

Impacto de la Hormonoterapia Asociada al Escore de Predicción de Wells en el Diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda en Mujeres Sometidas a Ecografía Vascular

Marcio Vinícius Lins Barros^{1,2}, Ana Elisa Loyola Arancibia¹, Ana Paula Costa¹, Fernando Brito Bueno¹, Marcela Aparecida Correa Martins¹, Maria Cláudia Magalhães¹, José Luiz Padilha Silva³, Marcos de Bastos¹

Faculdade de Saúde e Ecologia Humana¹, Vespasiano; Rede Mater Dei de Saúde²; Faculdade de Medicina - UFMG³, Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumen

Introducción: La trombosis venosa profunda (TVP) presenta elevada morbimortalidad. El escore de Wells fue elaborado para mejorar la capacidad diagnóstica pre-test para TVP. El objetivo de este estudio fue ajustar el escore de Wells para pacientes brasileñas e incluir la variable hormonoterapia (HT), comparando precisión y poder de reclasificación del nuevo escore con el original de Wells.

Método: Estudio observacional transversal en el que fue realizada regresión logística para incluir la variable hormonoterapia (HT) al Escore de Wells, creando un nuevo escore (escore HT), que fue calibrado y ajustado para la población estudiada. La calidad de los datos fue evaluada por la estadística Kappa.

Resultados: Fueron estudiadas 461 pacientes con edad de $56,1 \pm 20,8$, de las cuales 103 tuvieron diagnóstico ecográfico de TVP. El escore HT incluyó siete variables, pacientes que obtuvieron puntuación de -4 a 0 fueron consideradas de bajo riesgo; de 1 a 3, moderado riesgo; y de 4 a 11, alto riesgo para TVP, con calibración adecuada (valor $p = 0,59$). El área bajo la curva ROC para el escore HT fue 0,92 (IC 95% 0,90-0,95) y para el escore de Wells fue de 0,87 (IC 95% 0,84 – 0,91), mostrando diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Conclusión: La inclusión de la hormonoterapia a un modelo de predicción clínica demostró mayor precisión comparativamente al modelo de Wells. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(4):208-215)

Palabras clave: Terapia de Reposición Hormonal; Anticonceptivos; Factores de Riesgo; Trombosis Venosa/mortalidad, Ultrasonografía; Mujeres.

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) representa la tercera mayor causa de enfermedad vascular, presentando elevada morbimortalidad¹. En el Brasil la incidencia estimada es de 0,6 casos por 1.000 habitantes por año, mientras que la incidencia mundial en el año 2003 fue de 0,5 casos por 1.000 habitantes en un año². Análisis de los desenlaces en 51.233 pacientes hospitalizados debido a la TVP encontró incidencia de 10,5% de mortalidad en seis meses después del episodio de TVP³. En otro estudio evaluando 2.218 pacientes, 5,5% murieron en 30 días después de haber tenido TVP. La TVP puede resultar en complicaciones como síndrome post-trombótico y embolia pulmonar (EP)⁴. Pacientes que no recibieron tratamiento para TVP proximal sintomática tienen cerca de 50% de posibilidad de desarrollar EP⁵. El síndrome post-trombótico

es la complicación más frecuente de TVP y ocurre en cerca de un tercio la mitad de los pacientes⁶.

El diagnóstico de la TVP puede ser un desafío, y en hasta 50% de los casos el cuadro clínico inicial puede no ser característico. Con el objetivo de mejorar la capacidad diagnóstica pre-test, Wells et al.⁷ propusieron modelo de predicción clínica para TVP (escore de Wells) que contiene factores de riesgo, señales y síntomas de la enfermedad. Ese escore estratifica los pacientes con sospecha de TVP en baja, moderada o alta probabilidad pre-test. La Tabla 1 detalla el escore de Wells para TVP en pacientes sintomáticos. La reproductibilidad y el desempeño del escore fueron ampliamente investigados, siendo el escore aplicado especialmente en la evaluación de TVP en atenciones ambulatorias⁸⁻¹⁰.

La hormonoterapia (HT), que incluye la contracepción hormonal oral y la terapia de reposición hormonal (TRH), es factor de riesgo para TVP^{11,12}, y usuarias (expuestas) presentan dos a seis veces el riesgo de TVP comparadas a no usuarias (no expuestas)^{7,12-14}. Se postula que los efectos de las hormonas sexuales femeninas sobre el sistema cardiovascular se deban a receptores de estrógeno y progesterona en las capas constituyentes de los vasos sanguíneos¹².

