

Impacto da Hormonioterapia Associada ao Escore de Predição de Wells no Diagnóstico de Trombose Venosa Profunda em Mulheres Submetidas a Ecografia Vascular

Impact of Hormone Therapy Linked to Wells Prediction Score in the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis in Women Submitted to Vascular Ultrasound

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

Resumo

Introdução: A trombose venosa profunda (TVP) apresenta elevada morbimortalidade. O escore de Wells foi elaborado para melhorar a capacidade diagnóstica pré-teste para TVP. O objetivo deste estudo foi ajustar o escore de Wells para pacientes brasileiras e incluir a variável hormonioterapia (HT), comparando acurácia e poder de reclassificação do novo escore com o original de Wells.

Método: Estudo observacional transversal em que foi realizada regressão logística para incluir a variável hormonioterapia (HT) ao Escore de Wells, criando um novo escore (escore HT), que foi calibrado e ajustado para a população estudada. A qualidade dos dados foi avaliada pela estatística Kappa.

Resultados: Foram estudadas 461 pacientes com idade de $56,1 \pm 20,8$, das quais 103 tiveram diagnóstico ecográfico de TVP. O escore HT incluiu sete variáveis, pacientes que obtiveram pontuação de -4 a 0 foram consideradas de baixo risco; de 1 a 3, moderado risco; e de 4 a 11, alto risco para TVP, com calibração adequada (valor $p = 0,59$). A área sob a curva ROC para o escore HT foi 0,92 (IC 95% 0,90 - 0,95) e para o escore de Wells foi de 0,87 (IC 95% 0,84 - 0,91), mostrando diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Conclusão: A inclusão da hormonioterapia a um modelo de predição clínica demonstrou maior acurácia comparativamente ao modelo de Wells. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(4):208-215)

Palavras-chave: Terapia de Reposição Hormonal; Anticoncepcionais; Fatores de Risco; Trombose Venosa/mortalidade; Ultrassonografia; Mulheres.

Summary

Introduction: Deep venous thrombosis (DVT) presents high morbidity and mortality. The Wells score is designed to improve the pretest diagnosing capacity for DVT. The purpose of this study was to adjust the Wells score for Brazilian patients and include the variable hormone therapy (HT), comparing accuracy and power of reclassification of the new score with Wells' original score.

Methods: Cross-sectional observational study in which logistic regression was performed to include the variable hormone therapy (HT) to the Wells score, creating a new score (HT score), which has been calibrated and adjusted for the population studied. Data quality was evaluated by the Kappa statistics.

Results: We studied 461 patients aged 56.1 ± 20.8 , of which 103 had sonographic diagnosis of DVT. The HT score included seven variables: patients who achieved a score of -4 to 0 are considered low risk; 1 to 3, moderate risk; and 4 to 11, high risk for DVT, with proper calibration ($p = 0.59$). The area under the ROC curve for the HT score was 0.92 (95% CI 0.90 — 0.95) and for the Wells score it was 0.87 (95% CI 0.84 — 0.91), showing a statistically significant difference ($p < 0.05$).

Conclusion: The inclusion of hormone therapy into a clinical prediction model showed higher accuracy compared to the model of Wells. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(4):208-215)

Keywords: Hormone Replacement Therapy; Contraceptive Agents; Risk Factors; Venous Thrombosis/mortality; Ultrasonography; Women.

Full texts in English - <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/>

Correspondência: Marcio Vinícius Lins Barros •

Rua Paracatu, 1451, Apto 500, CEP 30180-091, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: marciolbarros@gmail.com

Artigo recebido em 21/05/2015; revisado em 24/06/2015; aceito em 20/07/2015.

DOI: 10.5935/2318-8219.20150028

Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) representa a terceira maior causa de doença vascular, apresentando elevada morbimortalidade¹. No Brasil a incidência estimada é de 0,6 casos por 1.000 habitantes por ano, enquanto a incidência mundial no ano de 2003 foi de 0,5 casos por 1.000 habitantes em um ano². Análise dos desfechos em 51.233 pacientes hospitalizados devido a TVP encontrou incidência de 10,5% de mortalidade em seis meses após o episódio de TVP³. Em outro estudo avaliando 2.218 pacientes, 5,5% morreram em 30 dias após terem tido TVP. A TVP pode resultar em complicações como síndrome pós-trombótica e embolia pulmonar (EP)⁴. Pacientes que não receberam tratamento para TVP proximal sintomática têm cerca de 50% de chance de desenvolver EP⁵. A síndrome pós-trombótica é a complicação mais frequente de TVP e ocorre em cerca de um terço a metade dos pacientes⁶.

