

# Tromboembolismo venoso no climatério

## Venous thromboembolism in the climacteric

André Luiz Malavasi Longo de Oliveira<sup>1</sup>  
 Filipe Kleinman Fiorelli<sup>2\*</sup>  
 Gabriel Amim Fiorelli<sup>3\*</sup>  
 Henrique Amim Fiorelli<sup>3\*</sup>  
 Marcos Arêas Marques<sup>4,5</sup>  
 Bernardo Cunha Senra Barros<sup>5</sup>  
 Stênio Karlos Alvim Fiorelli<sup>3,5</sup>  
 Rossano Kepler Alvim Fiorelli<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina Suprema – Três Rios/RJ (FMS)

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)

<sup>4</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

<sup>5</sup>Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

\*Estudantes de Medicina

Correspondência

**Marcos Arêas Marques**

Departamento de Cirurgia

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle /UNIRIO

Rua Mariz e Barros, 775, Maracanã

Rio de Janeiro – RJ CEP: 20270-901

E-mail: mareasmarques@gmail.com

### RESUMO

O tromboembolismo venoso (TEV) é um evento incomum antes da menopausa, mas com incidência aumentada durante e após esse período. A terapia de reposição hormonal (TRH) é um importante fator de risco adicional para TEV nas mulheres no climatério e está associada ao uso de estrogênio oral isolado ou em combinação com progestagênios, sendo a via transdérmica considerada segura. Apesar de dados recentes apontarem uma má relação riscos *versus* benefícios em mulheres submetidas à TRH, muitas ainda recebem prescrição de estrógenos para minimizar os sintomas do climatério e de progestagênios para neutralizar o risco de câncer de endométrio, sem estratificação do risco de TEV.

**Palavras-chave:** climatério, trombose venosa, embolia pulmonar, segurança, estrogênios, progesterona.

### ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is an uncommon event before menopause, but with an increased incidence during and after this period. Hormone replacement therapy (HRT) is an important additional risk factor for VTE in postmenopausal women and is associated with the use of oral estrogen alone or in combination with progestins, with the transdermal route considered safe. Despite recent data pointing to a poor risk-benefit ratio in women undergoing HRT, many are still prescribed estrogen to minimize climacteric symptoms and progestins to neutralize the risk of endometrial cancer, without VTE risk stratification.

**Keywords:** climacteric, venous thrombosis, venous thrombosis, safety, estrogens, progesterone.

### INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV), que compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP), é um evento incomum antes da menopausa, mas com aumento de incidência após esse período,<sup>(1,2)</sup> estimada em um evento por 1.000 mulheres-ano em torno de 50 anos de idade, com mortalidade de 10% nesses casos.<sup>(3,4)</sup>

Entre os fatores de risco para TEV estão predisposição genética (trombofilias hereditárias [fator V Leiden, mutação G20210A da protrombina e as deficiências de antitrombina e de proteínas C e S]), fatores constitucionais (idade, sobrepeso e obesidade), presença de comorbidades (câncer, insuficiência cardíaca,

lúpus eritematoso sistêmico ativo, síndrome antifosfolípide, doença intestinal inflamatória, síndrome nefrótica, *diabetes mellitus* tipo 1 e doença falciforme), uso de contraceptivos hormonais com estrogênio, uso de tamoxifeno, gestação e puerpério, imobilidade e cirurgia.<sup>(1,3-6)</sup>

Adicionalmente, o uso de terapia de reposição hormonal (TRH) é um importante fator de risco para TEV nas mulheres. Essa ocorrência, que pode ser fatal em alguns casos, tem sido associada ao uso de estrogênio oral isolado ou em combinação com progestagênios.<sup>(1,3,5,6)</sup>

Apesar de dados recentes apontarem que os riscos podem exceder os benefícios em mulheres que realizam TRH,<sup>(7,8)</sup> muitas ainda recebem prescrição de estrógenos para minimizar os sintomas do climatério. As mulheres com útero também recebem progestógenos para neutralizar o risco de câncer de endométrio.<sup>(3)</sup> Os principais efeitos nocivos da TRH são câncer de mama, TEV e acidente vascular (AVE).<sup>(7)</sup>

