

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**VÍVIAN ROBERTA LIMA SANTOS**

**Aracaju/SE  
2017**

**VÍVIAN ROBERTA LIMA SANTOS**

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A EVENTOS  
TROMBOEMBÓLICOS E O PAPEL DO CONTRACEPTIVO  
HORMONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento de  
Medicina como requisito parcial para a  
obtenção do título de graduação no  
curso de Medicina pela Universidade  
Federal de Sergipe.

**Orientadora: Profa. MD. PhD Júlia Maria Gonçalves Dias**

**Co-orientador: Prof. PhD. José Teles de Mendonça**

**Aracaju/SE  
2017**

**VÍVIAN ROBERTA LIMA SANTOS**

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A EVENTOS  
TROMBOEMBÓLICOS E O PAPEL DO CONTRACEPTIVO  
HORMONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento de  
Medicina como requisito parcial para a  
obtenção do título de graduação no  
curso de Medicina pela Universidade  
Federal de Sergipe.

---

**Autora: Vívian Roberta Lima Santos**

---

**Orientadora: Prof. MD. PhD. Julia Maria Gonçalves Dias**

---

**Co-orientador: Prof. PhD. José Teles de Mendonça**

**Aracaju  
2017**

**VÍVIAN ROBERTA LIMA SANTOS**

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A EVENTOS  
TROMBOEMBÓLICOS E O PAPEL DO CONTRACEPTIVO  
HORMONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento de  
Medicina como requisito parcial para a  
obtenção do título de graduação no  
curso de Medicina pela Universidade  
Federal de Sergipe.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca examinadora:

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu lindo e bondoso Deus, que me ajudou sempre e me fez achar favor e graça diante dos homens para que eu conseguisse chegar até aqui. Multiplicou as horas do meu dia para que desse tempo de coletar todos os dados e transformou meu cansaço em ânimo para escrever cada parágrafo que aqui se encontra. Eu não sou nada sem Ele.

Aos meus pais e ao meu marido, por todas as horas que não pude estar presente por estar no Hospital ou nas tantas reuniões de monografia. Vocês são minha base, fortaleza e a certeza de uma torcida fiel a cada conquista minha.

Aos meus amigos de faculdade, em especial Bruna, Amanda e Rodrigo, por acreditarem em mim e sempre me incentivarem a continuar, sempre me indicando novos caminhos que levavam ao mesmo fim.

À Katharina, com todo amor, por ter me ajudado durante toda a coleta, dispondo de seu tempo de trabalho para estar ali comigo. Obrigada pelo incentivo, por acreditar em mim e no meu projeto e por sonhar junto comigo com a finalização desse trabalho.

Ao meu co-orientador Dr. José Teles de Mendonça, por toda orientação e atenção prestada a mim nos momentos que precisei. Por disponibilizar meu acesso aos prontuários da instituição para a realização da pesquisa e por confiar em mim e no meu projeto de que daria certo. Mesmo tão ocupado com todas as outras responsabilidades, doou parte de seu tempo com toda alegria e carisma para me ajudar. Tem toda a minha admiração e respeito.

Ao Hospital do Coração, toda minha gratidão pelo acolhimento, em especial Thaise e Neilton. Toda simpatia e disposição em me ajudar no que eu precisasse foram memoráveis.

Aos colegas de curso que me ajudaram na coleta, em especial à Natália Alcântara, João Gabriel, Luiza Neves e Beatriz Mendonça que disponibilizaram suas tardes e manhãs de sábado para coletar comigo. Sou eternamente grata a vocês. Vocês fazem parte disso.

Às pacientes que se propuseram de tão bom grado à cooperar com a pesquisa e me conceder a entrevista sem nenhuma objeção.

Ao professor Enaldo por me ajudar com as estatísticas e pela paciência em me ensinar um pouco do muito que sabe.

Por fim, à minha orientadora Dra Júlia Maria Gonçalves Dias por sonhar junto comigo com esse projeto e por nunca me deixar desanimar. Obrigada por todo tempo disponibilizado para correções e até desabafos meus. Que sorte a minha ter uma orientadora tão capaz e acolhedora com espírito de mãe como a senhora. Minha maior inspiração em seguir esse lindo caminho que é a Ginecologia e Obstetrícia.

***“Portanto, procurai com zelo os melhores  
dons; e Eu vos mostrarei um caminho  
mais excelente.”***

**1 Coríntios 12:31**

## RESUMO

**Introdução:** Tromboembolismo é a obstrução da circulação por trombos em qualquer local no corpo, causando isquemia ou necrose, e pode ser venoso ou arterial. O anticoncepcional hormonal é conhecido como fator de risco para trombose, principalmente os combinados. O trabalho objetiva determinar a prevalência de eventos tromboembólicos em mulheres em idade fértil em clínica privada, verificar uso de anticoncepcionais hormonais nesse grupo, assim como identificar concomitância com outros fatores de risco. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo observacional transversal. Realizado no Hospital do Coração, Aracaju(SE), 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 no período de janeiro de 2004 a novembro de 2016. Analisados 6684 prontuários; amostra final de 24 mulheres. Para estatística, utilizado programa SPSS 21, realizado Teste Qui-quadrato, Exato de Fisher e Intervalo de Confiança (IC) pela técnica de Bootstrap. **Resultados:** A prevalência de eventos foi de 50/10000, com IC 95% de 30/10000 à 60/10000. Maior ocorrência de tromboembolismos venosos. A maioria das pacientes não utilizavam anticoncepcional hormonal; uso identificado em apenas 37,5%(9) delas. 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 ( $p=0,48$ ). **Conclusão:** 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 ou potencializador quando associado a outros fatores de risco nessas mulheres.

**Palavras-chave:** Tromboembolia; Trombose venosa; Anticoncepcionais; Fatores de risco; Mulheres.

## ABSTRACT

**Background:** Thromboembolism is the circulation's obstruction by thrombi in any place in the body, causing ischemia or necrosis, and can be venous or arterial. The hormonal contraceptive is known as a risk factor for thrombosis, especially the combined ones. This study's objective was to determine the thromboembolic events' prevalence in women of childbearing age in private service, to verify hormonal contraceptives' use in this group, and to identify concomitance with other risk factors. **Methods:** Descriptive, cross-sectional retrospective study. It was realized at the Hospital do Coração, Aracaju(SE), based on the medical records' analysis, plus interviews, of female patients aged between 12 and 45 admitted to the hospital with a thromboembolic event confirmed from January 2004 to November 2016. Analyzed 6684 medical records; sample of 24 women. For statistics, the SPSS 21 program was used, using Qui-quadrant test, Fisher's exact test and Confidence Interval (CI) using the Bootstrap technique. **Findings:** Events' prevalence was 50/10000, with 95% CI 30/10000 to 60/10000. Higher venous thromboembolism's occurrence. Most of patients did not use hormonal contraceptive; identified in only 37.5% (9) of them. There was no difference in the distribution of risk factors' numbers associated with thromboembolism in the group that used contraceptive in relation to the group that did not ( $p = 0.48$ ). **Interpretation:** The thromboembolic events' prevalence in women of childbearing age is low, with a higher venous thromboembolism' occurrence. Contraceptive use did not represent an isolated or potentiating risk factor when associated with other risk factors in these women. **Fundings:** No fundings.

**Keywords:** Thromboembolism; Venous thrombosis; Contraceptive Agents; Risk factors; Women.

## LISTA DE ABREVIACÕES

IC – Intervalo de Confiança  
TE – Tromboembolismo  
EUA – Estados Unidos da América  
TEP – Tromboembolismo Pulmonar  
TVP – Trombose Venosa Profunda  
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio  
AVC – Acidente Vascular Cerebral  
DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde  
ESC – *European Society of Cardiology*  
ACCF – *American College of Cardiology Foundation*  
AHA – *American Heart Association*  
WHF - *World Heart Federation*  
LDH – *High Density Lipoprotein*  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
AVCI – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico  
AVCH – Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico  
AITs- Ataques Isquêmicos Transitórios  
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica  
ECO – Ecocardiograma  
AC – Antes de Cristo  
FDA – *Federal Drug Administration*  
EE – Etinilestradiol  
DIUH – Dispositivo Intra Uterino Hormonal  
CO – Contraceptivo Oral  
NET – Norestisterona  
NETA – Noretindrona  
AMP – Acetato de Medroxiprogesterona  
ACO – Antoconcepcional Combinado Oral  
CHC – Contracepção Hormonal Combinado  
TV – Tromboembolismo Venoso  
SPN – Simples Polimorfismo de Nucleotídeos

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

SOP – Síndrome de Ovários Policísticos

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CNS – Conselho Nacional de Saúde

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

IMC – Índice de Massa Corporal

CA – Contraindicação Absoluta

CR – Contraindicação Relativa

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

NFR – Número de Fatores de Risco

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Fluxograma 1** – Fatores de risco apresentados pelas pacientes que sofreram eventos tromboembólicos na época do evento, na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

**Quadro 1** – Distribuição dos fatores de risco para cada uma das 24 pacientes que sofreram evento tromboembólico na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

**Quadro 2** – Caracterização da cirurgia prévia e do ACO utilizado entre as pacientes que sofreram evento tromboembólico na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Características socioedemográficas das 24 pacientes que sofreram algum evento tromboembólico na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

**Tabela 2** – Características clínicas das 24 pacientes que sofreram algum evento tromboembólico na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

**Tabela 3** – Caracterização das cirurgias prévias recentes à época do evento tromboembólico realizadas pelas 11 pacientes na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

**Tabela 4** – Tipos de tromboembolismo sofridos pelas 24 pacientes na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

**Tabela 5** – Dados clínicos do uso de anticoncepcional hormonal concomitante ao evento de 9 das 24 pacientes na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

**Tabela 6** – Comparação dos dados cirúrgicos entre as 24 pacientes que estavam e que não estavam em uso concomitante do anticoncepcional na época do tromboembolismo, na faixa etária de 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

**Tabela 7** – Associação entre os fatores de risco apresentados pelas pacientes que sofreram eventos tromboembólicos na época do evento nas usuárias de ACO em relação às não usuárias, na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

## SUMÁRIO

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I - Introdução.....</b>                                     | <b>13</b> |
| <b>II - Revisão de Literatura.....</b>                         | <b>14</b> |
| 1. Eventos tromboembólicos.....                                | 14        |
| 2. Tipos de tromboembolismo .....                              | 15        |
| 2.1 <i>Infarto Agudo do Miocárdio</i> .....                    | 15        |
| 2.2 <i>Acidente Vascular Cerebral</i> .....                    | 16        |
| 2.3 <i>Trombose Venosa Profunda</i> .....                      | 17        |
| 2.4 <i>Tromboembolismo pulmonar</i> .....                      | 19        |
| 3. Anticoncepcional hormonal .....                             | 20        |
| 3.1 <i>Histórico</i> .....                                     | 20        |
| 3.2 <i>Tipos de anticoncepcionais hormonais</i> .....          | 21        |
| 3.3 <i>Tipos de prostágenos</i> .....                          | 23        |
| 3.4 <i>Anticoncepcional hormonal como fator de risco</i> ..... | 24        |
| 4. Doenças de base como fatores de risco associados.....       | 25        |
| 4.1 <i>Trombofilia</i> .....                                   | 25        |
| 4.2 <i>Lúpus Eritematoso Sistêmico</i> .....                   | 26        |
| 4.3 <i>Síndrome dos Ovários Policísticos</i> .....             | 26        |
| 5. Referências Bibliográficas .....                            | 27        |
| <b>III - Normas para Publicação .....</b>                      | <b>39</b> |
| <b>IV - Artigo Original .....</b>                              | <b>45</b> |
| Título.....                                                    | 45        |
| Resumo .....                                                   | 46        |
| Abstract.....                                                  | 47        |
| Introdução .....                                               | 48        |
| Métodos.....                                                   | 49        |
| Resultados .....                                               | 50        |
| Discussão .....                                                | 53        |
| Financiamento.....                                             | 57        |
| Referências Bibliográficas .....                               | 57        |
| Tabelas e gráficos .....                                       | 61        |
| <b>V - Anexos.....</b>                                         | <b>69</b> |

## I. INTRODUÇÃO

---

Tromboembolismo (TE) é, por definição, a obstrução da circulação por coágulos (trombos) formados localmente ou por coágulos liberados de um trombo formado em outro local no corpo (êmbolo), causando isquemia ou necrose daquele vaso. O TE pode ser arterial ou venoso, de acordo com o vaso acometido (LOPES, 2016).

Os distúrbios tromboembólicos estão no ranking das principais causas de morbimortalidade do Brasil e no mundo. Mesmo seus resultados sendo subestimados devido à falta de computação dos dados de casos fora de ambiente hospitalar, e/ou sem auxílio médico em momento nenhum, estima-se que, nos Estados Unidos da América (EUA), o acometimento é de 100 pessoas a cada 100000 habitantes, sendo um terço de Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e dois terços de Trombose Venosa Profunda (TVP), com mortalidade no primeiro mês após o episódio de, respectivamente, 12% e 6% (WHITE, 2013). No Brasil, tem-se notado uma tendência a redução na taxa de mortalidade por TEP, tanto nas mulheres, como nos homens, variando de de 3,10/100.000 para 2,36/100.000 e de 2,94/100.000 para 1,80/100.000, respectivamente (DARZE et al., 2015).

As trombozes arteriais são representadas pelo Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e pelo Acidente Vascular Cerebral (AVC); enquanto as trombozes venosas são representadas pela TVP e pelo TEP. As trombozes arteriais são consideradas de maior nível de gravidade do que as venosas devido ao impedimento da chegada do oxigênio às células, sejam cardíacas ou neuronais, provocando o infarto celular com necrose a depender da extensão do evento no local, outro forte sinal de gravidade (LOPES, 2016).

O anticoncepcional hormonal, tanto oral como injetável ou intrauterino, é trazido pela literatura como fator de risco para AVC, TEP e TVP, principalmente em se tratando dos contraceptivos combinados, que têm o estrogênio como um de seus hormônios de composição e em mulheres de idade fértil (SBC, 2009). Embora em percentual menor, alguns progestágenos também são associados à maior propensão de trombozes, em especial os de terceira geração, quando comparado com os de segunda, por aumentarem os riscos do indivíduo de ter o evento em até duas vezes (BRITO, NOBRE e VIEIRA; 2011).

Diante do exposto os autores se propõem a determinar a prevalência de eventos tromboembólicos em pacientes do sexo feminino em idade fértil em clínica privada na cidade de Aracaju (SE) e verificar o uso de anticoncepcionais hormonais entre o grupo estudado como também identificar a concomitância com outros fatores de risco.

## REVISÃO DA LITERATURA

---

### 1. Eventos Tromboembólicos

Tromboembolismo (TE) é a principal causa de morte em todo o mundo. Nos EUA, mais de 2000 pacientes morrem todos os dias como um resultado direto de trombose venosa ou arterial. A trombose é, por definição, a obstrução da circulação por coágulos (trombos) formados localmente ou por coágulos liberados de um trombo formado em outro local no corpo (êmbolo), causando isquemia ou necrose daquele vaso. Há mais de 150 anos vem sendo centro de estudos devido ao seu destaque na evolução de inúmeras doenças e à descoberta do fenômeno da hipercoagulabilidade (MEIS e LEVY, 2007; LOPES, 2016; VASQUEZ-GARZA et al, 2017).

A hipercoagulabilidade, também conhecida como trombofilia, trata-se de qualquer alteração nas vias de coagulação que predispõe à formação de coágulos e trombos, podendo ser dividida em desordens primárias (genéticas) e secundárias (adquiridas). As causas genéticas conhecidas são Mutações no gene do fator V de Leiden, mutação no gene da protrombina, aumento dos níveis do fator VIII, IX, XI ou fibrinogênio, deficiência da antitrombina III, deficiência da proteína C, deficiência da proteína S, defeitos na fibrinólise e homocistúria homozigótica. Já as causas adquiridas mais comuns são repouso ou imobilização prolongados, fibrilação atrial, lesão tecidual, uso de anticoncepcionais orais, IAM, câncer, válvulas cardíacas protéticas, síndrome nefrótica, tabagismo e anemia de células falciformes; estas contribuindo com menor frequência para o estado trombótico (ROBBINS, COTRAN e KUMAR, 1992; PADOVAN e FREITAS, 2017).