O diagnóstico da TVP pode ser um desafio, e em até 50% dos casos o quadro clínico inicial pode não ser característico. Com o objetivo de melhorar a capacidade diagnóstica pré-teste, Wells e cols.⁷ propuseram modelo de predição clínica para TVP (escore de Wells) que contém fatores de risco, sinais e sintomas da doença. Esse escore estratifica os pacientes com suspeita de TVP em baixa, moderada ou alta probabilidade pré-teste. A Tabela 1 detalha o escore de Wells para TVP em pacientes sintomáticos. A reprodutibilidade e o desempenho do escore foram amplamente pesquisados, sendo o escore aplicado especialmente na avaliação de TVP em atendimentos ambulatoriais⁸⁻¹⁰.

A hormonioterapia (HT), que inclui a contracepção hormonal oral e a terapia de reposição hormonal (TRH), é fator de risco para TVP^{11,12}, e usuárias (expostas) apresentam duas a seis vezes o risco de TVP comparadas à não usuárias (não expostas)^{7,12-14}. Postula-se que os efeitos dos hormônios sexuais femininos sobre o sistema cardiovascular se devam a receptores de estrogênio e progesterona nas camadas constituintes dos vasos sanguíneos¹².

Apesar da associação entre HT e risco para TVP, o escore de Wells não inclui essa variável. O objetivo deste estudo foi ajustar o escore de Wells para pacientes brasileiras e incluir a variável HT, comparando acurácia e poder de reclassificação do novo escore com o original de Wells.

Materiais e método

Delineamento do Estudo

Trata-se de estudo observacional transversal com análise de banco de dados (BD) secundários, construído com informações de pacientes avaliadas no serviço de ecografia vascular do Hospital Mater Dei (HMD), Belo Horizonte, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2012.

População

A população do estudo constituiu-se de pacientes do sexo feminino maiores de 18 anos, ambulatoriais ou internadas, sintomáticas ou assintomáticas, com suspeitas para TVP aguda, submetidas ao exame de ecografia vascular. Foram excluídas pacientes em controle de TVP, aquelas com exame inconclusivo pelo ultrassom e nas quais não foi possível calcular o escore de Wells.

Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH). Número CAAE: 20641513.4.0000.5101.

Avaliação Desfecho

O diagnóstico de TVP foi confirmado pela ecografia vascular do membro inferior afetado. Para a realização do exame, as pacientes colocaram-se em decúbito dorsal, com a perna

Tabela 1 – Escore de Wells para a avaliação ambulatorial de trombose venosa profunda

Característica clínica	Pontuação
Câncer em atividade	+1
Paresia, paralisia, ou imobilização com gesso dos membros inferiores	+1
Imobilização (> 3 dias) ou cirurgia maior (até 4 semanas)	+1
Aumento da sensibilidade ao longo das veias do sistema venoso profundo	+1
Edema em todo o membro	+1
Edema de panturrilha (> 3 cm) em relação à perna contralateral	+1
Edema depressível (cacifo) maior na perna afetada (unilateral)	+1
Veias colaterais superficiais	+1
Diagnóstico diferencial mais provável do que trombose venosa profunda	-2
Estrato de risco de Trombose Venosa profunda	
Alto (escore três ou superior)	74,6%
Moderado (escore entre um e dois)	16,6%
Baixo (escore de zero ou inferior)	3,0%

Fonte: Wells e cols.⁷

sintomática externamente rodada e ligeiramente flexionada no joelho. Os segmentos venosos foram examinados, a partir do nível do ligamento inguinal até o maléolo medial, sendo examinadas as veias femoral comuns, femoral, poplítea, tibial posterior, fibular, bem como as veias do plexo gastrocnêmio e solear. A compressibilidade dessas veias foi avaliada em intervalos de 1 a 2 cm, no plano transversal. O diagnóstico de TVP foi realizado conforme descrição prévia¹².

