

TROMBOSE VENOSA ASSOCIADA AO USO DE CONTRACEPTIVO ORAL: UMA REVISÃO NA LITERATURA

Clarice Silva Sales (1); Jennyfer Lara de Medeiros Ferreira (2); Thamara Rodrigues Melo (3).

1. Bacharela em Biomedicina pela Faculdade Mauricio de Nassau- e mail: claricesales83@gmail.com; 2. Bacharela em Biomedicina pela Faculdade Mauricio de Nassau- e mail: jennyferlara@live.com; 3. Docente da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Centro Universitário Unifacisa- e mail: th.rmelo@outlook.com.

Resumo: Os métodos contraceptivos vêm sendo cada vez mais usados entre as mulheres, destacando-se o uso do anticoncepcional oral, que se apresenta em várias formas. Visando o bem estar das mulheres e a saúde das mesmas, houve grandes alterações nas concentrações dos hormônios que compõem esse medicamento. Nos últimos anos muitos estudos vêm sendo realizados sobre as complicações e os efeitos adversos causados pelo uso dos anticoncepcionais orais combinados (AOCs), pois apesar de raras, as complicações cardiovasculares são temidas entre as usuárias dessas pílulas destacando-se um quadro de trombose venosa profunda, especificamente o tromboembolismo venoso. O presente estudo tem como objetivo apresentar o uso dos anticoncepcionais como fator predisponente à formação de trombos. A pesquisa realizada nesse trabalho é de nível descritivo, por abordagem indireta sendo de origem bibliográfica. A trombose é a parte patológica da hemostasia normal, que envolve a formação de um trombo dentro de vasos intactos. A homeostasia normal é um processo bastante regulado que mantém o sangue em estado líquido nos vasos normais e que também pode acarretar a formação de um tampão hemostático em caso de uma lesão vascular. As usuárias de anticoncepcionais orais apresentam até quatro vezes mais chances de apresentarem trombose venosa profunda quando comparadas à população em geral. Esta doença possui como complicação o tromboembolismo pulmonar, que é uma afecção grave com alto índice de mortalidade.

Palavras-chave: Trombose, anticoncepcionais, risco.

INTRODUÇÃO

Os contraceptivos hormonais orais, podendo ser chamados de pílulas anticoncepcionais, são esteroides utilizados isoladamente ou em associação com a finalidade básica de impedir a concepção. É um método usado em larga escala pela população feminina há várias décadas (MATTOS et. al., 2012). Além da contracepção esses fármacos possuem outros benefícios como redução no risco de cistos ovarianos, melhora dos sintomas pré – menstruais,

dismenorreia e da endometriose e também diminuição do fluxo no ciclo menstrual (SOUZA, 2015).

De acordo com Sheehy (2010), aproximadamente 12 milhões de mulheres dos Estados Unidos e mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo usam. Já em Portugal, a percentagem de mulheres que utiliza este método é de 32%, colocando-se acima de países como a França, a Espanha e a Itália; sendo a Áustria o país onde mais mulheres utilizam a pílula anticoncepcional.

No Brasil estima-se que aproximadamente 27% das mulheres em idade fértil utilizem os anticoncepcionais orais combinados (AOCs). Desde sua introdução no mercado, em 1960, esse grupo de fármacos vem causando impacto no mundo. Diversas publicações falam sobre a rápida evolução desse método contraceptivo, particularmente abordando a redução da dose do componente estrogênico e a síntese de novos progestagênios. Apesar de raras, as complicações cardiovasculares são temidas entre as usuárias dessas pílulas. Destacam-se, o tromboembolismo venoso (FINOTTI; MACHADO, 2015).

Tromboembolismo Venoso (TEV) é a terceira causa de mortalidade cardiovascular no mundo (HEIT 2008 apud FERNANDES *et al.*, 2016). A Trombose Venosa Profunda (TVP) é a manifestação prevalente do TEV podendo evoluir para um quadro mais grave, Tromboembolismo pulmonar (TEP) (FERNANDES *et al.*, 2016).

Kahn (2002) apud Okuhara *et al.*, (2015) afirma que nos Estados Unidos foram estimados 900.000 casos de tromboembolismo por ano e um terço deste número evoluiu para óbito. Cerca de 25 a 50% desses pacientes desenvolverão a síndrome pós-trombótica e 4% hipertensão pulmonar.

