

Hormonas sexuais femininas e trombose venosa profunda

Female hormones and venous thrombosis

SERVIÇO DE GINECOLOGIA/OBSTETRÍCIA,
HOSPITAL GARCIA DE ORTA,
ALMADA, PORTUGAL

Rita Ataíde Lobo, Fátima Romão

| A b s t r a c t | | R E S U M O |

Venous thrombosis is a serious disorder. Although rarely fatal, often leads to a disabling post thrombotic syndrome. The risk factors for thrombosis can be divided into 3 groups of causes, according to Virchow (1985): reduced blood flow, changes in the vessel wall, and changes in the composition of the blood. The incidence of the disease slowly increases with age, and it is about 160 in 100,000 people/year. When we look at the incidence in women, it is easy to see that it is higher in pregnancy – 60 in 100,000/year; but it is also increased in women that use combined oral contraceptives – 15 to 25 in 100,000/year; and hormonal therapy for menopausal symptoms treatment – 10 in 100,000/year. The risk of sudden death in association to major complications due to thrombosis is of 20% in pulmonary embolism and 1-2% with venous embolism. Selective estrogen receptor modulators, such as tamoxifeno and

O tromboembolismo venoso é uma doença grave. Embora raramente fatal, leva frequentemente a elevada morbidade, associada à síndrome pós-trombótica. Como factores etiopatogénicos da trombose venosa (TV) continuam-se a considerar-se os clássicos da tríade de Virchow, descrita em 1895: estase venosa, alteração de factores de coagulação, no sentido de hipercoagulação e lesão do endotélio venoso. A incidência de trombose aumenta lentamente com a idade, sendo de cerca de 160 por 100,000 habitantes/ano. Quando analisamos a incidência em mulheres vemos que esta está aumentada, sobretudo na gravidez – 60 por 100,000/ano –, mas também em utilizadoras de contraceptivos orais combinados (COC) – 15 a 25 por 100,000/ano – e de terapêutica hormonal (TH) para tratamento da menopausa – 10 por 100,000/ano. Sendo o risco de morte súbita associado a complicações major de 20% por embolia pulmonar (EP) e de 1-2% por trombose venosa. Os moduladores selectivos dos recep-

raloxifene, have antiestrogenic effects on breast and endometrial tissue. However, these drugs have estrogenic effects on blood clotting. They are associated with an increase of incidence of tromboembolismo of 3 and 7 times, respectively.

| Key words | VENOUS THROMBOSIS |

| ORAL CONTRACEPTIVES |

| HORMONE MENOPAUSE TREATMENT |

| SERMs |

tores de estrogéneos (SERMs) são moléculas que actuam ligando-se aos receptores de estrogéneos, induzindo uma acção metabólica que pode ser agonista ou antagonista dos estrogéneos, consoante o tecido alvo. Os mais utilizados, raloxifeno e tamoxifeno, estão associados a um aumento do risco para tromboembolismo (TE) venoso de cerca de, três e sete vezes, respectivamente.

| Palavras-chave | CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS |

| TROMBOEMBOLISMO VENOSO |

| TERAPÊUTICA HORMONAL PARA MENOPAUSA |

| SERMs |

INTRODUÇÃO

A trombose venosa (TV) consiste na formação de um trombo no lume das veias como consequência de uma alteração do equilíbrio normal dos mecanismos da hemostase. Dado que do trombo venoso se podem destacar fragmentos, os êmbolos, que através da corrente sanguínea, se podem alojar nas artérias pulmonares, provocando embolia pulmonar; a trombose venosa é também designada de tromboembolismo venoso^[1]. Podem ser classificadas como superficiais ou profundas, conforme o sistema venoso envolvido. Neste artigo vamos abordar apenas as trombozes do sistema venoso profundo e embolia pulmonar (EP); nomeadamente a sua relação com as hormonas sexuais femininas.

O tromboembolismo venoso é uma doença grave. Embora raramente fatal, leva frequentemente a elevada morbidade, associada à síndrome pós-trombótica^[2]. Como factores etiopatogénicos da TV continuam-se a considerar-se os clássicos da tríade de Virchow, descrita em 1895: estase venosa, alteração de factores de coagulação, no sentido de hipercoagulação e lesão do endotélio venoso^[1,8] | TABELA 1 |.

A incidência de trombose aumenta lentamente com a idade, sendo de cerca de 160 por 100,000 habitantes^[1]. Quando analisamos a incidência

em mulheres vemos que esta está aumentada, sobretudo na gravidez, mas também em utilizadoras de contraceptivos orais combinados (COC) e de terapêutica hormonal para tratamento da menopausa | TABELA 2 |. Sendo o risco de morte súbita associado a complicações maior de 20% por EP e de 1-2% por TV^[3].