Correspondencia: Marcio Vinícius Lins Barros •
Rua Paracatu, 1451, Apto 500, CEP 30180-091, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: marciolbarros@gmail.com
Artículo recibido el 21/5/2015; revisado el 24/6/2015; aceptado el 20/7/2015.

Tabla 1 – Escore de Wells para la evaluación ambulatoria de trombosis venosa profunda

Característica clínica	Pontuação
Cáncer en actividad	+1
Paresia, parálisis, o inmovilización con yeso de los miembros inferiores	+1
Inmovilización (> 3 días) o cirugía mayor (hasta 4 semanas)	+1
Aumento de la sensibilidad a lo largo de las venas del sistema venoso profundo	+1
Edema en todo el miembro	+1
Edema de pantorrilla (> 3 cm) en relación a la pierna contralateral	+1
Edema depresible (Godet) mayor en la pierna afectada (unilateral)	+1
Venas colaterales superficiales	+1
Diagnóstico diferencial más probable de trombosis venosa profunda	-2
Estrato de riesgo de Trombosis Venosa profunda	
Alto (escore tres o superior)	74,6%
Moderado (escore entre uno y dos)	16,6%
Bajo (escore de cero o inferior)	3,0%

Fuente: Wells et al.⁷

A pesar de la asociación entre HT y riesgo para TVP, el escore de Wells no incluye esa variable. El objetivo de este estudio fue ajustar el escore de Wells para pacientes brasileñas e incluir la variable HT, comparando precisión y poder de reclasificación del nuevo escore con el original de Wells.

Materiales Y Método

Delineamiento del estudio

Se trata de estudio observacional transversal con análisis de banco de datos (BD) secundarios, construido con informaciones de pacientes evaluadas en el servicio de ecografía vascular del Hospital Mater Dei (HMD), Belo Horizonte, en el período de enero de 2008 a diciembre de 2012.

Población

La población del estudio se constituyó de pacientes del sexo femenino mayores de 18 años, ambulatorias o internadas, sintomáticas o asintomáticas, con sospechas para TVP aguda, sometidas al examen de ecografía vascular. Fueron excluidas pacientes en control de TVP, aquellas con examen inconclusivo por el ultrasonido y en las cuales no fue posible calcular el escore de Wells.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y Pesquisa (CEP) de la Facultad de la Salud y Ecología Humana (FASEH). Número CAAE: 20641513.4.0000.5101.

Evaluación desenlace

El diagnóstico de TVP fue confirmado por la ecografía vascular del miembro inferior afectado. Para la realización

del examen, las pacientes se colocaron en decúbito dorsal, con la pierna sintomática externamente girada y ligeramente flexionada en la rodilla. Los segmentos venosos fueron examinados, a partir del nivel del ligamento inguinal hasta el maléolo medial, siendo examinadas las venas femoral comunes, femoral, poplítea, tibial posterior, fibular, así como las venas del plexo gastrocnemio y solear. La compresibilidad de esas venas fue evaluada en intervalos de 1 a 2 cm, en el plano transversal. El diagnóstico de TVP fue realizado según descripción previa¹².

Evaluación de la exposición

Durante el examen de ecografía vascular, los participantes respondieron un cuestionario semiestructurado, conteniendo puntos del modelo de Wells de 1997 para predicción de TVP, además del punto adicional, específico para HT. El punto HT se refirió al uso o no de terapia de reposición hormonal o contracepción hormonal combinada.

Análisis estadístico

Análisis de la calidad de datos: Para validación del BD fue realizado el análisis de concordancia entre observadores por la estadística kappa (k) para la variable de exposición (HT). En esa evaluación, comparamos de manera independiente, aleatoria y con enmascaramiento de informaciones los registros del BD original y aquellos obtenidos en entrevista telefónica.

Los datos fueron evaluados con técnicas estadísticas descriptivas. Factores asociados con la variable respuesta TVP (dicotómica) fueron identificados por tests de hipótesis, considerando nivel de significación de 5% ($\alpha = 0,05$). En el análisis univariado fue aplicado test *t* de Student o test no paramétrico equivalente (cuando era necesario) para la comparación de variables continuas, test de chi-cuadrado y, cuando era necesario, test de Fisher para las variables explicativas categóricas.