### **Características da TRH e do TEV**

Uma grande variedade de TRH pode ser usada pelas mulheres climatéricas e essas preparações podem diferir em relação aos efeitos adversos. Crescem as evidências de que o risco de TEV entre as usuárias depende da via de administração de estrogênio. De fato, os estrogênios transdérmicos não foram associados a risco aumentado de TEV entre mulheres na pós-menopausa.<sup>(5)</sup>

Além disso, o tipo de progestagênios combinado emergiu recentemente como um determinante importante do risco de TEV em mulheres sob uso de TRH.<sup>(3,9)</sup>

Embora os anticoncepcionais orais combinados sejam relacionados há décadas ao aumento do risco de TEV, acreditava-se que essa relação era menor com TRH. Até meados de 1990, estudos iniciais não forneciam evidências de associação entre TRH e TEV. Porém, desde 1996, muitos ensaios clínicos observacionais vêm relatando consistentemente um risco de duas a três vezes maior de TEV entre mulheres pós-menopáusicas que utilizam TRH.<sup>(3)</sup> Revisões sistemáticas e metanálises desses estudos foram publicadas e os resultados estão bem estabelecidos.<sup>(5,10)</sup> As usuárias progressas de TRH têm risco de TEV similar ao das que nunca a utilizaram. Entre as usuárias de TRH, o risco é maior no primeiro ano de tratamento.<sup>(3)</sup>

No entanto, poucos estudos fornecem informações sobre o risco de TEV de acordo com a característica de TRH, incluindo tipo, dose e via de administração de estrógenos e o papel potencial dos progestagênios.<sup>(3)</sup> (Tabela 1)

O estudo HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) foi o primeiro ensaio clínico desenhado para investigar se a TRH à base de estrogênio associado a um progestagênio reduziria o risco de coronariopatia em mulheres pós-menopausadas com coronariopatia prévia.

Tratava-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e que avaliou 2.763 mulheres com útero na pós-menopausa. A intervenção foi a administração de 0,625mg de estrogênio equino conjugado (EEC) com 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) ou placebo. O TEV foi avaliado como evento secundário.<sup>(11)</sup> Durante o seguimento de 4,1 anos, mais mulheres do grupo hormonal tiveram TEV (34 *versus* 12; RR: 2,89; IC de 95%: 1,50-5,58). O risco permaneceu elevado pelos quatro anos de seguimento, sem tendência de redução.<sup>(11)</sup>

O EVTET (Estrogen in Venous Thromboembolism Trial) foi um estudo duplo-cego, randomizado, que comparou a administração de 2mg de estradiol + 1mg de acetato de noretisterona com a de placebo em mulheres na pós-menopausa com TEV prévio. O estudo foi interrompido prematuramente após um ano e quatro meses de seguimento. No total, oito mulheres do grupo hormonal e uma do grupo de placebo desenvolveram TEV. A incidência de recorrência de TEV foi de 8,5 por 100 pacientes-ano (IC de 95%: 2,6-14,4) no grupo de TH e 1,1 no de placebo (IC de 95%: 0-3,2).<sup>(12)</sup>

**Tabela 1**

Estudos randomizados sobre TH em mulheres na pós-menopausa e com risco de TEV

Estudo	População Média etária (variação)	Mulheres (n) Seguimento	Eventos (n) TH/placebo	Tratamento ativo	RR (IC de 95%)
<b>HERS 1998</b> <sup>(11)</sup>	Cardiopatia prévia 67 anos (44-79)	2.763 4,1 anos	34/12	0,625mg EEC + 2,5mg AMP	2,89 (1,50-5,58)
<b>EVTET 2000</b> <sup>(12)</sup>	TEV prévio 56 anos (42-69)	140 1,3 ano	8/1	2mg E <sub>2</sub> + 1 mg NETA	7,80 (0,99-60,5)
<b>WHI (E + AMP vs P) 2004</b> <sup>(13)</sup>	Mulheres com útero 63 anos (50-79)	16.608 5,2 anos	151/67	0,625mg EEC + 2,5mg AMP	2,06 (1,57-2,70)
<b>WHI (E isolado) 2006</b> <sup>(14)</sup>	Mulheres sem útero 64 anos (50-79)	10.739 7 anos	77/54	0,625mg EEC	1,33 (0,99-1,79)
<b>WISDOM 2007</b> <sup>(15)</sup>	Mulheres população geral 63 anos (50-69)	5.692 1 ano	22/3	0,625mg EEC 0,625mg EEC + 2,5mg AMP	7,36 (2,20-24,60)