CONTRACEPTIVOS ORAIS

Foram introduzidos no mercado em 1959, tendo sido associados, pela primeira vez, a trombose venosa em 1961 quando foi relatado o caso clínico TE pulmonar numa enfermeira medicada com 100 µg de mestranol para tratamento de endometriose^[4]. Os estrogéneos, quando usados como contraceptivo oral combinado, aumentam o risco de trombose venosa, em 2 a 6 vezes^[5-7]. Os contraceptivos orais combinados contêm progestagénio para inibir a ovulação e estrogénio para controlo da hemorragia de privação.

O etinilestradiol, utilizado nos COC, é uma versão sintética ligeiramente diferente do estradiol que produzido pelo corpo humano, que é inactivo quando tomado oralmente. Ao longo dos anos a dose de estrogénio foi progressivamente diminuída, numa tentativa

| TABELA 1 | *Factores de risco para Trombose Venosa Profunda*

ADQUIRIDOS	HEREDITÁRIOS	MISTOS/DESCONHECIDOS
Idade	Deficiência de Anti-trombina	Hiperhomocisteinémia
Antecedentes Pessoais de Trombose Venosa	Deficiência de Proteína C	Factor VIII elevado
Imobilização	Deficiência de Proteína S	Resistência à Proteína C Activada na ausência de Mutação do Factor V de Leiden
Cirurgia Major	Mutação do Factor V de Leiden	Factor IX elevado
Cirurgia Ortopédica	Mutação de gene 20210A da protrombina	Factor XI elevado
Doença Maligna	Disfibrinémia	
Toma de Contraceptivos Orais Combinados		
Terapêutica Hormonal para tratamento da Menopausa		
Síndrome Anti-Fosfolípido		
Doenças Mieloproliferativas		
Policitémia Vera		

Adaptado de Rosendaal FR. Female Hormones and Thrombosis; *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:201-210

| TABELA 2 | *Incidência de TE venoso e complicações associadas por ano*

População em geral	160 por 100,000
Mulheres em idade reprodutiva	5 por 100,000
Mulheres utilizadoras de COC*	15-25 por 100,000
Mulher grávida/puérpera	60 por 100,000
Mulher na pós menopausa	10 por 100,000
Mulher na pós menopausa com TH*	30 por 100,000
Mulher utilizadora de Raloxifeno*	30 por 100,000
Mulher utilizadora de Raloxifeno	70 por 100,000

Risco de morte:

TVP	1-2%
TEP	10-20%

de diminuir os riscos associados – tromboembólicos, entre outros –, e a composição do progestagénio alterada, para diminuir os efeitos androgénicos colaterais.

O primeiro contraceptivo oral nos Estados Unidos continha 150 µg de mestranol. A dose

foi inicialmente reduzida para 50 µg, depois 35 µg, e actualmente existem marcas com 20 ou 15 µg. Vários estudos comparativos foram feitos com comparação directa entre diferentes doses de estrogénio, correlacionando diminuição do risco com doses mais baixas^[9,10,11]. Nos estudos

mais recentes verificou-se que as utilizadoras de COC com >50 µg de etinilestradiol tinham um aumento do risco de 10 vezes, quando comparadas às não utilizadoras; ao passo que as utilizadoras de COC <50 µg tinham um risco aumentado de 4 vezes^[11]. Não existem dados de estudos com COC de 20 µg ou menos.

Os mecanismos biológicos envolvidos no tromboembolismo relacionado com os estrogéneos prendem-se com o facto de estes aumentarem os factores procoagulantes da cascata da coagulação, nomeadamente: factor VII, X, XII e XIII; e diminuir os factores anticoagulantes, nomeadamente: Proteína S e anti-trombina^[8].

A alteração no progestagénio, ao longo do tempo, realizou-se a nível da sua composição química, porque a dose necessária para inibir a ovulação mantém-se constante^[8]. Os progestagénios classificam-se em gerações, consoante a altura em que foram introduzidos no mercado. Os de primeira geração incluem a norestisterona; os de segunda geração incluem o norgestrel, levonorgestrel e norgestrona; os de terceira geração são o desogestrel, gestodeno, acetato de ciproterona e drospirina | TABELA 3 |.

