

A INDICAÇÃO DE HISTERECTOMIA PARA PACIENTE JOVEM EM USO DE ANTICOAGULANTE ORAL: REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

The indication of hysterectomy for the young patient in oral anticoagulant use: narrative literature review

Amanda Gomes de Lima Batista¹; Ana Beatriz Elias Fernandes Correia¹; Maria Carolina Aires Silva¹

1. Faculdade Morgana Potrich – FAMP, Acadêmicas no Curso de Medicina - Mineiros/ GO, Brasil. E-mail: amanda_glb@hotmail.com

Palavras-chave:

planejamento familiar, métodos contraceptivos, histerectomia e anticoagulantes orais.

Keywords: family planning, contraceptive methods, hysterectomy and oral anticoagulants.

RESUMO - Introdução. A hemostasia é o processo de defesa do sistema circulatório frente a agressões que possam causar distúrbios plaquetários, como a formação de trombos no Tromboembolismo Venoso. Destaca-se o estado gravídico e o uso de contraceptivos orais como fatores de risco para esta grave afecção clínica de alta taxa de morbimortalidade. Objetivos. Avaliar a indicação cirúrgica de histerectomia como profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) de pacientes com história prévia da comorbidade, devido ao risco aumentado de novos episódios e suas consequências. Metodologia. Foi realizada a revisão bibliográfica para a realização do projeto do relato de caso baseada em artigos encontrados online, nas seguintes bases de dados: US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, além do embasamento no Manual Técnico em Planejamento Familiar do Ministério da saúde. As seguintes palavras foram utilizadas como termo indexador com o auxílio do DeCS: family planning, contraceptive methods, hysterectomy e oral anticoagulants. Conclusão. É essencial perceber a importância de individualizar o planejamento familiar, além de levantar questionamentos de algumas abordagens preconizadas pelo SUS. Deve-se enfatizar que seria relevante aprimorar os métodos contraceptivos – hormonais ou não – aprovados pelo Ministério da Saúde, na intenção de fazer com que seus índices de falha se tornem mínimos. Além disso, é imprescindível lembrar que o Código de Ética Médica brasileiro traz a relação médico-paciente sob a prática do princípio de autonomia e que é preciso considerar inúmeros fatores para a decisão do tratamento definitivo sobre a esterilização de pacientes jovens em uso de anticoagulantes orais.

ABSTRACT - Introduction: Hemostasis is the process of defense of the circulatory system against aggressions that can cause platelet disorders, such as thrombus formation in venous thromboembolism. The pregnancy status and the use of oral contraceptives as risk factors for this serious clinical condition with a high morbidity and mortality rate are highlighted. Goals. Objectives: To report the surgical indication of hysterectomy as prophylaxis for deep vein thrombosis (DVT) in patients with a previous history of comorbidities due to the increased risk of new episodes and their consequences. Methodology: A bibliographic review was carried out to realize the case report project based on articles found online, in the following databases: US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Electronic Library Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, in addition to the basis in the Technical Manual on Family Planning of the Ministry of Health. The following words were used as indexing term with the help of DeCS: family planning, contraceptive methods, hysterectomy and oral anticoagulants. Conclusion: It's essential to realize the importance of individualizing family planning, as well as raising questions about some approaches recommended by SUS. It should be emphasized that it would be relevant to improve contraceptive methods - hormonal or non-hormonal - approved by the Ministry of Health, in order to make their failure rates null and void. In addition, it is imperative to remember that the Brazilian code of ethics brings the doctor-patient relationship under the practice of the principle of autonomy and that it is necessary to consider innumerable factors for the decision of the definitive treatment on the sterilization of young patients using oral anticoagulants.

INTRODUÇÃO

Na fisiologia do sistema circulatório existe um complexo, redundante e eficaz processo de defesa frente à perda incontrolada de sangue: a hemostasia. O estado de fluidez sanguínea circulante mantém-se por meio de propriedades não trombogênicas do endotélio vascular intacto. [1]

Uma quebra no equilíbrio desse sistema hemostático faz com que a agregação plaquetária seja precursora de coágulos pró-trombóticos. [1]

A oclusão causada em decorrência de coágulos resultantes do desequilíbrio fisiológico do sistema circulatório, quando ocorrida no sistema venoso, determina o Tromboembolismo Venoso (TEV), uma grave afecção clínica que aponta elevados índices de morbidade e mortalidade. Existem diversos fatores predisponentes que incluem tanto os congênitos quanto os adquiridos. Cita-se o próprio estado gravídico e o uso de contraceptivos hormonais como estados pró-trombóticos associados, principalmente, à hipercoagulabilidade sanguínea. [1]

A tríade de Virchow é a causa principal em função de suas vertentes de hipercoagulabilidade, lesão endotelial e alteração do fluxo sanguíneo. Relaciona-se com os fatores de risco e torna-se determinante na formação de trombos e êmbolos. Em se tratando de mulheres com idade reprodutiva com predisposição para a patologia, mostra-se risco aumentado diante do estado gravídico e do uso de certos métodos contraceptivos, além do manejo e indicação adequados sobre a administração de anticoagulantes na prevenção de episódios recorrentes. [1]

Assim, este trabalho evidencia uma revisão de literatura voltada para a indicação de um procedimento cirúrgico definitivo – histerectomia – em pacientes jovens que possuem risco aumentado para o desenvolvimento recorrente de episódios de TEV, além de evidenciar o amparo a casos especiais das diretrizes do Manual Técnico em Planejamento Familiar do Ministério da Saúde.