Avaliação da exposição

Durante o exame de ecografia vascular, os participantes responderam a um questionário semiestruturado, contendo quesitos do modelo de Wells de 1997 para predição de TVP, além do quesito adicional, específico para HT. O quesito HT referiu-se ao uso ou não de terapia de reposição hormonal ou contracepção hormonal combinada.

Análise estatística

Análise da qualidade de dados: Para validação do BD foi realizada a análise de concordância entre observadores pela estatística kappa (k) para a variável de exposição (HT). Nessa avaliação, comparamos de maneira independente, aleatória e com mascaramento de informações os registros do BD original e aqueles obtidos em entrevista telefônica.

Os dados foram avaliados com técnicas estatísticas descritivas. Fatores associados com a variável resposta TVP (dicotômica) foram identificados por testes de hipótese, considerando nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). Na análise univariada foi aplicado teste t de Student ou teste não paramétrico equivalente (quando necessário) para a comparação de variáveis contínuas, teste de qui-quadrado e, quando necessário, teste de Fisher para as variáveis explicativas categóricas.

A regressão logística foi empregada para incluir a variável HT no modelo de predição clínica. Especificamente, utilizamos as *Odds Ratio* (OR) ajustadas da regressão para calcular o efeito das variáveis do modelo de Wells, em todos os modelos. Para a regressão logística, somente variáveis com valor-p menor ou igual a 0,25 na análise univariada foram selecionadas¹⁵. Para essas variáveis, foram calculados o coeficiente β e OR. A calibração dos modelos foi avaliada com o teste de Hosmer-Lemeshow e visualizado no gráfico de calibração. Para avaliar o poder de discriminação, foi construída a curva ROC (*receiver operating characteristic*) dos modelos e depois aplicado o teste de DeLong¹⁶.

Todas as análises foram conduzidas no software livre R, versão 3.1.0, usando os pacotes PredictABEL, epicalc e pROC.

Descrição das variáveis

As variáveis descritas na tabela 1 foram extraídas do escore de Wells para TVP em pacientes sintomáticos. São variáveis dicotômicas, pontuadas de acordo com a presença ou ausência dessa. São elas: *câncer em atividade; paresia, paralisia, ou imobilização com gesso dos membros inferiores; imobilização (> 3 dias) ou cirurgia maior (até 4 semanas); aumento da sensibilidade ao longo das veias do sistema venoso profundo; veias colaterais superficiais; edema*, que englobou os três diferentes tipos de edema descritos por Wells: o edema

em todo o membro; edema de panturrilha (> 3 cm) em relação à perna contralateral ao acometimento; e edema depressível (cacifo) maior na perna afetada (unilateral). E ainda a variável diagnóstica diferencial mais provável do que trombose venosa profunda.

Modelagem

No estudo atual, avaliamos quatro modelagens: o escore original de Wells e cols.⁷ (*Escore de Wells*), o ajuste do modelo com calibração de variáveis (*Modelo Wells Ajustado*), e num terceiro modelo incluímos a variável HT (*hormonioterapia*) ao modelo ajustado (*Modelo HT*). O último passo foi a determinação do escore a partir do *Modelo HT* (*Escore HT*). O fluxograma da Figura 1 mostra a evolução da modelagem.

A partir do *Modelo HT* foi criado o novo escore ajustado, no qual o peso de cada variável foi extraído do coeficiente β do correspondente modelo. A calibração do escore foi medida pelo teste de Hosmer-Lemeshow e visualizado no Gráfico de Calibração. Para avaliar o poder de discriminação dos escores foi construída nova curva ROC¹⁷.

