,31	2,48-11,37
Trombofilia COM contraceção oral		
Factor V Leiden	15,62	8,66-28,15
Protrombina 20210 ^a	6,09	0,81-45,64
Factor V Leiden + Protrombina 20210 ^a	7,85	1,65-37,41
Défice de Proteína S	4,88	1,39-17,10
Défice de Proteína C	6,33	1,68-23,87
Défice de Antitrombina III	12,60	1,37-115,79
Dados da referência 43		

Assim, o risco de TEV, nas mulheres com factor V Leiden, é 7 vezes superior ao das não portadoras da mutação e cerca de 35 vezes maior se tomarem anticoncepcionais orais¹. Nos casos de usuárias de progestagénios de 3^a geração este risco é cerca de 50 vezes superior¹.

Outras trombofilias como o défice de proteína C, S e de antitrombina III apresentam uma prevalência muito menor que a do factor V Leiden e estão associadas a um maior risco de TEV, sendo o défice de antitrombina III a que apresenta risco mais elevado. A presença de mais de uma mutação aumenta o risco de forma exponencial, de tal forma que na presença destas trombofilias o risco de desenvolvimento de TEV nos primeiros 6 meses é cerca de 19 vezes superior, comparando com o uso prolongado.

Pode afirmar-se que o desenvolvimento de TEV nas portadoras de trombofilia e usuárias de CHC é em geral mais frequente e precoce, podendo o seu

aparecimento no primeiro ano de utilização indicar a presença de um defeito adquirido da coagulação.

Nestes casos, a patologia constitui um risco inaceitável para a utilização de CHC, podendo os contraceptivos hormonais só com progestativos serem utilizados (benefícios superiores aos riscos), podendo ser os outros métodos não hormonais usados de acordo com os critérios de ilegitimidade das mulheres saudáveis^{29,44} (tabelas IV e V).

RASTREIO

O rastreio das trombofilias por rotina antes da prescrição de CHC está desaconselhado⁴⁴, dada a raridade destas situações e o custo do mesmo. No entanto, as mulheres que apresentem antecedentes familiares de tromboembolismo antes 45 anos devem ser informadas dos riscos dos riscos/benefícios e utilizar outros métodos contraceptivos¹, nomeadamente os com progestativos

Tabela IV – Categorias de risco para tromboembolismo venoso na contracepção hormonal combinada**Uso sem restrição**

Pós-parto ≥ 21 dias (não amamenta)
 Imediatamente após interrupção de gravidez no 1º e 2º trimestres
 Cirurgia “minor” sem imobilização
 Varizes

Benefícios ultrapassam os riscos

Índice de massa corporal ≥ 30
 História familiar de tromboembolismo venoso em parente de 1º grau

Cirurgia “major” sem imobilização

Tromboflebite

Drepanocitose

Riscos ultrapassam benefícios

Pós-parto ≤ 21 dias (não amamenta)

Risco inaceitável

Tromboembolismo venoso actual
 História pessoal de tromboembolismo venoso
 Cirurgia “major” com imobilização
 Trombofilia hereditária ou adquirida

Adaptado da referência 34

Tabela V – Categorias de risco para tromboembolismo venoso na contracepção hormonal com progestativos**Uso sem restrição**

Pós-parto ≥ 21 dias (não amamenta)
 Imediatamente após interrupção de gravidez no 1º e 2º trimestres (excepto SIU-LNG)
 Índice de massa corporal ≥ 30
 História familiar de tromboembolismo venoso em parente do 1º grau

Cirurgia “minor” ou “major” sem imobilização

Varizes

Tromboflebite

Drepanocitose

Benefícios ultrapassam os riscos

Imediatamente após interrupção de gravidez no 2º trimestre (excepto SIU-LNG)

História pessoal de tromboembolismo venoso

Cirurgia “major” com imobilização

Trombofilia hereditária ou adquirida

Riscos ultrapassam benefícios

Tromboembolismo venoso actual
 < 4 semanas pós-parto para colocação de SIU-LNG

Adaptado da referência 34

SIU-LNG: sistema intra-uterino com levonorgestrel

apenas. Se as alternativas não forem aceitáveis deverá ser proposto a realização do rastreio das trombofilias.

Tabela VI – Factores a considerar na contracepção hormonal**História pessoal de TEV**

Precipitado ou adquirido

Se precipitado pela terapêutica hormonal, duração do intervalo de tempo entre início da hormona e TEV

Presença de síndrome pós-flebítico

História familiar de TEV

Aparecimento exagerado da trombose na presença de factor de risco identificado e definido

Outros factores de risco associados a eventos trombóticos

Eventos trombóticos graves na família

Factores de risco adquiridos ou hereditários

Risco relativo de cada factor ou dos factores combinados, se conhecidos

Risco de TEV da terapêutica hormonal considerada

Estrogénios versus progestagénios

Tipo de progestagénio (2ª, 3ª ou outra geração)

Modo de administração

Dados da referência 33

TEV – Tromboembolismo venoso

Considerações Finais

O uso de contracepção hormonal combinada tem efeitos inequívocos na hemostase que podem levar a um risco aumentado de trombose, sendo o tromboembolismo venoso a manifestação mais frequente, com um risco de 3-5 vezes superior ao das não usuárias deste método, no entanto é bastante inferior ao verificado durante a gravidez e puerpério (10-14 vezes)³³. Este risco é maior no primeiro ano, não é cumulativo ao longo do tempo e aumenta de forma exponencial nas mulheres com trombofilias.