Fonte: Adaptada de Scarabin P-Y. Front Horm Res. 2014;43:21-32.<sup>(3)</sup>

O WHI (Women's Health Initiative) foi um estudo nacional a longo prazo, focado na prevenção de doenças cardíacas, câncer de mama e colorretal e de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas. Lançado em 1993, o WHI matriculou 161.808 mulheres entre 50 e 79 anos de idade em um ou mais ensaios clínicos randomizados, a fim de testar os efeitos da TRH, da modificação dietética e/ou da suplementação de cálcio e vitamina. No final do período de estudo inicial, em 2005, o WHI Extension Studies (2005-2010, 2010-2020) continuou o acompanhamento de todas as mulheres que se propuseram a participar.<sup>(13)</sup>

O subgrupo do WHI que investigou o uso de estrogênio associado a progestagênios foi um braço do estudo que avaliou 16.608 mulheres com útero na pós-menopausa, randomizadas para receber EEC (0,625mg/dia) + AMP (2,5mg/dia) ou placebo. O desfecho primário foi o TEV, com o câncer de mama como evento adverso. O estudo foi interrompido prematuramente com 5,6 anos de seguimento pelo fato de os riscos superarem os benefícios.<sup>(13)</sup> Comparada com o placebo, a TRH resultou no dobro do risco de TEV (167 vs 76 eventos; RR: 2,06; IC de 95%: 1,57-2,70). Houve tendência significativa de redução do RR ao longo do tempo.<sup>(13)</sup>

O subgrupo do WHI que investigou o uso de estrogênio isolado foi um braço do estudo que avaliou 10.739 mulheres

histerectomizadas na pós-menopausa, randomizadas para receber EEC (0,625mg/dia) ou placebo. O estudo foi interrompido prematuramente com 7,1 anos de seguimento, já que os riscos superaram os benefícios.<sup>(14)</sup>

Em comparação com placebo, a TRH resultou em discreto aumento do risco de TEV (111 vs 86 eventos; RR: 1,32; IC de 95%: 0,99-1,75). Houve significativa elevação do risco de TEV no grupo hormonal durante os dois primeiros anos do estudo (RR: 2,79; IC de 95%: 1,24-6,27).<sup>(14)</sup>

O WISDOM (Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, desenhado para avaliar os benefícios e riscos da TRH a longo prazo. A intervenção baseou-se na administração de EEC 0,625mg + AMP 2,5mg ou EEC 0,625mg isoladamente ou placebo. O ensaio foi interrompido prematuramente com 11,9 meses. A TRH combinada, em comparação com placebo, apresentou um aumento no risco de TEV (22 vs 3; RR: 7,36; IC de 95%: 2,20-24,60).<sup>(15)</sup>

De forma geral, os estudos randomizados têm confirmado o aumento global do risco de TEV entre as usuárias de TRH. Essa consistência sugere fortemente que os resultados encontrados nos ensaios observacionais fornecem uma real estimativa do risco de TEV com o emprego de TRH.<sup>(3)</sup>

A maioria dos estudos sobre risco de TEV em usuárias de TRH foi feita com mulheres que usam preferencialmente estrogênio de via oral, mas esses resultados não são reprodutíveis quando se usa por via transdérmica. Os ensaios iniciais, com pouca casuística, foram inconclusivos a

respeito do risco de TEV e emprego de estrogênio transdérmico.<sup>(3,20)</sup>

Desde 2003, muitos estudos de caso-controle e de coorte com número de casos ampliados investigaram o impacto do risco de TEV em usuárias de estrogênio transdérmico.<sup>(3)</sup> (Tabela 2)

**Tabela 2**

TEV e uso de estrogênio transdérmico em mulheres na pós-menopausa.