O uso dos anticoncepcionais tem se tornado cada vez mais frequente entre mulheres, sem restrição de idade, tornando-se um fator de risco para o desenvolvimento de diversas complicações. Em decorrência disso, para ressaltar a formação de trombos como possível consequência a utilização de anticoncepcionais orais, enfatizando a possibilidade de ocorrências de quadros clínicos severos.

O presente estudo tem como objetivo explicar o processo da trombose sanguínea e suas complicações, apresentar os principais métodos de diagnóstico para a trombose, bem como abordar o uso dos anticoncepcionais orais como fator predisponente a formação de trombos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, caráter qualitativo e descritivo, realizado através das bases de PUBMED (*US National Library of Medicine*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP e ScIELO (*Scientific Eletronic Library*), usando palavras chaves como trombose, anticoncepcionais e risco com o intuito de realizar uma análise crítica sobre a relação de estados de Trombose Venosa Profunda com o uso de Anticoncepcionais Orais. Foram usados 21 artigos e 3 teses, no idioma português e inglês nos anos de 2010 a 2016 disponíveis na íntegra. Para que os artigos fossem incluídos para sua elaboração, os critérios utilizados foram de que os mesmos deveriam abordar assuntos que tratassem a formação de trombose e seus fatores de risco, destacando o uso de anticoncepcionais orais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sistema da Coagulação e Hemostasia

O Sistema de Coagulação humano é constituído de proteínas pró- coagulantes e anticoagulantes com objetivo de manter a homeostasia. Seus componentes devem atuar de forma que possa evitar uma perda excessiva de sangue e formação de trombos intracelulares, garantindo o equilíbrio funcional do fluxo sanguíneo (FRANCO, 2001 apud SENA, 2010).

O processo homeostático considera a inter-relação dos processos físicos, celulares e bioquímicos que atuam em uma série de estágios ou fases. Fases estas: Iniciação, amplificação, propagação e finalização ilustram o intrigante processo que garante a circulação do sangue na forma restrita ao leito vascular (FERREIRA, *et al.*, 2010).

A coagulação sanguínea, em condições normais acontece sempre que um vaso se rompe e ocorre o sangramento, formando assim um coágulo dentro de alguns minutos no local da ruptura, fazendo cessar esse sangramento. É uma expressão que significa prevenção da perda de sangue. Sempre que ocorre o rompimento de um vaso, ocorre hemostasia pela atuação de várias sequencias que irão conter esse sangramento. Quando a plaquetas entram em contato. Com o colágeno da parede vascular imediatamente começava a inchar de modo a ficam coladas as fibras de colágenos e as outras plaquetas vizinhas, fazendo com que elas fixem as plaquetas que foram ativadas inicialmente. Se as rupturas forem diminutas o tampão de plaquetas será o suficiente para estancar o sangramento caso contrário teria que haver a formação do coágulo (KARPINSKI, 2010).

Trombose X Tromboembolismo

A trombose pode ser considerada uma ativação inadequada dos processos hemostáticos normais que envolvem a formação de um coágulo sanguíneo (trombo) dentro de vasos intactos, onde a homeostasia normal é um processo bastante regulado que mantém o sangue em estado líquido nos vasos normais e que também pode acarretar a formação de um tampão hemostático onde pode incidir em uma lesão vascular (ROBBINS et. al., 1992 apud PANDOVAN, FREITAS, 2014).

Há duas classificações de trombose, sendo a trombose arterial e a trombose venosa. O processo da trombose arterial ocorre devido à falta de oxigênio nas células, causando necrose (morte tecidual). A gravidade vai depender do local afetado e da extensão da trombose. As placas ateroscleróticas são uma das causas mais comuns da trombose nas artérias (GASPAR, 2012).

“A Trombose Venosa Profunda (TVP) é um diagnóstico clínico grave, que se caracteriza pela formação de trombos dentro de veias profundas, principalmente em membros inferiores (80 a 95% dos casos) (MAFFEI; ROLLO, 2002 apud PANDOVAN; FREITAS, 2014, s/p)”.