O TE pode ser arterial ou venoso, de acordo com o vaso acometido. As trombooses arteriais, que são representadas pelo IAM e pelo AVC, tendem a ocorrer em locais de ruptura da placa arterial, com taxas de cisalhamento altas, e são consideradas como grande fenômeno de ativação plaquetária; enquanto as trombooses venosas são representadas pela TVP e TEP, e tendem a ocorrer em locais onde a parede da veia é geralmente normal, mas o fluxo sanguíneo e as taxas de cisalhamento são baixas, e são, em grande parte, uma questão de ativação do sistema de coagulação. (PRANDONI et al., 2003; SINGER et al., 2008).

## **2. Tipos de tromboembolismo**

### **2.1. Infarto Agudo do Miocárdio**

O infarto é geralmente caracterizado como necrose miocárdica com evidências clínicas para diagnóstico. Esta evidência clínica inclui os sintomas do paciente e achados de eletrocardiogramas agudos no Eletrocardiograma (ECG), além de anomalias na movimentação da parede do miocárdio (THYGESEN et al., 2007).

O IAM é a mais grave manifestação da doença arterial coronariana, que causa mais de 2,4 milhões de mortes nos EUA, mais de 4 milhões de mortes na Europa e no norte da Ásia, e mais que um terço das mortes em países desenvolvidos anualmente. Essa doença isquêmica do coração é a principal causa de morte em todo mundo, responsável por 7,4 milhões de óbitos anuais (13,2% de todas as mortes), ultrapassando a taxa de morte do AVC, estimada em 30% mortes por doenças cardiovasculares. Metade dos óbitos ocorre nas primeiras 2 horas do evento e 14% dos acometidos morrem antes de receber atendimento médico. No Brasil, de acordo com o DATASUS, o IAM é a primeira causa de mortes no país, onde foi registrado cerca de 100 mil óbitos anuais devido à doença. (TUNSTALL-PEDOE et al, 1999; YEH et al, 2010; DATA SUS, 2014; NICHOLS et al, 2014, FONSECA e IZAR, 2016).

De acordo com European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) e World Heart Federation (WHF), o IAM subdivide-se em 5 tipos: O espontâneo (tipo 1), resultante de trombose coronariana devido à ruptura, fratura ou erosão da placa aterosclerótica; O desequilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio (tipo 2), que ocorre em condições não associadas à placa aterosclerótica (disfunção endotelial, vasoespasmo coronariano, embolia coronariana, taqui e bradiarritmias, anemia, insuficiência respiratória, hipotensão e hipertensão, com ou sem hipertrofia do ventrículo esquerdo); Os demais tipos (tipo 3), definido quando ocorre IAM seguido de óbito, na vigência de sintomas clássicos e alterações no ECG; O decorrente de intervenção coronariana percutânea (tipo 4A); O que ocorre na trombose do stent (tipo 4B); e O associado à cirurgia de revascularização (tipo 5) (THYGESEN et al., 2007 e 2012).

Os fatores de risco para o infarto mais fortemente associados às mulheres são hipertensão arterial e diabetes não controladas, falta de atividade física e o uso não moderado de álcool. Já os que agem de forma semelhante nas mulheres e nos homens são níveis de triglicérides e colesterol HDL alto, tabagismo atual, obesidade abdominal, dieta de alto risco, fatores de estresse psicossocial. Os homens são significativamente mais propensos a sofrer seu primeiro

IAM antes dos 60 anos de idade do que as mulheres, que experimenta seu primeiro infarto em média 9 anos depois disso (ANAND et al., 2008).

O quadro clínico mais comum do ataque cardíaco tem como principal sintomatologia dor torácica, angina sem sinais de alerta prévios. Às vezes, por não produzir sintomas, devido ao grau mais leve, é chamado "silencioso ataque cardíaco". Os demais sinais de alerta são dor no peito ou pressão alta, estaqueidade de peito, aperto, sensações ardentes, dor e peso no peito há mais de 10 min, dor no ombro esquerdo ou braço esquerdo, no pescoço ou ao longo da linha da mandíbula, falta de respiração, sudorese e tonturas abundantes, fraqueza muscular, náuseas ou vômitos, engasgamento com inalação de fumaça, ansiedade ou estresse, sensação de destruição iminente e depressão. Porém, quando se trata de um ataque cardíaco silencioso, não há sintomas (LU et al., 2015).

## **2.2. Acidente Vascular Cerebral**

O AVC, popularmente conhecido como derrame, é uma das principais causas de morte e de sequelas no mundo e no Brasil. A doença cerebrovascular atinge 16 milhões de pessoas ao redor anualmente. Dessas, seis milhões vão a óbito (PORTAL BRASIL, 2012).

Pela Organização Mundial da Saúde (OMS) define-se AVC como um rápido desenvolvimento de sinais clínicos de distúrbios focais com a apresentação de sintomas iguais ou superiores há 24 horas, consequentemente provocando alterações nos planos cognitivo e sensorio – motor. (BRASIL, 2013)

Nos EUA, o AVC é a causa do óbito de 140.000 americanos por ano, o que significa ser a causa de 1 a cada 20 mortes (YANG et al., 2015). A cada 40 segundos, uma pessoa nos EUA sofre um AVC, e a cada 4 minutos, algum americano vai a óbito por isso (BENJAMIN et al., 2017). No Reino Unido (UK), o evento tem como frequência aproximadamente 152.000 vezes por ano, ou seja, a cada 3 minutos e 27 segundos, um britânico sofre um AVC. (TOWNSEND et al., 2012). No Brasil, são registradas cerca de 68 mil mortes por AVC anualmente, mesmo 90% dos casos sendo evitáveis. Em 2016, estimou-se 2.231.000 pessoas com AVC e 568.000 com incapacidade grave. A prevalência pontual foi 1,6% em homens e 1,4% em mulheres, e a de incapacidade 29,5% em homens e de 21,5% em mulheres. E O AVC continua sendo a primeira causa de morte e incapacidade no país. Dados de um estudo prospectivo nacional indicaram uma incidência anual de 108 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2013). O estudo de Botelho et al., mostra predominância no número de internações do sexo masculino sobre o feminino em todas as faixas etárias, somente se invertendo a situação quando idade maior que 80 anos (PORTAL BRASIL, 2012; BRASIL, 2016; BOTELHO et al., 2016).

As doenças cerebrovasculares são subdivididas em AVC isquêmico (AVCI) e hemorragias cerebrais ou AVC hemorrágico (AVCH), com muitas etiologias para cada um. Os eventos isquêmicos são ainda classificados de acordo com a ocorrência de sintomas na distribuição carótida ou vertebrobasilar e pela duração dos sintomas. Os ataques isquêmicos transitórios (AITs) raramente duram mais de alguns minutos e nunca mais de 24 horas. No AVCI, o déficit neurológico fica presente por mais de 24 horas e pode ser progressivo, estável ou resolutivo (WALKER, HALL e HURST, 1990). A mortalidade do AVCH é mais alta que a do AVCI. Nos EUA, 87% de todos os acidentes cerebrovasculares são isquêmicos secundários à uma extensa arterosclerose arterial, cardioembolismo, oclusão de pequenos vasos, ou outras causas indeterminadas (ADAMS JR et al., 1993; GO et al., 2014).

Os principais fatores de risco do AVC dividem-se em três grupos: modificáveis (Hipertensão Arterial Sistêmica [HAS], tabagismo, diabetes mellitus, atividade física regular, dieta, causas cardíacas, consumo de álcool), não modificáveis (idade, gênero, raça) e grupo de risco potencial tais como sedentarismo, obesidade e alcoolismo (BRASIL, 2013). A hipertensão está mais associada à hemorragia intracerebral do que ao AVC isquêmico, enquanto o tabagismo atual, diabetes, e causas cardíacas estão mais associados ao AVC isquêmico. Além disso, segundo WANG et al. (2013), pessoas negras possuem chances duas vezes mais de sofrer um AVC, e em idade mais jovem, do que pessoas brancas (WANG, RUDD e WOLFE, 2013; O'DONNELL et al., 2016).

A sintomatologia do AVC isquêmico são fraqueza de um lado do corpo, dificuldade para falar, perda de visão e perda da sensibilidade de um lado do corpo. Normalmente, o tipo hemorrágico traz avisos, como alteração motora, paralisia de um lado do corpo, distúrbio de linguagem, distúrbio sensitivo, alteração no nível de consciência. Mas todos os sinais dependem do local do cérebro que foi acometido. É o mais grave e tem altos índices de mortalidade (PORTAL BRASIL, 2012).

O diagnóstico é feito pela anamnese, exame clínico e exames de imagem como tomografia e Ressonância Magnética. Médicos de atenção primária podem ter uma sensibilidade de até 92% do diagnóstico de acidente cerebrovascular e ataque isquêmico transitório apenas com base na história e no exame físico (MORGENSTERN et al., 2004; YEW e CHENG, 2015).

### **2.3. Trombose Venosa Profunda**

A TVP caracteriza-se pela formação de trombos (coágulos), de forma espontânea ou por resposta traumática ou inflamatória, no sistema venoso superficial ou profundo, provocando

oclusão total ou parcial da veia. Sua ocorrência é mais comum em membros inferiores (80 a 95% dos casos). (MAFFEI e ROLLO, 2002; PICCINATO, 2008)

As principais complicações acarretadas por dessa doença são: insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica (edema e/ou dor em membros inferiores, mudança na pigmentação, ulcerações na pele) e embolia pulmonar. Esta última complicação apresenta alto índice de mortalidade, o que embasa sua alta importância clínica. Aproximadamente 5 a 15% de indivíduos quando não tratados da TVP, evoluem com embolia pulmonar e óbito. (MCMANUS et al., 2011)

A TVP pode ocorrer em pacientes sem quaisquer antecedentes ou predisposição, porém, sua incidência é maior em algumas situações que a expõem aos fatores de risco como decorrência do estado de hipercoagulabilidade, diminuição de atividade fibrinolítica e imobilidade, doenças malignas, idade avançada, falência cardíaca, imobilização prolongada, obesidade varizes e uso de hormônios femininos (MAFFEI e ROLLO, 2002).

Mesmo sendo totalmente evitável, a TVP é a principal causa de óbitos intra-hospitalares no mundo, e terceira causa de mortalidade cardiovascular (100.000 mortes por ano), depois do IAM e do AVC. Nos EUA, em 2010, foram cerca de 900.000 casos anuais, com um terço de evolução para óbito e 4% dos sobreviventes com evolução para hipertensão pulmonar (KAHN, HIRSCH e SHRIER, 2002; JERJES-SANCHEZ, 2015).

A incidência anual da TVP é proporcional à idade, de menos de 5 casos por 100.000 habitantes em adolescentes com menos de 15 anos a 0,5 a 1% da população com mais de 60 anos. Além disso, após primeiro evento, sua taxa de recorrência é de 25% (MCMANUS et al., 2011).

Quando presente, o quadro clínico pode consistir de dor, edema unilateral (do lado acometido), eritema, cianose, dilatação do sistema venoso superficial, hipertermia local, empastamento muscular e dor à palpação. Porém, nenhuma avaliação clínica isolada é suficiente para diagnóstico. Para complementação clínica, usa-se o escore de Wells, um modelo de predição clínica que, baseado em sinais e sintomas, fatores de risco e diagnósticos alternativos, estima a probabilidade de TVP em baixa, moderada ou alta. Associado à ele, utiliza-se também o ecocardiograma (ECO) Doppler colorido e o D-Dímero para diagnóstico definitivo (GIANNINI et al., 2005; SEGAL et al., 2007).

## **2.4. Tromboembolismo Pulmonar**

A embolia pulmonar pode ser classificada como aguda (que desenvolvem sinais e sintomas de obstrução dos vasos pulmonares) ou crônica (que desenvolvem quadro lentamente progressivo de dispneia relacionada com hipertensão pulmonar). (PIAZZA e GOLDBERGER, 2011; MORRIS, 2013)

Ao lado da TVP, é considerada a terceira doença cardiovascular aguda mais comum pós IAM e AVC. Estudos de base hospitalar e populacional, principalmente na América do Norte, mostraram queda na taxa de mortalidade nas últimas décadas. Quanto ao Brasil, há uma dificuldade em obter dados epidemiológicos, assim como em outros países da América Latina, com relação ao TEP (HORLANDER, MANNINO e LEEPER, 2003; IPEA, 2012; GO et al., 2014). Estudos de necropsia realizados na população mostram que a prevalência varia entre 3,9% a 16,6% no Brasil. (ALEM, FABRO e QUELUZ, 2004)

DARZE et al. (2015) realizaram estudo durante 21 anos no Brasil, e constataram que nas últimas duas décadas, houve uma queda progressiva e constante na taxa de mortalidade por TEP de 31%, em todas as faixas etárias e em ambos os sexos, sendo menos marcante no sexo feminino. As regiões que mais se destacaram foram regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste.

Algumas apresentações clínicas não são específicas, ou direcionais. TEP é um diagnóstico de exclusão, feito pela coerência entre quadro clínico e anamnese, com análise pelo escore de Wells.

Os fatores de risco para embolia pulmonar são os mesmos da TVP: idade, história prévia de TVP, neoplasia ativa, ou outras condições desestabilizantes como falência cardíaca ou respiratória, distúrbios de coagulação, terapia de reposição hormonal, contraceptivos orais, imobilização e cirurgia ou trauma com menos de 3 meses (BRITISH THORACIC SOCIETY, 2003).

O quadro clínico sugestivo é dor torácica recorrente na mesma localização, dor pleurítica com mais de uma semana de duração, dor pleurítica ou hemoptise com radiografia de tórax normal, atrito pericárdico, escarro purulento, febre alta com duração de mais de uma semana, ausência de taquipneia em presença de dor pleurítica ou hemoptise, e ausência de fatores precipitantes. A partir do momento da suspeita da ocorrência de TEP aguda, deve-se proceder de imediato à determinação dos graus de probabilidade de confirmação diagnóstica, pelo escore de Wells, se baixa ( $< 2$ ), intermediária (entre 2 e 6) ou alta ( $> 6$ ) (BRITISH THORACIC SOCIETY, 2003; SINGER et al., 2008).

### 3. Anticoncepcional hormonal

#### 3.1. Histórico

Os egípcios são reconhecidos como uma das primeiras civilizações usando o controle de natalidade. Desde 3000 anos A.C., desenhos antigos nas paredes das cavernas representavam homens usando camisinha durante as relações sexuais. Além disso, os egípcios desenvolveram muitas estratégias contraceptivas, como pessários vaginais ou esponjas vaginais. Os pessários eram feitos de esterco de crocodilo, mel e bicarbonato de sódio. Também era comum que mulheres usassem tampões de fibra de algodão embebidos no suco fermentado de plantas de acácia ou esponjas vaginais molhadas em suco de limão ou vinagre, como forma espermicida de evitar a gravidez. Aristóteles, no século IV aC, recomendava que as mulheres "ungissem a parte do útero em que a semente cai" com o azeite em para prevenir a gravidez. Várias plantas foram usadas por mulheres gregas para evitar gravidez, como romã, pennyroyal e pinheiro. Séculos atrás, as mulheres chinesas costumavam beber chumbo e mercúrio para controlar a fertilidade, que muitas vezes resultou em esterilidade ou morte. (PLANNED PARENTHOOD, FEDERATION OF AMERICA; CHESLER, 1992)

Reais melhorias no controle de natalidade ocorreram no século 20, graças a várias mulheres, incluindo o Dr. Marie Stopes da Escócia que escreveu um guia para a contracepção intitulado "Wise Parenthood" e abriu a primeira clínica de controle de natalidade em Holloway, no norte de Londres, em 1921. A partir de movimentos feministas que defendiam que a mulher só podia se auto denominar de livre a partir do momento que tivessem controle sobre seu próprio corpo e que pudessem escolher se queriam ou não ser mãe, os métodos contraceptivos foram incentivados em sua evolução (CHESLER, 1992).

A primeira pílula hormonal foi chamada Enovid. Aprovada pela Federal Drug Administration (FDA) em 1957 como tratamento de distúrbios menstruais, não era ainda conhecido sua propriedade de evitar a gravidez. Foi reconhecida apenas vários anos depois, quando em 1959 a empresa farmacêutica Searle aplicou à FDA para aprovação de uma pílula que seria comercializada como contraceptivo. Em maio de 1960, a aprovação foi concedida. Atualmente, os COCs são usados por mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo (FDA, 2009).

