

USO DA PÍLULA ANTICONCEPCIONAL E A INCIDÊNCIA DE FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS EM MULHERES JOVENS DOS CURSOS DA ÁREA DA SAÚDE DE UMA FACULDADE NO OESTE PARANAENSE

ZANLUCA, Andressa Pelissaro¹

DAMHA, Ana Carolina²

TOREGEANI, Jeferson Freitas³

RESUMO

Esse artigo procura analisar se o uso de anticoncepcionais aumenta a incidência de fenômenos tromboembólicos em uma população de estudantes dos cursos das áreas da saúde de uma faculdade no oeste paranaense. Bem como a história de doença vascular na família e, ainda, o grau de conhecimento das estudantes sobre trombofilia. Trata-se de um estudo exploratório de caráter quantitativo e qualitativo, realizado através da aplicação de questionários que foram respondidos pelas participantes objetivamente e anonimamente e recolhidos pelo pesquisador. Foram contempladas todas as mulheres jovens na faixa etária de 18 a 30 anos, originando um universo de 440 mulheres. Dentre estas, 375 fazem uso de algum tipo de anticoncepcional, sendo o mais usado a pílula anticoncepcional. A doença mais encontrada em familiares foram as varizes e o familiar com maior incidência foi a mãe. Foi encontrado ainda 3 mulheres que tiveram algum evento tromboembólico, sendo que todas usavam anticoncepcional e tinham entre 21 e 25 anos. Através do teste estatístico do qui-quadrado chegou-se a conclusão de que o uso do anticoncepcional não aumentou a incidência de fenômenos tromboembólicos nesta população estudada, portanto não possui relevância estatística para o momento.

PALAVRAS-CHAVE: incidência, tromboembolismo, anticoncepcional.

USE OF CONTRACEPTIVE PILL AND THE INCIDENCE OF THROMBOEMBOLIC EVENTS IN YOUNG WOMANS OF COURSES IN THE AREAS OF HEAKTH OF A COLLEGE IN WESTERN PARANA

ABSTRACT

This article aims to analyze whether contraceptive use increases the incidence of thromboembolic events in a population of students of courses in the areas of health of a college in western Parana. And a history of vascular disease in the family and also the degree of knowledge of students about thrombophilia. It is an exploratory study of quantitative and qualitative, conducted through questionnaires that were answered by participants objectively and anonymously and collected by the researcher. All young women were included in the age group 18 to 30, resulting in a 440 women universe. Among these, 375 make use of some form of birth control, being the most used the birth control pill. The most frequent disease in relatives were varicose veins and family with the highest incidence was the mother. It was also found three women who had a thromboembolic event, and all wore birth and were between 21 and 25 years. Using the chi-square statistical test came to the conclusion that the use of contraception did not increase the incidence of thromboembolic events in this study population therefore does not have statistical significance for the moment.

KEYWORDS: incidence, thromboembolism, contraceptive.

1. INTRODUÇÃO

A trombose venosa é a oclusão parcial ou total de uma veia por trombo, com reação inflamatória primária ou secundária da parede do vaso. Entre os seus fatores de risco estão a idade,

¹ Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: andressazanluca@hotmail.com

² Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: damhacarol@hotmail.com

³ Professor docente do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: jeferson@institutovascular.com.br

imobilização prolongada de um membro, varizes, gravidez e puerpério e uso de anticoncepcionais dentre outros. (MAFFEI, 2008)

Os anticoncepcionais orais (ACO) combinados são formulações que associam etinilestradiol e diversos progestágenos como, levonorgestrel, noretindrona, desogestrel e gestodeno. (ROTINAS EM GINECOLOGIA, 2011). Desde os fins da década de 60, vem sendo chamada a atenção para a possibilidade os ACOs, particularmente os orais, poderiam ser um fator de risco para TVP e EP. (MAFFEI, 2008).

Segundo Brito, Nobre, e Vieira (2011), os vasos sanguíneos sofrem efeito desses hormônios, pois possuem receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas constituintes, portanto os efeitos dos hormônios sexuais femininos sobre o sistema cardiovascular possuem bastante interesse científico.

Estudos como os realizados por Carvalho *et al* (2005), Pinto *et al* (2003) demonstraram um padrão hereditário da trombose venosa.