La regresión logística fue empleada para incluir la variable HT en el modelo de predicción clínica. Específicamente, utilizamos las *OddsRatio*(OR) ajustadas de la regresión para calcular el efecto de las variables del modelo de Wells, en todos los modelos. Para la regresión logística, solamente variables con valor-p menor o igual a 0,25 en el análisis univariado fueron seleccionadas¹⁵. Para esas variables, fueron calculados el coeficiente β y OR. La calibración de los modelos fue evaluada con el test de Hosmer-Lemeshow y visualizado en el gráfico de calibración. Para evaluar el poder de discriminación, fue construida la curva ROC(*receiver operating characteristic*) de los modelos y después aplicado el test de DeLong¹⁶.

Todos los análisis fueron conducidos en el software libre R, versión 3.1.0, usando los paquetes PredictABEL, epicalc y pROC.

Descripción de las variables

Las variables descritas en la Tabla 1 fueron extraídas del escore de Wells para TVP en pacientes sintomáticos. Son variables dicotómicas, puntuadas de acuerdo con la presencia o ausencia de ésta. Son ellas: *cáncer en actividad; paresia, parálisis, o inmovilización con yeso de los miembros inferiores; inmovilización (> 3 días) o cirugía mayor (hasta 4 semanas); aumento de la sensibilidad a lo largo de las venas del sistema venoso profundo; venas colaterales superficiales; edema*, que englobó los tres diferentes tipos de edema descritos por Wells: *el edema en todo el miembro; edema de pantorrilla (> 3 cm) en relación a la pierna contralateral a la afectación; y edema depresible (Godet) mayor en la pierna afectada (unilateral)*. Y también la variable *diagnóstico diferencial más probable de trombosis venosa profunda*.

Modelado

En el estudio actual, evaluamos cuatro modelados: el escore original de Wells et al.⁷(*Escore de Wells*), el ajuste del modelo con calibración de variables (*Modelo Wells Ajustado*), y en un tercer modelo incluimos la variable HT (*hormonoterapia*) al modelo ajustado (*Modelo HT*). El último paso fue la determinación del escore a partir del *Modelo HT* (*Escore HT*). El flujograma de la Figura 1 muestra la evolución del modelado.

A partir del *Modelo HT* fue creado el nuevo escore ajustado, en el cual el peso de cada variable fue extraído del coeficiente β del correspondiente modelo. La calibración del escore fue medida por el test de Hosmer-Lemeshow y visualizado en el Gráfico de Calibración. Para evaluar el poder de discriminación de los escores fue construida nueva curva ROC¹⁷.

Resultados

Población de la muestra

Entre las 461 pacientes estudiadas, la edad media fue de $56,1 \pm 20,8$ años y la prevalencia de TVP fue de 22%. Entre las pacientes participantes, 81 (17,6%) estaban en HT, y TVP fue diagnosticada en 33 de ellas (40,7%) y en 70 pacientes

que no estaban en uso de HT(21,5%) (OR de 3,05 con IC de 95% [1,82-5,09]). Aplicando el escore de Wells las pacientes con baja probabilidad (BP) pre-test de TVP comprendieron 269 del total de 461 (58,4%), mientras 125 (27,1%) fueron clasificadas como media probabilidad (MP) pre-test y 67 (14,5%), alta probabilidad (AP) pre-test. Esos datos son mostrados en la Tabla 2. De las pacientes con TVP, la afectación proximal (iliaco-fémoro-poplíteo) fue identificada en 37,5% de las pacientes, siendo 1,7% con afectación exclusiva del segmento iliaco y TVP distal (infrapoplíteo) en 62,5%, y 9,7% de ellas tuvieron el trombo localizado, por el duplex scan, exclusivamente en la pantorrilla.

Concordancia Interobservador

El análisis de concordancia interobservador por el coeficiente kappa (κ) fue 0,86 para la variable HT.

Modelado

En el modelo de Wells et al.⁷, los valores β de las variables predictoras de TVP fueron redondeados a 1 (según sus autores, procurando simplificar el modelo y para no atribuir un peso innecesario a las variables *paresia, parálisis o inmovilización con yeso de los miembros inferiores y venas colaterales superficiales* que son más raramente encontradas en los pacientes) y para -2 referente a la única variable con β negativo⁷. Todas las variables descritas por Wells et al. fueron analizadas por la regresión logística para la creación de un nuevo modelo ajustado. El *Modelo HT* tuvo como variables significativas: *cáncer en actividad; paresia, parálisis o inmovilización con yeso de los miembros inferiores; inmovilización o cirugía mayor; edema de pantorrilla en relación a la pierna contralateral; aumento de la sensibilidad a lo largo de las venas profundas y diagnóstico diferencial más probable de trombosis venosa profunda y HT*. Para el desarrollo del escore, redondeamos los coeficientes β para el primer entero más cercano a su valor. Los pesos variaron de -4 (*diagnóstico diferencial más probable de trombosis venosa profunda*) a 4 (*edema unilateral*) (Tabla 3).