Estudo ou referência	Desenho do estudo	Mulheres (n)	OR (IC de 95%)	Comentários
<b>Daly E, et al. 1996<sup>(16)</sup></b>	Caso-controle	5	2,0 (0,5-7,6)	
<b>Høibraaten E, et al. 1999<sup>(17)</sup></b>	Caso-controle	2	0,6 (0,0-3,1)	
<b>Gutthann SP, et al. 1997<sup>(18)</sup></b>	Caso-controle	7	2,1 (0,9-4,6)	
<b>Douketis JD, et al. 2005<sup>(19)</sup></b>	Caso-controle	3	0,8 (0,2-2,8)	
<b>ESTHER 2003,<sup>(20)</sup> 2007<sup>(21)</sup></b>	Caso-controle	67 10 E isolado 57 E + P	1,1 (0,6-1,7) 0,9 (0,4-2,1) 1,2 (0,8-1,8)	Ampliado com norpregnanos
<b>E3N 2010<sup>(22)</sup></b>	Coorte	174 26 E isolado 148 E + P	1,1 (0,8-1,8) 1,1 (0,7-1,7) 1,6 (1,3-2,0)	Ampliado com norpregnanos
<b>Renoux C, et al. 2010<sup>(23)</sup></b>	Caso-controle	365 273 E isolado 92 E + P	1,0 (0,9-1,1) 1,0 (0,9-1,2) 1,0 (0,8-1,2)	
<b>MWS 2012<sup>(24)</sup></b>	Coorte	86 66 E isolado 20 E + P	– 0,8 (0,6-1,2) 1,1 (0,7-1,6)	
<b>MEGA 2013<sup>(25)</sup></b>	Caso-controle	26 24 E isolado 2 E + P	1,1 (0,6-1,5) – –	

E: estrogênio; P: progestógeno

Fonte: Adaptada de Scarabin P-Y. Front Horm Res. 2014;43:21-32.<sup>(3)</sup>

O ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk study), estudo francês multicêntrico, reportou pela primeira vez que o emprego de estrógeno oral, mas não o do transdérmico, aumentava o risco de TEV em mulheres na pós-menopausa (OR: 3,5; IC de 95%: 1,8-6,8 vs OR: 0,9; IC de 95%: 0,5-1,6).<sup>(21)</sup> Dados posteriores do ESTHER confirmaram que o estrógeno transdérmico foi mais seguro que o estrógeno oral em relação ao risco de TEV (OR: 0,9; IC de 95%: 0,4-2,1 vs OR: 4,2; IC de 95%: 1,5-11,6;  $p < 0,001$ ).<sup>(21)</sup>

O E3N (Étude Epidémiologique de l'Education Nationale) foi um ensaio francês com coorte prospectiva que incluiu 80.000 mulheres na pós-menopausa e sem contraindicação para uso de TRH. Neste estudo, ocorreram aproximadamente 600 casos de TEV, confirmados por imagem.<sup>(22)</sup> Os resultados mostraram que o emprego de estrógeno oral, mas não o do transdérmico isolado, associou-se com elevação do risco de TEV (OR: 1,7; IC de 95%: 1,1-2,8 vs OR: 1,1; IC de 95%: 0,8-1,8;  $p < 0,001$ ).<sup>(22)</sup>

O GPRD (United Kingdom's General Practice Research Database) foi um estudo de coorte do Reino Unido que incluiu mais de 20.000 casos de primeiro episódio de TEV comparados com aproximadamente 230.000 controles.<sup>(23)</sup> Os resultados confirmaram aumento no risco de TEV entre as usuárias de estrógeno por via oral (OR: 1,49; IC de 95%: 1,37-1,63), mas não entre as de estrógeno transdérmico (OR: 1,01; IC de 95%: 0,89-1,16).<sup>(23)</sup>

O MWS (Million Women Study) foi um estudo populacional prospectivo que recrutou 1,3 milhão de mulheres no Reino Unido com a ajuda do Sistema Público de Saúde.<sup>(24)</sup>

A base de dados foi de 3,3 milhões de mulheres-ano, com 2.200 mulheres com TEV na pós-menopausa. Ao contrário do que se verificou com a administração de estrógenos por via oral, não se observou aumento do risco de TEV nas usuárias de estrógeno transdérmico isolado, em comparação com as não usuárias (RR: 0,82; IC de 95%: 0,64-1,06).<sup>(24)</sup>

O MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis case-control study) incluiu 2.550 mulheres acima de 50 anos de idade, das quais 1.082 com primeiro episódio de TEV e 1.468 controles.<sup>(25)</sup> O uso de estrógeno oral, mas não o do transdérmico, elevou o risco de TEV (OR: 1,7; IC de 95%: 1,1-2,5 vs OR: 1,1; IC de 95%: 0,6-1,8). Entre 26 usuárias de estrógeno transdérmico com TEV, houve apenas dois casos de TEV nas que utilizaram adesivos contendo acetato de noretisterona.<sup>(25)</sup>