REVISÃO DA LITERATURA

Trombose venosa profunda e gravidez

É chamada trombose venosa profunda (TVP) a afecção dada pela formação de trombos situados em veias profundas, as quais causam obstrução parcial ou oclusão do seu lúmen, o que ocorre mais comumente em membros inferiores (MMII) – 80 a 95% dos casos. [2,3]

É de significativa morbimortalidade obstétrica. A mulher, quando grávida, apresenta risco aumentado cerca de cinco a dez vezes, podendo esse número chegar a 20 vezes no puerpério se comparado ao de mulheres não gestantes de mesma idade. [4,5]

Passado o período gravídico, esse risco diminui, embora possa persistir por até 12 semanas pós-parto. [6]

A gravidez estabelece um estado de hipercoagulabilidade que precede o trabalho de parto. É apontada uma forma de coagulação intravascular disseminada e compensada tanto à diminuição da atividade fibrinolítica quanto ao aumento da agregação plaquetária. [7]

Além do estado gravídico, fatores como idade avançada, câncer, procedimentos cirúrgicos, imobilização, uso de estrogênio, distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos entram no grupo de risco para o desenvolvimento desta afecção. É válido lembrar que são todos casos diretamente ligados à estase sanguínea, estados de hipercoagulabilidade e lesão endotelial. [3,8,9]

Leva-se em consideração que a gestante apresenta os três componentes etiopatogênicos da tríade de Virchow: a) estase sanguínea, quando o útero gravídico estabelece determinada compressão das veias cava e ilíaca comum esquerda, e no momento de diminuição do tônus venoso pela ação miorelaxante da progesterona; b) hipercoagulabilidade, posterior à indução da produção hepática dos fatores VII, VIII e X da coagulação induzida pelo estriol placentário, da elevação do fibrinogênio e do inibidor que ativa o plasminogênio tipo I e II, e queda da síntese de proteína S; c) lesão endotelial, ocorrida na nidação, remodelação endovascular das artérias uteroespiraladas e com a dequitação placentária. [4]

A estase venosa, independente da causa, faz-se o substrato fisiopatológico indispensável, em razão do aumento da distensibilidade e da capacitância venosa, demonstrado no primeiro trimestre da gravidez, com consequente redução da velocidade do fluxo venoso no membro inferior. Destaca-se a compressão da veia cava inferior e da veia ilíaca esquerda pelo útero grávido, que pode, também, provocar retardo do fluxo venoso. [10]

Fibrinogênio e fatores de coagulação elevados, especialmente II, VII e X, e seus inibidores naturais diminuídos, cita-se antitrombina e a proteína S, bem como a redução gradual da atividade fibrinolítica durante a gestação, resultam em estado relativo de hipercoagulabilidade. [11, 12, 13]

Admite-se que estas alterações com caráter trombogênico são recursos preparatórios para o parto, diminuindo a probabilidade de ocorrer hemorragia significativa na mãe [14]. A TVP também pode ser um primeiro sinal de estado trombofílico pela presença do fator V de Leiden ou de anticorpos antifosfolípidios numa gestante. [15]

Incluem-se às complicações da TVP insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica e embolia pulmonar (EP). É válido destacar a EP como responsável por altos índices de mortalidade. [2,3]

HISTÓRIA PRÉVIA DE TVP

Antecedentes de TEV ou de flebite superficial constituem um fator de risco significativo para a instalação de um novo episódio na gestante. Aaro e Jurgens (1971) encontraram uma incidência desse fator em aproximadamente 35% de gestantes com TVP. A cesariana está associada com uma maior incidência de TVP em gestantes do que o parto normal. O trauma das veias pélvicas durante o parto via vaginal e lesão tecidual durante o parto cesáreo podem contribuir para a trombose venosa no puerpério imediato. [16]

ESCOLHA DO MÉTODO ANTICONCEPCIONAL

Na proposta da assistência à anticoncepção são ofertadas diversas alternativas de métodos contraceptivos aprovados pelo Ministério da Saúde, assim como suas indicações e contra-indicações, garantindo à mulher a escolha livre e consciente do método no qual se adapte e se enquadre. De acordo com o Manual Técnico de Assistência em Planejamento Familiar:

Na decisão é levado em consideração os seguintes aspectos: a escolha da mulher, do homem ou do casal; Características dos métodos; Fatores individuais e situacionais relacionados aos usuários do método". (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR), 2002)

MÉTODOS COMPORTAMENTAIS

Os métodos comportamentais de planejamento familiar são técnicas para obter ou evitar a gravidez mediante a auto-observação de sinais e sintomas que ocorrem no organismo feminino ao longo do ciclo menstrual. Alguns deles são: Método Ogino-Knaus (Ritmo, Calendário ou Tabela); Método da temperatura basal corporal; Método do muco cervical; Método sinto-térmico; Método do colar. [17]

OS índices de falha dos métodos citados acima estão em anexo na Tabela 1.

Tabela 1 – Taxa de falha dos métodos contraceptivos, expressa em número de gravidez por 100 mulheres no primeiro ano de uso.

Método	Taxa de falha
Tabela (Ogino Knaus)	9 a 20
Billings	3 a 20
Preservativo masculino (condom)	3 a 14
Preservativo feminino	1,6 a 21
Diafragma	2,1 a 20
Espermaticidas	6 a 26
DIU (Tcu 380 A)	0,6 a 0,8
Pílulas combinadas	0,1 a 6-8
Pílula progestogênio puro + Lactação	0,5 a 1
Injetáveis trimestrais (AMP-D)	0,3
Injetáveis mensais combinados	0,1 a 0,6
Vasectomia	0,1 a 0,15
Laqueadura tubária	0,5

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2002).

MÉTODOS DE BARREIRA

Os métodos de barreira colocam obstáculos mecânicos ou químicos à penetração dos espermatozoides no canal cervical. Os métodos de barreira disponíveis em nosso meio são: Preservativo masculino e feminino; Diafragma; Geleia espermaticida. [17]

ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS INJETÁVEIS

Os anticoncepcionais hormonais injetáveis também são divididos de acordo com sua composição: somente progestogênio ou estrogênios e progestogênios associados e administrados via parenteral (I.M), com doses hormonais de longa duração. Enquanto o progestogênio isolado tem uma duração do efeito contraceptivo de 3 meses, o combinado tem de 1 mês, sendo aplicado mensalmente. Doença tromboembólica em atividade no momento ou no passado também é contra-indicação para o uso do método.