El test de Hosmer-Lemeshow aplicado a los modelos presentó valor p 0,69, para el *Modelo HT* y 0,59 para el *Escore HT*. Esos resultados indican que los modelos están bien calibrados (Figuras 2 y 3, respectivamente).

El área bajo la curva ROC para el *escore HT* fue 0,92 (IC 95% 0,90-0,95). Para el escore de Wells original, el área bajo la curva fue 0,87 (IC 95% 0,84-0,91). El test de DeLong revela diferencia estadísticamente significativa entre esos dos escores (valor de $p < 0,0001$). La Figura 4 muestra la comparación entre los escores estudiados.

La Figura 5 compara las TVP observadas con las predichas por el *escore HT* para cada categoría de probabilidad pre-test.

Discusión

Este estudio propuso elaborar un modelo de predicción clínica para TVP incluyendo la hormonoterapia. Observamos aumento del poder de predicción para TVP en pacientes femeninas, cuando comparamos el *escore HT* desarrollado con el *modelo de Wells*.

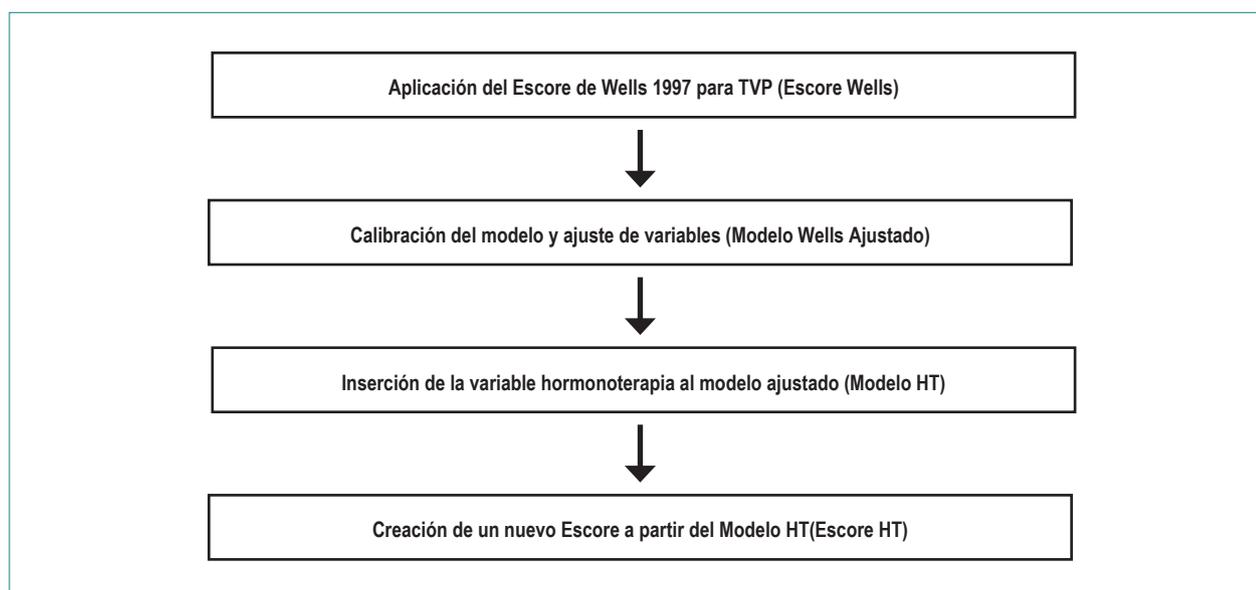


Figura 1 – Flujograma del modelado de datos para TVP. Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, 2008-2012 (n = 461).