Resultados

População amostral

Entre as 461 pacientes estudadas, a idade média foi de $56,1 \pm 20,8$ anos e a prevalência de TVP foi de 22%. Entre as pacientes participantes, 81 (17,6%) estavam em HT, e TVP foi diagnosticada em 33 delas (40,7%) e em 70 pacientes que não estavam em uso de HT (21,5%) (OR de 3,05 com IC de 95% [1,82 - 5,09]). Aplicando o escore de Wells as pacientes com baixa probabilidade (BP) pré-teste de TVP compreenderam 269 do total de 461 (58,4%), enquanto 125 (27,1%) foram classificadas como média probabilidade (MP) pré-teste e 67 (14,5%), alta probabilidade (AP) pré-teste. Esses dados são demonstrados na Tabela 2. Das pacientes com TVP, o acometimento proximal (ilíaco-fêmoro-poplítea) foi identificado em 37,5% das pacientes, sendo 1,7% com acometimento exclusivo do segmento ilíaco e TVP distal (infrapoplítea) em 62,5%, e 9,7% delas tiveram o trombo localizado, pelo duplex scan, exclusivamente na panturrilha.

Concordância interobservador

A análise de concordância interobservador pelo coeficiente kappa (k) foi 0,86 para a variável HT.

Modelagem

No modelo de Wells e cols.⁷, os valores β das variáveis predictoras de TVP foram arredondados para 1 (segundo seus autores, objetivando simplificar o modelo e para não atribuir um peso desnecessários às variáveis *paresia, paralisia ou imobilização com gesso dos membros inferiores e veias colaterais superficiais* que são mais raramente encontradas nos pacientes) e para -2 referente à única variável com β negativo⁷. Todas as variáveis descritas por Wells e cols. foram analisadas pela regressão logística para a criação de um novo modelo ajustado. O *Modelo HT* teve como variáveis significativas: *câncer em atividade; paresia, paralisia ou*

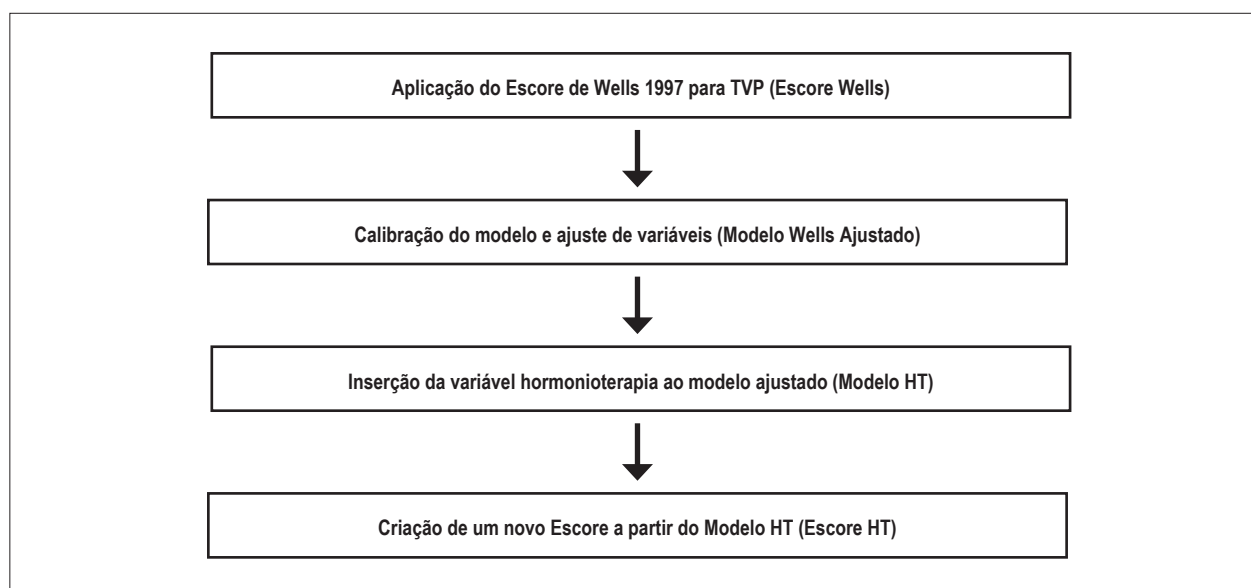


Figura 1 – Fluxograma da modelagem de dados para TVP. Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, 2008-2012 (n = 461).