OS DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Os dispositivos intrauterinos exercem sua função contraceptiva quando inseridos na cavidade uterina. Os mesmos são artefatos de polietileno aos quais podem ser adicionados cobre ou hormônios.

Agem bloqueando a fecundação em função da dificuldade que o espermatozoide encontra de mover-se pelo trato reprodutivo, o que diminui a probabilidade de fertilização do óvulo. O DIU age nas diferentes fases do processo reprodutivo prévio à fertilização. O dispositivo com levonorgestrel suprime os receptores de estradiol no endométrio, além de atrofiar o próprio endométrio e impedir a passagem do espermatozoide por meio da cavidade uterina. A taxa de falha do MLCu 375 é de 1,4% no ano inicial ao uso. Há indícios de que a melhor distribuição do cobre na cavidade uterina faz com que esta taxa com o DIU Tcu-380 se aproxime de 0,6 a 0,8% no primeiro ano de uso. Já a taxa de gravidez do DIU com levonorgestrel é de 0,1% no primeiro ano de uso. O nível de gestações, expulsão e remoção por motivos médicos decai a cada ano de uso. É possível observar a rápida queda das concentrações de cobre e de levonorgestrel e a recuperação imediata da fertilidade no trato genital após a remoção do DIU. O seu prazo de validade é individualizado na embalagem, conforme o fabricante, com limite de sete anos. Após este tempo é necessário a esterilização do DIU com óxido de etileno. [18]

O modelo do DIU com Cobre é feito de polietileno e revestido com filamentos e/ou anéis de cobre. Na atualidade, os modelos TCu-380 A e MLCu-375 são os mais usados. O DIU que libera hormônio é fabricado com polietileno e libera, constantemente, pequenas quantidades de levonorgestrel. [19]

O método se enquadra na categoria 1 de elegibilidade clínica para pacientes com história de trombose venosa profunda no passado ou em atividade.

ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS ORAIS

Os anticoncepcionais hormonais orais também conhecidos como pílulas anticoncepcionais são hormônios esteroides que, utilizados isoladamente ou em associação, impedem a concepção. As pílulas se classificam em combinadas ou minipílulas de acordo com sua composição, sendo as últimas compostas apenas de progestogênio. As combinadas ainda se dividem em monofásicas, bifásicas e trifásicas de acordo com a dose de esteroide de cada comprimido. [19]

Dentre as complicações deste método contraceptivo está a Trombose venosa profunda, a qual acontece com maior frequência em fumantes de qualquer faixa etária.

Nos critérios de elegibilidade clínica para o uso do método já mencionado acima, a doença tromboembólica em atividade no momento ou no passado se insere na categoria 4, na qual a contra-indicação é absoluta. [19]

Os métodos contraceptivos reversíveis com maior eficiência e disponibilidade utilizados no nosso meio são os anticoncepcionais hormonais, com destaque para as pílulas anticoncepcionais combinados. Em países desenvolvidos, cerca de 18% das mulheres que já mantiveram ou mantém alguma relação sexual, fazem uso de anticoncepcional oral combinado. Nos países em desenvolvimento essa taxa chega a 75%, mostrando que, assim como no Brasil, milhares de mulheres em todo mundo estão em uso do método. [20]

O paralelo entre contraceptivos orais combinados (que contém estrogênio e progesterona) e trombose venosa profunda foi abordado pela primeira vez em 1960, assim que esses produtos se tornaram amplamente acessíveis no mercado. Os mecanismos de coagulação do sangue se tornaram mais evidentes e assim muitos estudos consideraram avaliar o risco trombótico designado ao estrogênio na contracepção hormonal. [21]

Diversas alterações pró-trombóticas em proteínas envolvidas na coagulação têm ligação com o estrogênio. Pacientes usuárias de contraceptivos orais combinados apontam alterações pró-coagulantes em proteínas sanguíneas sendo algumas delas: “níveis aumentados dos fatores II, VII, VIII e X e fibrinogênio, diminuição dos níveis de antitrombina e proteína S, e resistência adquirida à proteína C. O estrogênio oral leva ao aumento da síntese hepática do fator VII, fator X e fibrinogênio”. [18,22,23]

Por mais que a princípio se acreditasse que o estrogênio era o único fator contribuinte para desenvolvimento de trombose induzida por contraceptivos orais combinados, acredita-se ainda que alguns progestágenos possam ter efeitos importantes.

Os riscos do uso de anticoncepcionais orais relacionada ao Tromboembolismo Venoso (TEV) variam de acordo com diversos fatores: dose de estrogênio, tipo de progestágeno, idade, história familiar, presença de outras trombofilias, dentre outros. Pacientes que não fazem uso de pílulas anticoncepcionais combinados têm um risco de três a cinco vezes menor de desenvolver trombose quando comparadas com

as que fazem. Quando se tem uma combinação de trombofilias e uso de ACO no quadro da paciente, o risco de desenvolver trombose é muito maior. O risco máximo de trombose é durante os 12 primeiros meses, (sendo ainda mais agravado nos 3 primeiros meses) embora os eventos do TEV possam ocorrer em qualquer momento do uso do AOC. O risco de desenvolver trombose também aumenta consideravelmente de acordo com a dose de estrogênio: quanto mais alta, maior o risco. [24,25]

IMPLANTE SUBDÉRMICO LIBERADOR DE ETONOGESTREL (IMPLANON®)

O implante subdérmico liberador de etonogestrel (ENG), conhecido como Implanon®, é um método contraceptivo que possui taxa de falha (índice de Pearl) de 0,05%, é discreto quando inserido na pele, tem implantação fácil, duração de três anos e para que seu uso seja iniciado não há a necessidade de exame pélvico. [26]