Tabla 2 – Características clínicas de las participantes evaluadas en el delineamiento transversal, Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, 2008-2012 (n = 461)

Característica clínica	Resultado
Edad (media/DP)	56,09 (20,8)
Bajo riesgo (\leq cero) N (%)	269 (58,4)
Moderado riesgo (1 a 2) N (%)	125 (27,1)
Alto riesgo (\geq 3) N (%)	67 (14,5)
TVP N (%)	103(22,3)
Dolor en trayecto de vena profunda N(%)	24 (5,2)
Edema unilateral N (%)	62 (13,3)
Señal de Godet positiva al examen del tobillo N(%)	131 (28,1)
Edema de todo miembro N(%)	94 (20,2)
Neoplasia en actividad o en cuidados paliativos N (%)	31(6,7)
Paciente en cama o post-quirúrgico N (%)	83 (17,8)
Parálisis o inmovilización del miembro afectado N(%)	69 (14,8)
Presencia de venas colaterales N(%)	3 (6)
Diagnóstico alternativo más probable que TVP N(%)	173 (37,1)
Uso de hormonoterapia N (%)	81 (17,4)

TVP: trombosis venosa profunda.

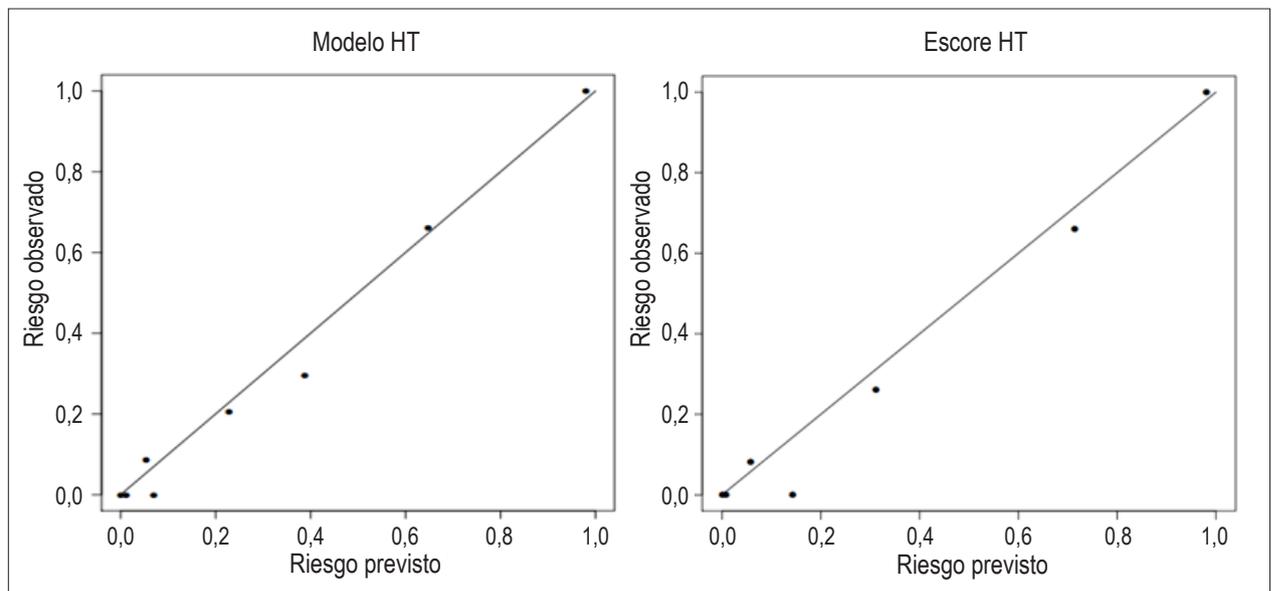
Estudios clínicos, realizados en las últimas décadas, han demostrado la asociación entre tromboembolismo y HT. El estudio clínico Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) demostró que la TRH aumentó el riesgo relativo de tromboembolismo de dos a tres veces¹⁷. El estudio Estrogen in Venous Thromboembolism Trial, realizado en mujeres con historia previa de trombosis venosa profunda, mostró que hubo un riesgo mayor de recurrencia de ese evento en las pacientes que hicieron TRH cuando fue comparado al grupo de las que no lo hicieron (8,5% por año, en el grupo de tratamiento, contra 1,1% en el grupo placebo), siendo

terminado prematuramente¹⁸. El Women's Health Initiative Hormone Program (2002), que controló 16.608 mujeres post-menopausia durante aproximadamente cinco años, y que colocó las pacientes en forma aleatoria pacientes en un grupo de tratamiento con estrógeno y progestágeno y, en otro grupo placebo, confirmó también el aumento de incidencia de TEP, con riesgo relativo de 2,13 (IC 95%: 1,39 a 3,25)¹⁹. Canonico et al.²⁰ realizaron revisión sistemática y metanálisis en los cuales fueron analizados nueve estudios randomizados controlados y de esos, todos confirmaron el aumento del riesgo de TVP en cerca de dos a tres veces en mujeres en uso de TRH²⁰.