Porém, faltam estudos sobre a relação entre o uso da pílula anticoncepcional e a incidência de trombose venosa nas usuárias e o padrão genético dessa alteração. Desta forma, a realização deste estudo contribui para a produção do conhecimento científico nesta temática, para conhecimento se existe ou não relação entre o uso de anticoncepcionais e a trombose venosa e ainda, sobre heranças genéticas.

Nesta pesquisa serão analisados a incidência de fenômenos tromboembólicos e a relação com o uso de anticoncepcional e o tipo de anticoncepcional em alunas dos cursos da área da saúde de uma Faculdade no Oeste Paranaense, bem como a história de fenômenos tromboembólicos em familiares. E ainda, o grau de conhecimento sobre trombofilia na população estudada.

O desenvolvimento e o desfecho da pesquisa serão relatados seguindo uma ordem didática de apresentação. Constitui-se da apresentação da metodologia utilizada; fundamentação teórica; descrição e discussão dos resultados coletados; e, por fim, as considerações finais acerca da pesquisa.

2. METODOLOGIA

Estudo exploratório de caráter quantitativo e qualitativo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Faculdade Assis Gurgacz com o número 48481115.0.0000.5219.

Essa pesquisa trata-se de uma análise da incidência de fenômenos tromboembólicos e a relação com o uso de anticoncepcional e o tipo de anticoncepcional em alunas dos cursos da área da saúde de uma Faculdade no Oeste Paranaense, bem como a história de doença vascular em familiares e, ainda, o grau de conhecimento sobre trombofilia na população estudada. O estudo foi realizado por meio da aplicação de questionários a mulheres jovens entre 18 e 30 anos que estudam em cursos da área da saúde nessa Faculdade. O questionário contemplava os seguintes dados: idade, uso de anticoncepcional, qual tipo de anticoncepcional e há quanto tempo usa; possui ou já possuiu algum evento tromboembólico; possui algum familiar com doença vascular, quem e qual doença; conhecimento sobre trombofilia; tabagista.

A abordagem às alunas realizou-se por meio da aplicação deste questionário, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As alunas responderam os questionários de forma objetiva e anônima. A coleta dos dados foi realizada no período do mês de novembro do ano de 2015 em período de aula.

Os gastos referentes a realização do projeto de pesquisa foram de responsabilidade dos pesquisadores. Não foram oferecidos riscos aos participantes, já que foi realizada somente a aplicação dos questionários. Uma vez coletados os dados, estes foram tabulados em Planilha Excel e em seguida foram efetuados os cálculos estatísticos necessários. Foram analisadas somente as respostas dos questionários, mantendo o sigilo das participantes.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

A Trombose Venosa Profunda (TVP) dos membros inferiores é uma doença que se caracteriza pela formação aguda de trombos em veias profundas desses membros. O quadro clínico depende da extensão da trombose e das veias atingidas, porém a maior preocupação está com as complicações, principalmente a embolia pulmonar. A TVP é uma doença bastante frequente, principalmente como complicação de outras afecções cirúrgicas ou clínicas. (MAFFEI, 2008)

Alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento da TVP são: idade, trombofilias, operações cirúrgicas, gravidez e puerpério, imobilidade, anticoncepcionais orais, reposição hormonal, vasculites, dentre outras. Inúmeras alterações foram descritas pelo uso de estrógenos contribuindo para o desenvolvimento do tromboembolismo venoso: aumento dos níveis sanguíneos de fatores de coagulação, como II, VII, IX, X, redução dos níveis de antitrombina, resistência secundária a proteína C, depleção do ativador do plasminogênio das paredes vasculares e aumento de complexos solúveis de monômeros de fibrina no plasma. (MAFFEI, 2008)

A patogênese do tromboembolismo venoso (TEV) ainda não está muito bem definida, porém há evidências de que a interação complexa de fatores ambientais e genéticos influencia esse processo, tornando-se assim fatores de risco importantes. Os fatores de risco clássicos para TEV são: idade avançada, imobilização prolongada, operações, fraturas, uso de contraceptivo oral e terapêutica de reposição hormonal, gestação, puerpério, câncer, infecção e síndrome antifosfolípide. A antitrombina (AT), a proteína C (PC) e a proteína S (PS) são componentes essenciais do sistema de anticoagulação. Defeitos que ocorram nesses inibidores da coagulação resultam em um risco aumentado para eventos trombóticos. (MAFFEI, 2008).