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma condição na qual um trombo se forma numa veia, mais frequentemente nas veias profundas e membros inferiores- Trombose Venosa Profunda (TVP). O trombo pode se deslocar-se através do sangue particularmente para as artérias pulmonares - embolia pulmonar (EP). A expressão tromboembolismo venoso (TEV) inclui tanto a TVP como o EP (FERREIRA *et al.*, 2015). Clinicamente apresenta trombofilia quando um doente apresenta episódios repetidos de trombose venosa profunda, com ou sem embolia pulmonar associada, ou um quadro de doença tromboembólica em idade jovem ou ainda uma história familiar de tromboembolismo (FARMACIA PORTUGUESA, 2010).

Diagnóstico da Trombose

O diagnóstico da trombose é realizado por meio da associação dos sinais clínicos e por exames que consigam observar a velocidade e o fluxo sanguíneo. Nos aspectos clínicos serão observados o aumento da temperatura do local afetado, a coloração, a dor espontânea e a palpação muscular e o aumento do calibre venoso. A investigação laboratorial começa com a solicitação do hemograma que abrange a contagem de plaquetas (LIMA, 2012). Também realiza-se rotineiramente o coagulograma, exame de triagem que compreende: tempo de coagulação (TC), tempo de sangramento (TS), tempo

de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (TTPA) e avaliação plaquetária (SILVA, et. al., 2009, citado por WERNECK, 2011).

Os testes para a avaliação da atividade da proteína C e S podem mostrar valores falsamente positivos e se a mutação para o fator V Leiden estiver presente. Pelo que é importante excluir esta mutação perante valores alterados destas proteínas. O teste de resistência à proteína C ativada (valor de referência 2-5) é um teste funcional do rastreio que serve para excluir a mutação para o fator V Leiden (LIMA, 2012).

A avaliação da deficiência de Antitrombina (AT), Proteína C (PC), Proteína S (PS) é estabelecida mediante determinação das concentrações plasmáticas de cada proteína. A resistência à proteína C ativada pode ser diagnosticada pelo método de TTPA modificado ou pela identificação do Fator de Leiden (FVL) por meio de técnicas de análise genéticas. A mutação G20210A somente pode ser detectada por meio de análise genética. A hiperhomocisteinemia é diagnosticada por meio dos níveis plasmáticos da homocisteína usualmente empregada a técnica de espectrofotometria de massa ou por Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) (JODI, 2007 apud SILVA *et. al.*, 2010).

O diagnóstico molecular das mutações genéticas sucede por meio de técnicas de biologia molecular. Como por exemplo, a técnica comumente utilizada para identificar a mutação do gene da protrombina G20210A é a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) e consiste na identificação dos alelos G e A, podendo o indivíduo ser homocigoto para um dos alelos ou heterocigoto, possuindo um alelo de cada. O alelo G é não mutante, enquanto o alelo A corresponde ao alelo mutante, em que ocorre a troca de uma guanina por uma adenina no nucleotídeo 20210 no gene da protrombina. Essa mutação, portanto, apresenta médio risco para trombose em indivíduos heterocigotos e homocigotos para alelo A; não apresenta risco em indivíduos homocigotos para o alelo G (POORT, et. al., 1996, apud HERKENHOFF, *et al.*, 2012).

A ultrassonografia é um método utilizado para identificar alterações no fluxo sanguíneo, não possui caráter invasivo e apresenta boa sensibilidade e especificidade, além de ser recomendada para observação do seguimento fêmoro-poplíteo ou ilíaco-femoral, pois fornece resultados confiáveis. Quando a ultrassonografia é associada ao Doppler, o exame gera resultados bastante fidedignos sobre possíveis alterações vasculares em âmbito pulmonar. O exame chamado de flebografia é considerado padrão ouro no sentido de diagnóstico de trombose, é um procedimento invasivo, mas que consegue abranger todo o sistema venoso, por meio de aplicação de contraste iodado na veia. Caso

ocorra o não preenchimento de alguma região vascular, identificasse a presença de trombo no resultado do exame (MAFFEI *et al.*, 2005, apud MESQUITA, 2014).

