Fatores de risco associados a eventos tromboembólicos e o papel do contraceptivo hormonal

Risk factors associated with thromboembolic events and the role of the hormonal contraceptive

DOI:10.34119/bjhrv4n3-148

Recebimento dos originais: 25/04/2021
Aceitação para publicação: 25/05/2021

Vívian Roberta Lima Santos
Médica pela Universidade Federal de Sergipe – UFS
Universidade Federal de Sergipe – UFS
Rua Cláudio Batista, s/n – Santo Antônio, Aracaju–SE
E-mail: vivian_lima21@hotmail.com

Katharina Kelly de Oliveira Gama Silva
Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal de Sergipe – UFS
Centro Universitário AGES – UniAGES-BA
Avenida Universitária, nº 23 – Parque das Palmeiras, Paripiranga–BA
E-mail: katharina.ogs@gmail.com

José Teles de Mendonça
Doutor em Cirurgia Cardiovascular pelo Instituto Cardiovascular São Francisco de Assis – ICSFA-MG
Universidade Federal de Sergipe – UFS
Rua Cláudio Batista, s/n – Santo Antônio, Aracaju–SE
E-mail: josetelesm@gmail.com

Enaldo Vieira de Melo
Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe – UFS
Universidade Federal de Sergipe – UFS
Rua Cláudio Batista, s/n – Santo Antônio, Aracaju–SE
E-mail: evmsidarta@gmail.com

Vitória Teles Apolônio Santos
Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe – UFS
Universidade Federal de Sergipe – UFS
Rua Cláudio Batista, s/n – Santo Antônio, Aracaju–SE
E-mail: vitória.apolonio@gmail.com

Amanda Silvestre Santos Gonçalves
Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe – UFS
Universidade Federal de Sergipe – UFS
Rua Cláudio Batista, s/n – Santo Antônio, Aracaju–SE
E-mail: amandassgoncalves12@gmail.com

João Eduardo Andrade Tavares de Aguiar
Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe – UFS

Universidade Federal de Sergipe – UFS
Rua Cláudio Batista, s/n – Santo Antônio, Aracaju–SE
E-mail: joaoeduardoandrade97@gmail.com

Júlia Maria Gonçalves Dias
Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe – UFS
Universidade Federal de Sergipe – UFS
Rua Cláudio Batista, s/n – Santo Antônio, Aracaju–SE
E-mail: diasjmg3@gmail.com

RESUMO
Este trabalho objetiva determinar a prevalência de eventos tromboembólicos em mulheres em idade fértil em clínica privada, verificar uso de anticoncepcionais hormonais nesse grupo e identificar concomitância com outros fatores de risco. Estudo descritivo, retrospectivo transversal realizado no Hospital do Coração, Aracaju, Sergipe, a partir análise dos prontuários, complementado com entrevista de pacientes do sexo feminino entre 12 e 45 anos, admitidas no hospital com evento tromboembólico confirmado entre janeiro de 2004 e novembro de 2016. Analisados 6684 prontuários com amostra final de 24 mulheres. A prevalência de eventos foi de 46,37/10.000, com IC 95% de 30/10.000 a 60/10.000. Das 24 participantes, 9 (37,5%) faziam uso de contraceptivo hormonal, sendo a maioria do tipo oral, 8 (88,8%), e por duração maior que 10 anos, 5 (55,5%). Não se observou diferença na distribuição do número de fatores de risco associados ao tromboembolismo no grupo que usou contraceptivo em relação ao grupo que não usou (p=0,48). A prevalência de eventos tromboembólicos em mulheres em idade fértil é baixa, com maior ocorrência dos tromboembolismos venosos. O anticoncepcional não representou fator de risco isolado quando associado a outros fatores de risco nessas mulheres.

Palavras-chave: Tromboembolia, Trombose venosa, Anticoncepcionais, Fatores de risco, Mulheres

ABSTRACT
This study aims to determine the prevalence of thromboembolic events in childbearing age women in private service, to verify the use of hormonal contraceptives in this group and to identify concomitance with other risk factors. Cross-sectional retrospective study with convenience sampling was performed at Hospital do Coração, in Aracaju (SE), based on medical records analysis and interviews of female patients aged between 12 and 45 admitted to the hospital with attested thromboembolic event from January 2004 to November 2016 who agreed to participate. 6684 medical records were analyzed with a final sample of 24 women. The prevalence of the event was 46.37/10,000, with 95% CI. Among the 24 participants, 9(37.5%) used hormonal contraceptives, the most frequent was the oral type, 8(88.8%), and the most frequent duration of use was more than 10 years, 5(55.5%). There was no difference in distribution of numbers of risk factors associated with thromboembolism in the group that used contraceptive compared to the group that did not use it (p=0.48). The prevalence of thromboembolic events in women of childbearing age is low, with higher occurrence of venous thromboembolisms. Contraceptive use did not represent an isolated or potentiating risk factor when associated with other risk factors in these women.

Keywords: Thromboembolism, Venous thrombosis, Contraceptive Agents, Risk factors, Women

1 INTRODUÇÃO

Tromboembolismo venoso é qualquer evento tromboembólico que ocorre no sistema venoso, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). A TVP é uma oclusão trombótica parcial ou total confirmada radiologicamente do sistema venoso profundo (MCMANUS *et al*., 2011). O uso de contraceptivo oral versus nenhum uso está associado a um maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico, especialmente em grupos etários mais avançados (KEMMEREN *et al*., 2002).