A incidência de Trombose venosa profunda no Brasil é de 60 casos para cada 100.000 habitantes por ano. A proporção entre homens e mulheres é semelhante. A TVP é mais comum após os 40 anos e a prevalência de embolia pulmonar, que é uma complicação da trombose venosa profunda, aumenta com a idade também. A TVP tem maior probabilidade de ocorrer em pessoas que tem fatores de riscos, como trombofilia, reposição hormonal etc. (SBACV)

Segundo o DATASUS (2011), a taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório foi de 66,4 em 2011. Ocorreram 1317 óbitos no Brasil em 2013 por embolia e trombose arterial e na região sul essa taxa foi de 290 óbitos.

Os anticoncepcionais orais (ACOs) combinados são formulações que associam etinilestradiol e diversos progestágenos como, levonorgestrel, noretindrona, desogestrel e gestodeno. A eficácia dos ACOs combinados é de 99,9% e sua efetividade varia entre 97 e 98%, eles inibem a secreção de gonadotrofinas, impedindo a ovulação. São classificados em gerações, os de primeira geração são aqueles com 50 µg ou mais de etinilestradiol, de segunda geração com 35 ou 30 µg, associados alevonorgestrel ou ciproterona e de terceira geração com 30 µg ou menos, associados a progestagenos de terceira geração, como desogestrel, gestodeno ou norgestimato. (ROTINAS EM GNECOLOGIA, 2011)

Alguns progestogênios apresentam maior atividade androgênica e este efeito causa maior possibilidade de alteração no metabolismo lipídico, a escolha deve recair nos compostos com menor androgenicidade. (FEBRASGO, 2008).

Durante os últimos 30 anos várias mudanças foram acontecendo no âmbito dos métodos contraceptivos, entre elas as transições de anticoncepcionais orais combinados de alta dose para baixa dose, de DIU inertes para os com cobre e com levonorgestrel, anticoncepcionais injetáveis combinados, adesivos transdérmicos e o anel vaginal, injetáveis e implantes só de progestogênio. (OMS, 2004)

As condições que afetam o uso do anticoncepcionais são divididas em quatro categorias: 1- Uma condição para a qual não há restrição quanto ao uso do método anticoncepcional. 2. Uma

condição em que a vantagem de utilizar o método geralmente supera os riscos teóricos ou comprovados. 3. Uma condição em que os riscos teóricos ou comprovados geralmente superam as vantagens de se utilizar o método. 4. Uma condição que representa um risco de saúde inaceitável caso o método anticoncepcional seja utilizado. (OMS, 2004)

Pacientes que tenham mutações trombogênicas conhecidas, como por exemplo, fator de V de Leiden, mutação de protrombina, deficiência de proteína S, proteína C e antitrombina, tem indicação 4 para uso de anticoncepcionais orais combinados, ou seja, não deve ser utilizado. Pacientes com antecedente de TVP e embolia pulmonar (EP) ou atuais são categoria 4, não devem usar anticoncepcionais. Pacientes com parentes de primeiro grau que tiveram TVP/EP são categoria 2, ou seja, a vantagem de utilizar o método geralmente supera os riscos teóricos ou comprovados. Há essa preocupação com história familiar porque certas condições que aumentam o risco de TVP/EP são hereditárias. (OMS, 2004).

A relação entre anticoncepcionais e o risco de desenvolver trombose venosa profunda e embolismo pulmonar é antiga. Desde os fins da década de 60, vem sendo chamada a atenção para a possibilidade os ACOs, particularmente os orais, poderiam ser um fator de risco para TVP e EP. (MAFFEI, 2008).

O etinilestradiol, utilizado nos anticoncepcionais orais combinados, é uma versão sintética ligeiramente diferente do estradiol produzido pelo corpo humano, que é inativo quando tomado oralmente. Ao longo dos anos a dose de estrogênio foi progressivamente diminuída, numa tentativa de diminuir os riscos associados, (tromboembólicos, entre outros) e a composição do progestogênio alterada, para diminuir os efeitos androgênicos colaterais. (LOBO e ROMÃO, 2011)