Fatores de Risco

Os fatores de risco associado à trombose pode ser divididos em adquiridos (idade, histórico familiar de trombose, imobilização, cirurgia ortopédica, doença maligna, terapia hormonal para tratamento de menopausa, doenças mieloproliferativas, policitemia vera, uso de contraceptivos orais), hereditários (deficiência de anti-trombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, mutação no fator V de Leiden, mutação de gene 20210A da protrombina, disfibrogenemia) Mistos e desconhecidos (hiper- homocisteinemia, fator VIII elevado, resistência à proteína C ativada na ausência da mutação do fator V de Leiden, fator IX elevado, fator XI elevado) (LOBO, ROMÃO, 2011).

Mulheres que usam os contraceptivos orais e tem essa mutação no fator V de Leiden, tem grande possibilidade de ter tromboembolismo venoso. A resistência a proteína C ativada (APC) um risco pra trombose venosa, independente da presença ou ausência do fator V (SHAPIRO 2008; FARMÁRCIA PORTUGUESA, 2010 citado por COSTA, 2011).

O uso de anticoncepcionais orais resulta em um aumento aproximadamente mais de três vezes o risco de trombose venosa profunda e tromboembolismo. Esse risco se torna ainda maior em portadoras de mutações de protombina e no Fator de Leiden, isso quando são comparadas com as que não usam e com as que têm genótipos (PICCINATO, 2008 apud PANDOVAN; FREITAS, 2014).

Anticoncepcionais X Trombose

Os contraceptivos hormonais são o método reversível mais utilizado pela população feminina brasileira ($\pm 25\%$) para planejamento familiar (PNDS, 2008) e consiste da associação entre um estrogênio (em geral, etinilestradiol) e um progestagênio; ou em apresentações de progestagênio isolado sem o componente estrogênico. Estão disponíveis em diversas formulações e vias de administração (oral, intramuscular, implantes subdérmicos, transdérmica, vaginal e associado a sistema intrauterino). Agem com a finalidade de bloquear a ovulação, ao inibir a secreção dos hormônios folículo estimulante e luteinizante; espessam o muco cervical dificultando a passagem dos espermatozoides; tornam o endométrio não receptivo à implantação e; alteram a secreção e peristalse das trompas de falópio (GENEVA, 2008 apud BRITO *et al.*, 2011).

Vários estudos vêm demonstrando uma associação clara entre o uso de Anticoncepcionais Orais Combinados (AOCs) o aumento de trombose venosa e arterial (KHADER et. al., 2003 citado por BRITO, NOBRE 2011). Apesar da trombose venosa e arterial possuírem alguns riscos em comum para a sua ocorrência, sabe-se que a estase sanguínea e a hipercoagulabilidade representam os fatores etiopatogênicos para o desenvolvimento do tromboembolismo venoso (TEV), enquanto a lesão do endotélio representa a principal determinante da trombose arterial (TA). Vale ressaltar que a TA é menos frequente do que trombose venosa ou até mesmo o TVE (1 caso de TA para 5-10 casos de TVP) (GIROLAMI, *et al.*, 2007 apud BRITO, NOBRE 2011).

Dentre os efeitos adversos da utilização do anticoncepcional, está relacionado a coagulação sanguínea, onde têm sido alvo de pesquisas sobre a segurança desses medicamentos. O etinilestradiol induz alterações no organismo, aumentando a geração de trombina e fatores de coagulação, diminuindo os anticoagulantes naturais do corpo. Essas alterações poderiam aumentar o estado de hipercoagulação e conseqüentemente risco de trombose. O tipo de anticoncepcional associado ao etinilestradiol é capaz de modificar a hemostasia demonstrando ter uma predisposição maior de desenvolver TVP e tromboembolismo. Obesidade, síndromes metabólicas, tabagismo, idade superior a 40 anos e genética são fatores de risco para a trombose. Pacientes com algum fator de risco são mais indicados ao uso de progestogênios isolados ou métodos não hormonais (BRITO, *et al.*, 2011).

Outros estudos foram feitos com a comparação de estrogênios correlacionando diminuição de risco de doses menores. Verificou-se que as mulheres que utilizavam os AOC com > 50 µg de etinilestradiol tinham um aumento do risco de 10 vezes, quando comparadas com as não utilizavam; Ao passo que as mulheres que utilizavam dos AOC <50 µg tinham risco aumentado de apenas 4 vezes (LOBO; ROMÃO, 2011).