Este método contraceptivo é um dispositivo plástico, que possui quatro centímetros de comprimento, e contém em seu interior 68 µg de etonogestrel (3-ketodesogestrel), o metabólito ativo do desogestrel, envolvido por uma membrana de etilenoacetato. Assim que é inserido os níveis de ENG mantem-se em 60–70 µg/dia e diminuem progressivamente ao longo dos anos chegando a 35–45 µg/dia no final do primeiro ano, 30–40 µg/dia no segundo ano 25–30 µg/dia no fim do terceiro ano. Os mecanismos pelos quais o implante proporciona a contracepção são: anovulação e alteração do muco cervical sendo estes os principais. Também é observado a atrofia do endométrio e alteração da motilidade tubária. Para que o implante seja inserido é necessário que seja feita anestesia local na face interna do braço não dominante, na região subdérmica, entre o primeiro e o quinto dia do ciclo menstrual, se inserido no período mencionado não há necessidade de método contraceptivo adicional. Após a retirada do implante, a fertilidade e os ciclos menstruais imediatamente voltam ao padrão normal. [26]

O método entra na categoria 4 de elegibilidade clínica (contra-indicação absoluta) da Organização Mundial de Saúde nas seguintes situações: Hipersensibilidade aos componentes do implante, câncer de mama atual e gravidez. [26]

Dentre os principais efeitos adversos citados pelas mulheres que fazem uso do implante de etonogestrel tem-se: cefaléia (15,3%), mastalgia (10,2%), acne (11,4%), ganho de peso (11,8%), labilidade emocional (5,7%), e diminuição da libido (2,3%). [26]

ESTERILIZAÇÃO

A esterilização é um método contraceptivo cirúrgico, definitivo, que pode ser realizado na mulher por meio da ligadura das tubas uterinas (laqueadura ou ligadura tubária). O método impede a fecundação, pois evita o encontro dos gametas devido a obstrução das tubas. [17]

A laqueadura tubária pode ser executada pelas seguintes vias: minilaparotomia, laparoscopia, colpotomia. A laparotomia só está indicada quando se associa a outro procedimento cirúrgico maior. Todas as vias exigem um ambiente de centro cirúrgico.

O MANUAL TÉCNICO TAMBÉM DESCREVE QUE:

Deve-se avaliar se o indivíduo atende as seguintes condições legais para realização da anticoncepção cirúrgica que os solicitantes sejam homens e mulheres com capacidade civil plena e maiores de 25 anos de idade ou, pelo menos, com dois filhos vivos, desde que observado o prazo mínimo de 60 dias entre manifestação da vontade e o ato cirúrgico, período no qual será propiciado, à pessoa interessada, acesso aos serviços de regulação da fecundidade, incluindo aconselhamento por equipe multidisciplinar, visando desencorajar a esterilização precoce. Quando há risco à vida ou à saúde da mulher ou do futuro conceito, testemunhado em relatório escrito e assinado por dois médicos.

Vontade expressa em documento escrito, lido e firmado após a informação a respeito dos riscos da cirurgia, dos possíveis efeitos colaterais, das dificuldades de sua reversão e possibilidades de se optar por métodos anticoncepcionais reversíveis existentes.

Que o procedimento não seja realizado antes do 42º dia após o parto ou abortamento, exceto nos casos de comprovada necessidade, por no mínimo duas cesarianas anteriores ou quando a mulher for portadora de doença grave de base e a exposição a um segundo ato anestésico ou cirúrgico, represente maior risco à sua saúde. Nestes casos a indicação deverá ser testemunhada em Ata de Conferência Médica, assinada por dois médicos.

Em caso de sociedade conjugal, a esterilização depende do consentimento expresso de ambos os cônjuges. A anticoncepção cirúrgica só poderá ser executada por meio da laqueadura tubária, vasectomia ou de outro método cientificamente aceito.

É obrigatória a notificação à instância imediata de direção do SUS.

Em pessoas absolutamente incapazes só poderá ser realizada mediante autorização judicial. A esterilização cirúrgica é considerada um método irreversível. Portanto, ouvir as preocupações da mulher, responder as suas dúvidas e fornecer informações claras e práticas sobre o procedimento estará ajudando-a a fazer uma escolha bem informada e a se sentir satisfeita e segura com o método. É relevante abordar, pelo menos, os seguintes tópicos: a taxa de falha, irreversibilidade e risco de gravidez ectópica.

A esterilização é um método cirúrgico e como toda cirurgia tem seus riscos. A esterilização não isenta a pessoa dos cuidados de prevenção e tratamento das doenças sexualmente transmissíveis e AIDS. Deve ser abordada a necessidade de

dupla proteção, o controle periódico para prevenção do câncer cérvico-uterino, mesmo após a realização da cirurgia. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002, p. 120)

O USO DE ANTICOAGULANTES

O tromboembolismo venoso (TEV) é, principalmente, manifestado por meio da trombose venosa profunda (TVP). É a terceira causa de morte cardiovascular no mundo, atrás apenas do acidente vascular encefálico (AVE) e do infarto agudo do miocárdio (IAM). [10,27]

O TEV é assistido, em maior parte dos casos, por terapia anticoagulante plena para profilaxia de episódios recorrentes. Há evidências de que os anticoagulantes diminuem a mortalidade quando usados em pacientes com TEV. [28]

Dificuldades no manejo de anticoagulantes tradicionais fizeram com que surgissem novos fármacos que atendessem tanto a efetividade do tratamento quanto sua praticidade. [29] Assim, as principais classes destes medicamentos incluem os inibidores do fator Xa e os inibidores diretos da trombina, o quais mostraram-se disponíveis há pouco no mercado. [29]

O American College of Chest Physicians (ACCP) divide os períodos de tratamento de TEV em três. A partir do diagnóstico até o sétimo dia, é empregado um anticoagulante endovenoso (heparina não fracionada) ou subcutâneo (enoxaparina, nadroparina, dalteparina, tinzaparina ou fondaparinux). Posteriormente, há o período chamado de longa duração, no qual emprega a terapia oral, mantida por, no mínimo, 3 meses. As drogas mais estudadas nessa condição são os antagonistas da vitamina K, destacando a varfarina como representante dessa categoria. Passados os devidos 3 meses do período de longa duração, há reavaliação da necessidade da manutenção da terapia anticoagulante, período agora chamado de prolongado, a ser empregado de acordo com o benefício da anticoagulação e sua profilaxia a recorrência. [30]