Tabela 2 – Características clínicas dos participantes avaliadas no delineamento transversal, Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, 2008-2012 (n = 461)

Característica clínica	Resultado
Idade (média/DP)	56,09 (20,8)
Baixo risco (\leq zero) N (%)	269 (58,4)
Moderado risco (1 a 2) N (%)	125 (27,1)
Alto risco (\geq 3) N (%)	67 (14,5)
TVP N (%)	103(22,3)
Dor em trajeto de veia profunda N(%)	24 (5,2)
Edema unilateral N (%)	62 (13,3)
Sinal do cacifo positivo ao exame do tornozelo N(%)	131 (28,1)
Edema de todo membro N(%)	94 (20,2)
Neoplasia em atividade ou em cuidados paliativos N (%)	31(6,7)
Paciente acamado ou pós-cirúrgico N (%)	83 (17,8)
Paralisia ou imobilização do membro afetado N(%)	69 (14,8)
Presença de veias colaterais N(%)	3 (6)
Diagnóstico alternativo mais provável do que TVP N(%)	173 (37,1)
Uso de hormonioterapia N (%)	81 (17,4)

TVP: trombose venosa profunda.

imobilização com gesso dos membros inferiores; imobilização ou cirurgia maior; edema de panturrilha em relação à perna contralateral; aumento da sensibilidade ao longo das veias profundas se diagnóstico diferencial mais provável do que trombose venosa profunda e a HT. Para o desenvolvimento do escore, arredondamos os coeficientes β para o primeiro inteiro mais próximo do seu valor. Os pesos variaram de - 4 (diagnóstico diferencial mais provável do que trombose venosa profunda) a 4 (edema unilateral) (Tabela 3).

O teste de Hosmer-Lemeshow aplicado aos modelos apresentou valor p 0,69, para o Modelo HT e 0,59 para o

Escore HT. Esses resultados indicam que os modelos estão bem calibrados (Figuras 2 e 3, respectivamente).

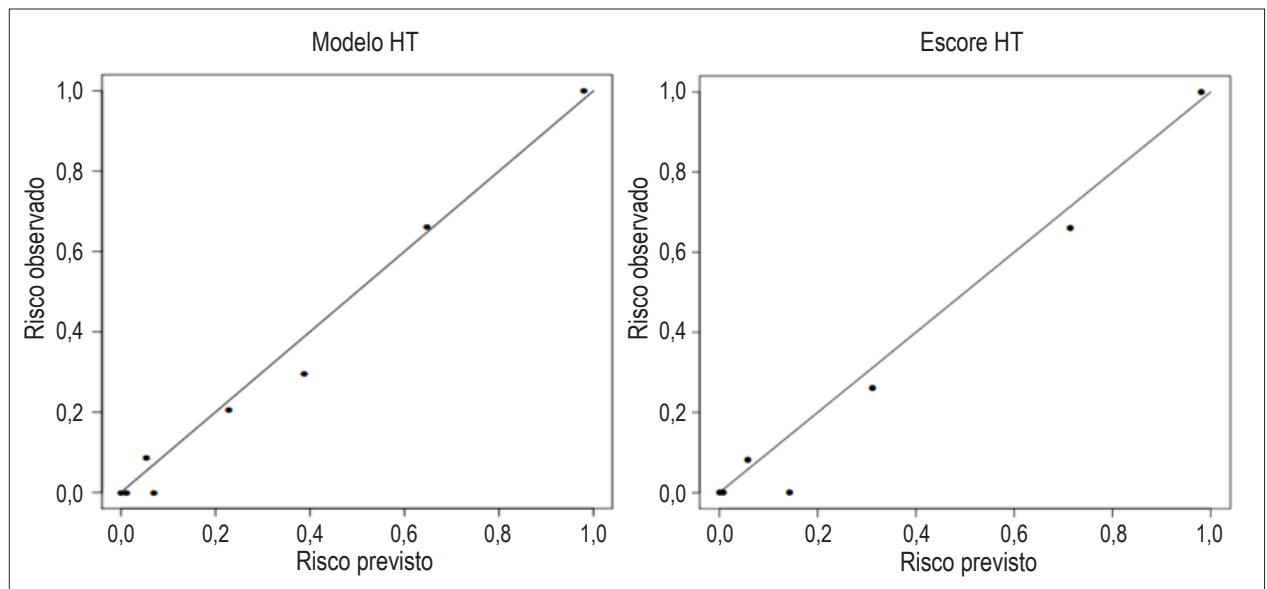
A área sob a curva ROC para o escore HT foi 0,92 (IC 95% 0,90 - 0,95). Para o escore de Wells original, a área sob a curva foi 0,87 (IC 95% 0,84 - 0,91). O teste de Delong revela diferença estatisticamente significativa entre esses dois escores (valor de $p < 0,0001$). A Figura 4 mostra a comparação entre os escores estudados.