O Enovid continha em sua composição o mestranol e norethynodrel. O mestranol é um estrogênio, o éster 3-metilico do etinilestradiol (EE), um pró-fármaco, e sua metabolização é pela via hepática. Sua dose na primeira pílula foi de 150 mg, sendo que a cada 50 mg de mestranol, tinha-se o bioequivalente farmacocineticamente de 35 mg de EE, uma dosagem muito alta para consumo. Norethynodrel é uma progestina; cuja dose inicial foi de 9,85 mg

por comprimido. Apesar de uma eficácia contraceptiva excelente; a droga induziu muitos efeitos colaterais. Em estudos realizados em Porto Rico, 17% das mulheres apresentaram náuseas, tonturas, dores de cabeça, dores de estômago e vômitos. Logo houve redução da dose de northynodrel para 5 mg e a dose de mestranol para 75 mg. Porém, em 1961, Lancet informou a morte de uma mulher de trombose que estava tomando a pílula. Em menos de um ano, a FDA recebeu relatos de 6 óbitos e 20 casos não fatais de tromboembolismo (FDA, 2009)

Ao longo dos anos, os anticoncepcionais orais evoluíram através da redução gradual do teor de estrogênio, introdução de novas progestinas, novos regimes de pílulas bifásicas, trifásicas ou quadriphasicas, bem como regime prolongado fixo ou flexível e formas alternativas de administração dos contraceptivos orais combinados, como vaginal ou transdérmico, foram desenvolvidos. (PINCUS, ROCK e GARCIA, 1958).

### **3.2. Tipos de anticoncepcionais hormonais**

**Anticoncepcionais orais combinados:** As pílulas classificam-se em combinadas e apenas com progesterona (ou minipílulas). As primeiras compõem-se de um estrogênio associado a um progestogênio, enquanto a minipílula é constituída por progestogênio isolado. As combinadas dividem-se ainda em monofásicas, bifásicas e trifásicas. No final dos anos 1970, as companhias farmacêuticas introduziram as pílulas multifásicas, isso é, contendo doses variadas de estrogênio e progestógeno durante o ciclo, no entanto trabalhos não demonstraram diferenças entre os monofásicos, bifásicos e trifásicos em relação ao padrão de sangramento, sintomas e eficácia (VAN VLIET et al., 2003a e 2003b).

Os monofásicos fornecem a mesma quantidade de estradiol e progesterona todos os dias. Os bifásicos fornecem a mesma quantidade de estradiol, mas níveis variáveis de progesterona durante a primeira e segunda metade da fase de pílula ativa. Os trifásicos fornecem quantidades constantes ou variáveis de estradiol e níveis variáveis de progestágenos cada semana da fase de pílula ativa. Esta última apresentação tenta imitar as variações hormonais do ciclo normal (BATUR et al., 2003).

A orientação para seu uso é que se deve iniciar o primeiro comprimido no primeiro dia da menstruação, ou, no máximo, até o quinto dia. A seguir, a usuária deve ingerir um comprimido por dia até o término da cartela, preferencialmente no mesmo horário, para melhor efeito de contracepção. É importante orientar a usuária para verificar todos os dias a cartela para não ocorrer esquecimento de pílula. (BRASIL, 2002)

**Anticoncepcionais orais isolados de progesterona:** Os anticoncepcionais orais que contêm apenas componente progestágeno, usados quando contraindicado o anticoncepcional do tipo combinado. Suas propriedades diferem de acordo com o tipo de progestina. Progesteronas tem atividade progestogênica e androgênica: as progestinas de primeira geração não são mais usadas; as progestinas de segunda e terceira geração são androgênicas, esta última com efeito menor; e as progestinas de quarta geração são anti-androgênicas (SITRUK-WARE, 2006).

**Anticoncepcionais Injetáveis:** A injeção contraceptiva é um método confiável de contracepção, quando os usuários podem receber doses regulares em tempo hábil. Os métodos disponíveis para uso Reino Unido são ambos acetado de medroxiprogesterona na versão intramuscular (150 mg a cada 12 semanas) (TRUSSEL, 2011).

Embora tenha seja um método contraceptivo popular, as taxas de descontinuação da injeção são relatados em até 42,3% aos 12 meses. O principal motivo que as mulheres concedem para a descontinuação é um efeito colateral que ele provoca, mesmo tendo a vantagem de ser eficiente por períodos longos. (POTTER et al, 1997; KAUNITZ, PEIPERT e GRIMES, 2014)

**Dispositivo Intra Uterino Hormonal (DIUH):** O sistema de DIUH mais usado é com levonorgestrel. O DIUH tem uma ação altamente eficaz, de longa duração, pode ser reversível, e possui taxa de falha entre 0,1 e 0,5 por 100 mulheres-anos apenas.<sup>1</sup> Seu uso é seguro por até 5 anos, e tem efeito contraceptivo, como também trata mulheres com sangramento menstrual intenso ou como protetor endometrial para mulheres pós-menopausadas em continua terapia hormonal com estrogênio. (LUUKKAINEN, 2000; PAKARINEN, TOIVONEN e LUKKAINEN, 2001; BAHAMONDES et al., 2014)

A ação benéfica do DIUH no sangramento intenso é devido ao seu efeito anti-proliferativo no endométrio e, conseqüentemente, alta expressão de marcadores locais de decidualização endometrial, resultando em atrofia endometrial (GUTTINGER e CRITCHLEY, 2007; ORBO et al., 2014).

Ele não só é capaz de reduzir o volume do sangramento menstrual, como também reduz o número de dias de sangramento ou o número de episódios hemorrágicos. Um dos principais motivos para a interrupção do uso do DIUH é o incômodo, e o escape de sangramento que é mais provável que ocorra nos primeiros meses após a colocação. (MODESTO, BAHAMONDES e BAHAMONDES, 2014).

**Implantes Hormonais:** Contraceptivos reversíveis de ação prolongada (dispositivos intrauterinos e implantes contraceptivos) são cada vez mais recomendados como controle de natalidade de primeira linha para adolescentes e adultos jovens porque são altamente eficazes e não depende da adesão do usuário (COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—GYNECOLOGY, 2011; COMMITTEE ON ADOLESCENCE, 2014; COMMITTEE ON GYNECOLOGIC, 2015).

Os implantes em particular vem ganhando popularidade nesta população com o uso crescente de 0,6% (2006-2010) para 3% (2011-2013) em mulheres de 15 a 24 anos (BRANUM e JONES, 2015). Como as taxas de gravidezes não desejadas nessa faixa etária são altas, esse contraceptivo se torna atraente. (FINER e ZOLNA, 2014). Sua popularidade pode ser devido à fácil técnica de inserção e sua eficácia e facilidade de uso para adolescentes. Uma barreira importante que permanece para os pacientes que escolhem este método são os pré-requisitos necessários no momento da inserção. Tradicionalmente, a contracepção hormonal é iniciada no primeiro dia da menstruação. Ao longo da última década, vários autores encontraram que iniciar os contraceptivos hormonais de ação curta no mesmo dia da consulta, independentemente da menstruação ou dia do ciclo, é seguro e eficaz (SCHAFER et al., 2006; WESTHOFF et al. 2007). A opção de oferecer no mesmo dia da consulta é importante para adolescentes e jovens populações adultas porque as taxas de seguimento podem ser particularmente baixas (OHLEMEYER, 2003; IRWIN et al, 2009).

### 3.3. Tipos de progestágenos

Os prostágenos utilizados nas pílulas anticoncepcionais são do tipo esteroides, que podem ser de origem sintética ou natural. A progesterona é o único progestágeno natural, produzido pelo corpo lúteo ovariano após a ovulação, pela placenta durante a gestação, pelas adrenais e pelo sistema nervoso. Os progestógenos sintéticos tentam mimetizar o efeito da progesterona, e são chamados de progestinas (SITRUK-WARE, 2004).

As progestinas oriundas da progesterona são derivadas da 17-alfa-hidroxiprogesterona (17 $\alpha$ -OH-Progesterona) e da 19-Nortestosterona, apresentando as formas acetilada e não acetilada. Os derivados da 19-Nortestosterona, por sua vez, são subdivididos em estranos (18 carbonos) e gonanos (17 carbonos). (KIPPLING et al, 2008)

As progestinas, além de subdividas quanto a sua origem, também são divididas em gerações. As progestinas de primeira geração, são as comercializadas desde a década de 1960, derivadas da testosterona e da progesterona, com seu principal uso na composição de contraceptivos

orais (CO). Seu objetivo principal era mimetizar o efeito antigonadotrófico da progesterona natural. As de primeira geração e derivadas da testosterona (19-Nortestosterona) são chamadas de estranos e representadas pela noretisterona (NET), noretindrona, acetato de noretindrona (NETA), noretinodrel, linestrenol e etinodiol. As derivadas da progesterona (17 $\alpha$ -OH progesterona ou 19-Norprogesterona) são o acetato de medroxiprogesterona (AMP), acetato de megestrol e acetato de ciproterona, entre outros (SITRUK-WARE, 2006).

As progestinas de segunda geração, derivadas da 19-Nortestosterona (gonanas), são representadas pelo norgestrel e levonorgestrel. Possuem menor efeito trombogênico quando comparado aos demais e maior efeito androgênico também. As gonanas têm maior atividade prostagênica que as estranas. O levonorgestrel é a forma ativa do norgestrel (TANZ et al., 2003).

A partir do levonorgestrel originaram-se as chamadas progestinas de terceira geração (novas progestinas): desogestrel, norgestimato e gestodeno. Essas teriam teoricamente menor potencial androgênico, sendo comumente usadas em combinação com etinilestradiol em CO. Estão mais correlacionadas ao efeito trombogênico resistência à ação da proteína C (adquirida ou herdada) é um marcador importante para risco aumentado de TVP (ODLIND et al., 2002).

As progestinas de quarta geração tem como principal representante a drospirenona, uma análoga da espironolactona com antimineralocorticóide e de maior atividade antiandrogênica entre os prostagenos. Representa um avanço das tendências de desenvolvimento e progestinas anteriormente disponíveis. Um contraceptivo eficaz e bem tolerado com bom ciclo-controle (FOIDART et al., 2000; HUBER et al., 2000; PARSEY e PONG, 2000).

As progestinas de terceira e quarta geração foram criadas com o objetivo de produzir a progestina ideal, que tivesse os benefícios da progesterona natural sem os efeitos androgênicos indesejáveis das progestinas mais antigas, como acne, retenção hídrica e queda do HDL (ELGER et al, 2003).

### **3.4. Anticoncepcional como fator de risco**

A composição dos anticoncepcionais orais combinados (ACO) mudaram drasticamente nos últimos 50 anos, após a morte de muitas mulheres pelos elevados níveis de EE. O ACO mais recente contém 35-15 mg de EE ou estradiol (E2), combinado com novas progestinas (BITZER e SIMON, 2011). Finalmente, métodos contraceptivos não orais foram recentemente desenvolvidos para contracepção hormonal combinada (CHC), incluindo a anel vaginal contraceptivo e o contraceptivo transdérmico. O Tromboembolismo Venoso (TV), incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar, é uma doença incomum antes da

menopausa e sua incidência aumenta fortemente com a idade. Estudos anteriores relataram uma estimativa de incidência anual de do tromboembolismo de cerca de 1/10 000 pessoas entre mulheres em idade fértil (OGER, 2000; NAESS et al., 2007). A incidência anual do TV multiplica dos 20 aos 40 anos e atinge 1/1000 pessoas com idade média de 45 anos, com óbito de 10% dos casos. No entanto, dados recentes relataram que a incidência de TV entre mulheres jovens aumentou de forma constante durante esses últimos 10 anos para atingir uma incidência anual de quatro casos por 10 000 mulheres (LIDEGAARD et al., 2011).

O uso de contraceptivo hormonal explica uma boa parte dos eventos trombóticos venosos entre crianças e mulheres e o tromboembolismo é o determinante mais importante do perfil benefício/risco de contraceptivos hormonais. O risco de TV difere entre o ACO de acordo com o tipo de progesterona e a dose de EE. Ambos os hormônios nos ACO contribuem para o mudanças nas variáveis hemostáticas. No entanto, com o mesma dose de EE, o tipo de progestina parece ter uma grande impacto no risco de TVP, seja pelo mecanismo de modificações de parâmetros hemostáticos ou sexo globulina de ligação hormonal (HUGON-HODIN, GOMPEL e PLU-BUREAU, 2014).

#### **4. Doenças de base como fatores de risco associados**

##### **4.1. Trombofilia**

A trombofilia está associada a trombose do tipo venosa, por isso sua constante associação com TVP e TEP. Devido à sua periculosidade, é um importante problema de saúde no mundo todo. Existem conhecidos fatores genéticos de risco para TV. Estes envolvem deficiências nos anticoagulantes inatos proteína C, proteína S e antitrombina, tipicamente com baixa frequência na população em geral devido à sua gravidade, mas também deficiências funcionais nos pró-coagulantes como fibrinogênio, fator V e protrombina. Sangue do grupo O negativo também é um fator de risco conhecido (MORELLI et al, 2005; REITSMA, VERSTEEG e MIDDELDORP, 2012; ROSENDAAAL, 2016).

O simples polimorfismo de nucleotídeos (SPN) rs8176719 na ABO Locus representando um polimorfismo DEL / G [261G / delG] fornece uma deleção que gera grupo sanguíneo O e um menor risco para TVP, ou, alternativamente, uma inserção de um G nucleotídeo que fornece antígenos A ou B e risco aumentado para TV. Os dois fatores de risco genéticos mais avaliados para TVP são factor V Leiden (rs6025; causando resistência à proteína C) e prothrombin G20210A (rs1799963), que aumenta o risco trombótico de três vezes até cinco vezes e sinergicamente para 20 vezes. Sua prevalência é de 3 a 15% nos caucasianos, mas é

suposto ser raro em outras populações étnicas (TREGOUET et al, 2009; ROSENDAAL e REITSMA, 2009; REITSMA, VERSTEEG e MIDDELDORP, 2012).

#### **4.2. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**

Lúpus é doença reumatológica auto-imune que afeta múltiplos sistemas orgânicos. Mais de 90% dos casos ocorrem em mulheres, com início frequente na idade fértil. A incidência anual de LES é estimada pelos Centros de Controle e varia entre 1,8 e 7,6 por 100.000 pessoas por ano no Estados Unidos (URAMOTO et al.1999; RUS, HAJEER e HOCHBERG 2001).

A prevalência relatada varia de 52 casos por 100.000 habitantes para estimativas tão altas como 1 em 1000. A taxa de mortalidade aumentou variando entre duas e cinco vezes mais do que a da população em geral. As taxas de mortalidade são aumentadas com a idade, entre mulheres (cinco vezes mais do que em homens) e entre os negros (três vezes superior ao brancos) (SACKS et al., 2002; BORCHERS et al. 2004; HELMICK et al. 2008; LAWRENCE et al., 2008; YURKOVICH et al. 2014).

Vários estudos sugerem que anticoncepcionais hormonais podem induzir a fase ativa da doença (JUNGERS et al., 1982; JULKUNEN 1991; JULKUNEN, KAAJA e FRIMAN 1993; PETRI e ROBINSON 1997), devido à sua correlação pré-existente com o risco de trombose, e a predisposição do Lupus de ter síndrome do anticorpo antifosfolípídico (transtorno que predispõe indivíduos a coagulação).

#### **4.3. Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)**

SOP é a doença metabólica de maior frequência entre as mulheres na idade reprodutiva. Não se sabe sobre sua etiologia, mas é caracterizada por uma apresentação heterogênea de hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e ovários policísticos (KNOCHENHAUER et al, 1998; AZIZ et al., 2004).

O SOP foi associado ao aumento do risco de hipertensão e anormalidades metabólicas (por exemplo, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade, colesterol) e mulheres com menstruações irregulares também têm manifestações de aterosclerose, especificamente IAM e AVC isquêmico, quando ainda jovens. Detecção de fatores de risco tradicionais de doenças cardiovasculares e marcadores de aterosclerose em uma idade jovem em mulheres com SOP coloca-os em risco aumentado para o desenvolvimento de problemas cardiovasculares de forma assintomática (SOLOMON et al., 2002; TALBOTT et al., 2004; SHROFF et al., 2007; WILD et al., 2010).

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS JR, H.P.; BENDIXEN, B.H.; KAPPELLE, L.J.; BILLER, J.; LOVE, B.B.; GORDON, D.L. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. **Stroke**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 35-41, 1993.