Os Critérios Médicos de Elegibilidade para Contraceptivos (MEC) representam ferramentas valiosas para ajudar os médicos a prescrever o método contraceptivo mais aceitável e seguro para cada mulher individualmente (WHO, 2015). Nos Critérios de Elegibilidade Médica da Organização Mundial de Saúde para Uso Contraceptivo (OMS-MEC), o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) é classe dois para mulheres com histórico de TVP ou em terapia anticoagulante, o que significa uma condição em que as vantagens do uso do método geralmente superam os riscos teóricos ou comprovados (GAFFIELD e KIARIE, 2016; SERFATY, 2016).

Sabe-se que o etinilestradiol modifica vários fatores hemostáticos que favorecem a trombose (GAFFIELD e KIARIE, 2016). Os progestágenos antiandrogênicos têm apenas um efeito mínimo em se contrapor ao etinilestradiol (LIDEGAARD, 2014; SITRUK-WARE, 2016). Entre os contraceptivos exclusivamente a base de progestagênio, apenas a progesterona de depósito, a medroxiprogesterona, pode piorar as condições cardiovasculares subjacentes, agravando o perfil lipídico e glicídico das usuárias (TEPPER *et al*., 2016; MACHADO *et al*., 2017).

A questão envolvendo contracepção hormonal e fenômenos tromboembólicos ainda não está totalmente esclarecida na literatura. Neste estudo, os autores se propõem a analisar um extenso banco de dados e tentar entender essa associação. Objetivamos determinar a prevalência de eventos tromboembólicos em pacientes do sexo feminino em idade fértil em uma clínica particular em Aracaju, Sergipe, e verificar o uso de contraceptivos hormonais no grupo de estudo identificando a concomitância com outros fatores de risco.

2 MÉTODOS

Este é um estudo transversal com coleta retrospectiva de dados. A pesquisa foi realizada no Hospital do Coração, em Aracaju, Sergipe, e consiste na análise de mulheres com idade entre 12 e 45 anos, internadas na unidade de urgência do hospital com

apresentação clínica ou história clínica de um evento tromboembólico confirmado através do quadro clínico e laboratorial no período de janeiro de 2004 a novembro de 2016.

As pacientes foram selecionadas por meio de análise de prontuários e, com base nos dados obtidos, foi preenchido um questionário contendo as variáveis estudadas. Foi realizada uma entrevista por telefone com a paciente ou um membro da família (em caso de morte da paciente) sempre que as respostas às perguntas não estavam no prontuário. Durante a entrevista, a paciente ou membro da família autorizava a participação após a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido e a finalidade do estudo, sua metodologia e o compromisso com a confidencialidade dos dados. As chamadas foram gravadas e os participantes não receberam nenhum tipo de incentivo para participar, de acordo com a resolução n° 196/1996.

Foram consideradas elegíveis pacientes do sexo feminino, com idade entre 12 e 45 anos, internadas na unidade de urgência do Hospital do Coração/Sergipe no período de janeiro de 2004 a novembro de 2016 com apresentação clínica ou histórico médico de evento tromboembólico atestado por diagnóstico clínico e/ou exames complementares como D-dímero>500 e angiografia ou tomografia com imagens correspondentes. Além disso, para a elegibilidade, a paciente precisava ter um prontuário completo ou concordar em preencher o questionário por meio de uma entrevista por telefone ou, em caso de morte, um membro da família poderia preenchê-lo nas mesmas condições.

Foram excluídos do estudo pacientes diagnosticadas, porém com idade inferior a 12 anos ou superior a 45 anos, pacientes com diagnóstico não conclusivo e aquelas que não concordaram em preencher o questionário e/ou não autorizaram o uso de dados para pesquisa.

Foram analisados todos os prontuários das pacientes atendidas no hospital naquele período. O questionário foi composto por dados sociais, histórico médico e fatores de risco para tromboembolismo, incluindo o uso ou não de contraceptivo hormonal.

Os dados antropométricos foram baseados no índice de massa corporal (IMC) e classificados em baixo peso (<18,50), faixa normal (18,50 - 24,99), sobrepeso (25,00 - 30,00) e obesidade (≥30) (WHO, 2000).

Os hábitos de vida foram classificados em atividade física, tabagismo, álcool e consumo de cafeína. Consideramos uma boa atividade física exercitar-se por 30 minutos, três vezes por semana. O tabagismo foi considerado como uso de um cigarro por dia e o consumo de álcool foi considerado duas bebidas por dia. O alto consumo de cafeína foi considerado

superior a 200ml por dia, com base na literatura que relata a dose segura de cafeína abaixo de 400mg por dia e a dose de cafeína em um café expresso de cerca de 200mg por xícara (GODOS, 2014).

Classificamos comorbidades relacionadas a tromboembolismo: dislipidemia, cirurgia recente (há menos de um ano), evento recorrente, histórico familiar e uso de contraceptivo hormonal. As comorbidades foram verificadas através de dados dos prontuários das pacientes, e quando estas não constavam nos prontuários e eram relatadas nas entrevistas, solicitava-se exames complementares diagnósticos ou relatórios médicos que as pacientes tivessem para comprovação. As condições que ocorreram após o evento foram desconsideradas.

Tabelas de distribuição de frequências foram elaboradas a partir das variáveis para análise estatística. As variáveis numéricas foram expressas por média e desvio padrão ou mediana e quartis à medida que atingiam a premissa de normalidade. Tal suposição foi testada pela técnica de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram resumidas por frequência e porcentagem simples. Para estimativa dos intervalos de confiança, foi utilizada a técnica Bootstrap para um tamanho de amostra N=6.684. Essa técnica oferece a vantagem de contar com a distribuição real do evento, pois não assume nenhum tipo de distribuição.