Tem sido reportado consistentemente um aumento no risco de TEV associadas ao uso de ACOs com doses superiores de estrogênios. Além disso, á se conhecem os efeitos pró-trombóticos dos estrogênios e o seu risco de TEV, por aumentarem a protrombina e diminuir a anti-trombina (PREVITALI; BUCCIARELLI, 2011).

Dois estudos foram realizados avaliando o risco trombótico semelhante entre a Drospirona e Levonorgestrel. O *European Active Surveillance Study* (EURAS), fez com uma amostra de 142475 mulheres deparou-se com 9.1 eventos trombóticos venosos em 10 000 utilizadoras de contraceptivos orais com Drospirona e 8.0 eventos em 10 000 mulheres utilizadoras de contraceptivos orais com Levonorgestrel. O outro estudo, feito por SEEGUR, et.

al., foi identificado 18 casos de tromboembolia em 22429 mulheres que tomava contraceptivos com etinilestradiol / drospirina e 39 casos em 44858 mulheres que tomava outro tipo de contraceptivos orais (Risco Relativo RR=0.9; 95% Intervalo de Confiança IC: 0.5- 1.6) durante um período médio de 7.6 meses (CIRNE, 2014).

A utilização de métodos que evitem a gravidez deve ser observada quanto ao seu risco e benefício, sendo interessante investigar o histórico familiar e pessoal das mulheres. Para evitar Risco de morte trombose venosa profunda (1-2%), tromboembolismo pulmonar (10-20%) e (18%) transtornos tromboembólicos, exames que diagnosticam trombofilias hereditárias devem ser sugeridos para as pessoas que irão utilizar anticoncepcionais orais com objetivo de evitar a concepção. Caso exames e anamnese mostrem algum risco para a trombose não é aconselhável a utilização de anticoncepcionais hormonais combinados. Uma alternativa para essas mulheres é a utilização de progestágenos isolados, uma vez que o mesmo não está associado com a elevação do risco para tromboembolismo venoso (LOBO, ROMÃO, 2011).

CONCLUSÕES

A trombose é uma patologia multifatorial, começa silenciosa e suas manifestações podem demorar um tempo para serem observadas. É de grande importância manter hábitos saudáveis e alimentação balanceada e evitar a ingestão do álcool. Apesar dos métodos de exame disponíveis não há como impedir a gênese da doença, pois sua etiologia se dá por fatores genéticos, adquiridos ou ambientais e um mesmo indivíduo pode possuir mais de um fator. Vale ressaltar que os valores e resultados dos exames laboratoriais e complementares não são específicos para a trombose em si, pois diversas patologias podem apresentar alterações semelhantes.

Observou-se que além da complicação da trombose venosa os anticoncepcionais podem levar até a um tromboembolismo pulmonar, sendo assim considerada uma complicação mais grave.

Os contraceptivos hormonais combinados orais parecem estar relacionados com a hipercoagulabilidade, pois esses medicamentos podem provocar alterações no sistema hemostático que pode ocasionar a trombose, como aumento dos fatores da coagulação e diminuição dos anticoagulantes naturais, principalmente pelo efeito do estrogênio, pois diversos estudos evidenciaram uma relação dose-dependente entre a TEV e o conteúdo de estrogênio presente no AOCs. Destacou-se que os anticoncepcionais orais de terceira geração têm o risco elevado de causa trombose devido à elevação hormonal composto por gestodeno, desogestrel.