Moreira *et al* (2009) realizou um estudo de caso-controle com pacientes atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), ambos em Ceará, entre os anos de 2000 e 2006, e o grupo controle com 349 pacientes doadores de sangue do Hemoce e voluntários saudáveis. Os pacientes analisados foram os que tinham diagnóstico de trombose, idade inferior a 50 anos, não apresentavam LUPUS e não tinham diagnóstico de neoplasia maligna. Todos os participantes responderam um questionário que identificava idade, sexo, cor, fatores de risco ambientais relacionados com eventos trombóticos (uso de álcool, anticoncepcional oral, tabaco). Foram estudados 189 pacientes e a maioria desenvolveu TVP, 52,0%, e AVC, 10,6%. O AVC só ocorreu com AVC enquanto a TVP recorreu com trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e infarto agudo do miocárdio. Entre os pacientes trombofílicos, a maioria é do sexo feminino (75,7%). A faixa etária mais frequente nos dois grupos é de 20 e 29 anos e o uso do álcool e do tabaco é superior no grupo dos pacientes. Em relação ao uso dos ACO não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos, 61,5% das

paciente e 58,9% das participantes do grupo controle eram usuárias. O estudo demonstrou a associação do tabaco, do álcool, idade acima de 40 anos e sexo feminino como fatores de risco na ocorrência dos eventos tromboembólicos.

Em relato de caso por Simão *et al* (2008) revelou o uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica em uma paciente que deu entrada no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas de Marília (SP). A paciente de sexo feminino, 19 anos, deu entrada no hospital com queixa de dores abdominal há três dias, relatou uso de cinco comprimidos de ACOs oral um dia antes de iniciar o quadro. O laudo do exame anatomopatológico: Infarto hemorrágico, com peritonite fibrino-supurativa. Trombose recente de ramos das veias e artérias mesentéricas. Após permanência hospitalar e anticoagulação a paciente foi encaminhada a cirurgia vascular e diagnosticada com deficiência da proteína C.

Um relato de caso feito por Couto *et al* (2005) mostrou um caso de paciente feminina de 26 anos, com TVP prévia há cinco anos e histórico de uso de contraceptivos hormonais (etinilestradiol, 30 microgramas, além de gestodeno, 75 microgramas), que desenvolveu um episódio de TVP nas veias femorais da perna direita na sexta semana de gestação. Em investigação para trombofilia adquirida e hereditária foi constatado uma associação entre o tromboembolismo venoso e mutações do fator V de Leiden e G20210A do gene da protrombina.

Em estudo foi realizado por Ferreira *et al* (2000) para avaliar os efeitos do contraceptivo oral (COC) contendo 20 µg de etinilestradiol e 150 µg de desogestrel sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise. Participaram do estudo 11 voluntárias que utilizaram o setor de Ginecologia do Serviço de Saúde da USP (SISUSP) e do Centro de Saúde-Escola do HC-FMRP-USP, ambos em São Paulo, que tomaram por seis ciclos menstruais este contraceptivo oral. Foi observado que o COC estudado causa alterações pró-coagulantes devido ao aumento nas atividades dos fatores VIII, IX, X e redução do TTPA. Além disso, foi observado um aumento na atividade do fator XII.

Como os contraceptivos orais são amplamente utilizados, eles são responsáveis por grande parte de todas as trombozes venosas em mulheres jovens. (ROSENDAAL, HELMERSHORST e VANDENBROUCKE, 2002)

As anormalidades anatômicas da veia cava inferior (VCI) são raras e causadas por distúrbios do desenvolvimento ocorridos entre a sexta e décima semanas gestacionais. (ONZI ET AL 2007). Segundo Onzi *et al* (2007) não há dados sobre a melhor maneira de conduzir um caso de TVP associado a anomalias de VCI quando não há outro fator de risco associado. Não existem evidências que comprovem o uso prolongado de anticoagulantes nestes indivíduos. As alterações anatômicas de VCI são um importante fator de risco para o desenvolvimento de TVP, devendo ser sempre pesquisada em jovens.

Marques *et al* (2009) pesquisaram marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos por 6 anos em 224 pacientes que apresentaram eventos trombóticos venosos ou arteriais que eram acompanhados no Departamento de Angiologia e de Cirurgia Vascular do CENTERVASC (RJ) no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2007. Dos 224 pacientes, 112 (50%) tiveram resultados positivos para marcadores de trombofilia na pesquisa laboratorial. Destes 112 paciente, 61 (54,46%) eram do sexo feminino e 51 (45,54%) eram do sexo masculino e a meia de idade foi de 48,11 anos. As alterações trombofílicas mais encontradas foram no fator V de Leiden, 43 casos, seguido da alteração no anticorpo anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico, 39 casos, mutação da protrombina G20210A, 20 casos, hiper-homocisteinemia, 12 casos, deficiência da proteína S, 4 casos, deficiência da proteína C, 3 casos e, por fim, deficiência da antitrombina III, 2 casos.