Comparamos os fatores de risco associados entre os grupos de pacientes usuárias de contracepção hormonal e não usuárias.

Para analisar a associação entre variáveis categorizadas, foi utilizado o Teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher, sempre que mais apropriado. O teste t de Student para amostras independentes foi aplicado para comparar as idades médias entre o grupo de usuárias contraceptivos orais combinados e o grupo de não usuárias. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis numéricas que não atendiam ao pressuposto de normalidade.

O nível de significância considerado foi $p = 0,05$ e o poder foi $\beta = 0,80$. O software SPSS 22 versão de teste foi utilizado para análises.

Este estudo foi iniciado após a submissão e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (protocolo CAAE nº 58690716.0.0000.5546).

3 RESULTADOS

Apenas 31 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade, os demais pacientes estavam fora da idade fértil, sete pacientes foram excluídas por não querer participar da entrevista ou por falta de acesso. A amostra final foi de 24 mulheres com diagnóstico confirmado de tromboembolismo.

A amostra apresentava idade média de 36,2 ± 7,3 anos, mínimo de 21 e máximo de 45. Mais da metade teve pelo menos duas gestações no momento do evento. A prevalência de eventos tromboembólicos em pacientes do sexo feminino de 12 a 45 anos internadas na unidade de urgência do Hospital do Coração foi de 46,3/10000 (IC 95% = 30-60).

3.1 CARACTERIZAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E CLÍNICA DA AMOSTRA

Tabela 1 - Características clínicas de 24 pacientes que sofreram algum evento tromboembólico com idade entre 12 e 45 anos, admitidas na unidade de urgência do Hospital do Coração, em Aracaju, Sergipe, entre janeiro de 2004 e novembro de 2016.

VARIÁVEIS		**TOTAL n = 24**
Número de gestações n (%)	Nenhuma	4 (16,7)
	Uma	6 (25)
	Duas	12 (50)
	Três	2 (8,3)
Antropometria (IMC) n (%)	Baixo peso	1 (4,2)
	Normal	11 (45,8)
	Sobrepeso	7 (29,2)
	Obesidade	5 (20,8)
Hábitos de vida n (%)	Atividade física	6 (25)
	Fumo	3 (12,5)
	Álcool	3 (12,5)
	Consumo de líquidos contendo cafeína	17 (70,8)
Comorbidades n (%)	Depressão	8 (33,3)
	HAS	13 (54,2)
	Dislipidemia	6 (25)
	Cirurgia recente (< 01 ano)	11 (45,8)
	Evento recorrente	5 (20,8)
	História familiar	12 (50)
	Uso de CH*	9 (37,5)
Doença subjacente n (%)	SOP	5 (20,8)
	LES	1 (4,2)
	Trombofilia	1 (4,2)
	Hepatite autoimune	1 (4,2)

IMC - Índice de Massa Corpórea; HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; CH- Contraceptivo Hormonal; SOP- Síndrome dos Ovários Policísticos; LES- Lúpus Eritematoso Sistêmico; (*) se em uso no momento do evento.

Metade das pacientes eram obesas ou com sobrepeso 50% (12). Apenas um quarto praticava atividade física 25% (6). A maioria das pacientes não bebia álcool e não era fumante, 87,5% (21), apenas 12,5% (3) eram fumantes e 12,5% (3) faziam uso regular de

bebida alcoólica. O uso de drogas ilícitas não foi identificado. Percebeu-se uma frequência expressiva de mulheres que ingeriram bebidas contendo cafeína, 70,8% (17).

Quanto às comorbidades, um terço das pacientes relatou diagnóstico de depressão e pouco mais da metade relatou diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), 54,2% (13); apenas 25% (2) e 58,3% (7), respectivamente, faziam uso regular de medicamentos. Observou-se baixa frequência de dislipidemia, 25% (6), todas sem uso de medicamentos. Quase metade das pacientes haviam passado por cirurgia recentemente, pelo menos um ano antes do evento, a mais recente inferior a um mês. Metade delas tinha um histórico familiar positivo para tromboembolismo em parentes de primeiro grau. A recorrência do evento tromboembólico ocorreu em 20,8% (5) das pacientes. O uso de contraceptivos hormonais por essas mulheres foi de 37,5% (9). Nenhuma das pacientes estudadas havia sido diagnosticada com diabetes mellitus ou possuía histórico pessoal de câncer. Entre as pacientes, 33,3% (8) possuíam alguma doença de base considerada predisposição ao tromboembolismo, e destas a de maior frequência foi a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), 20,8% (5). Houve casos isolados de trombofilia, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e hepatite autoimune.

O fator de risco mais frequente foi: HAS 54,2% (13) seguido do histórico familiar 50% (12) e cirurgias recentes (<01 ano), 45,8% (11).

Entre as cirurgias anteriores recentes, a cirurgia plástica foi a mais frequente em usuárias e não usuárias de contraceptivos, variando de abdominoplastia (duas pacientes) a prótese de mama (três pacientes), abdominoplastia com prótese de mama (uma paciente), valvuloplastia (uma paciente), angioplastia (uma paciente), colecistectomia (uma paciente), cirurgia dentária (uma paciente), implante de marcapasso (uma paciente). Quase todas as cirurgias duraram mais de duas horas (90,9%) e ocorreram em intervalo menor que um ano entre a cirurgia e o evento, 81,8% (9).

O evento tromboembólico venoso foi o mais frequente, 50% (12). Destes, o mais comum foi a trombose venosa pulmonar (TVP), 41,7% (10). A ocorrência de tromboembolismo arterial foi de 37,5%, sendo o mais comum o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), 33,3% (9). A recorrência dos eventos ocorreu em três pacientes, sempre associados a pelo menos um tipo de tromboembolismo venoso. Duas delas tinham SOP ou LES e apenas uma paciente estava usando contraceptivo.