Até finais de 1995, o risco de tromboembolismo venoso esteve associado exclusivamente à dosagem de estrogéneo; pensava-se que o componente progestagénico não era relevante^[11]. Nesta altura, surgiram 3 estudos, publicados em simultâneo, que reportaram um aumento para o dobro de incidência de trombose em mulheres utilizadoras de COC, com baixa dose de estrogénio mas cujo

progestativo era de terceira geração (desogestrel e gestodeno), por comparação a COC com levonorgestrel (segunda geração)^[13-15]. O risco associado a COC com progestagénios de 3ª geração foi superior no período inicial de utilização, com pico de incidência aos 3 meses, mas depois manteve-se constante com o uso a longo termo. Um mecanismo biológico refere-se aos baixos efeitos androgénicos associados aos progestativos de 3ª geração; o que resulta num maior efeito estrogénico geral nos COC. Posteriormente, foi demonstrado que as utilizadoras de COC com progestagénios de 3ª geração são significativamente menos sensíveis à proteína C activada, assemelhando-se às portadoras heterozigóticas para factor V de Leiden^[16]. Além disso, as heterozigóticas utilizadoras destes COC apresentavam resistência semelhante às homozigóticas. Por este motivo, o risco absoluto de trombose foi especialmente elevado em mulheres portadoras de factor V de Leiden, utilizadoras de COC de terceira geração. Um estudo recente^[17], comparou a acção nos mecanismos de hemostase, de COC de 3ª geração VS 2ª geração. E confirmou aumentos dos níveis de protrombina^[18] e factor VII, factor VIII^[19], factor X, fibrinogénio; bem como o decréscimo dos níveis de factor V e proteína S^[20]; assim como diminuição da sensibilidade à proteína C activada.

No que respeita a conduta clínica, a decisão sobre a escolha do método contraceptivo deve basear-se na avaliação de todos os potenciais

| TABELA 3 |

Deriv. 19-nor-testosteróides	Deriv. da 17a-HO progesterona	Híbridos	Deriv. da espironolactona
Estranos	<ul style="list-style-type: none"> • Acetona de Ciproterona • Clormadinona 	<ul style="list-style-type: none"> • Dienogest 	<ul style="list-style-type: none"> • Drospirina
Gonanos			
Norgestrel (1ºg)			
<ul style="list-style-type: none"> • Lenonorgestrel 2ºg • Desogestrel/Gestodeno 3ºg • Norgestimato 			
Pregnanos (Acetato de medroxiprogesterona)			

riscos e benefícios, inerentes ao método e aos antecedentes pessoais (AP) e familiares (AF) da mulher. Recomenda-se rastreio de trombofilias hereditárias em mulheres com AP ou AF de TE venoso^[35]. Mulheres com antecedentes pessoais de TE venoso ou possível trombofilia hereditária, não devem utilizar qualquer COC oral. Os COC de 3ª geração não devem ser prescritos a mulheres com outros factores de risco para TE venoso: varizes, obesidade, presença de anticoagulante lúpico, doença oncológica, imobilidade ou traumatismo^[21]. No que respeita o uso de progestagénio isolado, em comprimido ou como Dispositivo Intra Uterino medicado com levonorgestrel; não existe associação a aumento do risco para TE venoso^[22]. Pode, eventualmente, ser uma escolha de contracepção, para mulheres, de peso normal, com predisposição genética a TE venoso, que desejam fazer contracepção hormonal^[23].

TERAPÊUTICA HORMONAL (TH) DA MENOPAUSA

A menopausa corresponde à data da última menstruação em consequência de falência ovárica definitiva. O diagnóstico clínico ocorre após um ano de amenorreia. Habitualmente ocorre entre os 45 e 55 anos. Com frequência está associado a um conjunto de sinais e/ou sintomas (irregularidades menstruais, calores, afrontamentos, sudorese nocturna, alterações do humor e do sono, entre outros) que no seu conjunto caracterizam o “síndrome do climatério”. A terapêutica hormonal é utilizada na menopausa para tratamento da sintomatologia vaso-motora decorrente da falência ovárica^[24]. Neste sentido a TH pode ser efectuada com progestativos isolados, estrogéneos isolados (em mulheres histerectomizadas), estroprogestativos cíclicos ou contínuos (em mulheres com útero, para prevenção do carcinoma do endométrio) e mais raramente androgénios^[24]. O estrogénio utilizado nesta terapêutica é o estradiol micronizado, mais semelhante ao que ocorre naturalmente, em doses baixas; as vias de administração são oral, transdérmica