ALEM, C.E.; FABRO, A.T.; QUELUZ, T.T. Clinicopathological findings in pulmonary thromboembolism: a 24-year autopsy study. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.l.], v. 30, p. 426-432, 2004.

ANAND, S.S.; ISLAM, S.; ROSENGREN, A.; FRANZOSI, M.G.; STEYN, K.; YUSUFALI, A.H.; et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. **European Heart Journal**, [S.l.], v. 29, n. 7, p. 932-940, 2008.

AZZIZ, R.; WOODS, K.S.; REYNA, R.; KEY, T.J.; KNOCHENHAUER, E.S.; YILDIZ, B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population, **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2745–2749, 2004.

BAHAMONDES, L.; BOTTURA, B.F.; BAHAMONDES, M.V.; GONÇALVES, M.P.; CORREIA, V.M.; ESPEJO-ARCE, X. et al. Estimated disability-adjusted life years averted by long-term provision of long acting contraceptive methods in a Brazilian clinic. **Human Reproduction**, [S.l.], v. 29, p. 2163–2170, 2014.

BATUR, P., ELDER, J., MAYER, M., Update on contraceptives: Benefits and risks of the new formulations. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 70, p. 681-696, 2003.

BENJAMIN, E.J.; BLAHA, M.J.; CHIUVE, S.E.; CUSHMAN, M.; DAS, S.R.; DEO, R. et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, [S.l.], v. 135, p. 229-445, 2017.

BITZER, J.; SIMON, J.A. Current issues and available options in combined hormonal contraception. **Contraception**, [S.l.], v. 84, p. 342–356, 2011.

BORCHERS, A.T.; KEEN, C.L.; SHOENFELD, Y.; GERSHWIN, M.E. Surviving the butterfly and the wolf: Mortality trends in systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, v. 3, p. 423–53, 2004.

BOTELHO, T.S.; MACHADO NETO, C.D.; ARAÚJO, F.L.C.; ASSIS, S.C. Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil. **Temas em Saúde**, João Pessoa, v. 16, n. 2, p. 361-377, 2016.

BRANUM, A.M.; JONES, J. Trends in long-acting reversible contraception use among U.S. women aged 15–44. **NCHS Data Brief**, p. 1–8, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Acidente Vascular Cerebral. **Biblioteca Virtual em Saúde**, [S.l.], 2016. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/edicoes-2016/is-n-1/2213-acidente-vascular-cerebral>. Acesso em: 01 Sep 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Assistência ao Planejamento Familiar: Anticoncepcional Oral. 4ª Edição: Brasília, 2002. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0102assistencia2.pdf> Acesso em 03 Sep 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral / **Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas**. Brasília: 2013.

BRITISH THORACIC SOCIETY STANDARDS OF CARE COMMITTEE PULMONARY EMBOLISM GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. **Thorax**, [S.l.], v. 58, p. 470-483, 2003.

BRITO, M.B.; NOBRE, F.; VIEIRA, C.S. Contraceção hormonal e sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 96, n. 4, p. 81-89, 2011.

CHESLER, E. Woman of Valor: **Margaret Sanger and the birth control movement in America**. New York: Simon and Schuster, 1992. Connell, Elizabeth B.

COMMITTEE ON ADOLESCENCE. Contraception for adolescents. **Pediatrics**, [S.l.], v. 134, n. 4, p. e1244–1256, 2014.

COMMITTEE ON GYNECOLOGIC PRACTICE LONG-ACTING REVERSIBLE CONTRACEPTION WORKING GROUP. Committee opinion no 642: increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. **Obstetrics Gynecology**, [S.l.], v. 126, p. e44–48, 2015.

COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—GYNECOLOGY. Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. **Obstetrics Gynecology**, [S.l.], v. 118, p. 184–196, 2011.

DARZE, E.S., CASQUEIRO, J.B., CIUFFO, L.A., SANTOS, J.M., MAGALHÃES, I.R., LATADO, A.P. Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 106, n. 1, p. 4-12, 2015.

DATASUS – DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. Infarto agudo do miocárdio é primeira causa de mortes no País, revela dados do DATASUS. **DATASUS**, 2014. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/noticias/atualizacoes/559-infarto-agudo-do-miocardio-e-primeira-caoa-de-mortes-no-pais-revela-dados-do-datasus>. Acesso em 01 Sep 2017.

ELGER, W.; BEIER, S.; POLLOW, K.; GARFIELD, R.; SHI, S.Q.; HILLISCH, A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. **Steroids**, v. 68, n. 10-13, p. 891-905, 2003.

FINER, L.B.; ZOLNA, M.R. Shifts in intended and unintended pregnancies in the United States, 2001-2008. **Public Health**, [S.l.], v. 104, Suppl 1, p. S43–48, 2014.

FOIDART, J.M.; WUTTKE, W.; BOUW, G.M.; GERLINGER, C.; HEITHECKER, R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 5, p. 124–134, 2000.

FONSECA, F.A.H.; IZAR, M.C.O. Fisiopatologia das Síndromes Coronarianas Agudas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 74-77, 2016.

GIANNINI, M.; ROLLO, H.A.; HUMBERTO, F., MAFFEI, D.A. O papel do mapeamento dúplex no diagnóstico da trombose venosa profunda assintomática dos membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 4, n. 3, p. 290-296, 2005.

GO, A.S.; MOZAFFARIAN, D., ROGER, V.L.; BENJAMIN, E.J.; BERRY, J.D.; BLAHA, M.J. et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, [S.l.], v. 129, n. 3, p. 28-292, 2014.

GO, A.S.; MOZAFFARIAN. D.; ROGER, V.L.; BENJAMIN, E.J.; BERRY, J.D.; BLAHA, M.J. et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: A report from the American Heart Association. **Circulation**, [S.l.], v. 129, n. 3, p. e28–e292, 2014.

GUTTINGER, A.; CRITCHLEY, H.OD. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. **Contraception**, v. 75, p.S93–S98, 2007.

HELMICK, C.G.; FELSON D.T.; LAWRENCE, R.C.; GABRIEL, S. R.; HIRSCH, C.K.; KWOH, M. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, p. 15–25, 2008.

HOCHBERG, M.C. New York: Oxford University Press.

HORLANDER, K.T.; MANNINO, D.M.; LEEPER, K.V. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. **Archives of Internal Medicine**, [S.l.], v. 163, n. 14, p. 1711-1717, 2003.

HUBER, J.; FOIDART, J.M.; WUTTKE, W. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. **European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 5, p. 25–34, 2000.

HUGON-HODIN, J.; GOMPEL, A.; PLU-BUREAU G. Epidemiology of hormonal contraceptives- related venous thromboembolism. **European Journal of Endocrinology**, [S.l.], v. 171, p. 221-230, 2014.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (IPEA). A década inclusiva (2001-2011): Desigualdade, pobreza e políticas de renda – **Comunicado do Iped** ,2012 Sep. Brasília, n. 155, 2012.

IRWIN, C.E.; ADAMS, S.H.; PARK, M.J.; NEWACHECK, P.W. Preventive Care for Adolescents: few get visits and fewer get services. **Pediatrics**, [S.l.], v. 123, p. e565–572, 2009.

JERJES-SÁNCHEZ, C. Mechanisms of thrombosis. In: **Thrombolysis Pulmonary Embolism**. Springer, Berlin, pp 1–17, 2015.

JULKUNEN, H.A. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: Side-effects and influence on the activity of SLE. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 20, p. 427–33, 1991.

JULKUNEN, H.A.; KAAJA, R.; FRIMAN, C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. **British Journal of Rheumatology**, v. 32, p. 227–30, 1993.

JUNGERS, P.; DOUGADOS, M.; PÉLISSIER, C.; KUTTENN, F.; TRON, F.; LESAVRE, P. et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, v. 25, p. 618–23, 1982.

JUNOD, S.W. FDA's Approval of the First Oral Contraceptive, Enovid. FDA, 2009. Disponível em: <https://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/productregulation/selectionsfromfdliupdateseriesonfdahistory/ucm092009.htm> Acesso em 03 Sep 2017.

KAHN, S.R.; HIRSCH, A.; SHRIER, I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. **Archives of Internal Medicine**. [S.l.], v. 162, n. 10, p. 1144-1148, 2002.

KAUNITZ, A.M.; PEIPERT, J.F.; GRIMES, D.A. Injectable contraception: issues and opportunities. **Contraception**, [S.l.], v. 89, p. 331-334, 2014.

KLIPPING, C.; DUIJKERS, I.; TRUMMER, D.; MARR, J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. **Contraception**, v. 78, p. 16–25, 2008.

KNOCHENHAUER, E.S.; KEY, T.J.; KAHSAR-MILLER, M.; WAGGONER, W.; L.R. BOOTS, L.R.; AZZIZ, R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study, **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 9, p. 3078–3082, 1998.

KNOWLES, J. Planned parenthood. Federation of America, Inc., [www.plannedparenthood.org](http://www.plannedparenthood.org).

LAWRENCE, R.C.; FELSON, D.T.; HELMICK, C.G.; ARNOLD, L.M.; CHOI, H; DEYO, R.A. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, p. 26–35, 2008.

LIDEGAARD, O.; NIELSEN, L.H.; SKOVLUND, C.W.; SKJELDESTAD, F.E.; LOKKEGAARD E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. **BMJ**, [S.l.], v. 343, p. 6423, 2011.

LOPES, Antonio Carlos. **Tratado de Clínica Médica**. 3.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

LU, L.; LUI, M.; SUN, R.; ZHENG, Y.; ZHANG, P. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. **Cell Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 72, n. 3, p. 865-867, 2015.

LUUKKAINEN, T. The levonorgestrel intrauterine system: Therapeutic aspects. **Steroids**, [S.l.], v. 65, p. 699–702, 2000.

MAFFEI, F.H.A.; ROLLO, H.A. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: incidência, patogenia, fisiopatologia e diagnóstico. In: MAFFEI, F.H.A.; LASTORIA, S.; YOSHIDA, W.B.; ROLLO, H.A. **Doenças Vasculares Periféricas**. 3º Ed, Rio de Janeiro, MEDSI, p. 1363-1386, 2002.

MCMANUS, R.J.; FITZMAURICE, D.A.; MURRAY, E.; TAYLOR, C. Thromboembolism. **Clinical Evidence**. p. 1-23, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/50347629>. Acesso em: 10 Sep 2017.

MEIS, E.; LEVY, R.A. Cancer e trombose: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p. 183-193, 2007.

MODESTO, W.; BAHAMONDES, M.V.; BAHAMONDES, L. A randomized clinical trial of the effect of intensive versus non-intensive counselling on discontinuation rates due to bleeding disturbances of three long-acting reversible contraceptives. **Human Reproduction**, [S.l.], v. 29, p.1393–1399, 2014.

MORELLI, V.M.; DE VISSER, M.C.; VOS, H.L.; BERTINA, R.M.; ROSENDAAL, F.R. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, n.1, p. 183–185, 2005.

MORGENSTERN, L.B.; LISABETH, L.D.; MECOZZI, A.C.; SMITH, M.A.; LONGWELL, P.J.; MCFARLING, D.A. et al. A population-based study of acute stroke and TIA diagnosis. **Neurology**, [S.l.], v. 62, n. 6, p. 895–900, 2004.

MORRIS, T.A. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetic insights. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, [S.l.], v. 19, p. 422-429, 2013.

NAESS, I.A.; CHRISTIANSEN, S.C.; ROMUNDSTAD, P.; CANNEGIETER, S.C.; ROSENDAAL, F.R.; HAMMERSTROM, J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 5, p. 692–699, 2007.

NICHOLS, M., TOWNSEND, N., SCARBOROUGH, P., RAYNER, M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. **European Heart Journal**, [S.l.], v. 35, p. 2950-2959, 2014.

O'DONNELL, M.J.; CHIN, S.L.; RANGARAJAN, S.; XAVIER, D.; ZHANG, H.; RAO-MELACINI, P. et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. **Lancet**, [S.l.], v. 388, p. 761-775, 2016.

ODLIND, V.; MILSOM, I.; PERSSON, I.; VICTOR, A. Can changes in sex hormone 31. binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 81, n. 6, p. 482-90, 2002.

OGER, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. **Thrombosis and Haemostasis**. [S.l.], v. 83, p. 657–660, 2000.

OHLEMEYER, C.L. Adolescents' compliance with return visits for depot medroxyprogesterone initiation. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, [S.l.], v. 16, p. 297–299, 2003.

ORBO, A.; VEREIDE, A.; ARNES, M.; PETTERSEN, I.; STRAUME, B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: A national multicentre randomised trial. **BJOG**, [S.l.], v. 121, p. 477–486, 2014.

PADOVAN, F.T.; FREITAS, G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 73-77, Dez 2014. Disponível em: [http://https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130\\_215705.pdf](http://https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215705.pdf). Acesso em: 08 sep. 2017.

PAKARINEN, P.; TOIVONEN, J.; LUUKKAINEN, T. Therapeutic use of the LNG IUS, and counseling. **Seminars in Reproductive Medicine**, [S.l.], v. 19, p.365–372, 2001.

PARSEY, K.S.; PONG, A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. **Contraception**, v. 61, p. 105–111, 2000.

PETRI, M.; ROBINSON, C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, v. 40, p. 797–803, 1997.

PIAZZA, G.; GOLDHABER, S.Z. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 364, p. 351-360, 2011.

PICCINATO, C.E. Trombose venosa pós-operatória. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 4, p. 477-486, 2008.

PINCUS, G.; ROCK, J.; GARCIA, C.R.; MASS, B.; RICE-WRAY, E. et al. Fertility control with oral medication. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 75, p. 1333–1346, 1958.

PORTAL BRASIL. Acidente vascular cerebral (AVC). Portal Brasil, [S.l.], 2012. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/acidente-vascular-cerebral-avc>. Acesso em: 01 Sep 2017.

POTTER, L.S.; DALBERTH, B.T.; CANAMAR, R. et al. Depot medroxyprogesterone acetate pioneers: a retrospective study at a North Carolina health department. **Contraception**, [S.l.], v. 56, p. 305–312, 1997.

PRANDONI, P.; BILORA, F.; MARCHIORI, A.; BERNARDI, E.; PETROBELLI, F.; LENSING, A.W. et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 348, p.1435–1441, 2003.

REITSMA, P.H.; VERSTEEG, H.H.; MIDDELDORP, S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology Journal**, v. 32, n.3, p. 563–568, 2012.

ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, V. **Fundamentos de Robbins patologia estrutural e funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

ROSENDAAL, F.R. Causes of venous thrombosis. **Thrombosis Journal**, [S.l.], v. 14, Suppl 1, p. 24, 2016.

ROSENDAAL, F.R.; REITSMA, P.H. Genetics of venous thrombosis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 7, Suppl 1, p. 301–304, 2009.

RUS, V.; HAJEER, A.; HOCHBERG, M.C. Systemic lupus erythematosus. In **Epidemiology of the rheumatic disease**, 2nd ed., 2001.

SACKS, J.J.; HELMICK, C.G.; LANGMAID, G.; SNIEZEK, J.E. Trends in deaths from systemic lupus erythematosus—United States, 1979–1998. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v.51, p. 371–74, 2002.

SCHAFER, J.E.; OSBORNE, L.M.; DAVIS, A.R.; WESTHOFF, C. Acceptability and satisfaction using quick start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. **Contraception**, [S.l.], v. 73, p. 488–492, 2006.

SEGAL, J.B.; ENG, J.; TAMARIZ, L.J.; BASS, E.B. Review of the Evidence on Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. **Annals of Family Medicine**, [S.l.], v. 5, n. 1, p. 63-73, 2007.

SHROFF, R.; KERCHNER, A.; MAIFELD, M.; VAN BEEK, E.J.; JAGASIA, D.; DOKRAS, A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis, **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 12, p. 4609–4614, 2007.

SILMAN, A.J.; WILLIAMS W.V. **Hormonal contraception and the development of autoimmunity**, 293, 2017.

SINGER, D.E.; ALBERS, G.W.; DALEN, J.E.; FANG, M.C.; GO, A.S.; HALPERIN, J.L. et al. Antithrombotic therapy in atrial Fibrillation. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). **Chest**, [S.l.], v. 133, Suppl 6, p. 546S–592S, 2008.

SITRUK-WARE, R. New progestagens for contraceptive use. **Human Reproduction**. Update, v. 12, n. 2. p. 169-78, 2006.