3.2 HISTÓRICO DE USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Tabela 2 - Distribuição de frequência dos contraceptivos hormonais utilizados pelas pacientes que sofreram eventos tromboembólicos, com idades entre 12 e 45 anos, que foram admitidas na unidade de emergência do Hospital do Coração, em Aracaju, Sergipe, entre janeiro de 2004 e novembro de 2016.

VARIÁVEIS		**TOTAL n = 9**
Indicação n (%)	Contracepção	4 (44,44)
	Dismenorreia	1 (11,11)
	Metrorragia	1 (11,11)
	SOP	3 (33,33)
Quem prescreveu n (%)	Conta própria	1 (11,11)
	Balconista da farmácia	1 (11,11)
	Ginecologista	5 (55,56)
	Médico generalista	2 (22,22)
Tipo de estrogênio n (%)	Enantato de estradiol	1 (11,11)
	Etinilestradiol	8 (88,89)
Tipo de progesterona n (%)	Acetato de ciproterona	2 (22,22)
	Algestona acetofenida	1 (11,11)
	Drospirenona	1 (11,11)
	Gestodeno	1 (11,11)
	Levonorgestrel	4 (44,44)
Dose de estrogênio n (%)	10µg	1 (11,11)
	20µg	1 (11,11)
	30µg	5 (55,56)
	35µg	2 (22,22)
Duração do uso n (%)	De 1 a 5 anos	3 (33,33)
	Mais de 10 anos	5 (55,56)
	Menos de 01 ano	1 (11,11)

Dentre as pacientes 83,3% (20) tinham histórico médico de uso de contraceptivo hormonal. Entre essas, 37,5% (9) estavam em uso desse tipo de contracepção por ocasião do evento tromboembólico. Consideramos como não usuárias todos as pacientes que não usavam o contraceptivo hormonal na época do evento.

Todas as pacientes usavam contraceptivo hormonal combinado, destas, 88,8% (8) delas usavam contraceptivo oral combinado (COC) e apenas uma paciente usava contraceptivo injetável combinado (CIC). A principal indicação de uso deveu-se à contracepção, 44,4% (4), a maioria dos contraceptivos foi prescrita por ginecologistas, 55,5% (5), e apenas uma paciente não utilizou contraceptivo composto por etinilestradiol. A progesterona mais frequente foi levonorgestrel, 44,4% (4), e a dose mais frequente de etinilestradiol foi 30 µg. Quanto à duração do uso, a maioria dos pacientes, 55,5% (5), fizeram uso de contraceptivo por mais de 10 anos.

Nenhuma das pacientes que usava contraceptivos orais na época do evento teve apenas o contraceptivo como fator de risco para o fenômeno tromboembólico. Todos eles

estavam associados a, pelo menos um outro fator de risco: alto Índice de Massa Corporal (IMC), múltiplos fatores de risco para doenças cardíacas, cirurgia recente (<01 ano), trombofilia ou doença autoimune e já usavam COC há mais de um ano, exceto a paciente com trombofilia, que estava no primeiro ano de uso.

3.3 DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA CADA PACIENTE

Quadro 1 - Distribuição dos fatores de risco para cada uma das 24 pacientes com idade entre 12 e 45 anos que sofreram evento tromboembólico, no período de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e foram admitidas na unidade de urgência do Hospital do Coração, em Aracaju, Sergipe.

PACIENTES/FATORES DE RISCO	IDADE	FALTA DE ATIVIDADE FÍSICA	ALTO IMC	FUMO	ÁLCOOL	ALTO CONSUMO DE CAFEÍNA	DEPRESSÃO	HAS	DISLIPIDEMIA	CIRURGIA RECENTE (< 01 ANO)	TIPO DE TROMBOEMBOLISMO	TROMBOEMBOLISMO RECORRENTE	HISTÓRIA FAMILIAR	USO DE COC	DOENÇA DE BASE
P1		X	X			X		X			TVP IAM	X		X	
P2		X	X								TVP		X	X	X
P3		X	X			X					TVP			X	X
P4			X			X	X	X	X		AVC		X	X	X
P5	X	X	X			X	X				EP TVP				
P6	X	X				X	X	X	X	X	TVP				
P7						X				X	TVP			X	
P8	X	X		X		X		X	X		IAM	X	X		
P9	X	X			X	X					IAM				
P10		X				X	X	X			TVP			X	
P11		X	X					X		X	IAM				
P12	X			X		X	X	X	X	X	EP				
P13	X		X			X		X			IAM				X
P14		X	X			X		X		X	EP AVC	X			X
P15		X	X					X		X	TVP				
P16	X	X	X	X	X	X	X	X			IAM		X		
P17	X	X						X	X		IAM		X		
P18						X				X	TVP		X	X	X
P19	X	X	X		X		X			X	EP		X		
P20							X			X	EP		X	X	
P21	X	X				X				X	TVP		X		
P22	X	X	X			X		X	X		IAM				
P23		X				X					EP		X	X	X
P24		X								X	IAM				X

IMC – Índice de Massa Corpórea; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; COC – Contraceptivo Oral Combinado; P – Paciente; TVP – Trombose Venosa Profunda; IAM – Infarto Agudo do Miocárdio; AVC – Acidente Vascular Cerebral; EP – Embolia Pulmonar.