Tabla 3 – Regresión logística de los predictores para trombosis venosa profunda (n = 461)

Modelo ajustado con HT (Modelo HT) y coeficientes del Escore HT	Peso*	β	Error Estándar	Valor P	OR [IC 95%]
Cáncer en actividad	1	1,2	0,7	0,07	3,18 [0,89-11,33]
Paresia, parálisis, o inmovilización con yeso de los miembros inferiores	2	1,6	0,4	< 0,01	4,30 [2,29-10,60]
Inmovilización (> 3 días) o cirugía mayor (hasta 4 semanas)	2	1,8	0,4	< 0,01	6,13 [2,74-13,69]
Aumento de la sensibilidad a lo largo de las venas del sistema venoso profundo	3	2,8	0,7	< 0,01	15,85 [3,87-64,90]
Edema unilateral	4	4,0	0,6	< 0,01	53,18 [15,43-183,26]
Diagnóstico diferencial más probable de trombosis venosa profunda	-4	-3,9	0,8	< 0,01	0,02 [0,00-0,09]
Uso de hormonoterapia	2	2,4	0,5	< 0,01	11,112[4,60-26,86]

HT: hormonoterapia; IC: intervalo de confianza; TVP: trombosis venosa profunda.



Figuras 2 y 3 – Gráficos de calibración TVP observada versus TVP predicha por el modelo HT y escore HT (n = 461).

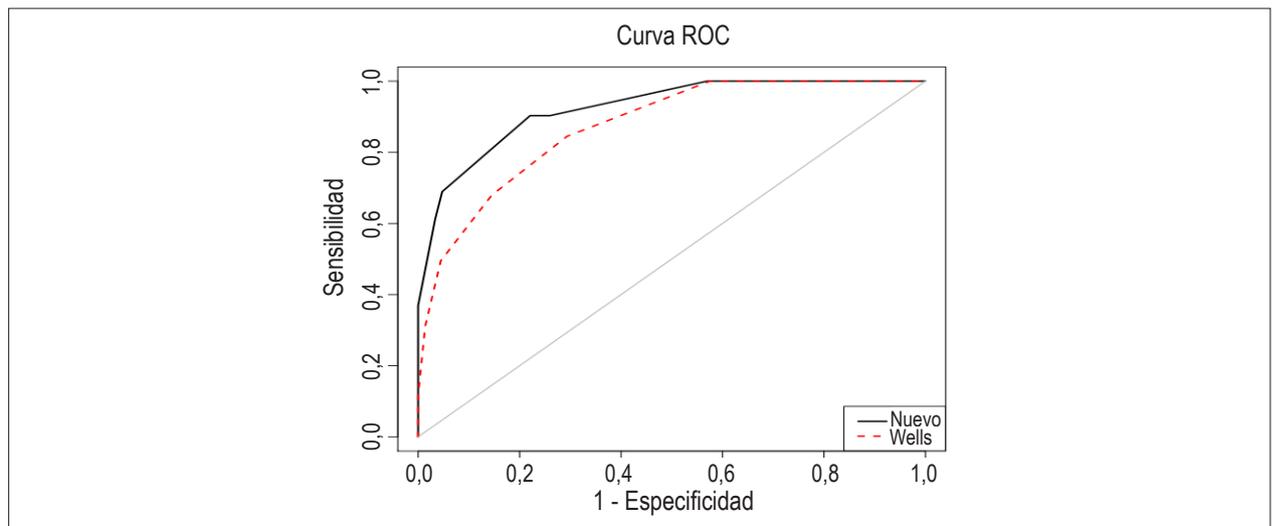


Figura 4 – Curva ROC del escore HT comparando con el escore de Wells.