O rastreio das trombofilias não está recomendado por rotina, devendo o risco de trombose ser avaliado de forma individualizada (tabela VI) e através de uma anamnese cuidadosa; nos casos com indicação para realização do rastreio a avaliação destes resultados deve ser multidisciplinar (ginecologia, hematologia e medicina interna) e enquadrada na história pessoal e familiar³⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Rosendaal FR et al. Thrombophilias and gynaecology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(3):509-28.
2. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. Semin Haematol 1997; 34 (3): 171-87.
3. Zotz RB, Gerherdt A, Scharf RE. Thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Thrombosis Research 2007;119(suppl. 1):S9-S11.

4. Monga M, Doyle NM. Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:319-344.
5. Bick RL. Prothrombin G20210A mutation, antithrombin, heparin cofactor II, protein C, and protein S defects. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:9-36.
6. Rees DC, Cox M, Clegg JB, et al. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-1134.
7. Bertina RM, Koeleman BPC, Kopster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
8. Nicolaes GA, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FV Leiden) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin Am* 2003;17:37-61.)
9. Frenkel EP, Lee R. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:85-102.
10. Nelen WL, Blom HJ, Seegers EA et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-1199.
11. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, et al. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism* 2000;49:845-852.
12. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN, et al. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;97:44-48.
13. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:115-147.
14. ACOG Practice Bulletin #68: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 Pt 1):1113-1121.
15. Greaves M. Antiphospholipid syndrome: clinical manifestations and management. *Tromb Res* 2005;115(1):27-30.
16. Bick LR, Murano G. Physiology of hemostasis. *Clin Lab Med* 1994; 14(4):677-707.
17. Lima J. Trombofilias e gravidez. *Boletim da Sociedade Portuguesa da Hemorreologia e Microcirculação* 2006; 21(3):6-23.
18. Kluff C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997;78:315-326.
19. Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1042-1048.
20. Quehenberger P, Loner U, Kapiotis S et al. Increased levels of activated factor VII and decreased plasma protein S activity and circulating thrombomodulin during use of oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1996;76:729-734.
21. Middeldorp S, Meijer JM, Van den Ende AE et al. Effects on coagulation of levonorgestrel and desogestrel-containing low dose oral contraception: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000;84:4-8.
22. Schafer AI. Hypercoagulable status: molecular genetics to clinical practice. *Lancet* 1994;344:1739-1742.
23. Meinerdi JR, Henkens CM, Heringa MP et al. Acquired APC resistance related to oral contraceptives and pregnancy and its possible implications for clinical practice. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:152-154.
24. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997;97:233-238.
25. Curves J, Thomassen MC, Nicolaes GA et al. Acquired APC resistance and oral contraceptives: differences between two functional test. *Br J Haematol* 1999;105:88-94.
26. Belicová M, Lukác B, Dvorsky J et al. Thromboembolic disease and present oral contraception. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9(1):45-51.
27. Rosing J, Curves J, Tans G. Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95(2):193-197.
28. Van Rooijen, Silveira A, Thomassen S et al. Rapid activation of haemostasis after hormonal emergency contraception. *Thromb Haemost*;2007;91(1):15-20.
29. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd Edition. WHO; 2004.
30. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception*. 2006;73(6):566-70.
31. Seger DJ, Loughlin J, Eng PM et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):587-593.
32. Jick S, Kaye JA, Li L, et al. Further results on the risk of nonfatal thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinylestradiol. *Contraception*. 2007;76(1):4-7.
33. Konkle BA. Counseling of women with thrombophilia. *Thromb Res* 2007;119 suppl 1:S67-S68.
34. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Guideline 40. Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2004.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2004;82 suppl 1:S26-32.
36. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999;59(2):79-83.
37. First Prescription of Combined Oral Contraception. Clinical Guidance. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care; 2007.
38. Speroff L, Darney PD. In: *Clinical Guide For Contraception* (4th Edition). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins;2005:52-64.
39. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997;349:1202-9.
40. Hannaford P. Cardiovascular Events Associated With Different Combined Oral Contraceptives. *Drug Safety*. 2000;22 (5):361-371.
41. Tanis BC; Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med*. 2003; 3 (1): 69-84.
42. Walker ID. Exogenous sex hormones and thrombophilia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:467-479.
43. Wu O, Robertson L, Langhorne P et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study*. *Thromb Haemost*. 2005;94(1):17-25.
44. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use. 2nd Edition. WHO; 2004.