Observando o Quadro 1, que apresenta a distribuição real dos pacientes (P1, P2, P3... P24), observamos que todas as pacientes apresentaram algum fator de risco para tromboembolismo (P1); histórico familiar e HAS não controlada (P4); cirurgia de grande porte com imobilização prolongada, associada à história familiar em um dos pacientes (P7 e P20, respectivamente); depressão descontrolada com repouso prolongado (P10); trombofilia e hepatite autoimune (P18 e P23, respectivamente).

3.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO E EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Tabela 3- Associação entre fatores de risco no momento do evento apresentados pelas pacientes que sofreram eventos tromboembólicos em usuárias e não usuárias de contraceptivo hormonal (CH), com idade entre 12 e 45 anos, que foram admitidas na unidade de urgência do Hospital do Coração, em Aracaju, Sergipe, entre janeiro de 2004 e novembro de 2016.

VARIÁVEIS		**USO DE CH n = 9**	**NÃO USO DE CH n = 15**	**p***
Idade em anos †		40,2 ± 4,1	29,6 ± 6,5	0,001
Hábitos de vida n (%)	Não realização de atividade física	5 (55,6)	13 (86,7)	0,15
	Fumo	9 (100)	12 (80)	0,27
	Álcool	9 (100)	12 (80)	0,27
	Cafeína	2 (22,2)	5 (33,3)	0,66
Comorbidades n (%)	Depressão	6 (66,7)	10 (66,7)	1
	HAS	6 (66,7)	5 (33,3)	0,21
	Dislipidemia	8 (88,9)	10 (66,7)	0,35
	Cirurgia Recente (< 01 ano)	6 (66,7)	7 (46,7)	0,42
	Evento recorrente	7 (77,8)	12 (80)	1
	História familiar	4 (44,4)	8 (53,3)	1

CH – Contraceptivo Hormonal; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; (*) Teste X^2; (†) Idade em anos expressa como média e desvio padrão, outros valores expressos como n (%).

Não foi observada diferença na distribuição dos números de fatores de risco associados ao tromboembolismo no grupo que usou contraceptivo em comparação com o grupo que não o usou (p = 0,48).

Quando fatores de risco foram associados a usuárias ou não usuárias de COC que apresentavam tromboembolismo, não houve associação significativa com falta de atividade física (p = 0,15), fumo (p = 0,27), álcool (p = 0,27), cafeína (p = 0,66), depressão (p = 1), HAS (p = 0,21), dislipidemia (p = 0,35), cirurgia recente (<01 ano), (p = 0,42), recorrência de eventos (p = 1) e histórico familiar (p = 1).

Houve associação significativa entre as médias de idade nos dois grupos (p = 0,001) havendo um maior número de fenômenos tromboembólicos em mulheres mais jovens e não usuárias de contraceptivo hormonal.

Não foi identificada associação entre ingestão, em litros diários, de cafeína em pacientes nos dois grupos (p = 0,069).

4 DISCUSSÃO

O consumo de contraceptivos hormonais tem aumentado nos últimos anos. HAFI *et al*. (2021) encontrou uma taxa de 44% de mulheres que utilizam anticoncepcional como método contraceptivo. Como anticoncepcionais são fatores de risco para TVP, é de grande importância avaliar a frequência de eventos tromboembólicos nas usuárias desse medicamento.

A prevalência de mulheres em idade fértil que sofreram eventos tromboembólicos foi de 46,3 a cada 10.000 mulheres (0,5%). Ao analisar outros estudos para possíveis comparações, observou-se escassez quanto ao tema na literatura. Apesar do vasto conteúdo sobre tromboembolismos, raros são os estudos encontrados que abrangem eventos tromboembólicos de maneira geral, principalmente nessa população alvo. WEINGARZ *et al*. (2013), em seu estudo de coorte sobre trombofilia e TVP, utilizaram uma larga faixa etária que abrangeu mulheres no menacme, porém, não se limitou a ela, e estendeu-se aos extremos também, o que dificulta comparações. Os estudos de MARTINELLI *et al*. (2016) e VAN VLIJMEN *et al*. (2016), por sua vez, utilizaram faixas etárias compatíveis, porém, apenas um fator de risco para tromboembolismo foi analisado para comparação em cada estudo.

O uso de COC pelas vítimas de tromboembolismo foi de apenas 37,5% (9). Por se tratar de mulheres jovens, com baixa epidemiologia de comorbidade de origem cardiovascular, muitos estudos comprovam que o risco de ocorrência de um evento tromboembólico estaria fortemente relacionado ao uso do COC (VINOGRADOVA *et al*., 2015; MARTINELLI *et al*., 2016). No entanto, o fato de aumentar o risco não o coloca como principal fator desencadeante. Estudos de outros fatores associados e as condições de uso do contraceptivo são necessários.

A maioria das usuárias contraceptivos combinados estavam utilizando o mesmo COC por pelo menos cinco anos no momento do evento. MARTINELLI *et al*. (2016), em seu estudo de coorte sobre a relação entre o risco de tromboembolismo e a duração do uso de contraceptivo em mulheres em idade fértil (N = 3089 mulheres), revelou que o risco de tromboembolismo em usuárias de COC é maior no primeiro ano; no entanto, diminui gradualmente ao longo do tempo. Nas mulheres que usam COC por cerca de cinco anos, o risco de tromboembolismo diminui em 50% em comparação ao primeiro ano. No entanto,

isso foi validado apenas para mulheres jovens (idade média de 25 anos); para mulheres acima de 40 anos, essa premissa não foi validada. Este estudo também mostrou que, após um certo período de uso de COC, outros fatores de risco se tornam mais importantes para o desenvolvimento da doença; o número de outros fatores de risco transitórios presentes no momento da trombose aumenta independentemente da idade das mulheres.