A Figura 5 compara as TVP observadas com as previstas pelo escore HT para cada categoria de probabilidade pré-teste.

Tabela 3 – Regressão logística dos preditores para trombose venosa profunda (n = 461)

Modelo ajustado com HT (Modelo HT) e coeficientes do Escore HT	Peso*	β	Erro Padrão	Valor P	OR [IC 95%]
Câncer em atividade	1	1,2	0,7	0,07	3,18 [0,89-11,33]
Paresia, paralisia, ou imobilização com gesso dos membros inferiores	2	1,6	0,4	< 0,01	4,30 [2,29-10,60]
Imobilização (> 3 dias) ou cirurgia maior (até 4 semanas)	2	1,8	0,4	< 0,01	6,13 [2,74-13,69]
Aumento da sensibilidade ao longo das veias do 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 mais provável do que trombose venosa profunda	-4	-3,9	0,8	< 0,01	0,02 [0,00-0,09]
Uso de hormonioterapia	2	2,4	0,5	< 0,01	11,112[4,60-26,86]

HT: hormonioterapia; IC: intervalo de confiança; TVP: trombose venosa profunda.



Figuras 2 e 3 – Gráficos de calibração TVP observada versus TVP predita pelo modelo HT e escore HT (n = 461).

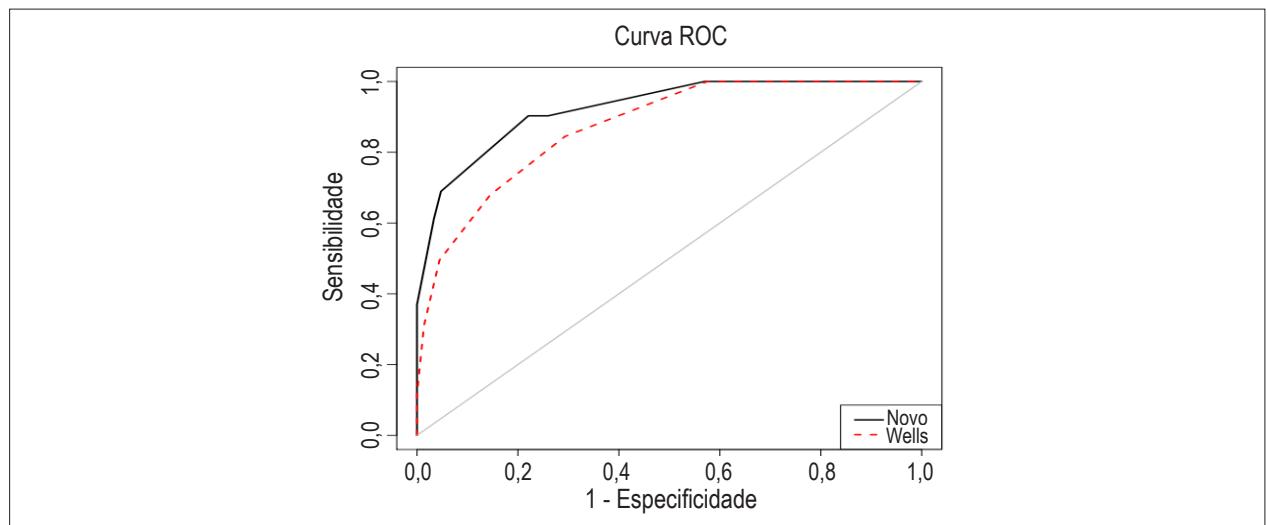


Figura 4 – Curva ROC do escore HT comparando com o escore de Wells.