De forma geral, as informações atuais baseadas em estudos observacionais mostram consistência de que não há associação entre o risco de TEV e o uso isolado de estrógeno transdérmico. Apesar de ensaios clínicos estarem sujeitos a distorções, a evidência epidemiológica sugere fortemente que o emprego de estrógeno transdérmico é seguro quanto ao risco de TEV.<sup>(3)</sup>

Mais recentemente, o MEVE (Menopause, Estrogen and Venous Events study) investigou a associação do estrogênio transdérmico ao risco de recorrência de TEV.<sup>(26)</sup>

Essa coorte ampla, que incluiu 1.023 mulheres na pós-menopausa com história pessoal de TEV, apresentou resultados que sugerem que o estrogênio transdérmico pode ser seguro com relação à recorrência de TEV (RR: 1,0; IC de 95%: 0,4-2,4) e confirmam que, quando do uso de estrogênio oral, o risco de recorrência de TEV é importante (RR: 6,4; IC de 95%: 1,5-27,3).<sup>(26)</sup> Esses resultados necessitam de confirmação adicional, todavia adicionam nova evidência de segurança quanto à utilização da via transdérmica em mulheres na pós-menopausa.<sup>(3)</sup>

O estrogênio por via oral causa mudanças protrombóticas na coagulação sanguínea. Esse impacto provavelmente ocorre pela passagem hepática do estrogênio no fígado, que é também o local de síntese da maioria das proteínas envolvidas na coagulação. Ensaio clínico diversos demonstram diferentes modificações na coagulação, dependendo da via de administração da TRH.<sup>(3)</sup>

Esses estudos mostraram consistentemente que o estrogênio por via oral, mas não transdérmica, interfere na atividade fibrinolítica e induz a resistência à proteína C ativada (RPCa), que tem sido relacionada à elevação do risco de TEV.<sup>(3)</sup> A RPCa poderia ser mediada pela redução dos níveis da proteína S e dos níveis do inibidor do

ativador do plasminogênio. Finalmente, a geração de trombina na ausência de proteína C ativada (PCa) tem surgido recentemente como preditor de trombose tanto venosa quanto arterial, e esse marcador biológico está aumentado em mulheres na pós-menopausa que empregam estrogênio oral, mas não nas usuárias de estrogênio transdérmico.<sup>(3,27)</sup>

Em mulheres na pós-menopausa que utilizam TRH, o impacto dos progestagênicos tem sido pouco estudado. Dois ensaios clínicos controlados e randomizados mostraram que não há mudança nos fatores da coagulação nem nos níveis de PCa entre usuárias de TRH transdérmica combinada com progesterona micronizada.<sup>(3,28,29)</sup>

Adicionalmente, um recente estudo evidenciou que a utilização de estrogênio transdérmico combinado com derivados norpregnanos poderia ativar a coagulação sanguínea e a RPCa.<sup>(30)</sup>

### **Mulheres em TRH suscetíveis ao TEV**

Com o intuito de prevenir o TEV em mulheres que solicitam TRH, é importante identificar os subgrupos suscetíveis. Poucos estudos investigaram em qual extensão o risco cardiovascular é adicionado ao risco de TEV em usuárias de TRH.<sup>(3)</sup>

A idade é um fator de risco bem conhecido, visto que a incidência de TEV aumenta acima dos 50 anos. No estudo WHI, a mais alta incidência de TEV foi entre as mulheres com 70 a 79 anos de idade que

receberam estrógeno associado a progesterona (6,2/1.000 mulheres-ano).<sup>(3,13)</sup> Essas pacientes tiveram risco quase oito vezes maior de TEV que aquelas entre 50 a 59 anos de idade não usuárias de TRH (RR: 7,46; IC de 95%: 4,32-14,38).<sup>(13)</sup>

A obesidade é um fator de risco comum para TEV. Baseado tanto no ensaio WHI quanto em dados observacionais, um estudo de metanálise mostrou aumento substancial do risco de TEV em mulheres com índice de massa corporal (IMC) acima de 25kg/m<sup>2</sup> que utilizaram estrogênio por via oral (OR: 5,4; IC de 95%: 2,9-10,0) em comparação com não usuárias com IMC abaixo de 25kg/m<sup>2</sup>.<sup>(3,10)</sup>