SITRUK-WARE, R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. **Drugs Aging**, v. 21, n. 13, p. 865-83, 2004.

SITRUK-WARE, R. New progestagens for contraceptive use. Update. **Human. Reproduction**, v. 12, p. 169-178, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia para gravidez na mulher portadora de cardiopatia**. Porto Alegre, 2009. 178 p. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_card\\_grav\\_9306supl1.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_card_grav_9306supl1.pdf). Acesso em: 01 sep. 2017.

SOLOMON, C.G.; HU, F.B.; DUNAIF, A.; RICH-EDWARDS, J.E.; STAMPFER, M.J.; WILLETT, W.C. et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 5, p. 2013–2017, 2002.

TALBOTT, E.O.; ZBOROWSKI, J.V.; RAGER, J.R.; BOUDREAUX, M.Y.; EDMUNDOWICZ, D.A.; D.S. GUZICK, D.S. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 11, p. 5454–5461, 2004.

TANS, G.; VAN HYLCKAMA, V.A.; THOMASSEN, M.C.; CURVERS, J.; BERTINA, R.M.; ROSING, J. et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 122, n. 3, p. 465-467, 2003.

THYGESEN, K.; ALPERT J.S.; JAFFE, A.S.; SIMOONS, M.L.; CHAITMAN, B.R.; WHITE, H.D. et al. Third universal definition of myocardial infarction. **Circulation**, [S.l.], v. 126, n. 20, p. 2551-2567, 2012.

THYGESEN, K.; ALPERT, J.S.; WHITE, H.D.; JAFFE, A.S.; APPLE, F.S.; GALVANI, M. et al. Universal definition of myocardial infarction. **Circulation**, [S.l.], v. 116, n. 22, p. 2173-2195, 2007.

THYGESEN, K.; ALPERT, J.S.; WHITE, H.D.; JAFFE, A.S.; APPLE, F.S.; GALVANI, M. et al. Universal definition of myocardial infarction. **Circulation**, [S.l.], v. 116, p. 2634-2653, 2007.

TOWNSEND, N.; WICKRAMASINGHE, K.; BHATNAGAR, P.; SMOLINA, K.; NICHOLS, M.; LEAL, J. et al. Coronary heart disease statistics 2012 edition. **British Heart Foundation**: London, 2012.

TREGOUET, D.A.; HEATH, S.; SAUT, N.; BIRON-ANDREANI, C.; SCHVED, J.F.; PERNOD, G. et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. **Blood**, v. 113, n. 21, p. 5298–5303, 2009.

TRUSSELL, J. Contraceptive failure in the United States. **Contraception**, [S.l.], v. 83, p. 397-404, 2011.

TUNSTALL-PEDOE, H.; KUULASMAA, K.; MAHONEN, M.; TOLONEN, H.; ROKOKOSKI, E.; AMOUYEL, P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. **Lancet**. V. 353, p. 1547-1557, 1999.

URAMOTO, K.M.; MICHET JR, C.J.; THUMBOO, J.; SUNKU, J.; O'FALLON, W.M.; GABRIEL, S.E. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. **Arthritis and Rheumatism** 42: 46–50, 1999.

UROKINASE pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. **JAMA**, [S.l.], v. 214, n. 12, p. 2163-2172, 1970.

VAN VLIET HA, GRIMES DA, HELMERHORST FM, SCHULZ KF - Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, 2003<sup>a</sup>.

VAN VLIET HA, GRIMES DA, HELMERHORST FM, SCHULZ KF - Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, 2003<sup>b</sup>.

VAZQUEZ-GARZA, E.; JERJES-SANCHEZ, C.; NAVARETTE, A.; JOYA-HARRISON, J.; RODRIGUEZ D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, 2017.

WALKER, H.K.; HALL, W.D.; HURST, J.W. Cerebrovascular Disease. In: **Clinical Methods**, 3rd edition. The History, Physical, and Laboratory Examinations. Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia. Boston: Butterworths; 1990.

WANG, Y.; RUDD, A.G.; WOLFE, C.D.A. Age and Ethnic Disparities in Incidence of Stroke Over Time. **Stroke**, [S.l.], v. 44, p. 3298-3304, 2013.

WESTHOFF, C.; HEARTWELL, S.; EDWARDS, S.; ZIEMAN, M.; CUSHMAN, L.; ROBILOTTO, C. et al. Initiation of oral contraceptives using a quick start compared with a conventional start: a randomized controlled trial. **Obstetrics Gynecology**, [S.l.], v. 109, p. 1270–1276, 2007.

WHITE, Richard H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. **Circulation**, 107, 4, Junho, 2003.

WILD, R.A.; CARMINA, E.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; DOKRAS, A.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; FUTTERWEIT, W. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society, **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 5, p. 2038–2049, 2010.

YANG, Q.; TONG, X.; SCHIEB, L.; VAUGHAN, A.; GILLESPIE, C.; WILTZ, J.L. et al. Vital Signs: Recent trends in stroke death rates – United States, 2000-2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, [S.l.], v. 66, n. 35, p. 933-939, 2017 Sep.

YEH, R.W.; SIDNEY, S.; CHANDRA, M.; SOREL, M.; SELBY, J.V.; GO, A.S. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 362, p. 2155-2165, 2010.

YEW, K.S.; CHENG, E.M. Diagnosis of Acute Stroke. **American Family Physician**, [S.l.], v. 91, n. 8, p. 528-536, 2015

YURKOVICH, M.; VOSTRETSOVA, K.; CHEN, W.; AVIÑA-ZUBIETA, J.A. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of observational studies. **Arthritis Care and Research**, v. 66, p. 608–16, 2014.

## 1. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

---



**THE LANCET JOURNAL**

**Obstetrics & Gynaecology**

---

### **Red section (Articles) Articles**

- The Lancet Global Health prioritises reports of original research that are likely to change clinical practice or thinking
- We invite submission of all clinical trials, whether phase 1, 2, 3, or 4. For phase 1 trials, we consider those of a novel substance for a novel indication, if there is a strong or unexpected beneficial or adverse response, or a novel mechanism of action
- We require the registration of all interventional trials, whether early or late phase, in a primary register that participates in WHO's International Clinical Trial Registry Platform (see Lancet 2007; 369: 1909–11) or in ClinicalTrials.gov, in accord with ICMJE recommendations. We also encourage full public disclosure of the minimum 20-item trial registration dataset at the time of registration and before recruitment of the first participant (see Lancet 2006; 367: 1631–35). The registry must be independent of for-profit interest
- Reports of trials must conform to CONSORT 2010 guidelines and should be submitted with their protocols
- All reports of randomised trials should include a section entitled Randomisation and masking, within the Methods section. Please refer to The Lancet's formatting guidelines for randomised trials
- Cluster-randomised trials must be reported according to CONSORT extended guidelines
- Randomised trials that report harms must be described according to extended CONSORT guidelines

- Studies of diagnostic accuracy must be reported according to STARD guidelines
- Observational studies (cohort, case-control, or cross-sectional designs) must be reported according to the STROBE statement, and should be submitted with their protocols
- We encourage the registration of all observational studies on a WHO-compliant registry (see Lancet 2010; 375: 348)
- Genetic association studies must be reported according to STREGA guidelines
- Systematic reviews and meta-analyses must be reported according to PRISMA guidelines. Please refer to The Lancet's formatting guidelines for systematic reviews and meta-analyses.
- Reports of studies of global health estimates should be reported according to the GATHER statement (see Lancet 2016; published online June 28. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30388-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30388-9))
- To find reporting guidelines see: <http://www.equatornetwork.org>
- We encourage authors to share any additional data, preferably translated into English, that would facilitate the replication or further analysis of their work—eg, the raw number underlying their analysis or the code for any modelling. Mendeley Data is a secure online repository for research data, permitting archiving of any file type and assigning a permanent and unique digital object identifier (DOI) so that the files can be easily referenced. If authors wish to share their supporting data, and have not already made alternative arrangements, a Mendeley DOI can be referred to in a section entitled “Data sharing” at the end of the Methods section, ahead of “Role of the funding source”. If authors have already deposited their data in another repository, or have made other arrangements for data to be shared (eg, by means of an adjudication process or contacting the authors), they should use this section to elaborate.

**All Articles should, as relevant:**

- Be up to 3500 words (4500 for randomised controlled trials) with 30 references (the word count is for the manuscript text only)

- Include an abstract (semistructured summary), with five paragraphs (Background, Methods, Findings, Interpretation, and Funding), not exceeding 250 words. Our electronic submission system will ask you to copy and paste this section at the “Submit Abstract” stage
- For randomised trials, the abstract should adhere to CONSORT extensions: abstracts (see Lancet 2008; 371: 281–83)
- When reporting Kaplan-Meier survival data, at each timepoint, authors must include numbers at risk, and are encouraged to include the number of censored patients.
- For intervention studies, the abstract should include the primary outcome expressed as the difference between groups with a confidence interval on that difference (absolute differences are more useful than relative ones). Secondary outcomes can be included as long as they are clearly marked as secondary and all such outcomes are reported
- Use the SI system of units and the recommended international non-proprietary name (rINN) for drug names. Ensure that the dose, route, and frequency of administration of any drug you mention are correct
- Use gene names approved by the Human Gene Organisation. Novel gene sequences should be deposited in a public database (GenBank, EMBL, or DDBJ), and the accession number provided. Authors of microarray papers should include in their submission the information recommended by the MIAME guidelines. Authors should also submit their experimental details to one of the publicly available databases: ArrayExpress or GEO
- Include any necessary additional data as part of your EES submission
- All accepted Articles should include a link to the full study protocol published on the authors’ institutional website (see Lancet 2009; 373: 992 and Lancet 2010; 375: 348)
- We encourage researchers to enrol women and ethnic groups into clinical trials of all phases, and to plan to analyse data by sex and by race

- For all study types, we encourage correct use of the terms sex (when reporting biological factors) and gender (when reporting identity, psychosocial, or cultural factors). Where possible, report the sex and/or gender of study participants, and describe the methods used to determine sex and gender. Separate reporting of data by demographic variables, such as age and sex, facilitates pooling of data for subgroups across studies and should be routine, unless inappropriate. Discuss the influence or association of variables, such as sex and/or gender, on your findings, where appropriate, and the limitations of the data.

### **Putting research into context**

- All research papers (including systematic reviews/meta-analyses) submitted to any journal in The Lancet family must include a panel putting their research into context with previous work in the format outlined below (see Lancet 2014; 384: 2176–77, for the original rationale). This panel should not contain references. Editors will use this information at the first assessment stage and peer reviewers will be specifically asked to check the content and accuracy
- The Discussion section should contain a full description and discussion of the context. Authors are also invited to either report their own up-to-date systematic review or cite a recent systematic review of other trials, putting their trial into context of the review

### **Formatting guidelines Language**

- Manuscripts should be submitted in English. Authors writing in Chinese, Portuguese, or Spanish may wish to use the Webshop (<http://webshop.elsevier.com/languageservices>) to provide an English translation of their manuscript for submission.

### **Title page**

- A brief title, author name(s), preferred degree (one only), affiliation(s), and full address(es) of the authors must be included. The name and address of the corresponding author should be separately and clearly indicated with email and telephone details.

### **Formatting of text**

- Type a single space at the end of each sentence
- Do not use bold face for emphasis within text

- We use a comma before the final “and” or “or” in a list of items
- Type decimal points midline (ie, 23·4, not 23.4). To create a midline decimal on a PC: hold down ALT key and type 0183 on the number pad, or on a Mac: ALT shift 9
- Numbers one to ten are written out in words unless they are used as a unit of measurement, except in figures and tables
- Use single hard-returns to separate paragraphs. Do not use tabs or indents to start a paragraph
- Do not use the automated features of your software, such as hyphenation, endnotes, headers, or footers (especially for references). Please use page numbering References
- Cite references in the text sequentially in the Vancouver numbering style, as a superscripted number after any punctuation mark. For example: “...as reported by Saito and colleagues.<sup>15</sup>”
- Two references are cited separated by a comma, with no space. Three or more consecutive references are given as a range with an enrule. To create an enrule on a PC: hold down CTRL key and minus sign on the number pad, or on a Mac: ALT hyphen
- References in tables, figures, and panels should be in numerical order according to where the item is cited in the text
- Here is an example for a journal reference (note the use of tab, bold, italic, and the en rule or “long” hyphen): “<sup>15</sup>[tab]Saito N, Ebara S, Ohotsuka K, Kumeta J, Takaoka K. Natural history of scoliosis in spastic cerebral palsy. Lancet 1998; 351: 1687–[en rule]92.”
- Give any subpart to the title of the article
- If there are six authors or fewer, give all six in the form: surname space initials comma
- If there are seven or more give the first three in the same way, followed by et al

- For a book, give any editors and the publisher, the city of publication, and year of publication
- For a chapter or section of a book, also give the authors and title of the section, and the page numbers
- For online material, please cite the URL, together with the date you accessed the website
- Online journal articles can be cited using the DOI number
- Do not put references in the Summary

**OBS: Artigo Original será traduzido para o inglês para ser encaminhado para publicação.**

## 2. ARTIGO ORIGINAL

---

### **FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS E O PAPEL DO CONTRACEPTIVO HORMONAL**

### **RISK FACTORS ASSOCIATED TO THROMBOEMBOLIC EVENTS AND THE ROLE OF THE HORMONAL CONTRACEPTIVE**

Vivian Roberta Lima Santos<sup>1</sup>, Katharina Kelly de Oliveira Gama Silva<sup>2</sup>, Enaldo Vieira de Melo<sup>3</sup>, José Teles de Mendonça<sup>4</sup>, Júlia Maria de Gonçalves Dias<sup>5</sup>

1. Acadêmico de Medicina na Universidade Federal de Sergipe. Endereço: Rua Edmundo Prado Maia, 200, Farolândia. CEP: 49036-020. Aracaju, Sergipe, Brasil.

2. Graduada em Biomedicina pela Universidade Tiradentes. Endereço: Av. Murilo Dantas, 300. CEP: 49010-390. Aracaju, Sergipe, Brasil.

3. Doutor em Ciências da Saúde. Professor Adjunto da Universidade Federal de Sergipe. Endereço: Rua Cláudio Batista, s/n, Santo Antônio. CEP: 49060-100. Aracaju, Sergipe, Brasil.

4. Doutor em Cirurgia Cardiovascular. Professor adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Endereço: Rua Cláudio Batista, s/n, Santo Antônio. CEP: 49060-100. Aracaju, Sergipe, Brasil.

5. Doutora em Ciências da Saúde. Professora adjunta do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Rua Cláudio Batista, s/n, Santo Antônio. CEP: 49060-100. Aracaju, Sergipe, Brasil.

**Contato para correspondência:** Vivian Roberta Lima Santos. Acadêmica de Medicina na Universidade Federal de Sergipe. Email: vivian\_lima21@hotmail.com. Telefone: (79)999770020. Endereço: Rua Edmundo Prado Maia, 200, Farolândia. CEP: 49036-020. Aracaju, Sergipe, Brasil.

## Resumo

**Introdução:** Tromboembolismo é a obstrução da circulação por trombos em qualquer local no corpo, causando isquemia ou necrose, e pode ser venoso ou arterial. O anticoncepcional hormonal é conhecido como fator de risco para trombose, principalmente os combinados. O trabalho objetiva determinar a prevalência de eventos tromboembólicos em mulheres em idade fértil em clínica privada, verificar uso de anticoncepcionais hormonais nesse grupo, assim como identificar concomitância com outros fatores de risco. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo observacional transversal. Realizado no Hospital do Coração, Aracaju(SE), 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 no período de janeiro de 2004 a novembro de 2016. Analisados 6684 prontuários; amostra final de 24 mulheres. Para estatística, utilizado programa SPSS 21, realizado Teste Qui-quadrato, Exato de Fisher e Intervalo de Confiança (IC) pela técnica de Bootstrap. **Resultados:** A prevalência de eventos foi de 50/10000, com IC 95% de 30/10000 à 60/10000. Maior ocorrência de tromboembolismos venosos. A maioria das pacientes não utilizavam anticoncepcional hormonal; uso identificado em apenas 37,5%(9) delas. 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 ( $p=0,48$ ). **Discussão:** 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 ou potencializador quando associado a outros fatores de risco nessas mulheres. **Financiamento:** Sem financiamentos.