Biancardi *et al* (2007) realizou um estudo caso-controle com um grupo 55 pacientes encaminhados para o laboratório de hemostasia entre outubro de 1999 e janeiro de 2005 com oclusão venosa da retina e o controle por 55 indivíduos sem história de trombose. O estudo incluiu 32 do sexo feminino (58%) e 23 do sexo masculino (42%) e a média de idade foi de 61,5 anos. A trombofilia hereditária foi encontrada em 7 pacientes (13%), sendo o MTHFR 677TT em homozigose em 5 pacientes, fator V de Leiden em heterozigose em 2 pacientes, a PT 20210A em heterozigose em 1 paciente e um paciente teve tanto o fator de V de Leiden e o MTHFR 677TT. A trombofilia hereditária também foi encontrada em sete controles (13%), sendo MTHFR 677TT em 5 e PT 20210A em 2. Somente o fator V de Leiden foi mais frequente nos pacientes do que nos controles (3,6% nos paciente e 0 nos controles).

Um estudo retrospectivo realizado por Baptista *et al* (2012) consultando processos hospitalares de doentes com diagnostico de TVP com idade igual ou inferior a 50 anos na cidade de Coimbra, entre os anos de 2006 e 2010, mostrou que 78,7% dos doentes apresentavam, pelo menos, um fator de risco, sendo o mais prevalente o uso de anticoncepcionais orais, seguido pelo consumo do tabaco. Dos 89 doentes pesquisados, sete deles (7,9%) apresentavam história famílias de TVP/TEP e dois (2,2%) tinham pais consanguíneos. 14,6% já haviam tido, pelo menos, um episodio anterior de trombose. O protocolo de despiste de trombofilias e de neoplasia foi realizado em 65 doentes. Em 41 doentes (63,1%) identificou-se trombofilia congênita e as alterações mais prevalentes encontradas foi o aumento do fator VIII, seguido pela heterogenia para o fator V de Leiden.

O Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística (IBOPE) realizou um estudo na população brasileira a partir de 16 anos em todas as regiões do país. A região que mais se encontram pessoas com risco para desenvolver TVP foi a sudeste, com 44%, seguido da região

nordeste, com 27%. Na pesquisa foi observado que em geral, os brasileiros não tem informações suficientes sobre a trombose venosa profunda e desconhecem quais são seus riscos de desenvolver a doença. Apesar de 56% da população afirmar que já ouviu falar de trombose, 57% não conhecem os sintomas e as consequências da doença. A embolia é ainda mais desconhecida, das pessoas entrevistadas, 78% não sabiam o que era embolia pulmonar.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

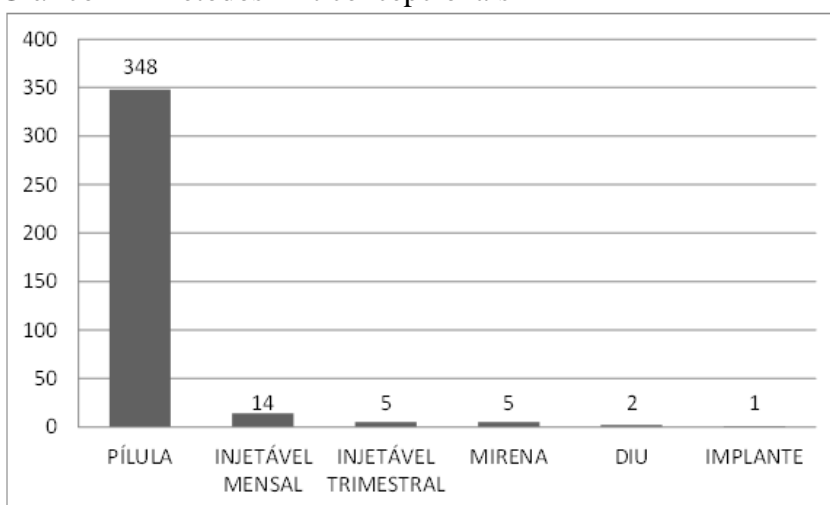
A abordagem às alunas realizou-se por meio da aplicação de questionários que contemplavam os seguintes dados: idade; uso de anticoncepcional, qual tipo de anticoncepcional e há quanto tempo usa; possui ou já possuiu algum evento tromboembólico; possui algum familiar com doença vascular, quem e qual doença; conhecimento sobre trombofilia; tabagista.