A varfarina (Marevan®) evidenciou significativa eficácia na prevenção de episódios recorrentes de TEV quando utilizada nos períodos de longa duração e prolongado. [31,32] É derivado cumarínico e age como antagonista da vitamina K [33]. Produz seu efeito ao interferir na conversão cíclica da vitamina K e do seu 2,3-epóxido, bloqueando a síntese de fatores de coagulação dela dependentes (fatores II, VII, IX e X). Portanto, o seu efeito anticoagulante só ocorre depois que os fatores já presentes na circulação forem metabolizados, processo que dura tipicamente de 36 a 72 horas. [30]

Durante os primeiros dias do tratamento com varfarina, o alargamento do tempo de protrombina reflete apenas a perda do fator VII (cuja meia-vida é de 5-7 h), e não representa anticoagulação adequada, já que a via intrínseca da coagulação permanece funcional. Essa, para ser adequadamente bloqueada, requer cerca de 5 dias. [30]

É importante destacar que sua faixa terapêutica se encontra estreita, e, a necessidade de manutenção constante é

clara. Além disso, no Sistema de Saúde Pública, os custos cumulativos por paciente em uso de varfarina acompanhados em clínica de anticoagulação são superiores à estratégia de prescrever novos anticoagulantes orais. [30]

Já a Rivaroxabana (Xarelto®) é um antagonista do fator Xa, administrada via oral e a ação ocorre em 2 a 3 horas. Sua excreção faz-se via renal (35%). Sua meia vida é de 5 a 9 horas em jovens, ou 11 a 13 horas em idosos. Há interação medicamentosa com drogas metabolizadas via citocromo CYP3A4 (hepático), tais como cetoconazol, ritonavir, claritromicina e eritromicina. [34]

No tratamento de TEV, deve ser utilizada na dose de 15 mg a cada 12 h por 3 semanas. A partir disso, torna-se ideal a dose de 20 mg/dia. No decorrer do tratamento, caso o paciente apresente clearance de creatinina de 15-50 ml/min ou for maior de 75 anos, a dose recomendada passa para 15 mg/dia. Para pacientes com clearance de creatinina menor que 15 ml/min, seu uso não é recomendado. É importante enfatizar para o paciente, a necessidade de adesão rigorosa ao uso dessa medicação, em função do fato de que a perda de uma única dose é suficiente para deixar o paciente desprotegido de seu efeito anticoagulante e a consequente queda da ação profilática a um novo evento de TEV. [29]

A Apixabana (Eliquis®) também é antagonista do fator Xa. É usada via oral, tem excreção renal e sua ação inicia-se após 3 horas de administrada. Com meia vida de 12 horas, sua biodisponibilidade não se relaciona com a alimentação e é de 50%. Sua interação medicamentosa é pequena com drogas metabolizadas via citocromo CYP3A4 (hepático). [34]

A Edoxabana (Lixiana®), antagonista do fator Xa, é administrada via oral. Possui biodisponibilidade de 62%. A excreção renal é de cerca de 50% da droga, e a sua meia-vida é de 9 a 11 horas [34]. A dose recomendada é de 60 mg/dia. Se o paciente apresentar peso menor que 60 kg ou clearance de creatinina de 15 a 50 ml/min, recomenda-se a dose de 30 mg/dia. A comodidade posológica também existe, o que pode influenciar na aderência ao tratamento. É necessário ressaltar a limitação de não poder ser utilizada já no início do tratamento de TEV. [35]

A Dabigatran (Pradaxa®) é um inibidor direto da trombina. É ingerida via oral e na forma de pró-droga, sem interação com a alimentação. Sua ação é dada 2 horas após ingestão e sua meia-vida é de 12 a 17 h; 80% da sua excreção é feita via renal, por isso seu uso é contraindicado em pacientes com clearance de creatinina menor que 30 ml/min. A biodisponibilidade fica entre 3 e 7% da dose ingerida. Causa dispepsia clinicamente relevante em 5-10% dos casos. O uso concomitante de inibidor de bomba de próton reduz a absorção do fármaco em 20-30% [34]. Foi o primeiro novo anticoagulante a ser avaliado de forma sistemática para o tratamento de TEV. [29]

Os anticoagulantes orais diretos que inibem a trombina como a dabigatran e os que inibem o fator de coagulação Xa,

como a rivaroxabana, a apixabana, a endoxabana e a betrixabana, mostram um risco menor ou semelhante ao sangramento em associação a varfarina. A reversão ocorre em pacientes com risco de vida por sangramento ou com necessidade de cirurgia de urgência. O reversor da dabigatran, o idarucizumab (Praxbind®), está disponível no mercado. Enquanto o reversor dos inibidores do fator Xa, foi aprovado em maio de 2018 nos EUA, pelo FDA. Portanto, na ausência dos agentes de reversão dos inibidores Xa, é sugerido o uso de protrombina, naqueles pacientes que correm risco de vida por causa do sangramento. [36]

O custo das medicações pode ser considerado um dos fatores que interfere na adesão ao tratamento. Assim, é visível, uma necessidade de contextualização, principalmente em países em desenvolvimento, que o acesso aos medicamentos é, na maioria das vezes, restrito [37]. Já em relação ao acesso, muitos estudos estão cada vez mais avaliando objetivo de conhecimento de seus pacientes sobre o tratamento, os efeitos e as complicações dos anticoagulantes orais. Pois, é cada vez mais necessário o consumidor saber sobre os anticoagulantes consumidos. [38]

O risco de trombose venosa profunda após histerectomia

O risco de trombose venosa profunda após a realização de histerectomia ainda não é completamente caracterizado. Sabe-se, contudo, que o procedimento cirúrgico pode reduzir os níveis hormonais da mulher, que é pensado por resultar do suprimento sanguíneo ovariano reduzido e posterior prejuízo da função dos anexos. [39]