As trombofilias hereditárias, como o fator V Leiden e a mutação G20210A da protrombina, são fatores de risco bem estabelecidos para TEV. De forma geral, uma metanálise mostrou que a presença de uma mutação protrombótica aumenta o risco de TEV em mais de três vezes em mulheres na pós-menopausa (OR: 3,3; IC de 95%: 2,6-4,1). A combinação entre mutações trombogênicas e uso de estrógeno por via oral eleva o risco de TEV (OR: 8,0; IC de 95%: 5,4-11,9) em comparação ao das mulheres sem essas mutações e que não utilizam estrógeno. Todavia, não houve diferença significativa no risco de TEV em mulheres com fator V Leiden ou com mutação G20210A da protrombina que usaram estrógeno transdérmico, nem naquelas com tais mutações que não utilizaram estrógeno transdérmico.<sup>(3,10)</sup>

As mulheres com história pessoal de TEV são consideradas de alto risco e não são candidatas à TRH com estrogênio por via oral.<sup>(3)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TRH é o tratamento mais efetivo para os sintomas climatéricos associados com a queda estrogênica após a menopausa e deve ser recomendada na mais baixa dose de estrógeno e pelo menor período possível, quando o risco-benefício individual é favorável. Todavia, apesar de ser apropriada para o manejo desses sintomas, os dados atuais não suportam seu uso para prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares.<sup>(3,6)</sup> Como o risco de embolia pulmonar representa a principal causa de eventos fatais atribuídos à TRH entre mulheres na pós-menopausa com idades entre 50 a 59 anos, a redução do risco de TEV parece uma estratégia relevante para melhorar a sua relação de risco-benefício.<sup>(3)</sup>

Os conhecimentos atuais sugerem que o estrógeno transdérmico isolado ou combinado com progesterona micronizada é uma opção segura, especialmente para mulheres com alto risco de TEV.<sup>(3)</sup> A maioria das diretrizes internacionais, inclusive a da Sociedade Norte-Americana de Menopausa e a da Sociedade Europeia de Menopausa e Andropausa, recomenda a administração de estrogênio transdérmico isolado ou combinado com progesterona micronizada para mulheres com alto risco de TEV.<sup>(3,31,32)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas*. 2015;82(3):304-7.
2. Oger E. Incidence of Venous Thromboembolism: A Community-based Study in Western France. *Thromb Haemost*. 2000;83(05):657-60.
3. Scarabin P-Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res*. 2014;43:21-32.
4. Anderson FA, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-8.
5. Olié V, et al. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(5):457-63.
6. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management [Green-top Guideline No. 37b]; 2015 [acesso em 22 Jun 2018]. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>.
7. Marjoribanks J, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.
8. Rossouw JE, et al. 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.
9. Canonico M, et al. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas*. 2011;70(4):354-60.
10. Canonico M, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-31.
11. Hulley S. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA*. 1998;280(7):605.
12. Høibraaten E, et al. Increased Risk of Recurrent Venous Thromboembolism during Hormone Replacement Therapy. *Thromb Haemost*. 2000;84(12):961-7.
13. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1573-1580.
14. Curb JD, et al. Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166(7):772.
15. Vickers MR, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomized controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007;335(7613):239.
16. Daly E, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996;348(9033):977-80.
17. Høibraaten E, et al. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Thromb Haemost*. 1999;82(4):1218-21.
18. Gutthann SP, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population-based case-control study. *Maturitas*. 1997;314(7083):293.
19. Douketis JD, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):943-8.
20. Scarabin P-Y, et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003;362(9382):428-32.

21. Canonico M, et al. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5.
  22. Canonico M, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010a;30(2):340-5.
  23. Renoux C, et al. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):979-86.
  24. Sweetland S, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2277-86.
  25. Roach REJ, et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):124-31.
  26. Olié V, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(5):488-93.
  27. Scarabin P-Y, et al. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens. *Menopause*. 2011;18(8):873-9.
  28. Oger E. Differential Effects of Oral and Transdermal Estrogen/Progesterone Regimens on Sensitivity to Activated Protein C Among Postmenopausal Women: A Randomized Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(9):1671-6.
  29. Scarabin P-Y, et al. Effects of Oral and Transdermal Estrogen/Progesterone Regimens on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):3071-8.
  30. Canonico M, et al. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*. 2010b;17(6):1122-7.
  31. Tremollieres F, et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas*. 2011;69(2):195-8.
  32. North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
-