Foram pesquisadas 481 mulheres, sendo que 41 delas não pertenciam a faixa etária proposta, originando, então, um total de 440 mulheres que tinham entre 18 e 30 anos e que são estudantes dos cursos das áreas da saúde.

Das 440 mulheres pesquisadas que se encaixaram nos critérios de inclusão, 375 (85,2%) usavam algum método anticoncepcional e 65 (14,8%) não usavam.

Entre as mulheres que usavam algum método anticoncepcional (375), o mais usado foi a pílula anticoncepcional (92,8%), seguido de injetável mensal (3,7%), injetável trimestral (1,3 %) e outros (2,1%) (Gráfico 1).

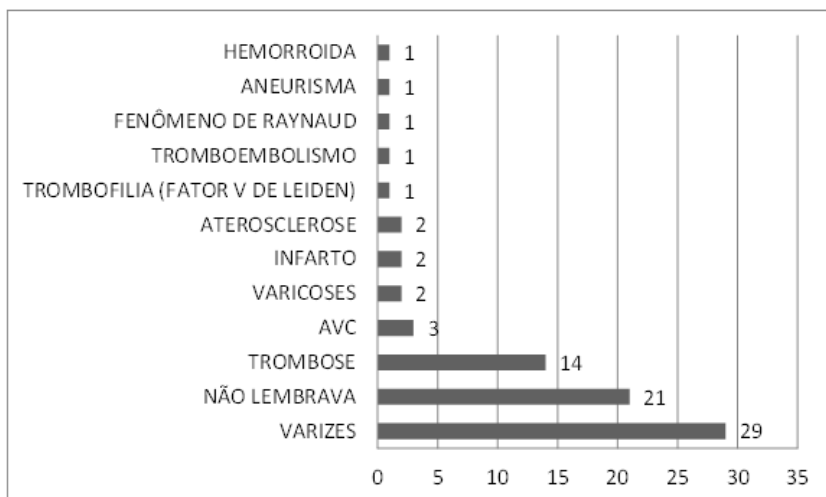
Gráfico 1 – Métodos Anticoncepcionais



Fonte: Dados da Pesquisa

Das 440 mulheres pesquisadas, 78 (17,7%) tinham algum familiar com doença vascular. Dentre as doenças mais frequentes estão as varizes (37,2%), a trombose (17,9%), não lembravam a doença (26,9%) e outras (17,9%) (Gráfico 2).

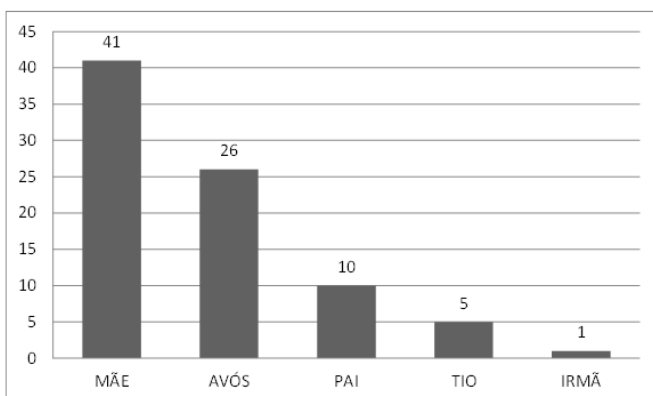
Gráfico 2 – Doença Vascular nos Familiares



Fonte: Dados da Pesquisa

Dos familiares com doenças, o mais encontrado foi a mãe (52,6%), seguido dos avós (33,3%), do pai (12,8%) e outros (7,7%) (Gráfico 3). Algumas pessoas tinham mais de um familiar com a doença e mais de uma doença na família.

Gráfico 3 – Familiar com Doença Vascular



Fonte: Dados da Pesquisa

Durante o estudo foi pesquisado também o conhecimento acerca da trombofilia. Das 440 mulheres pesquisadas, 240 (54,5%) responderam que sabiam o que é trombofilia, 196 (44,5%) não

sabiam e 4 (0,9%) não souberam responder. Esse número alto de conhecimento da doença se deve, provavelmente, ao fato de que foram entrevistadas estudantes dos cursos das áreas da saúde.

Quando questionadas sobre o consumo do tabaco, 427 (97%) responderam que não são tabagistas e 13 (3%) que fazem uso do tabaco.