**Palavras-chave:** Tromboembolia; Trombose venosa; Anticoncepcionais; Fatores de risco; Mulheres.

## Abstract

**Background:** Thromboembolism is the circulation's obstruction by thrombi in any place in the body, causing ischemia or necrosis, and can be venous or arterial. The hormonal contraceptive is known as a risk factor for thrombosis, especially the combined ones. This study's objective was to determine the thromboembolic events' prevalence in women of childbearing age in private service, to verify hormonal contraceptives' use in this group, and to identify concomitance with other risk factors. **Methods:** Descriptive, cross-sectional retrospective study. It was realized at the Hospital do Coração, Aracaju(SE), based on the medical records' analysis, plus interviews, of female patients aged between 12 and 45 admitted to the hospital with a thromboembolic event confirmed from January 2004 to November 2016. Analyzed 6684 medical records; sample of 24 women. For statistics, the SPSS 21 program was used, using Qui-quadrant test, Fisher's exact test and Confidence Interval (CI) using the Bootstrap technique. **Findings:** Events' prevalence was 50/10000, with 95% CI 30/10000 to 60/10000. Higher venous thromboembolism's occurrence. Most of patients did not use hormonal contraceptive; identified in only 37.5% (9) of them. There was no difference in the distribution of risk factors' numbers associated with thromboembolism in the group that used contraceptive in relation to the group that did not ( $p = 0.48$ ). **Interpretation:** The thromboembolic events' prevalence in women of childbearing age is low, with a higher venous thromboembolism' occurrence. Contraceptive use did not represent an isolated or potentiating risk factor when associated with other risk factors in these women. **Fundings:** No fundings.

**Keywords:** Thromboembolism; Venous thrombosis; Contraceptive Agents; Risk factors; Women.

## Introdução

Tromboembolismo (TE) é, por definição, a obstrução da circulação por coágulos (trombos) formados localmente ou por coágulos liberados de um trombo formado em outro local no corpo (êmbolo), causando isquemia ou necrose daquele vaso. O TE pode ser arterial ou venoso, de acordo com o vaso acometido<sup>1</sup>.

Os distúrbios tromboembólicos estão no ranking das principais causas de morbimortalidade do Brasil e no mundo. Mesmo seus resultados sendo subestimados devido à falta de computação dos dados de casos fora de ambiente hospitalar, e/ou sem auxílio médico em momento nenhum, estima-se que nos EUA o acometimento é de 100 pessoas a cada 100000 habitantes, sendo um terço de Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e dois terços de Trombose Venosa Profunda (TVP), com mortalidade no primeiro mês após o episódio de, respectivamente, 12% e 6% <sup>2</sup>. No Brasil, tem-se notado uma tendência a redução na taxa de mortalidade por TEP, tanto nas mulheres, como nos homens, variando de de 3,10/100.000 para 2,36/100.000 e de 2,94/100.000 para 1,80/100.000, respectivamente.<sup>3</sup>

As trombooses arteriais são representadas pelo Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e pelo Acidente Vascular Cerebral (AVC); enquanto as trombooses venosas são representadas pela TVP e pelo TEP. As trombooses arteriais são consideradas de maior nível de gravidade do que as venosas devido ao impedimento da chegada do oxigênio às células, sejam cardíacas ou neuronais, provocando o infarto celular com necrose a depender da extensão do evento no local, outro forte sinal de gravidade<sup>1</sup>.

O anticoncepcional hormonal, tanto oral como injetável ou intrauterino, é trazido pela literatura como fator de risco para AVC, TEP e TVP, principalmente em se tratando dos contraceptivos combinados, que têm o estrogênio como um de seus hormônios de composição e em mulheres de idade fértil<sup>4</sup>. Embora em percentual menor, alguns progestágenos também são associados à maior propensão de trombooses, em especial os de terceira geração, quando comparado com os de segunda, por aumentarem os riscos do indivíduo de ter o evento em até duas vezes<sup>5</sup>

Diante do exposto os autores se propõem a determinar a prevalência de eventos tromboembólicos em pacientes do sexo feminino em idade fértil em clínica privada na cidade de Aracaju (SE), e verificar o uso de anticoncepcionais hormonais entre o grupo estudado como também identificar a concomitância com outros fatores de risco.

## Métodos

Trata-se de um estudo do tipo descritivo, retrospectivo observacional transversal. O estudo foi realizado no Hospital do Coração, localizado na cidade de Aracaju, Sergipe, Brasil, e consistiu na análise dos prontuários de pacientes do sexo feminino entre 12 e 45 anos (período de menacme, susceptível ao uso de contraceptivo) que foram admitidas através do setor de urgência hospitalar com quadro ou com histórico de evento tromboembólico confirmado no período de janeiro de 2004 a novembro de 2016.

As pacientes foram captadas através da análise dos prontuários e, baseado nos dados obtidos, foi preenchido um check list com as variáveis (ANEXO 1). As informações necessárias ao preenchimento do mesmo não contidas nos documentos foram obtidas através de busca ativa por uma entrevista por telefone com a paciente, ou com seu familiar, nos casos de óbito, que autorizaram sua participação verbalmente após leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As ligações foram gravadas. Os propósitos do estudo, sua metodologia e o compromisso de confidencialidade dos dados foram explicados às pacientes, as quais não receberam incentivos de qualquer espécie, no ato do consentimento do TCLE (ANEXO 2), conforme resolução nº 196/1996, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Foram consideradas elegíveis pacientes do sexo feminino entre 12 e 45 anos, admitidas na urgência do Hospital do Coração entre janeiro de 2004 e novembro de 2016 com quadro ou histórico de evento tromboembólico confirmado por clínica e/ou exames complementares, como D-dímero > 500 e angiografia ou tomografia com imagens correspondentes; que tinham prontuário completo ou que aceitassem complementar o check list através de entrevista, mediante autorização. No caso das pacientes que foram a óbito, a entrevista foi complementada por um familiar, sob mesmas condições.

Como critérios de exclusão, estabeleceu-se pacientes com diagnóstico confirmado abaixo de 12 anos ou acima de 45 anos, pacientes com diagnóstico não confirmado e a não aceitação por parte das pacientes ou familiares em complementar o check list, e/ou não autorização do uso de seus dados para a pesquisa.

Não foi realizado cálculo amostral pois a amostra contemplou todos os prontuários das pacientes atendidas no período do estudo.

A casuística total englobou 31 pacientes de 6684 analisadas, porém, 7 foram excluídas por recusa da entrevista e por impossibilidade de contato. A amostra final foi de 24 mulheres com diagnóstico confirmado de tromboembolismo.

O questionário abordou dados sociais, antecedentes médicos e fatores de risco para tromboembolismo, incluindo o uso do contraceptivo hormonal ou não.

Foram obtidos dados antropométricos, hábitos de vida e comorbidades que pudessem estar associados ao evento na época de seu acontecimento. Condições de acontecimento posterior ao datado foram desconsideradas.

Para a análise estatística foram confeccionadas tabelas de distribuição de frequência, a partir das variáveis. As variáveis numéricas foram expressas com média e desvio padrão ou mediana e quartis conforme atendiam o pressuposto de normalidade. Tal pressuposto foi testado mediante a técnica de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram sumarizadas mediante frequência simples e percentual. Para a estimativa dos intervalos de confiança, foi utilizada a técnica de Bootstrap considerando a amostra de dimensão  $N=6684$ . Tal técnica apresenta a vantagem de se basear na distribuição real do evento, uma vez que ela não pressupõe nenhum tipo de distribuição.

Para avaliar associação entre as variáveis categorizadas, utilizou-se Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer, quando mais adequado. A comparação para as variáveis quantitativas para comparação das médias de idade entre dois grupos, utilizou-se Teste-T de Student para amostras independentes. Para os casos das variáveis numéricas que não atenderam o pressuposto de normalidade, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Considerou-se nível de significância  $p=0,05$  e poder  $\beta=0,80$ . Utilizou-se programa SPSS versão 21 para teste.

O estudo foi iniciado após submissão e aprovação do projeto junto ao Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, cujo protocolo foi CAAE nº 58690716.0.0000.5546

## **Resultados**

### **Caracterização geral da amostra e estimativa da frequência de eventos tromboembólicos**

A prevalência de fenômenos tromboembólicos em pacientes do sexo feminino entre 12 e 45 anos admitidas na urgência no hospital de referência cardiológica Hospital do Coração foi de 50/10000, com IC 95% de 30/10000 à 60/10000.

A amostra final foi de 24 mulheres com diagnóstico confirmado de trombose, com idade com média de idade de  $36,2 \pm 7,3$  anos, sendo mínima de 21 e máxima de 45.

O uso de anticoncepcional hormonal por essas mulheres foi de 37,5%(9).

A maioria dos pacientes eram procedentes de Sergipe, 87,5%(21); da grande Aracaju, 45,8% (11). Mais da metade havia tido pelo menos duas gestações até a época do evento, tinham sua renda mensal de pelo menos dois salários mínimos, 70,8%(17); e eram vinculadas a convênio de saúde, 79,2%(19). **(Tabela 1 e 2)**

### **Caracterização antropométricas e clínicas da amostra**

Metade das pacientes eram obesas ou possuíam sobrepeso. Apenas um quarto praticavam atividade física. A maioria era não etilista e não fumante, 87,5%(21) para ambos; e não foi identificado nenhum uso de medicamentos ou drogas ilícitas. Observou-se uma frequência expressiva de mulheres que faziam uso de líquidos contendo cafeína, 70,8%(17). **(Tabela 2)**

Com relação às comorbidades, um terço das pacientes eram depressivas, e pouco mais da metade eram hipertensas, 54,2% (13); com baixa frequência do uso regular da medicação, 25% (2) e 58,3% (7), respectivamente. Observou-se baixa frequência de dislipidemia, 25%(6), todas sem adesão medicamentosa. Quase metade das pacientes tinham relato de cirurgia recente até um ano antes do evento, cujo menor intervalo foi menos de um mês; e metade possuíam histórico familiar positivo para tromboembolismo em parente de primeiro grau. A recorrência de eventos tromboembólicos ocorreu em 20,8%(5) das pacientes. O uso de anticoncepcional hormonal por essas mulheres foi de 37,5%(9). Nenhuma das pacientes já haviam sido diagnosticadas com Diabetes Mellitus na época ou possuíam antecedentes pessoais de câncer. Um terço das pacientes possuíam alguma doença de base que predispunha ao tromboembolismo, e a comorbidade de maior frequência foi a Síndrome de Ovários Policísticos, 20,8% (5). Houve casos isolados de trombofilia, Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e Hepatite auto-imune. **(Tabela 2)**

Os fatores de risco mais recorrentes foram falta de atividade física, HAS não controlada, obesidade, consumo de cafeína, cirurgias recentes e história familiar. **(Fluxograma 1 e Quadro 1)**

Entre as cirurgias prévias recentes, a cirurgia plástica foi a de maior frequência tanto nas usuárias de anticoncepcional, quanto nas não usuárias, variando entre abdominoplastias e silicones. Quase todas as cirurgias tiveram uma duração maior do que duas horas (90,9%) e aconteceram num intervalo menor que um ano 81,8% (9). **(Tabela 3)**

A maior ocorrência de eventos tromboembólicos foram de origem venosa, 50% (12), sendo o mais comum a TVP, com 41,7% (10). A ocorrência de tromboembolismo arterial foi de 37,5%, sendo mais comum o IAM 33,3% (9). A recorrência dos eventos aconteceu em três

pacientes, sempre associado à pelo menos um tipo de tromboembolismo venoso. Duas delas possuíam SOP e LES. Somente uma fazia uso de anticoncepcional. **(Tabela 4)**

Quanto às pacientes usuárias de anticoncepcional hormonal, todas faziam uso do tipo oral, combinado (ACO), com mudanças apenas no tipo de progestágeno presente em cada um. O de maior frequência foi o Levonorgestrel, 5(55,6%), seguido do Acetato de Ciproterona, 2(22,2%). Mais da metade das usuárias, referiram usar o mesmo anticoncepcional há mais de 10 anos, (55,6%). Apenas 1(11,1%) estava no primeiro ano de uso. A maioria foram para contracepção ou tratamento ginecológico de SOP 77,8% (7). **(Tabela 5)**

Nenhuma das pacientes que usavam o anticoncepcional oral na época do evento o possuíam como único fator de risco associado. Todas estavam associados à, no mínimo, IMC elevado, múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular, cirurgia recente, trombofilia ou doença auto-imune, e já faziam uso há mais de um ano do ACO, com exceção da trombofílica, que estava em vigência do primeiro ano de uso. **(Quadro 1 e 2)**

A maioria das pacientes possuíam contraindicação absoluta ou relativa para o uso de ACO, 77,8% (7). Ao observar o Quadro 2, com a distribuição real dos pacientes quanto aos fatores de risco (pacientes representados por P1, P2, P3...P24) constata-se Contraindicação Absoluta (CA) por evento prévio já sofrido (P1); CA por histórico familiar de parente primeiro grau associado à obesidade (P2); CA pelo histórico familiar e pela HAS não controlada (P4); paciente 7 e 20, CA por cirurgia grande com imobilização prolongada, com uma associada à histórico familiar (P7 e P20, respectivamente); Contraindicação Relativa (CR) por depressão não controlada, com repouso prolongado (P10); CA por trombofilia e hepatite auto-imune, até então sem diagnóstico prévio (P18 e P23, respectivamente). **(Quadro 2)**

### **Comparação dos pacientes com eventos tromboembólicos categorizados segundo uso ou não do contraceptivo para os demais fatores associados**

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 ( $p=0,48$ )

Quando realizada associação entre os fatores de risco e as pacientes vítimas de tromboembolismo usuárias de ACO e não usuárias, não houve significância na correlação com a 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 ( $p= 0,42$ ), recorrência do evento ( $p= 1$ ) e nem com o histórico familiar ( $p= 1$ ).

Houve significância entre as médias de idade em ambos os grupos ( $p= 0,001$ ).

Não foi identificada associação entre o consumo em litros diários da cafeína e as pacientes em ambos os grupos ( $p= 0,069$ ). (**Tabela 12**)

## **Discussão**

A prevalência de mulheres em idade fértil que sofreram eventos tromboembólicos foi de 50 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<sup>6</sup> et al., 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 Clark<sup>7</sup> et al., Braithwaite<sup>8</sup> et al. e Martinelli<sup>9</sup> et al., por sua vez, utilizaram faixas etárias compatíveis, porém, apenas um fator de risco para tromboembolismo foi analisado para comparação em cada estudo.

### **Tromboembolismo e o uso de anticoncepcionais hormonais**

O uso de ACO pelas vítimas de tromboembolismo foi de apenas 37,5% (9). Por se tratar de mulheres jovens, com baixa epidemiologia para comorbidades de origem cardiovascular, muitos estudos comprovam que o risco do evento tromboembólico acontecer estaria fortemente relacionado ao uso de ACO<sup>9,10,11</sup>. Porém, o fato de aumentar o risco, não o coloca como principal fator desencadeante. Faz-se necessário o estudo de outros fatores associados e as condições de uso do anticoncepcional.

A maioria das usuárias de ACO faziam uso do mesmo ACO há pelo menos 5 anos na época do evento. Martinelli<sup>9</sup> et al., em seu estudo de coorte sobre a relação entre o risco de tromboembolismo com a duração do uso de anticoncepcional nas mulheres em idade fértil (N= 3089 mulheres), foi revelado que o risco de tromboembolismo em usuárias de ACO é maior no primeiro ano, porém diminui progressivamente ao longo do tempo. Nas mulheres que usam ACO há cerca de 5 anos, o risco de tromboembolismo reduz em 50% do considerado no primeiro ano. Porém, isso foi validado apenas para mulheres jovens (idade média 25 anos); para as mulheres acima de 40 anos essa premissa não foi validada. Esse estudo também mostrou que após um certo período de uso de ACO, outros fatores de risco se tornam mais importantes para desenvolver a doença; o número de outros fatores de risco transitórios presentes no momento da trombose aumenta independentemente da idade das

mulheres. Ao comparar com nosso estudo, 66,7%(6) das pacientes já estavam com seu risco provocado pelo ACO reduzido pela metade por terem menos que 35 anos, à exceção de uma paciente que estava em vigência do primeiro ano. Além disso, todas já possuíam a mínima de pelo menos dois fatores de risco acumulados para o tromboembolismo, o que corrobora com os achados do referenciado estudo.