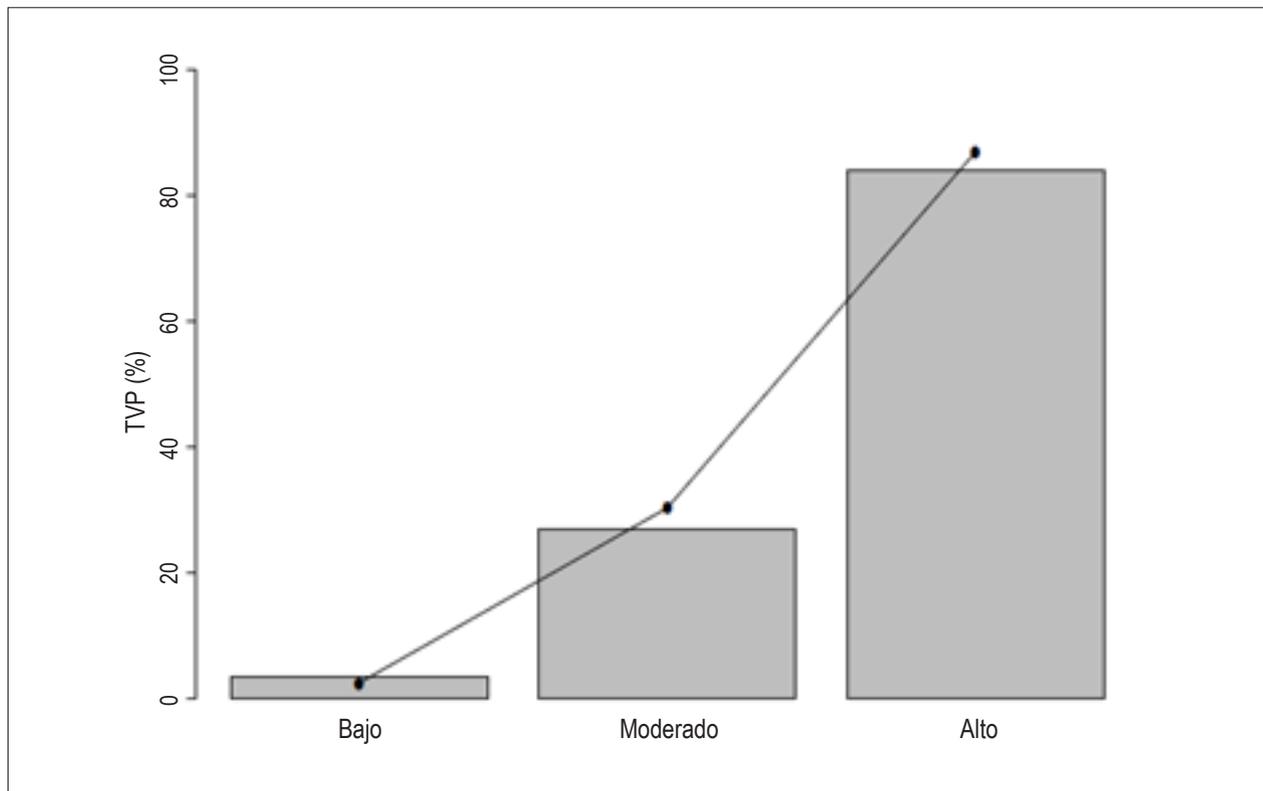


Figura 5 – TVP observada (barras) versus TVP predicha por el escore HT (punto negro).

El estudio MEGA (2009) abarcó 1.524 pacientes y 1.760 controles, y el uso de hormonoterapia fue asociado a un riesgo de cinco veces mayor de fenómenos tromboembólicos (OR 5.0, 95% CI 4.2 a 5.8)²¹. En una revisión sistemática y metanálisis, Stegeman et al.²² evaluaron la relación de diferentes tipos de contraceptivos orales combinados con TVP en mujeres sanas. Encontraron aumento del riesgo de TVP con el uso de contraceptivos orales combinados (riesgo relativo 3,5, IC 2,9 a 4,3), lo que fue observado para todos los diferentes tipos estudiados²². Esos estudios demuestran la importancia de la hormonoterapia en el abordaje de pacientes con sospecha de TVP.

Constans et al.²³ compararon tres escores preexistentes, entre ellos el de Wells, con un nuevo escore. El escore de mejor desempeño por la Curva ROC fue el de Wells, que tuvo un resultado estadísticamente igual al del nuevo escore por ellos desarrollado ($p = 0,92$)²³. En un metanálisis publicado en 2005 fueron comparados entre sí estudios que analizaron hallazgos clínicos aislados, escores de riesgo (entre ellos el de Wells) y juicios empíricos de los médicos para la capacidad de detectar TVP y como ellos afectan el *Likelihood Ratio* (LR). El escore clínico de Wells se mostró más valioso, a través del LR, que los hallazgos clínicos aislados y que el juicio empírico²⁴. El nuevo modelo propuesto, *escore HT*, demostró un mejor desempeño comparativamente al escore de Wells, aunque ambos hayan presentado excelente poder discriminatorio, evaluado por el elevado valor del área bajo la curva ROC de los modelos propuestos.