O motivo mais frequente para o uso de COC foi a contracepção e a maioria deles prescrita pelos médicos. Isso nos leva a uma pergunta sobre a avaliação do paciente que utilizará o COC, porque encontramos em todas as usuárias do estudo com alguma comorbidade. Os profissionais de saúde envolvidos na orientação contraceptiva devem procurar modelos com melhor capacidade de prever riscos associados ao COC (FEBRASGO, 2016). Quando comparado com o nosso estudo, 66,7% (6) das pacientes já apresentavam risco reduzido com relação ao uso do COC pela metade, estas com menos de 35 anos. Quanto ao tempo de uso, apenas uma paciente estava no primeiro ano de uso. Além disso, todas elas já tinham no mínimo dois fatores de risco acumulados para tromboembolismo, o que corrobora os achados do estudo referenciado.

Todas as participantes que usaram contraceptivos eram do tipo combinado, diferindo um do outro no tipo de progestágeno usado. A progesterona mais frequente em nossos resultados foi levonorgestrel (progestina de segunda geração), diferente do encontrado na literatura onde as progestinas de segunda geração são relatadas com um risco em até duas vezes menor que as de terceira e de quarta geração (TEPPER *et al*., 2016; MACHADO *et al*., 2017). Ao mesmo tempo, nosso estudo se assemelha ao de DINGER *et al*. (2007), quando ele diz que o risco entre progestinas de segunda e de terceira geração são iguais para eventos tromboembólicos.

Em um estudo da Cochrane, observou-se que o risco não variou de acordo com as diferentes gerações de progestágenos. No entanto, doses mais altas de estrogênio foram associadas a uma maior incidência de eventos tromboembólicos, principalmente quando acima de 50 microgramas de etinilestradiol (ROACH *et al*., 2015). A maioria dos contraceptivos utilizados no estudo continha 35 microgramas de etilinestradiol. Apenas um paciente usou 50 microgramas de etilinestradiol, no entanto, ela não o estava usando no momento do evento tromboembólico. Portanto, ela foi incluída como não usuária. Um estudo de coorte observacional subsequente com mais de quatro milhões de mulheres na França constatou que o levonorgestrel combinado com 20 microgramas de estrogênio estava associado ao menor risco de embolia pulmonar, em comparação com doses mais altas de

estrogênio e preparações alternativas de progesterona. Em usuárias de 30 a 40 microgramas de etinilestradiol e levonorgestrel, o RR foi de 2,9 (IC 95% 2,2-3,8), com desogestrel RR 6,6 (IC 95% 5,6-7,8), com gestodeno RR 6,2 (5,6-7,0) e com drospirenona RR 6,4 (5,4-7,5) (ROACH *et al*., 2015; WEILL *et al*., 2016).

Deve-se considerar ao estudar o potencial de promoção do evento pelo COC, se as informações sobre a prescrição de pílulas anticoncepcionais foram indicadas corretamente, avaliando e descartando a presença de comorbidades potenciais para tromboembolismo. CORRÊA *et al*. (2017), em seu estudo sobre o uso contraindicado de contraceptivos orais (N = 20.454 mulheres), descobriram que 21% (4295) dos participantes tinham alguma contraindicação formal ao uso de contraceptivos hormonais e, desses, 11,7% (2393) pertencia ao grupo de usuárias de COC. A contraindicação mais comum foi hipertensão arterial sistêmica não controlada (sistólica> 160 mmHg ou diastólica> 110mmHg) (CORRÊA *et al*., 2017).

Ao analisar a contraindicação ao uso de COC nas mulheres deste estudo, de acordo com os critérios de elegibilidade da Organização Mundial de Saúde (2015), quase todas as mulheres apresentaram fatores de risco, o que pode justificar o evento e torná-lo como algo esperado para estes pacientes e não ocasionais (FEBRASGO, 2015; WHO, 2015).

O estilo de vida sedentário, o hábito de fumar, o álcool, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controlada e a história familiar foram os fatores de risco mais presentes nos pacientes que sofreram IAM. Isso corrobora com o estudo multicêntrico de ANAND *et al*. (2008) sobre os principais fatores de risco envolvidos no infarto, que aponta a falta de atividade física, HAS não controlada, diabetes e álcool como os fatores mais fortemente relacionados ao sexo feminino, com exceção do diabetes, que não foi encontrado em nosso estudo.

O fator de risco mais evidente em pacientes com AVC foi a HAS não controlada. Esse resultado corrobora com MESCHIA *et al*. (2014), que mostra a HAS como um importante fator de risco para AVC, tanto isquêmico quanto hemorrágico. Descrevendo a HAS como um alto risco, etiologicamente significativo, independente, contínuo, com um impacto direto em relação à intensidade e que ocorre em todas as populações e etnias.

A EP e a TVP apresentaram os mesmos fatores de risco predominantes: sedentarismo, obesidade, consumo de cafeína e cirurgia recente (<01 ano), com exceção da depressão, mais significativa na EP. A literatura refere que a EP e a TVP compartilham os mesmos fatores de risco, uma vez que a embolia pulmonar é uma complicação frequente após a TVP (FAHRNI

et al., 2015; PAIK *et al*., 2017). No entanto, nosso resultado difere do estudo de PREVITALI *et al*. (2011), que, além da obesidade, ainda traz como principais fatores de risco tabagismo e fatores psicossociais.