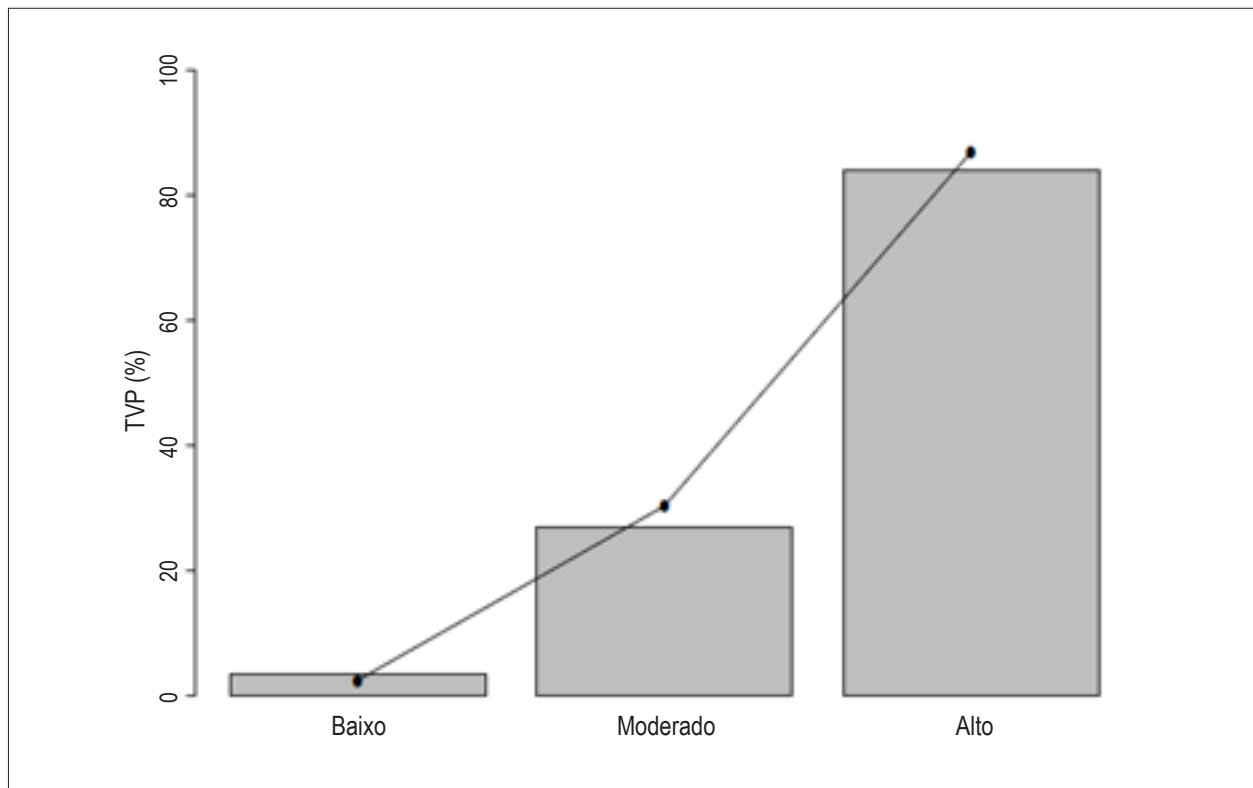


Figura 5 – TVP observada (barras) versus TVP predita pelo escore HT (ponto preto).

Discussão

Este estudo propôs elaborar um modelo de predição clínica para TVP incluindo a hormonioterapia. Observamos aumento do poder de predição para TVP em pacientes femininas, quando comparamos o escore HT desenvolvido com o modelo de Wells.