| TABELA 4 |

EE + Levonorgestrel (mg)		
0.02 + 0.1		Miranova®
		Microginon®
0.03 + 0.15		Denille®
0.03 + 0.05 (c)		Trinordiol® *
0.04 + 0.75 (bc)		
0.03 + 0.125 (o)		
EE + Desogestrel (mg)		
0.02 + 0.15		Mercilon®
0.03 + 0.15		Marvelon®
0.04 + 0.025 (az)	0.03 + 0.125 (bc)	Gracial®
EE + Getodeno (mg)		
		Microgeste®
0.015 + 0.06		Minesse®
		Minigeste®
0.02 + 0.075		Harmonet®
		Estinette®
		Gynera®
0.03 + 0.075		Minulet®
		Effipen®
0.03 + 0.05 (bj)	0.04	Tri-Gynera® *
+ 0.07 (c)	0.03 + 0.1 (bc)	Tri-Minulet® *
Progestativo	Dose E+P (mg)	Nome Comercial
	0.02 + 3	Yasminelle®
Drospirenona	0.03 + 3	Yasmin®
	0.02 + 3	Yaz®
Acetato de Ciproterona		Generis®
	0.035 + 2	Diane®
Cloromadinona		Libeli®
	0.03 + 2	Belara®
Dienogest	0.03 + 2	Valette®

e percutânea. O componente progestagénico é o acetato de medroxiprogesterona.

O uso de TH na menopausa está associado a um risco de tromboembolismo venoso duas a quatro vezes superior, relativamente a mulheres pós menopáusicas não utilizadoras^[25,26]. Este risco aumenta independentemente da via de administração sistémica, da dose de estrogénio utilizada e ainda da utilização ou não de progestagénio associado. Este risco é, contudo, muito reduzido, cerca de 3 em 10,000 por ano, quando comparado ao risco de TE venoso em mulheres pós menopáusicas sem TH, que é cerca de 1 em 10,000 por ano^[27]. O risco de TE venoso é superior no primeiro ano de utilização^[28] e em alguns estudos, mas não todos, limitada ao primeiro ano^[29]. Este risco desaparece quando se suspende a terapêutica. O aumento da incidência de TE venoso no primeiro ano sugere que a TH para menopausa, assim como os COC, algumas mulheres têm maior risco, provavelmente por anomalias protrombóticas subjacentes, não diagnosticadas. A TH induz, no entanto, um estado de pró coagulação, com aumento da trombina, diminuição do potencial fibrinolítico, ou uma resistência adquirida à proteína C activada^[30]. As mulheres com antecedentes pessoais de TE venoso têm risco de recorrência quando submetidas a TH^[31] e, da mesma forma que as mulheres com história familiar de trombose idiopática, não devem ser utilizar

esta terapêutica antes de ser feito o estudo a sua coagulação. O risco aumenta significativamente em mulheres com deficiência de antitrombina, resistência à proteína C activada ou aumento dos níveis de factor IX^[32]. Desta forma, é aconselhável a pesquisa de trombofilia hereditária apenas em mulheres com história pessoal ou familiar de trombose venosa; e evitar a sua utilização a menos que esteja fortemente indicada (contra-indicação relativa).

MODULADORES SELECTIVOS DOS RECEPTORES DE ESTROGÉNIOS (SERMS):

São moléculas que actuam ligando-se aos receptores de estrogénios, induzindo uma acção metabólica que pode ser agonista dos estrogénios (osso, endométrio e sistema cardiovascular) ou antagonista (mama e miométrio)^[24]. Os mais utilizados são o tamoxifeno, para tratamento do carcinoma da mama, e o raloxifeno, para tratamento da osteoporose e carcinoma da mama. Tal com a TH para a menopausa, também os SERMs aumentam o risco de tromboembolismo venoso. O aumento da incidência de eventos tromboembólicos é de cerca de três vezes, relativamente ao raloxifeno; e de sete vezes no caso do tamoxifeno^[33,34]. Esta incidência superior associada ao tamoxifeno prende-se com o facto de ser utilizado em mulheres com factores acrescidos para TE venoso (doença oncológica e cirurgia major).

BIBLIOGRAFIA

- [1] ALVES PEREIRA C. Cirurgia: patologia e clínica. 1999; 988-9.
- [2] BRANDJES DP, BÜLLER HR, HEIJBOER H, HUISMAN MV, DE RIJK M, JAGT H, TEN CATE JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997;349: 759–762.
- [3] ROSENDAAL F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; 353:1167-73.
- [4] JORDAN WM. Pulmonary embolism. *Lancet*. 1961;2:1146–1147.
- [5] DALY E, VESSEY MP, HAWKINS MM, CARSON JL, GOUGH P, MARSH S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996;348:977–980.
- [6] JICK H, DERBY LE, WALD MYERS M, VASILAKIS C, NEWTON KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*. 1996; 348: 981–983.
- [7] GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, GOLDHABER SZ, MANSON JE, COLDITZ GA, SPEIZER FE, WILLETT WC, HENNEKENS CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*. 1996; 348: 983–987.
- [8] ROSENDAAL F.R. , HELMERSHORST F.M. , VANDENBROUCKE J.P. Female Hormones and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Biol*. 2002; 22:201-210.