Essa diminuição dos níveis hormonais relacionada com a histerectomia tem sido dito como fator de risco para eventos trombóticos. [39]

Em análise bibliográfica, é descrito o risco de TVP associado a uma história de histerectomia, classificando também as mulheres em uso de terapia hormonal (TH). É comum a introdução da administração exógena de hormônios após o procedimento cirúrgico de retirada do útero, o que faz com que o risco de TVP se torne aumentado. [39]

Entre as mulheres que não usam atualmente a TH, estima-se um risco 25% maior de TV associado a histerectomia anterior com salpingo-ooforectomia bilateral (SOB) em comparação com nenhuma histerectomia prévia ou SOB. Não houve risco maior de TV associado a histerectomia prévia, com ou sem uso atual de TH, ou com histerectomia prévia com SOB e uso atual de TH, em comparação com nenhuma histerectomia prévia e sem uso atual de TH. [39]

Além disso, o uso de terapia com estrógeno e progesterona pela mulher contra terapia com estrógeno é principalmente ditado pela presença de seu útero, e o uso de estrógeno e progesterona está associado a um risco aumentado de TV do que o estrógeno isolado. A categorização de mulheres tanto pelo status anterior de histerectomia / ooforectomia quanto

pelo uso atual de TH permite estimar o risco de TV específico para tipo e status de uso de TH.

Em análises limitadas a mulheres com histerectomia prévia, pode-se avaliar diretamente o risco de TV associado a histerectomia prévia com SOB em comparação com histerectomia prévia sem SOB. Foi evidenciado o uso atual de TH (qualquer contra nenhum), uma vez que toda a TH utilizada por mulheres com histerectomia prévia foi prevalentemente de estrógeno. [39]

Estudos abordam diversas complicações pós-cirúrgicas nas quais mulheres que se submetem a uma histerectomia estão expostas. Esse procedimento cirúrgico vulnerabiliza diversos sistemas do corpo sendo alguns deles: urinário, respiratório, cardiovascular, digestório e reprodutor. [40,41]

As complicações, as mais referidas foram infecções do trato urinário (ITUs) e lesão de bexiga. Mas ainda pode se mencionar algumas outras complicações como sensação de evacuação incompleta, infecção, lesão de reto, hematoma de cúpula vaginal, embolia pulmonar, infecção pulmonar, anemia, trombose venosa pélvica, coagulação intravascular disseminada, hemorragia, choque hipovolêmico e sepse. [40,41]

A grande maioria das mulheres que realizaram retirada do útero via vaginal apresentaram infecção do trato urinário, sendo esta a principal e mais frequente complicação. O risco para tal infecção diminui quando a histerectomia é realizada por via videolaparoscópica. [42]

A lesão de bexiga também é uma complicação frequente em mulheres que realizaram exérese do útero via vaginal, no entanto observa-se uma redução desse risco na via videolaparoscópica. [43]

Em menor grau, mulheres que realizaram histerectomia via vaginal apresentaram lesão retal como complicação. Pode-se notar que algumas desenvolveram sensação de evacuação incompleta. [44,45]

A repercussão da histerectomia na vida de mulheres em idade reprodutiva

De acordo com o sistema de saúde público brasileiro, a histerectomia é a segunda cirurgia mais frequente entre as mulheres em idade reprodutiva, precedida apenas pelo parto cirúrgico. [46]

Suas indicações são diversas e incluem tanto doenças benignas, como sangramento anormal, leiomioma, adenomiose, endometriose, quanto as afecções malignas como neoplasia intraepitelial cervical, câncer cervical invasivo, hiperplasia endometrial atípica e câncer de ovário, endométrio, das tubas uterinas e os tumores trofoblásticos gestacionais. [47]

É interessante pontuar que os fatores pré e pós-operatórios desse procedimento possuem significativos impactos na vida da paciente. Deve ser indicada de maneira clara, em linguagem acessível, visto que as expectativas da

paciente e de sua família sobre a cirurgia refletem em seu sucesso ou falha pós-operatórios. Assim, o médico deve ser sensível às preocupações e ansiedade da paciente que, apesar das melhorias no aconselhamento pré-operatório, ainda se encontram deprimidas após a cirurgia. [47]

Conclui-se que a primeira escolha seja instruída pelo médico e, por conseguinte, a predileção da paciente. Em virtude disso, uma boa relação médico-paciente e os cuidados além da sua condição física geram uma melhor suscetibilidade do procedimento. [46]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, ressalta-se a importância de individualizar o planejamento familiar, além de levantar questionamentos de algumas abordagens preconizadas pelo SUS. É imprescindível que os critérios de realização de determinados procedimentos estejam adaptados às verdadeiras necessidades de cada paciente. Em se tratando de proteção médica, o profissional encontra-se preso às diretrizes descritas no Sistema Único de Saúde (SUS), e diante de casos especiais, sua absolvição legal em detrimento do paciente faz-se omissa.

Vale lembrar que seria relevante aprimorar os métodos contraceptivos – hormonais ou não – aprovados pelo Ministério da Saúde, na intenção de fazer com que seus índices de falha sejam os menores possíveis. A exemplo dos métodos comportamentais, é possível criticar a tabelinha por ser um método que não se insere na realidade da mulher atual. Sua ineficácia inclui a dificuldade de adesão e conseqüente alta taxa de falha.

Evidencia-se que consideráveis índices de falha dos métodos contraceptivos atuais são produto também da passividade sobre a ausência de um controle de natalidade no Brasil.

É imprescindível lembrar que o Código de Ética Médica brasileiro traz a relação médico-paciente sob a prática do princípio de autonomia, ou seja, é vedado ao médico realizar qualquer procedimento na ausência da autorização e consentimento do paciente ou responsável, exceto em situações de perigo iminente de vida. [48]

Dito isso, é preciso considerar inúmeros fatores para a decisão do tratamento definitivo sobre a esterilização de pacientes jovens em uso de anticoagulantes orais. Faz-se o balanço dos fatores os quais expõem a paciente em maior risco em determinada situação. Uma paciente sexualmente ativa, não podendo fazer uso de contracepção hormonal ou qualquer outra que possua o mínimo de taxa de falha, estará sujeita à gravidez e a deixará em exposição significativa para novos episódios de TVP. Já a efetivação da histerectomia eliminaria o risco de gravidez, mas exporia a paciente aos riscos pós-operatórios.