Por todas usarem o anticoncepcional do tipo combinado, o que difere de uma para a outra é o tipo de progesterona utilizada, que pode ser mais ou menos trombogênica. Curiosamente, a mais frequente em nossos resultados foi Levonorgestrel (progestina de segunda geração), ultrapassando o acetato de ciproterona, contrário ao encontrado na literatura que defende que as progestinas de segunda geração apresentam um risco em até duas vezes menos que as de terceira e de quarta geração<sup>12,13</sup>. Ao mesmo tempo, nosso estudo se assemelha ao de Dinger<sup>14</sup> et al., quando ele diz que o risco entre progestinas de segunda e de terceira geração são iguais para eventos tromboembólicos. Bem sabido que ainda há uma contradição na literatura quanto à diferença de poder trombogênico entre as classes de progesterona; porém, todos mostram que, de fato, o uso de ACO aumenta em pelo menos duas vezes o risco de trombose venosa com relação às não usuárias.

Deve-se considerar também, ao estudar sobre o potencial de promoção do evento pelo ACO, a informação sobre a prescrição do anticoncepcional realmente foi indicado de forma correta avaliando e afastando a presença de comorbidades potenciais para o tromboembolismo. Correa<sup>15</sup> et al., em seu estudo sobre uso contraindicado de contraceptivos orais (N=20.454 mulheres), constatou que 21% (4295) delas apresentavam alguma contraindicação formal ao uso de anticoncepcionais hormonais, e destas, 11,7% (2393) pertenciam ao grupo de usuárias de ACO, número bastante elevado visto o risco trombogênico. A contraindicação mais frequente foi HAS não controlada (sistólica >160 mmHg ou diastólica > 110mmHg).

Ao analisar a contra-indicação para o uso do ACO nas mulheres de nosso estudo, de acordo com Criterio de Elegibilidade da FEBRASGO<sup>16</sup> 2015 e da World Health Organization<sup>17</sup> 2015, a quase totalidade das usuárias apresentavam contraindicação absoluta ao método (categoria 4), o que pode justificar o evento e torná-lo como algo esperado para essas pacientes, e não ocasional.

### **Hábitos de vida e comorbidades como fatores de risco pra tromboembolismo**

O sedentarismo, o fumo, o álcool, HAS não controlada e a história familiar se destacaram como fatores de risco mais presentes nas pacientes que sofreram IAM, corroborando com o estudo multicentrico de Anand<sup>18</sup> et al., sobre principais fatores de risco envolvidos no infarto,

que traz a falta de atividade física, HAS não controlada, diabetes e álcool como os fatores mais fortemente ligados ao sexo feminino, à exceção do diabetes, que não foi encontrado no nosso estudo.

Como esperado, o fator de risco mais evidente nas pacientes com AVC foi a HAS não controlada. Esse resultado corrobora com recente estudo de Meschia<sup>19</sup> et al., que reafirma a HAS como principal fator de risco para o AVC, tanto isquêmico como hemorrágico. Descreve como um risco alto, etiologicamente significativa, independente, contínuo, que tem relação direta com a intensidade e que ocorre em todas as populações, raças e etnias.

O TEP e a TVP tiveram os mesmos fatores de risco predominantes: o sedentarismo, obesidade, consumo de cafeína e cirurgia recentes, à exceção da depressão, presente de forma mais significativa no TEP. A literatura refere que o TEP e TVP compartilham os mesmos fatores de risco, já que a embolia pulmonar é trazida como uma complicação muitas vezes pós-TVP<sup>20,21</sup>. Porém, nosso resultado diverge do estudo de Previtali<sup>22</sup> et al., que além da obesidade, ainda trazem como fatores de risco principais o fumo e fatores psicossociais, que não tiveram destaque em nosso estudo.

Curiosamente, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists<sup>23</sup> e British Thoracic Society<sup>24</sup> recomendam evitar o consumo excessivo de café pela desidratação que pode causar e aumento consequente da viscosidade do sangue, favorecendo o TVP; e esse foi um dos fatores de risco predominantes nas pacientes com trombose venosa e embolia pulmonar.

Uma das pacientes que sofreram trombose venosa recorrente (TVP e TEP) era portadora de Lupus. De acordo com a literatura, as pacientes com LES possuem maior risco de tromboembolismo do que a população em geral, chegando a ser 12,8 vezes maior, principalmente abaixo de 35 anos<sup>25</sup>. Chung<sup>26</sup> et al., encontraram resultados que corroboram com isso, com o acréscimo de que o risco aumenta ainda mais quando associados à outros fatores de risco.

As pacientes com trombofilia e com hepatite auto imune também sofreram trombose venosa (TVP). Os estudos de Weinsgard<sup>6</sup> et al. revelaram que 31,7% dos pacientes abaixo de 40 anos que sofrem TVP ou TEP tem trombofilia hereditária, que ela se faz presente em todas as décadas de idade (43 a 61%), e que é notável a diminuição dessas trombofilias de acordo com a idade, principalmente as hereditárias. Quanto a hepatite auto imune, são raros os estudos sobre sua correlação com a trombose, mas pode-se explicar pelo fato de que é sabido que a hipertensão pulmonar causada por ela pode gerar embolia pulmonar, de acordo com a Diretriz de Embolia Pulmonar<sup>27</sup>.

As pacientes com SOP sofreram tanto trombose arterial, quanto venosa (AVC e TVP), porém, sua frequência maior foi a venosa. Nosso resultado corrobora com o de Bird<sup>28</sup> et al., que, em seu estudo coorte em mulheres de 18 a 46 anos encontraram uma incidência de 23.7/10.000 de pacientes com SOP usuárias de ACO que sofreram tromboembolismo, risco 2x maior do que a população em geral; e uma incidência de 6.3/10.000 para as não usuárias, risco uma vez maior; trazendo, inclusive o ACO como fator desencadeante. Já Okoroh<sup>29</sup> et al., concluiu em seu estudo a SOP realmente como um fator de risco, porém o ACO como um fator protetor para o trombo quando usado para seu tratamento.

Diferente do esperado e trazido pelas literaturas, Diabetes Mellitus e dislipidemia não foram fatores de risco significantes. Uma possível justificativa é a faixa etária trabalhada. Mulheres em idade fértil ainda não possuem a idade como fator de risco, visto que a Diabetes Mellitus e a dislipidemia são doenças de progressão lenta que abrem o quadro muitos anos depois de seu verdadeiro início.

### **Comparação do número de fatores de risco (NFR) entre pacientes usuárias de ACO e não usuária**

A não correlação do NFR entre os grupos de usuárias e não usuárias de ACO em nosso estudo, evidencia que o ACO não foi um fator suficientemente independente para ser a principal causa do trombo e nem potencializou os outros fatores de risco associados. Porém, levanta um novo questionamento sobre qual fator de risco seria mais influente para que a maioria das pacientes vítimas de trombo nessa faixa etária fossem as não usuárias de ACO, em vez das usuárias, como esperado. A média de idade significativamente maior nas não usuárias do que nas usuárias pode ser uma possível explicação. Uma possível vertente de futuros estudos.

Há outros fatores importantes que não foram estudados de maneira específica como a busca ativa pelas trombofilias hereditárias, que podem ser uma causa importante e significativa presente nas não usuárias.

O objetivo principal de nosso estudo é justamente a análise de todos os eventos tromboembólicos em mulheres na faixa etária fértil, sem restrição à apenas o tipo venoso ou arterial, e sua correlação com o anticoncepcional e com outros fatores de risco. Com um N significativo, foi possível realizar sua prevalência, para se ter dados comparativos em estudos futuros.

A análise do uso do anticoncepcional também foi um ponto positivo, visto que não se trouxe apenas o uso concomitante ao evento, mas o tempo e a indicação correta para paciente.

Apesar de o anticoncepcional ser um fator de risco para tromboembolismo, muitas vezes ele está associado a diversos outros fatores, ou foi mal indicado, aumentando ainda mais o risco.

Nosso estudo teve algumas limitações quanto à coleta, devido a dificuldade de contato com todas as pacientes elegíveis, pela inexistência do número ou do endereço correto.

Além disso, a pesquisa também foi realizada em apenas uma unidade hospitalar, que, embora contemple um número amplo de prontuários, ainda se faz necessário estudos subsequentes realizados de forma multicêntrica.

Como conclusão, a prevalência de mulheres em idade fértil que sofreram eventos tromboembólicos foi de 50 a cada 10.000 mulheres. O evento mais associado à faixa etária é o tromboembolismo venoso. A maioria das pacientes possuíam o anticoncepcional como fator de risco, e quando, presente, não foi identificado como fator de risco isolado ou potencializador dos eventos.

## **Financiamento**

Não houve financiamento para este estudo.

## **Referências**

1. Rezende SM, Bastos M. Distúrbios Tromboembólicos. In: LOPES, Antonio Carlos. Tratado de Clínica Médica. 3.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 2886-903.
2. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1):I4-8.
3. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AP. Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero. *Arq. Bras. Cardiol*. 2015; 106(1): 4-12.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para gravidez na mulher portadora de cardiopatia. [serial on the internet]. 2009 [cited 2017 Sep 01]; [about 178 p]. Available from: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_card\\_grav\\_9306supl1.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_card_grav_9306supl1.pdf).
5. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol*. 2011; 96(4): 81-9.
6. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M. et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous

- thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol*. 2013 Dec;163(5): 655-65.
7. Clark B, Kulozik A, Happich M, Serjeant B, Serjeant G. Clinical profile and recurrence rate in women with venous thromboembolism during combined hormonal contraceptive use: a prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2016 Feb;172(4):636-8.
  8. Braithwaite I, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Anti-androgen contraceptive pills and higher risk of venous thromboembolism. *N Z Med J*. 2016 Feb 19;129(1430): 102-4.
  9. Martinelli I, Maino A, Bucciarelli P, Passamonti SM, Artoni A, Gianniello F. et al. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. *Thromb Res*. 2016 May; 141:153-7.
  10. 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. *BMJ* 2015;350:h2135.
  11. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Aug;24(4):235-40.
  12. van Hylckama AV, Helmerhorst FM, Vandenbrouke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:1-8.
  13. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001; 323 (7305): 131-4.
  14. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-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*. 2007;75:344-54.
  15. Correa DAS, Felisbino-Mendes MS, Mendes MS, Malta DC, Velasquez-Melendez G. Fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais no Brasil. *Rev Saude Pública*. 2017; 51:1.
  16. FEBRASGO. Manual de anticoncepção: Manual de Orientação. Brasília, 2015: 23-40.
  17. WHO – World Health Organization. Roda de Critérios de Elegibilidade Médica para o uso contraceptivo. [serial on the internet]. 2015 [cited 2017 Sep 01]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44096/68/9789241547710\\_por.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44096/68/9789241547710_por.pdf).

18. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH. et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(7):932-40.
19. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of Stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(12):3754-832.
20. Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – a practical approach. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 451–459.
21. Paik B, Joh JH, Park HC. Anatomic and clinical risk factors for pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis of the lower extremity. *Ann Surg Treat Res*. 2017 May; 92(5): 365–369.
22. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011 Apr; 9(2): 120–138.
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Air travel and pregnancy. London: RCOG; 2013 [updated 2015 Jan; cited 2014 Jul]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/patients/patient-information-leaflets/pregnancy/air-travel-pregnancy.pdf>
24. Josephs LK, Coker RK, Thomas M, BTS Air Travel Working Group, British Thoracic Society. Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: a primary care summary of British Thoracic Society recommendations. *Prim Care Respir J*. 2013;22(2):234-8.
25. Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thromb J*. 2015; 13: 16.
26. Chung WS, Lin CL, Chang SN, Lu CC, Kao CH. Systemic lupus erythematosus increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014 Apr;12(4):452-8.
27. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de embolia pulmonar. *Arq. Bras. Cardiol*. São Paulo, 2004;83(suppl.1).
28. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JAC. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ*. 2013 Feb; 185(2): 115–120.

29. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003–2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov; 207(5): 377.e1–377.e8.

## TABELAS E GRÁFICOS

**Tabela 1.** Características socioedemográficas das 24 pacientes que sofreram algum evento tromboembólico na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| VARIÁVEIS                        | TOTAL<br>n=24 | %    |
|----------------------------------|---------------|------|
| <b>Idade em anos<sup>1</sup></b> | 36,2 ± 7,3    |      |
| <b>Procedência Estado, n (%)</b> |               |      |
| Sergipe                          | 21            | 87,5 |
| Outros estados                   | 3             | 12,5 |
| <b>Procedência Cidade, n (%)</b> |               |      |
| Aracaju                          | 11            | 45,8 |
| Interior                         | 10            | 41,7 |
| Não se aplica                    | 3             | 12,5 |
| <b>Renda mensal, n(%)</b>        |               |      |
| < ½ salário mínimo               | 1             | 4,2  |
| de ½ a 1 salário mínimo          | 6             | 25   |
| de 2 a 5 salários mínimos        | 9             | 37,5 |
| de 6 a 9 salários mínimos        | 4             | 16,7 |
| de 10 a 13 salários mínimos      | 3             | 12,5 |
| mais de 13 salários mínimos      | 1             | 4,2  |
| <b>Convênio de saúde, n(%)</b>   |               |      |
| Sim                              | 19            | 79,2 |

**Tabela 2.** Características clínicas das 24 pacientes que sofreram algum evento tromboembólico na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| <b>VARIÁVEIS</b>                     | <b>n=24</b> | <b>(%)</b> |
|--------------------------------------|-------------|------------|
| <b>Número de gestações, n (%)</b>    |             |            |
| Nenhuma                              | 4           | 16,7       |
| Uma                                  | 6           | 25         |
| Duas                                 | 12          | 50         |
| Três                                 | 2           | 8,3        |
| <b>Antropometria (IMC*), n (%)</b>   |             |            |
| Desnutrição                          | 1           | 4,2        |
| Normal                               | 11          | 45,8       |
| Sobrepeso                            | 7           | 29,2       |
| Obesidade                            | 5           | 20,8       |
| <b>Hábitos de vida</b>               |             |            |
| Atividade física                     | 6           | 25         |
| Fumo                                 | 3           | 12,5       |
| Álcool                               | 3           | 12,5       |
| Consumo de líquidos contendo cafeína | 17          | 70,8       |
| <b>Comorbidades</b>                  |             |            |
| Depressão                            | 8           | 33,3       |
| Uso regular de medicação             | 2           | 25         |
| HAS*                                 | 13          | 54,2       |
| Uso regular de medicação             | 7           | 58,3       |
| Dislipdemia                          | 6           | 25         |
| Cirurgia recente                     | 11          | 45,8       |
| Evento recorrente                    | 5           | 20,8       |
| Histórico familiar                   | 12          | 50         |
| Uso de ACO*                          | 9           | 37,5       |
| <b>Doenças de base, n (%)</b>        |             |            |
| SOP*                                 | 5           | 20,8       |
| LES                                  | 1           | 4,2        |
| Trombofilia                          | 1           | 4,2        |
| Hepatite Auto-imune                  | 1           | 4,2        |

\*HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; IMC= Índice de Massa Corpórea; ACO=Anticoncepcional Oral, se estava em uso na época do evento; \*SOP= Síndrome de Ovários Policísticos.