- [9] VESSEY M, MANT D, SMITH A, YATES D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *BMJ* 1986; 292:526.
- [10] STOLLEY PD, TONASCIA JA, TOCKMAN MS, SARTWELL PE, RUTLEDGE AH, JACOBS MP. Thrombosis with low-estrogen oral contraceptives. *Am J Epidemiol.* 1975;102:197–208.
- [11] GERSTMAN BB, PIPER JM, FREIMAN JP, et al. Oral contraceptive oestrogen and progestin potencies and incidence of deep venous thromboembolism. *Int J Epidemiol* 1991; 133: 32-7.
- [12] BLOEMENKAMP KWM, ROSENDAAL FR, HELMERHORST FM, BÜLLER HR, VANDENBROUCKE JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet.* 1995;346:1593–1596.
- [13] World Health Organization. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1995; 346:1582–1588.
- [14] JICK H, JICK SS, GUREWICH V, MYERS MW, VASILAKIS C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet.* 1995; 346:1589–1593.
- [15] ROSING J, TANS G, NICOLAES GAF, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second-and-third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997. 97: 233-8.
- [16] MIDDELDORP S, MEIJERS JCM, VAN DEN ENDE AE, VAN ENK A, BOUMA BN, TANS G, ROSING J, PRINS MH, BÜLLER HR. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000; 84:4–8.
- [17] POORT SR, ROSENDAAL FR, REITSMA PH, BERTINA RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996. 88: 3698-703.
- [18] KRAAIJENHAGEN RA, IN'T ANKER PS, KOOPMAN MM, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000. 83: 5-9.
- [19] TANS G, CURVERS J, MIDDELDORP S, THOMASSEN MCLGD, MEIJERS JCM, PRINS MH, BOUMA BN, BÜLLER HR, ROSING J. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost.* 2000; 84:15–21.
- [20] SKEGG DCG. Oral contraceptives and venous thrombosis disease. *WHO Drug information* 1997; 11:53-6.
- [21] VASILAKIS C, JICK H, MELERO-MONTES MM. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagen alone. *Lancet* 1999. 354: 1610-1.
- [22] LIDEGAARD Ø, LOKKEGAARD Ellen. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009. 339: b2890.
- [23] Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Menopausa. *Consenso e estratégias para a saúde da mulher na pós menopausa.* 2004. 22-23; 58.
- [24] GRODSTEIN F, STAMPFFER MJ, GOLDBABER SZ, MANSON JE, COLDITZ GA, SPEIZER FE, WILLETT WC, HENNEKENS CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet.* 1996; 348:983–987.
- [25] PEREZ GUTTHANN S, GARCIA RODRIGUEZ LA, CASTELLSAGUE J, DUQUE OLIART A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ.* 1997; 314:796–800.
- [26] Hormone replacement therapy. *Drug Ther Bull* 1996; 34: 81-4.
- [27] DALY E, VESSEY MP, HAWKINS MM, CARSON JL, GOUGH P, MARSH S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet.* 1996; 348:977–980.
- [28] VARAS LORENZO C, GARCIA RODRIGUEZ LA, CATTARUZZI C, TRONCON MG, AGOSTINIS L, PEREZ GUTTHANN S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. *Am J Epidemiol.* 1998; 147:387–390.
- [29] DOUKETIS JD, GORDON M, JOHNSTON M, et al. The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activated protein C: prospective cohort study and review of literature. *Thromb Res* 2000; 99: 25-34.
- [30] HOIBRAATEN E, QVIGSTAD E, ARNESEN H, LARSEN S, WICKSTROM E, SANDSET PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost.* 2000; 84:961–967.
- [31] LOWE G, WOODWARD M, VESSEY M, RUMLEY A, GOUGH P, DALY E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45– 64 years: relationships to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost.* 2000; 83:530–535.
- [32] CUMMINGS SR, ECKERT S, KRUEGER KA, GRADY D, POWLES TJ, CAULEY JA, NORTON L, NICKELSEN T, BJARNASON NH, MORROW M, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999; 281:2189–2197.
- [33] Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45:608–612.
- [34] Plu-Bureau G. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: When to ask for an assessment of hemostasis? Which parameters? *Ginécologie Obstétrique & Fertilité* 2008; 36(4):448-54