Por fim, ressalta-se que a busca pela indicação da histerectomia em paciente jovem em uso de anticoagulante oral ainda necessita

de estudos com níveis de evidência consideráveis, ensaios clínicos randomizados, ou seja, embasamento científico para tal fato. Por isso, deve ser levada em conta a importância da tomada de decisão em conjunto, médico e paciente para que assim seja implantado o tratamento que traga o melhor resultado para a paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Menezes, P. R. S. Relationship between the use of combined oral contraceptives and the risk of deep venous thrombosis. Itabuna: UNIME, 2018. 37f.
2. Bates, S. M.; Jaeschke, R.; Stevens, S. M.; Goodacre, S.; Wells, P. S.; Stevenson, M. D.; Kearon, C.; Schunemann, H. J.; Crowther, M.; Pauker, S. G.; Makdissi, R.; Guyatt, G. H. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. Chest, Glenview, v. 141, n. 2, 351-418, jan. 2012.
3. Barros, M. V. L.; Pereira, V. S. R.; Pinto, D. M. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. J Vas Bras, Porto Alegre, v. 11, n. 2, p. 137-143, jan. 2012.
4. Simcox, L. E.; Ormesher, L.; Tower, C.; Greer, I. A. Pulmonary thromboembolism in pregnancy: diagnosis and management. Breathe, v. 11, n. 4, p. 282-289, dez. 2015.
5. Greer, I. A. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, Washington, v. 2012, n. 1, p. 203-207, dez. 2012.
6. Kamel, H.; Navi, B. B.; Sriram, N.; Hovsepian, D. A.; Devereux, R. B.; Elkind, M. S. V. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med, Waltham, v. 370, n. 14, p. 1307-1315, abr. 2014.
7. Becker, R. C.; Fintel, D. J.; Green, D. Anti thrombotic therapy. 3a Ed. Caddo: Professional Communications; 2004.
8. Mcmanus, R. J.; Fitzmaurice, D. A.; Murray, E.; Taylor, C. Thromboembolism. BMJ Clin Evid, Reino Unido, v. 02, n. 208, p. 1-23, mar. 2011.
9. Lopes, L. C.; Eikelboom, J.; Spencer, F. A.; Akl, E. A.; Kearon, C.; Neumann, I.; Schulman, S.; Bhatnagar, N.; Guyatt, G. Shorter or longer anticoagulation to prevent recurrent venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ Open, Londres, v. 4, n. 7, p. 1-6, jul. 2014.
10. Heit, J. A.; Kobbervig, C. E.; James, A. H.; Petterson, T. M.; Bailey, K. R.; Melton, L. J. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med, Washington, v. 143, n. 10, p. 697-706, nov. 2005.
11. Woodhans, B. J.; Candotti, G.; Shaw, R.; Kernoff, P. B. Thromb Res, Amsterdã, v. 55, n. 1, p. 99-107, jul. 1989.
12. Faught, W.; Garne, P.; Jones, G.; Ivey, B. Changes in protein C and S levels in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol, v. 172, n. 1, p. 147-150, jan. 1995.
13. Bremme, K.; Ostlund, E.; Almqvist, I.; Heinonen, K.; Blomback, M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol, v. 80, n. 1, p. 132-137, jul. 1992.
14. Andrade, Nb. A. M.; Gagliardo, G. I.; Péret, F. J. A. Tromboembolismo venoso no ciclo gravídico puerperal. Femina, Rio de Janeiro, v. 37, n. 11, p. 611-618, nov. 2009.
15. Kupfermanc, M. J.; Eldor, A.; Steinman, N.; Many, A.; Bar-Am, A.; Jaffa, A.; Fait, G.; Lessing, J. B. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med, v. 340, n. 1, p. 9-13, jan. 1999.
16. Garcia, A. A.; Franco, R. F. Trombofilias Adquiridas. In: MAFFEI, F. H. A.; LASTÓRIA, S.; YOSHIDA, W. B.; ROLLO, H. A. Doenças Vasculares Periféricas. 3ª ed. Rio de Janeiro. Medsi, 2002. p.1397-1405.
17. Ministério da saúde. Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico. 4a Ed. Brasília: 2002.
18. Conard, J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. Hum Reprod Update, Grimbergen, v. 5, n. 6, p. 672-680, nov./dez. 1999.
19. Bahamondes, L.; Pinho, F.; Melo, N. R.; Oliveira, E.; Bahamondes, M. V. Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 33, n. 6, p. 303-309. 2011.
20. Population Reference Bureau. Family planning worldwide – 2008 Data Sheet. Edição de 2008. Washington: 2008.
21. Tyler, E. T. Oral contraception and venous thrombosis. JAMA, Chicago, v. 185, n. 2, p. 131-132, jul. 1963.