Entre las limitaciones del estudio podemos citar que el análisis de los datos fue hecho con base en un banco de datos secundarios. Para asegurarnos de la calidad de los datos realizamos el test de Kappa, con concordancia excelente entre los datos en relación a la hormonoterapia. Otra limitación del estudio se refiere a la validez interna: no fue posible aplicar el modelo ajustado en una segunda muestra de pacientes. No aplicamos el modelo en poblaciones diferentes, de modo de verificar la generabilidad del modelo ajustado. Otra limitación se refiere a la falta de discriminación entre el tipo y el dosaje de hormonoterapia utilizada.

Conclusión

La inclusión de la hormonoterapia en un modelo de predicción clínica demostró mayor precisión comparativamente al modelo de Wells. El nuevo modelo podrá mostrarse útil en la estratificación de riesgo para TVP en mujeres después de ser validado en poblaciones diferentes.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Barros MVL, Arancibia AEL, Costa AP, Bueno FB, Martins MAC, Magalhães MC, Bastos M; Obtención de datos: Barros MVL, Arancibia AEL, Costa AP, Bueno FB, Martins MAC, Magalhães MC, Bastos M; Análisis e interpretación de los datos: Barros MVL, Bastos M, Silva JLP; Análisis estadístico: Barros MVL, Silva JLP; Obtención de financiamiento: Barros MVL, Bueno FB, Martins

MAC; Redacción del manuscrito: Barros MVL, Arancibia AEL, Costa AP, Magalhães MC, Bastos M; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Barros MVL, Bastos M, Silva JLP.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. White RH. The Epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;6(1):7-16.
2. Rollo HA, Fortes VB, Fortes AT Jr, Yoshida WB, Lastoria S, Maffei FHA. Abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de trombose venosa profunda dos membros inferiores. *J Vasc Br*. 2005;4(1):79-92.
3. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2002;88(3):376-540.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
5. Moheimani F, Jackson DE. Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management. *ISRN Hematol*. 2011 Oct 17, [Epub ahead of print]: 124610.
6. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:216-20.
7. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Clement C, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1977;350(9094):1795-8.
8. Fortes VB, Rollo HA, Fortes Jr. AT, Sobreira ML, Santos FC, Giannini M, et al. Avaliação do modelo de predição clínica de Wells et al. no diagnóstico da trombose venosa profunda dos membros inferiores. *J Vasc Bras*. 2007;6(1):7-16.
9. Geersing GJ, Zuihoff NPA, Kearon C, Anderson DR, ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2014 Mar 10;348:g1340.
10. Van der Velde EF, Toll DB, Ton-Cate, HAJ, Oudega R, Stoffers HE, Bossuyt PM, et al. Comparing the diagnostic performance of 2 clinical decision rules to rule out deep vein thrombosis in primary care patients. *Ann Fam Med*. 2011;9(1):31-6.
11. Santos M. Terapia de reposição hormonal e trombose. *J Vasc Bras*. 2003;2(1):17-22.
12. Barros MVL, Rabelo DR, Nunes MCP. Associação entre hormonioterapia e trombose venosa profunda sintomática diagnosticada pela ecografia vascular. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2011;24(4):48-51.
13. Vieira CS, Oliveira LCO, Sá MFS. Hormônios femininos e hemostasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(10):538-48.
14. Reid R, Kingston ON. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(12):1192-7.
15. Field A. Descobrimos a estatística usando o SPSS. 2a.ed. Porto Alegre: ARTMED Editora; 2009.
16. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 3a.ed. Porto Alegre: ARTMED Editora; 2008.
17. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-13.
18. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnensen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism (EVTET). *Thromb Haemost*. 2000;84(6):961-7.
19. Writing Group for The Women's Health Initiative Investigators, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;88(3):321-33.
20. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-31.
21. Van Hylckamavlieg A, Helmerhorst 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 Aug 31;339:b2921.
22. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013; Sep 12;347:15298.
23. Constans JI, Boutinet C, Salmi LR, Saby JC, Nelzy ML, Baudouin P, et al. Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med*. 2003;115(6):436-40.
24. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2005;143(2):129-39.

Artículo Original