**Tabela 3.** Caracterização das cirurgias prévias recentes à época do evento tromboembólico realizadas pelas 11 pacientes na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| <b>VARIÁVEIS</b>                       | <b>TOTAL</b><br><b>n=11</b> | <b>%</b> |
|----------------------------------------|-----------------------------|----------|
| <b>Tipo de cirurgia, n (%)</b>         |                             |          |
| Cardiovascular                         | 2                           | 18,2     |
| Cirurgia plástica                      | 6                           | 54,5     |
| Outras cirurgias                       | 3                           | 27,3     |
| <b>Duração da cirurgia, n (%)</b>      |                             |          |
| Menos de 1 hora                        | 1                           | 9,1      |
| Mais de 2 horas                        | 10                          | 90,9     |
| <b>Tempo de cirurgia prévia, n (%)</b> |                             |          |
| Menos de 1 mês                         | 2                           | 18,2     |
| De 1 mês a 1 ano                       | 9                           | 81,8     |

**Tabela 4.** Tipos de tromboembolismo sofridos pelas 24 pacientes na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| <b>VARIÁVEIS</b>                               | <b>TOTAL</b><br><b>n=24</b> | <b>%</b> |
|------------------------------------------------|-----------------------------|----------|
| <b>Tipo de tromboembolismo arterial, n (%)</b> |                             |          |
| Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)               | 8                           | 33,3     |
| Acidente Vascular Cerebral (AVC)               | 1                           | 4,2      |
| <b>Tipo de tromboembolismo venoso, n (%)</b>   |                             |          |
| Tromboembolismo Pulmonar (TEP)                 | 4                           | 16,7     |
| Trombose Venosa Profunda (TVP)                 | 8                           | 33,3     |
| <b>Tromboembolismo recorrente, n (%)</b>       |                             |          |
| TEP e AVC                                      | 1                           | 4,2      |
| TVP e IAM                                      | 1                           | 4,2      |
| TEP e TVP                                      | 1                           | 4,2      |

**Tabela 5.** Dados clínicos do uso de anticoncepcional hormonal concomitante ao evento de 9 das 24 pacientes na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| <b>VARIÁVEIS</b>                       | <b>TOTAL<br/>n=9</b> | <b>%</b> |
|----------------------------------------|----------------------|----------|
| <b>Via administrada, n(%)</b>          |                      |          |
| Oral                                   | 9                    | 100      |
| <b>Tipo de anticoncepcional, n (%)</b> |                      |          |
| Combinado                              | 9                    | 100      |
| <b>Tipo de progesterona, n (%)</b>     |                      |          |
| Acetato de ciproterona                 | 2                    | 22,2     |
| Levonorgestrel                         | 5                    | 55,6     |
| Gestodeno                              | 1                    | 11,1     |
| Drospirenona                           | 1                    | 11,1     |
| <b>Tempo de uso, n (%)</b>             |                      |          |
| Menos de 1 ano                         | 1                    | 11,1     |
| 1 a 5 anos                             | 3                    | 33,3     |
| Mais de 10 anos                        | 5                    | 55,6     |
| <b>Motivo do uso, n(%)</b>             |                      |          |
| Contracepção                           | 4                    | 44,4     |
| Tratamento de SOP                      | 3                    | 33,3     |
| Outros                                 | 2                    | 22,3     |

**Tabela 6.** Comparação dos dados cirúrgicos entre as 24 pacientes que estavam e que não estavam em uso concomitante do anticoncepcional na época do tromboembolismo, na faixa etária de 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| <b>VARIÁVEIS</b>                       | <b>Com ACO*</b><br><b>n=9 (%)</b> | <b>Sem ACO*</b><br><b>n=15(%)</b> |
|----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Tipo de cirurgia, n (%)</b>         |                                   |                                   |
| Cardiovascular                         | 0 (0)                             | 2 (13,3)                          |
| Cirurgia plástica                      | 2 (22,2)                          | 4 (26,7)                          |
| Outras cirurgias                       | 1 (11,1)                          | 2 (13,4)                          |
| <b>Duração da cirurgia, n (%)</b>      |                                   |                                   |
| Menos de 1 hora                        | 0 (0)                             | 1 (6,7)                           |
| Mais de 2 horas                        | 3 (33,3)                          | 7 (46,7)                          |
| <b>Tempo de cirurgia prévia, n (%)</b> |                                   |                                   |
| Menos de 1 mês                         | 1 (11,1)                          | 1 (6,7)                           |
| De 1 mês a 1 ano                       | 2 (22,2)                          | 7 (46,7)                          |

\*ACO=Anticoncepcional Oral, se estava em uso na época do evento.

**Tabela 7.** Associação entre os fatores de risco apresentados pelas pacientes que sofreram eventos tromboembólicos na época do evento nas usuárias de ACO em relação às não usuárias, na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| <b>VARIÁVEIS</b>                 | <b>Usuária de ACO</b><br><b>n=9</b> | <b>Não usuária de aco</b><br><b>n=15</b> | <b>p*</b>    |
|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|--------------|
| <b>Idade em anos<sup>1</sup></b> | <b>40,2 ± 4,1</b>                   | <b>29,6 ± 6,5</b>                        | <b>0,001</b> |
| <b>Hábitos de vida, n(%)</b>     |                                     |                                          |              |
| Falta de atividade física        | 55,6 (5)                            | 86,7 (13)                                | 0,15         |
| Fumo                             | 100 (9)                             | 80 (12)                                  | 0,27         |
| Álcool                           | 100 (9)                             | 80 (12)                                  | 0,27         |
| Cafeína                          | 22,2 (2)                            | 33,3 (5)                                 | 0,66         |
| <b>Comorbidades, n(%)</b>        |                                     |                                          |              |
| Depressão                        | 66,7 (6)                            | 66,7 (10)                                | 1            |
| HAS*                             | 66,7 (6)                            | 33,3 (5)                                 | 0,21         |
| Dislipdemia                      | 88,9 (8)                            | 66,7 (10)                                | 0,35         |
| Cirurgia recente                 | 66,7 (6)                            | 46,7 (7)                                 | 0,42         |
| Recorrência do evento            | 77,8 (7)                            | 80 (12)                                  | 1            |
| Histórico Familiar               | 44,4 (4)                            | 53,3 (8)                                 | 1            |

<sup>1</sup> Idade em anos expressa como média e desvio padrão; demais valores expressos em % (n) \*HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica; \*Teste do qui quadrado para dados independentes

**Fluxograma 1.** Fatores de risco apresentados pelas pacientes que sofreram eventos tromboembólicos na época do evento, na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| Fatores de risco aos quais as pacientes estavam expostas na época do evento |                                                                |                                                                          |                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Trombose Arterial                                                           |                                                                | Trombose Venosa                                                          |                                                                   |
| IAM<br>(9)                                                                  | AVC<br>(2)                                                     | TEP<br>(6)                                                               | TVP<br>(10)                                                       |
| Sedentarismo (8)<br>Fumo (2)<br>Alcool (2)<br>Cafeína (6)                   | Sedentarismo (1)<br>Cafeína (1)                                | Sedentarismo (4)<br>Fumo (1)<br>Alcool (1)<br>Cafeína (4)                | Sedentarismo (7)<br>Cafeína (8)                                   |
| IMC elevado (5)<br>Depressão (1)<br>HAS (7)<br>Dislipdemia (3)              | IMC elevado (2)<br>Depressão (1)<br>HAS (2)<br>Dislipdemia (1) | IMC elevado (3)<br>Depressão (4)<br>HAS (2)<br>Dislipdemia (1)           | IMC elevado (5)<br>Depressão (3)<br>HAS (4)<br>Dislipdemia (1)    |
| Cirurgia recente (2)<br>Evento recorrente (1)                               | Cirurgia recente (1)<br>Evento recorrente (1)                  | Cirurgia recente (4)<br>Evento recorrente (2)                            | Cirurgia recente (5)<br>Evento recorrente (1)                     |
| Histórico familiar (4)<br>Usa ACO (1)                                       | Histórico familiar (4)<br>Usa ACO (1)<br>SOP (1); LES (1)      | Histórico familiar (1)<br>Usa ACO (2)<br>Hepatite auto imune(1); LES (1) | Histórico familiar (2)<br>Usa ACO (6)<br>Trombofilia (1); SOP (2) |

**Quadro 1.** Distribuição dos fatores de risco para cada uma das 24 pacientes que sofreram evento tromboembólico na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| Pacientes/<br>Fatores de risco | Idade | Falta de atividade física | IMC elevado | Fumo | Álcool | Consumo elevado de cafeína | Depressão | Uso medicamento* | HAS | Uso medicamento* | Dislipdemia | Uso medicamento* | Cirurgia recente | Tipo de trombose | Trombo Recorrente | Histórico Familiar | Uso de ACO | Doença de base |
|--------------------------------|-------|---------------------------|-------------|------|--------|----------------------------|-----------|------------------|-----|------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------|----------------|
| P1                             |       | X                         | X           |      |        | X                          |           |                  | X   |                  |             |                  |                  | TVP<br>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         |                  |     |                  |             |                  |                  | TEP<br>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                | TEP              |                   |                    |            |                |
| P13                            | X     |                           | X           |      |        | X                          |           |                  | X   |                  |             |                  |                  | IAM              |                   |                    |            | X              |
| P14                            |       | X                         | X           |      |        | X                          |           |                  | X   |                  |             |                  | X                | TEP<br>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                | TEP              |                   | X                  |            |                |
| P20                            |       |                           |             |      |        |                            | X         |                  |     |                  |             |                  | X                | TEP              |                   | X                  | X          |                |
| P21                            | X     | X                         |             |      |        | X                          |           |                  |     |                  |             |                  | X                | TVP              |                   | X                  |            |                |
| P22                            | X     | X                         | X           |      |        | X                          |           |                  | X   |                  | X           |                  |                  | IAM              |                   |                    |            |                |
| P23                            |       | X                         |             |      |        | X                          |           |                  |     |                  |             |                  |                  | TEP              |                   | X                  | X          | X              |
| P24                            |       | X                         |             |      |        |                            |           |                  |     |                  |             |                  | X                | IAM              |                   |                    |            | X              |

**Quadro 2.** Caracterização da cirurgia prévia e do ACO utilizado entre as pacientes que sofreram evento tromboembólico na faixa etária 12 e 45 anos, de janeiro de 2004 a novembro de 2016, e que deram entrada pelo serviço de Urgência do Hospital do Coração, Aracaju, SE.

| Pacientes/<br>Fatores<br>de risco | CIRURGIA |     |            | ANTICONCEPCIONAL HORMONAL |                |          |
|-----------------------------------|----------|-----|------------|---------------------------|----------------|----------|
|                                   | TC*      | DC* | TCP*       | VA*                       | TPG*           | TU*      |
| P1                                |          |     |            | Oral                      | Ciproterona    | 1-5 anos |
| P2                                |          |     |            | Oral                      | Ciproterona    | >10 anos |
| P3                                |          |     |            | Oral                      | Levonorgestrel | >10 anos |
| P4                                |          |     |            | Oral                      | Levonorgestrel | >10 anos |
| P5                                |          |     |            |                           |                |          |
| P6                                | Cardio   | >2h | 1 mês-1ano |                           |                |          |
| P7                                | Plástica | >2h | 1 mês-1ano | Oral                      | Gestodeno      | >10 anos |
| P8                                |          |     |            |                           |                |          |
| P9                                |          |     |            |                           |                |          |
| P10                               |          |     |            | Oral                      | Levonorgestrel | >10 anos |
| P11                               | Geral    | >2h | 1 mês-1ano |                           |                |          |
| P12                               | Plástica | >2h | 1 mês-1ano |                           |                |          |
| P13                               |          |     |            |                           |                |          |
| P14                               | Plástica | >2h | 1 mês-1ano |                           |                |          |
| P15                               | Outra    | <1h | 1 mês-1ano |                           |                |          |
| P16                               |          |     |            |                           |                |          |
| P17                               |          |     |            |                           |                |          |
| P18                               | Outra    | >2h | <1 mês     | Oral                      | Drospirenona   | <1 ano   |
| P19                               | Plástica | >2h | 1 mês-1ano |                           |                |          |
| P20                               | Plástica | >2h | 1 mês-1ano | Oral                      | Levonorgestrel | 1-5 anos |
| P21                               | Cardio   | >2h | 1 mês-1ano |                           |                |          |
| P22                               |          |     |            |                           |                |          |
| P23                               |          |     |            | Oral                      | Levonorgestrel | 1-5 anos |
| P24                               | Plástica | >2h | <1 mês     |                           |                |          |

\*TC=Tipo de cirurgia; DC=Duração da cirurgia; TCP=Tempo de Cirurgia Prévia; VA=Via Administrada; TA=Tipo de ACO; TPG=Tipo de Progesterona; TU=Tempo de uso;

## VI. ANEXOS

**Anexo 1 – MODELO DO FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE – CCBS**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA - DME**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - HU**

**QUESTIONÁRIO**

Idade: \_\_\_\_ anos.  
 Número de gestações: \_\_\_\_  
 Paridade: \_\_\_\_.  
 Procedência: \_\_\_\_.  
 Renda familiar:  
 ( ) 1 a 5 salários mínimos ( ) 6 a 10 salários mínimos ( ) mais de 10 salários mínimos  
 Convênio: ( ) sim ( ) não  
 Atividade física: ( ) sim ( ) não  
 Peso: \_\_\_\_ KG ( ) desnutrição ( ) normal ( ) sobrepeso ( ) obesidade  
 Fumo: ( ) sim ( ) não  
 Alcool: ( ) sim ( ) não  
 Uso de testosterona: ( ) sim ( ) não  
 Uso de anabolizantes: ( ) sim ( ) não  
 Uso de cafeína: ( ) sim ( ) não Quantas vezes ao dia? \_\_\_\_ Qual tipo? \_\_\_\_  
 Uso de drogas psiquiátricas: \_\_\_\_  
 Uso de drogas ilícitas: \_\_\_\_  
 Hipertensão: ( ) sim ( ) não Se sim, há quantos anos? \_\_\_\_  
 Se sim, estava em uso regular da medicação na ocasião do tromboembolismo?  
 ( ) sim ( ) não  
 Diabetes: ( ) sim ( ) não Se sim, há quantos anos? \_\_\_\_  
 Se sim, estava em uso regular da medicação na ocasião do tromboembolismo?  
 ( ) sim ( ) não  
 Hiperlipidemia: ( ) sim ( ) não Se sim, há quantos anos? \_\_\_\_  
 Se sim, estava em tratamento na ocasião do tromboembolismo?  
 ( ) sim ( ) não  
 Câncer: ( ) sim ( ) não Se sim, há quantos anos? \_\_\_\_  
 Cirurgias prévias: ( ) sim ( ) não  
 Se sim, quantas e há quanto tempo? \_\_\_\_  
 Antecedentes pessoais de tromboembolismo: ( ) sim ( ) não  
 Se sim, qual tipo? ( ) Tromboembolismo pulmonar ( ) Trombose venosa periférica  
 ( ) Trombose venosa cerebral ( ) Infarto agudo do miocárdio  
 Se sim, quantas vezes deu entrada na urgência com eventos tromboembólicos? \_\_\_\_  
 Antecedentes familiares de tromboembolismo: ( ) sim ( ) não  
 Uso de contraceptivo hormonal: ( ) sim ( ) não  
 Se sim que tipo de via administrada: \_\_\_\_  
 Qual o contraceptivo usado: \_\_\_\_  
 Tempo de uso do contraceptivo: \_\_\_\_  
 Quem prescreveu o medicamento? \_\_\_\_  
 Foi prescrito como: ( ) Uso contraceptivo ( ) Regulação de menstruação  
 ( ) Tratamento de problema ginecológico. Se sim, qual? \_\_\_\_

**Anexo 2 – CÓPIA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE – CCBS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA - DME  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - HU**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Declaro, por meio deste termo, que concordei em ser entrevistada e participar na pesquisa de campo referente ao projeto intitulado “O uso de contraceptivo hormonal e eventos tromboembólicos em mulheres em idade fértil”, desenvolvido por \_\_\_\_\_ (nome do/a bolsista) \_\_\_\_\_ o(a) qual poderei contatar/consultar a qualquer momento que julgar necessário através do telefone (XXX) XXXX-XXXX ou e-mail \_\_\_\_\_. Fui informada, ainda, de que o projeto é orientado pela Prof. Dr. Júlia Maria Gonçalves Dias, da Universidade Federal de Sergipe, e co-orientada pelo Prof. Dr. José Teles de Mendonça, também da Universidade Federal de Sergipe.

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer ônus e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa. Fui informada dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que, em linhas gerais é determinar a prevalência de eventos tromboembólicos em pacientes do sexo feminino em idade fértil, associação com usuárias de anticoncepcionais hormonais e identificar a concomitância de outros fatores de risco.

Fui também esclarecida de que os usos das informações por mim oferecidas estão submetidos às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde.

Minha colaboração se fará de forma anônima, por meio de entrevista para preenchimento de questionário, a ser gravada a partir da assinatura desta autorização. O acesso e a análise dos dados coletados se farão apenas pela pesquisadora e sua orientadora. Fui ainda informada de que posso me retirar dessa pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo para meu acompanhamento ou sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos.

Atesto recebimento de uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Aracaju, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Orientadora

Prof. PhD Júlia Maria Gonçalves Dias  
CPF: 507.414.894-49

\_\_\_\_\_  
Co-orientador

Prof. PhD José Teles de Mendonça  
CPF: 045.309.695-68

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora

Vivian Roberta Lima Santos  
CPF: 014.605.405-90

\_\_\_\_\_  
Nome da participante