Das 440 mulheres pesquisadas, 3 apresentaram algum fenômeno tromboembólico, correspondendo a 0,7% do total das mulheres. A média de uso do anticoncepcional foi de 7 anos. Duas delas usavam como método a pílula anticoncepcional e uma delas usava injetável mensal. As idades são de 21, 23 e 25 anos. Duas delas apresentaram algum familiar com doença vascular, sendo a tia com varizes e a avó com AVC. Apenas uma delas se considerou tabagista.

Através do teste estatístico do Qui-quadrado, que é um teste de hipóteses que avalia a associação existente entre variáveis qualitativas, chegou-se a conclusão neste trabalho que o fato de fazer uso de anticoncepcional não aumentou a incidência de fenômenos tromboembólicos na população pesquisada. Foi encontrado um valor P de 0,47, para um nível de significância de 5%.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que nesta pesquisa o uso do anticoncepcional não alterou a incidência dos fenômenos tromboembólicos nesta população. Porém vale a pena ressaltar que as 03 mulheres que tiveram algum evento tromboembólico faziam uso de anticoncepcional, sendo que duas usavam pílula e uma usava injetável mensal.

REFERÊNCIAS

BAPTISTA, A. V. ET AL. Trombose venosa profunda e sua relação com trombofilias e neoplasias – estudo retrospectivo. **AngiolCirVasc** vol.8 no.3 Lisboa set. 2012.

BIANCARDI, A. L. ET AL. Thrombophilic mutations and risk of retinal vein occlusion. **Arq. Bras. Oftalmol.** vol.70 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2007.

CARVALHO, EUNICE B. ET AL. Rastreamento familiar do fator V de Leiden: a importância da detecção de portadores heterozigotos, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000200005&lang=PT. > acesso em 26 de abr. 2015.

CONTI, FÁTIMA. **Muitas Dicas** - <http://www.cultura.ufpa.br/dicas/> - Laboratório de Informática - ICB – UFPA> acesso em: 29 de nov. de 2015.

COUTO, E. ET AL. Pregnancy-associated venous thromboembolism in combined heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. **Sao Paulo Med. J.** vol.123 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2005.

DATASUS- <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def> > acesso em: 30 de nov. 2015.

FEBRASGO- **Manual de anticoncepção** Disponível em: <http://www.itarget.com.br/newclients/sggo.com.br/2008/extra/download/manualanti-concepcao>>acesso em: 04 de abril, 2015.

FERREIRA, A. C. P ET AL. Efeitos do contraceptivo oral contendo 20 µg de etinilestradiol e 150 µg de desogestrel sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.22 no.2 São José do Rio Preto May/Aug. 2000.

FREITAS, Fernando ET AL. **Rotinas em ginecologia** [recurso eletrônico] / Fernando Freitas... [et al.] – 6. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2011.

IBOPE- Trombose Venosa Profunda e Embolia Pulmonar,

LOBO, R. A. e ROMÃO, F. Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda. **AngiolCirVasc** v.7 n.4 Lisboa dez. 2011. Disponível em:

MAFFEI, FRANCISCO HUMBERTO E ABREU ET AL- **Doenças vasculares periféricas**, 2 volumes- 4 ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MARQUES, M. A. ET AL. Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação. **J. vasc. bras.** vol.8 no.3 Porto Alegre Sept. 2009.

MOREIRA, A. M. ET AL. Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.31 no.3 São Paulo 2009 Epub June 19, 2009.

ONZI, R. R. ET AL. Malformação de veia cava inferior e trombose venosa profunda: fator de risco de trombose venosa em jovens- Malformação de veia cava inferior e TVP. Onzi RR et al. **J VascBras** 2007, Vol. 6, Nº 2 1

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE- Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562668_por_B.pdf>acesso em: 04 de abr. 2015.

PINTO, RAQUEL B. ET AL. **Distúrbios trombofílicos em crianças e adolescentes com trombose da veia porta**, 2003. Disponível em:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572003000200012&lang=PT> acesso em 26 de abr. 2015.

ROSENDAAL F.R. , HELMERSHORST F.M. , VANDENBROUCKE J.P. Female Hormones and Thrombosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2002; 22:201-210.

SIMÃO, J. L. ET AL. Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.30 no.1 São José do Rio Preto Jan./Feb. 2008.

SBACV- Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular-
<http://www.sbacv.com.br/index.php/imprensa/estimativas.html> > acesso em: 30 de nov. 2015.