Estudos clínicos, realizados nas últimas décadas, têm demonstrado a associação entre tromboembolismo e HT. O estudo clínico *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) demonstrou que a TRH aumentou o risco relativo de tromboembolismo de duas a três vezes¹⁷. O estudo *Estrogen in Venous Thromboembolism Trial*, realizado em mulheres com história prévia de trombose venosa profunda, mostrou que houve um risco maior de recorrência desse evento nas pacientes que fizeram TRH quando comparado ao grupo das que não fizeram (8,5% por ano, no grupo de tratamento, contra 1,1% no grupo placebo), sendo encerrado prematuramente¹⁸. O *Women's Health Initiative Hormone Program* (2002), que acompanhou 16.608 mulheres pós-menopausa por aproximadamente cinco anos, aleatorizou as pacientes em um grupo de tratamento com estrógeno e progestágeno e, em outro grupo placebo, confirmou também o aumento de incidência de TEP, com risco relativo de 2,13 (IC 95%: 1,39 a 3,25)¹⁹. Canonico e cols.²⁰ realizaram revisão sistemática e meta-análise na qual foram analisados nove estudos randomizados controlados e desses todos confirmaram o aumento do risco de TVP em cerca de duas a três vezes em mulheres em uso de TRH²⁰.

O estudo MEGA (2009) abrangeu 1.524 pacientes e 1.760 controles, e o uso de hormonioterapia foi associado a um risco de cinco vezes maior de fenômenos tromboembólicos (OR 5,0, IC 95% 4,2 a 5,8)²¹. Em uma revisão sistemática e meta-análise, Stegeman e cols.²² avaliaram a relação de diferentes tipos de contraceptivos orais combinados com TVP em mulheres saudáveis. Eles encontraram aumento do risco de TVP com o uso de contraceptivos orais combinados (risco relativo 3,5, IC 2,9 a 4,3), o que foi observado para todos os diferentes tipos estudados²². Esses estudos demonstram a importância da hormonioterapia na abordagem de pacientes com suspeita de TVP.

Constans e cols.²³ compararam três escores preexistentes, entre eles o de Wells, com um novo escore. O escore de melhor desempenho pela Curva ROC foi o de Wells, que teve um resultado estatisticamente igual ao do novo escore por eles desenvolvido ($p = 0,92$)²³. Em uma meta-análise publicada em 2005 foram comparados entre si estudos que analisaram achados clínicos isolados, escores de risco (entre eles o de Wells) e juízos empíricos dos médicos na capacidade de detectar TVP e como eles afetam o *Likelihood Ratio* (LR). O escore clínico de Wells se mostrou mais valioso, através do LR, que os achados clínicos isolados e que o juízo empírico²⁴. O novo modelo proposto, escore HT, demonstrou um melhor desempenho comparativamente ao escore de Wells, embora ambos tenham apresentado excelente poder discriminatório, avaliado pelo elevado valor da área sob a curva ROC dos modelos propostos.

Dentre as limitações do estudo podemos citar que a análise dos dados foi feita com base em um banco de dados secundários. Para nos assegurarmos da qualidade dos dados realizamos teste de Kappa, com concordância excelente entre os dados em relação à hormonioterapia. Outra limitação do estudo se refere à validade interna: não foi possível aplicar o modelo ajustado em uma segunda amostra de pacientes. Não aplicamos o modelo em populações diferentes, de modo a verificar a generabilidade do modelo ajustado. Outra limitação refere-se à falta de discriminação entre o tipo e a dosagem de hormonioterapia utilizada.

Conclusão

A inclusão da hormonioterapia a um modelo de predição clínica demonstrou maior acurácia comparativamente ao modelo de Wells. O novo modelo poderá se mostrar útil na estratificação de risco para TVP em mulheres após ser validado em populações diferentes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros MVL, Arancibia AEL, Costa AP, Bueno FB, Martins MAC, Magalhães MC,

Bastos M; Obtenção de dados: Barros MVL, Arancibia AEL, Costa AP, Bueno FB, Martins MAC, Magalhães MC, Bastos M; Análise e interpretação dos dados: Barros MVL, Bastos M, Silva JLP; Análise estatística: Barros MVL, Silva JLP; Obtenção de financiamento: Barros MVL, Bueno FB, Martins MAC; Redação do manuscrito: Barros MVL, Arancibia AEL, Costa AP, Magalhães MC, Bastos M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barros MVL, Bastos M, Silva JLP.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

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;8(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, Zuihthoff 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;288(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.

Artigo Original

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.