Diante dessa revisão de literatura foi analisado que o uso de contraceptivos, principalmente orais, necessita de cuidado e acompanhamento médico, pois os riscos e efeitos colaterais já foram comprovados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRITO MB; NOBRE F; VIEIRA CS. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, 2011 abril [acesso em 2013 junho 6]; 96.
- CIRNE JCF. **Contraceptivos orais e risco trombótico.** [TESE]. Universidade do Porto. 2014
- COSTA CSP; **Contraceptivos Orais.** [TESE]. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, 2011.
- FARMÁCIA Portuguesa, publicação bimestral, nº189, Setembro/Outubro 2010.
- FERNADES CJCS; JÚNIOR JLA; GALUINALES F; PRADA LP; MORINAGA LK; SOUZA R. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso; **Jornal Brasileiro Pneumologia** 2016.
- FERREIRA CN; SOUZA MO; DUSSE LMSA; CARVALHO MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações; **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, V.32, n.5, p.416-421, 2010.
- FERREIRA R; MORREIRA M; GOMES L; MARTINS C. Profilaxia do tromboembolismo venoso em viagens de longa duração. **Revista Portuguesa de Medicina Geral Familiar**, n.1, p.314-324, 2015.
- FINOTTI MF; ACHADO RB. **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Perfil de Segurança dos Anticoncepcionais Orais Combinados.** FEBRASGO, 2015.
- GASPAR RJ, Trombose Aguda; Instituto Vascular, 2012 <<http://www.vascular.med.br/gArtigo/2/2>>. Acessado em 30/09/2016.
- GENEVA, BALTIMORE World Health Organization. Reproductive Health and Research and John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Family planning: a global handbook for providers (2008). CCP and WHO;2008
- GIROLAMI A; SCANDELLARI R; TEZZA F; PATERNOSTER D; GIROLAMI B. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. **Jornal of thrombosis and thrombolysis**, 2007.

HERKENHOFF MR; GAULKE R; GODINHO JS; SCHMIDT NT; PITLOVANCIV AK; REMUALDO VR. Análise da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II) em pacientes com suspeita de trombofilia no sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.48, n.2, p.85-89; Abril 2012.

HEITJA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. **Arterioscler Thrombosis Vascular Biology**. [http:// dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162545](http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162545). v.28 n.3 p.370-372, 2008.

JODI B; SEGAL MD; MICHAEL B; STREIFF MD; LAWRENCE V; HOFFMANN; KATHERINE T; ERIC BB. Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a practice Guideline. **Annals of Internal Medicine**,v.146,n.3,p.211 -222,2007.

KAHN SR; HIRSCH A; SHIER I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. **Arch Intern Med**, v.162, n.10, p.1144-1148, 2002.

KARPINISKI AP. 2010. Acessado em 21/10/2016
<https://patofisio.wordpress.com/2010/04/26/coagulacao-sanguinea/>.

LIMA J; BORGES A. Rastreio de trombofilias; **Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorrelogia e Microcirculação**. Nov-Dez. 2012.

LOBO R; Romão F. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda.**Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular**, v.7,n.4, p.208-214,2011.

MESQUITA RSSC. **Revisão sobre a relação do uso de estrogênios e progestágenos e a ocorrência de trombose**. [Tese].2014.

OKUHARA A; NAVARRO TP; PROCÓPIO RJ; LEITE JOM. Incidência de trombose venosa profunda e estratificação dos grupos de risco em serviço de cirurgia vascular de hospital universitário. **Jornal Vascular Brasileiro**. Abr.-Jun,v.14,n.2,p.139-144,2015.

PADOVAN TF; FREITAS G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda/ **Brazilian Journal Surgery and Clinical Research** .v.9, n.1, p. 73-77,2014.

PICCINATO CE. Trombose venosa pós-operatória. **Revista Medicina**. (Ribeirão Preto). v.41, n.4, p.477-486, 2008.

PREVITALI E; BUCCIARELLI P; SERENA M; PASSAMONTI; MARTINELLI L. Risk factors for venous and arterial thrombosis. **Blood Transfusion**. P.120-138, 2011.

ROBBINS SL; COTRAN RS; KUMAR V. **Fundamentos de Robbins: patologia estrutural e funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 249 ISBN 8527702266. 1992.

SENA TS; FILHO SRP; LYRA IM. Distúrbios da hemostasia em crianças portadoras de cardiopatias congênitas **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**.n.32,v.2, p.149-154, 2010.

SILVA A.S, BRAZÃO M.L, et al., Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias. **REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA**.v.17, n.1, JAN/MAR 2010.

SOUZA LK, Interação Medicamentosa entre Anticoncepcionais Orais Hormonais Combinados e Antibióticos; 2015.

SHAPIRO S. Oral contraceptives, hormone therapy and cardiovascular risk. **Climateric**.v.11,p.355-363, 2008.