O Royal College of Obstetricians and Gynecologists e a British Thoracic Society recomendam evitar o consumo excessivo de café devido à possível desidratação e, consequentemente, aumento da viscosidade do sangue, favorecendo a TVP; esse foi um dos fatores de risco comum em pacientes com trombose venosa e embolia pulmonar (JOSEPHS, 2013; RCOG, 2015). Além disso, o estilo de vida pode influenciar a depuração da cafeína. O contraceptivo oral reduz a depuração da cafeína em 0,72 vezes e o sexo feminino reduz a depuração em 0,9 vezes (TANTCHEVA-POÓR, 1999).

Uma das pacientes que sofreu trombose venosa recorrente (TVP e EP) apresentava Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Essa paciente usou COC com gestodeno e etinilestradiol 30 µg. Segundo a literatura, os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) apresentam maior risco de tromboembolismo que a população em geral, sendo 12,8 vezes maior (BAZZAN *et al*., 2015).

Houve mulheres com trombofilia e com hepatite autoimune que sofreram TVP. Os estudos de WEINSGARD *et al*. (2013) mostraram que 31,7% dos pacientes com menos de 40 anos de idade que sofrem de TVP ou EP tinham trombofilia hereditária, estava presente em todas as décadas de idade (43 a 61%) e apresentavam uma notável redução dessas trombofilias de acordo com a idade, principalmente as hereditárias. Quanto à hepatite autoimune, existem poucos estudos sobre sua correlação com a trombose, mas isso pode ser explicado pelo fato de ser sabido que a hipertensão pulmonar causada por ela que pode gerar embolia pulmonar (CARAMELLI *et al*., 2004).

Entre pacientes com Síndrome do Ovário Policístico (SOP), houve trombose arterial e venosa, mas sua frequência foi maior no tipo venoso. Nossos resultados corroboram com BIRD *et al*. (2013), que, em seu estudo de coorte em mulheres de 18 a 46 anos, encontraram uma incidência de 23,7/10.000 pacientes em usuárias de SOP e de COC que sofreram tromboembolismo, um risco duas vezes maior que a população em geral; e uma incidência de 6,3/10.000 para não usuárias, risco uma vez maior; o que pode sugerir o COC como fator desencadeante.

As preparações de 35 microgramas de etinilestradiol e acetato de ciproterona não devem ser consideradas de primeira linha na SOP, conforme diretrizes gerais, devido a efeitos adversos, incluindo riscos tromboembólicos venosos (CREPCOS, 2018). A síndrome do

ovário policístico está associada à presença de síndrome metabólica, onde podemos encontrar mulheres com sobrepeso ou obesidade, aumento da gordura abdominal e doenças como hipertensão e diabetes que levariam a um maior risco de desenvolver fenômenos tromboembólicos (WEINGARZ *et al*., 2013).

Diferente do encontrado na literatura, diabetes mellitus não foi fator de risco significativo, talvez a faixa etária das pacientes por ser em sua maioria mulheres mais jovens não apresentassem ainda diagnóstico de diabetes por ocasião do fenômeno tromboembólico. Talvez a faixa etária analisada fosse considerada um fator protetor, uma vez que o diabetes mellitus é uma doença de progressão lenta com o início dos sintomas muitos anos após o seu verdadeiro início.

A associação significativa entre média de idade mais jovem e ausência do uso de contraceptivo com eventos tromboembólicos difere do encontrado na literatura. SARTORELLI *et al*. (2003) em seu estudo aponta que apesar de a ocorrência de tromboembolismo arterial ser infrequente em mulheres jovens, as mudanças comportamentais – baixa frequência de alimentos ricos em fibras, aumento da proporção de gorduras saturadas e açúcares da dieta, associadas a um estilo de vida sedentário – têm aumentado os riscos para o seu aparecimento durante a vida reprodutiva.

A ausência de associação entre fatores de risco para tromboembolismos e COC entre grupos de usuárias e não usuárias em nosso estudo parece demonstrar que o COC não foi um fator independente o suficiente para ser a principal causa do trombo, podendo ter potencializado fatores de risco associados. Portanto, mulheres com fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) tais como fumantes, hipertensas, obesas, portadoras de hipercolesterolemia ou diabetes mellitus, os contraceptivos hormonais devem ser prescritos com cautela (BRITO *et al*., 2011).

Existem outros fatores importantes que não foram especificamente estudados como a busca ativa de trombofilia hereditária que pode ser uma causa importante e significativa presente em não usuárias e uma limitação do nosso estudo.

O principal objetivo do nosso estudo foi analisar os eventos tromboembólicos que ocorreram no grupo de mulheres em idade fértil, sem restrição apenas ao tipo venoso ou arterial, e verificar sua associação com pílulas anticoncepcionais e outros fatores de risco. Pudemos investigar detalhadamente cada evento e fazer as associações necessárias criando um banco de dados e um delineamento que poderá ser usado em estudos futuros envolvendo mais instituições hospitalares.

A análise do uso de pílulas contraceptivas também nos trouxe informações não apenas sobre o uso concomitante no evento, mas também sobre a dosagem e a indicação correta para o paciente. Apesar do uso de pílulas contraceptivas ser considerado um fator de risco para tromboembolismo, muitas vezes está associada a vários outros fatores ou foi prescrita incorretamente, aumentando ainda mais o risco.

Nosso estudo também apresentou algumas limitações em relação à coleta de dados, devido à dificuldade de entrar em contato com todos os pacientes elegíveis, pela ausência do número de telefone ou endereço correto. Além disso, a pesquisa foi realizada apenas em uma unidade hospitalar, que, embora abranja um grande número de prontuários, ainda torna necessário que estudos subsequentes sejam realizados de forma multicêntrica.