22. Oger, E.; Alhenc-Gelas, M.; Lacut, K.; Blouch, M. T.; Roudaut, N.; Kerlan, V.; Collet, M.; Abgrall, J. F.; Aiach, M.; Scarabin, P. Y.; Mottier, D. 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*, Dallas, v. 23, n. 9, p. 1671-1676, set. 2003.
23. Deguchi, H.; Bouma, B. N.; Middeldorp, S.; Lee, Y. M.; Griffin, J. H. Decreased plasma sensitivity to activated protein C by oral contraceptives is associated with decreases in plasma glucosylceramide. *J Thromb Haemost*, Medford, v. 3, n. 5, p. 935-938, mai. 2005.
24. Van Hylckama, V. A.; Helmerhorst, F. M.; Vandenbroucke, J. P.; Doggen, C. J.; Rosendaal, F. R. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA casecontrol study. *BMJ*, Londres, v. 10, n. 1, p. 1-8, ago. 2009.
25. Vandenbroucke, J. P.; Koster, T.; Briet, E.; Reitsma, P. H.; Bertina, R. M.; Rosendaal, F. R. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*, Reino Unido, v. 344, n. 8935, p. 1453-1457, nov. 1994.
26. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404.
27. Cohen, A. T.; Agnelli, L.; Anderson, F. A.; Arcelus, J. I.; Bergqvist, D.; Brecht, J. G.; Greer, I. A.; Heit, J. A.; Hutchinson, J. L.; Kakkar, A. K.; Mottier, D.; Oger, E.; Samama, M. M.; Spannagl, H. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, New York, v. 98, n. 4, p. 756-764, 2007.
28. Kernohan, R. J.; Todd, C. Heparin therapy in thromboembolic disease. *Lancet*, Reino Unido, v. 1, n. 7438, p. 621-623, mar. 1966.
29. Fernandes, C. J. C. S. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. *J Bras Pneumol.*, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 146-154, mar. 2016.
30. Kearon, C.; Akl, E. A.; Ornelas, J.; Blaivas, A.; Jimenez, D.; Bounameaux, H.; Huisman, M.; Rei, C. S.; Morris, T. A.; Sood, N.; Stevens, S. M.; Vintc, J. R. E.; Wells, P.; Woller, S. C.; Moores, L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, Glenview, v. 149, n. 2, p. 315-352, 2016.
31. Hull, R.; Delmore, T.; Carter, C.; Hirsh J, Genton E, Gent M, Turpie G, Mclaughlin D. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*, Waltham, v. 306, n. 4, p. 189-194, jan. 1982.
32. Ridker, P. M.; Goldhaber, S. Z.; Danielson, E.; Rosenberg, Y.; Eby, C. S.; Deitcher, S. R.; Cushman, M.; Moll, S.; Kessler, C. M.; Elliott, C. G.; Paulson, R.; Wong, T.; Bauer, K. A.; Schwartz, B. A.; Miletich, J. P.; Bounameaux, H.; Glynn, R. J. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, Waltham, v. 348, n. 15, p. 1425-1434, abr. 2003.
33. Baglin, T. P.; Cousins, D.; Keeling, D. M.; Perry, D. J. E.; Watson, H. G. Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. *Br J Haematol*, Medford, v. 136, n. 1, p. 26-29, nov. 2006.
34. Heidbuchel, H.; Verhamme, P.; Alings, M.; Antz, M.; Hacke, W.; Oldgren, J.; Sinnaeve, P.; Camm, A. J.; Kirchhof, P. Ehra. Practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, Oxford, v. 34, n. 27, p. 2094-2106, 2013.
35. Hokusai-Vte, I.; Büller, H. R.; Décousus, H.; Grosso, M. A.; Mercuri, M.; Middeldorp, S.; Prins, M. H.; Raskob, G. E.; Schellong, S. M.; Schwacho, L.; Segers, A.; Shi, M.; Verhamme, P.; Wells, P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, Waltham, v. 369, n. 15, p. 1406-1415, out. 2013.
36. Crowther M.; Cuker A. How to reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants? 1a Ed. Ramilton: 2018.
37. Leite, S. N.; Vasconcellos, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cad Saúde Colet.*, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 775-782, 2003.
38. Van Damme, S.; Van Deyk, K.; Moons, P.; Verhamme, P.; Budts, W. Instruments to assess patient's knowledge regarding oral anticoagulation therapy: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*, Canadá, v. 7, n. 1, p. 21-22, 2008.
39. Harrington Lb, Weiss Ns, Wiggins Kl, et. al. Prior Hysterectomy and Oophorectomy and Incident Venous Thrombosis Risk among Postmenopausal Women: a Population-based, Case-control Study. US National Library of Medicine National Institutes of Health 2017.

40. Serna AE, Riaño GC, Almanza PL, De Los Ríos JP, Castañeda JR, Calle GG, et al. Histerectomía laparoscópica total, curva de aprendizaje: experiencia de clínica Del Prado, Medellín, Colombia. Rev chil obstet ginecol [Internet]. 2010
41. Calle GG, De Los Ríos JFP, Castañeda JDR, Serna EA, Vásquez RAR, Arango AMM, et al. Histerectomía laparoscópica total: manejo ambulatorio. Experiencia clínica del Prado, Medellín, Colombia. Rev chil obstet ginecol. 2011
42. Riquelme JP, Fuentes LL, Araya TM, Rojas PC. Validez de la prueba de histerectomía vaginal en pacientes con indicación de vía abdominal mandatoria. Rev chil obstet ginecol 2010.
43. Serna AE, Riaño GC, Almanza PL, De Los Ríos JP, Castañeda JR, Calle GG, et al. Histerectomía laparoscópica total, curva de aprendizaje: experiencia de clínica Del Prado, Medellín, Colombia. Rev chil obstet ginecol. 2010
44. Correa-Ochoa JL, Tirado-Mejía JA, Mejía-Zúñiga JF, Tirado-Hernández M, Gómez-Ibarra EA, ArangoMartínez A. Histerectomía vaginal sin prolapso: estudio de cohorte. Medellín (Colombia) 2008- 2010. Rev colomb obstet ginecol. 2011 [cited 2015 May 23];62(1):45-50.
45. Cesar MAP, Antunes LB, Aguiar RM. Existe a constipação após histerectomia? Avaliação clínica e manométrica. Rev bras colo-proctol [Internet]. 2010 [citado 2015 maio 15];30(2):191- 198.
46. Silva Cmc, Santos Imm, Vargens Omc. A repercussão da histerectomia na vida de mulheres em idade reprodutiva. Esc Ann Nery Ver Enferm 2010 jan-mar; 14 (1): 76-82
47. Rock Ja, Jones Iii Hw. Cirurgia Ginecológica. 10ª ed: Revinter. p. 731
48. Bioética: O princípio da autonomia e o termo de consentimento livre e esclarecido. Jornal do CRM-PB, 2007