5 CONCLUSÃO

A prevalência de mulheres em idade fértil que sofreram eventos tromboembólicos foi de 46,3 para cada 10.000. Menos da metade das pacientes usava contracepção hormonal e todas eram do tipo combinado. O tipo de progesterona mais frequente foi o levonorgestrel. A maior parte dos contraceptivos usados continha 35 microgramas de etilinestradiol. Não houve associação significativa entre os fatores de risco para tromboembolismo e as usuárias e não usuárias de contraceptivo hormonal, porém houve uma associação significativa com a média de idade. Nenhuma das pacientes investigadas tinha a contracepção hormonal como único fator de risco para tromboembolismo.

REFERÊNCIAS

ANAND, S. S. *et al*. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. **European Heart Journal**, London, v. 29, n. 7, p. 932-940, 2008.

BAZZAN, M.; VACCARINO, A.; MARLETTO, F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. **Thrombosis Journal**, London, v. 13, p. 16, 2015.

BIRD S. T. *et al*. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 185, n. 2, p. 115-120, 2013.

BRITO, M. B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C. S. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 96, n. 4, p. e81-e89, 2011.

CARAMELLI, B. *et* al. Diretriz de Embolia Pulmonar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 83, p. 1-8, 2004. Suplemento 1.

CORRÊA, D. A. S. *et al*. Fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, p. 1, 2017.

CREPCOS. **International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS)**. Melbourne: Centre for Research Excellence in PCOS, 2018.

DINGER, J. C.; HEINEMANN, L. A. J.; KÜHL-HABICH, D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. **Contraception**, Philadelphia, v. 75, n. 5, p. 344-354, 2007.

FAHRNI, J. *et al*. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – a practical approach. **Vascular Health and Risk Management**, Auckland, v. 11, p. 451-459, 2015.

FEBRASGO. **Manual de anticoncepção: Manual de Orientação**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2015.

FEBRASGO. **Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2016.

GAFFIELD, M. L.; KIARIE J. WHO medical eligibility criteria update. **Contraception**, Philadelphia, v. 94, n. 3, p. 193-194, 2016.

GODOS, J. *et al*. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, Basingstoke UK, v. 65, n. 8, p. 925-936, 2014.

HAFI, I. A.; PENTEADO, C. V. S.; CHEN, M. Riscos associados ao uso consecutivo de método contraceptivo de emergência e mapeamento do consumo em Foz do Iguaçu-PR. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 1, p.579-592, jan./feb. 2021.

JOSEPHS, L. K. *et al*. Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: a primary care summary of British Thoracic Society recommendations. **Primary Care Respiratory Journal**, Egham, v. 22, n. 2, p. 234-238, 2013.

KEMMEREN, J. M. *et al*. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) Study: Oral Contraceptives and the Risk of Ischemic Stroke. **Stroke**, Dallas, v. 33, n. 5, p. 1202-1208, 2002.

LIDEGAARD, O. Hormonal contraception, thrombosis and age. **Expert Opinion on Drug Safety**, London, v. 13, n. 10, p. 1353-1360, 2014.

MACHADO, R. B. *et al*. Contraception for women with heart disease: an update. **Minerva Ginecologica**, Torino, v. 69, n. 3, p. 259-268, 2017.

MARTINELLI, I. *et al*. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. **Thrombosis Research**, Elmosford, v. 141, p. 153-157, 2016.

MCMANUS, R. J. *et al*. Thromboembolism. **BMJ Clinical Evidence**, London, v. 3, n. 208, p.1-23, 2011.

MESCHIA, J. F. *et al*. Guidelines for the primary prevention of Stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, Dallas, v. 45, n. 12, p. 3754-3832, 2014.

PAIK, B.; JOH, J.H.; PARK, H.C. Anatomic and clinical risk factors for pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis of the lower extremity. **Annals of Surgical Treatment and Research**, Seoul, v. 92, n. 5, p. 365-369, 2017.

PREVITALI, E. *et al*. Risk factors for venous and arterial thrombosis. **Blood Transfusion**, Milano, v. 9, n. 2, p. 120-138, 2011.

RCOG. **Air travel and pregnancy**. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015.

ROACH, R. E. J. *et al*. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Cochrane Fertility Regulation Group, organizador. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 2015, n. 8, p. CD011054, 2015.

SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. S29-S36, 2003.

SERFATY, D. **La contraception**. Paris: Edition ESKA, 2016.

SITRUK-WARE, R. Hormonal contraception and thrombosis. **Fertility and Sterility**, New York, v. 106, n. 6, p. 1289-1294, 2016.

TANTCHEVA-POÓR, I. *et al*. Estimation of cytochrome P-450 CYP1A2 activity in 863 healthy Caucasians using a saliva-based caffeine test. **Pharmacogenetics**, London, v. 9, n. 2, p. 131-144, 1999.

TEPPER, N. K. *et al*. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. **Contraception**, Philadelphia, n. 94, v. 6, p. 678-700, 2016.

VAN VLIJMEN, E. F. W. *et* al. Clinical profile and recurrence rate in women with venous thromboembolism during combined hormonal contraceptive use: a prospective cohort study. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 172, n. 4, p. 636-638, 2016.

VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, C.; HIPPISLEY-COX, J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. **British Medical Journal**, London, v. 350, p. h2135, 2015.

WEILL, A. *et al*. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. **British Medical Journal**, London, v. 353, p. i2002, 2016.

WEINGARZ, L. *et al*. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 163, n. 5, p. 655-665, 2013.

WHO. **Medical eligibility criteria for contraceptive use**. Geneva: World Health Organization, 2015.

WHO CONSULTATION ON OBESITY. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: World Health Organization, 2000.