



ARTIGO ORIGINAL

**Análise dos fatores de risco relacionados ao tromboembolismo venoso em mulheres de idade fértil em Itajubá – Minas Gerais**

*Analysis of risk factors related to venous thromboembolism in women of childbearing age in Itajubá – Minas Gerais*

**Melissa Andreia de Moraes Silva<sup>1,\*</sup>, Bianca Bolsonaro Guilherme<sup>1</sup>, Ivy Loureiro Teodoro<sup>1</sup>, Seleno Glauber de Jesus-Silva<sup>1</sup>, Rodolfo Souza Cardoso<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Itajubá (FMI), Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

INFORMAÇÕES GERAIS

Recebido em: junho de 2017

Aceito em: agosto de 2017

*Palavras-Chave:*

Tromboembolia venosa

Saúde da mulher

Fatores de risco

*Keywords:*

Venous thromboembolism

Women's health

Risk factors

RESUMO

**Introdução:** O tromboembolismo venoso (TEV) incide em mulheres de idade fértil e a identificação dos fatores de risco é ponto crucial para sua prevenção. **Objetivos:** Identificar e correlacionar os fatores de risco mais comuns para o desencadeamento de TEV em mulheres de 14 a 50 anos. **Métodos:** Analisadas 30 mulheres com diagnóstico recente de trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores por meio de ultrassonografia com Doppler colorido e de seus prontuários, no período de julho de 2011 a julho de 2016. Os fatores de risco foram descritos em proporções e comparados através de teste exato de Fisher. **Resultados:** A média de idade foi de 37,4 anos. O índice de massa corpórea médio foi de 27,4 kg/m<sup>2</sup> e a média de gestações foi de 2,3 por paciente. Setenta por cento apresentaram TVP, e a prevalência em ambos os membros foi igual. Cirurgias recentes, história familiar de TEV, doenças associadas e uso de contraceptivos orais (CO) foram os mais prevalentes na população estudada (53,8%, 42,3%, 42,3% e 38,5%, respectivamente). Uso de CO, cirurgia recente e varizes de grosso calibre foram os fatores mais relacionados à recorrência da trombose ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** Pode-se concluir que a presença de varizes, cirurgia recente e história familiar são os fatores de risco mais associados à presença de TVP em mulheres de idade fértil. Uso de CO, cirurgia recente e presença de varizes são os fatores de risco mais estatisticamente relacionados à recorrência da TVP.

ABSTRACT

**Introduction:** Venous thromboembolism (VTE) affects women of childbearing age and the identification of risk factors is a key point for preventing its development. **Aims:** To identify and correlate the most common risk factors for the development of VTE in women aged 14-50 years. **Methods:** We analyzed 30 women with recent diagnosis of deep venous thrombosis (DVT) of the lower limbs using Doppler color ultrasonography and their medical records from July 2011 to July 2016. Risk factors were described as proportions and compared using Fisher's exact test. **Results:** The mean age was 37.4 years. The mean body mass index was 27.4 kg/m<sup>2</sup> and the mean gestation rate was 2.3 per patient. Seventy percent presented DVT, and the prevalence in both limbs was the same. Recent surgeries, familiar historical of VTE, associated diseases and use of oral contraceptives (OC) were the most prevalent factors in the studied population (53.8%, 42.3%, 42.3% and 38.5%, respectively). Use of OC, recent surgery and varicose veins were the factors most related to recurrence of thrombosis ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** It can be concluded that the presence of varicose veins, recent surgery and family history are the risk factors that are most associated with the presence of DVT in women of childbearing age. Use of OC, recent surgery and presence of varicose veins are the risk factors more statistically related to recurrence of DVT.

\* Correspondência:

Avenida Renó Júnior, 368

Itajubá – MG - CEP 37502-138

e-mail: meldemoraes@gmail.com

## Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) envolve três situações clínicas: 1) a tromboflebite superficial (TS); 2) a trombose venosa profunda (TVP)<sup>1</sup> (geralmente em membros inferiores);<sup>2</sup> e 3) a complicação mais grave da TVP, a embolia pulmonar (EP). É uma doença multifatorial, sendo necessária para seu aparecimento a associação de predisposição individual com um fator de risco externo, este último podendo ser persistente ou temporário.<sup>1</sup>

A TVP é uma das afecções vasculares mais significativas e prevalentes.<sup>1</sup> É definida pela formação de coágulos no interior do sistema venoso profundo, ocasionando obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo, com maior prevalência em membros inferiores.<sup>3</sup> Estima-se que a incidência anual na população europeia varie de 104 a 183 casos por 100.000 habitantes.<sup>2</sup> Sua fisiopatologia foi proposta pela primeira vez em 1860 pelo patologista alemão Rudolph Virchow, sugerindo que sua ocorrência era devido a três mecanismos, conhecidos como a tríade de *Virchow*: lesão endotelial; estase sanguínea; e estado de hipercoagulabilidade. Desses fatores, a lesão endotelial é considerada a de maior importância na etiopatogenia da trombose.<sup>1</sup>

Todos os fatores de risco para TVP se associam a pelo menos um fator da tríade. A imobilização e repouso prolongado levam à estase sanguínea; cirurgias, principalmente as ortopédicas, ginecológicas e abdominais, às lesões endoteliais; neoplasias, trombofilias, anticoncepcional e terapia de reposição hormonal geram estados de hipercoagulabilidade.<sup>4</sup> Além desses, também são fatores de risco a idade avançada, história pregressa de TEV, história familiar de TEV, obesidade, traumas graves e tabagismo.<sup>1</sup>

Edema e dor no membro afetado são os principais sinais e sintomas descritos. Por outro lado, fenômenos iniciais como dispneia, dor torácica e hemoptise sugerem a possibilidade de EP.<sup>4</sup> Ao exame físico, podem ser observados dor, edema, eritema, cianose, empastamento muscular e aumento de temperatura. No entanto, nenhuma avaliação clínica isolada é suficiente para diagnosticar ou descartar o diagnóstico de TVP. Para isso, são recomendados anamnese e exame físico, combinados a testes laboratoriais de exclusão (dímero-D), e exames de imagem como a ultrassonografia com *Doppler* colorido, uma vez que em apenas 50% dos casos os achados clínicos são relacionados à doença.<sup>3</sup>

Homens e mulheres em geral apresentam riscos semelhantes no desenvolvimento de TVP. Entretanto, as mulheres têm maior risco durante seus anos férteis, quando ficam expostas aos fatores de risco hormonais, como, por exemplo, o uso de contracepção hormonal e a gravidez.<sup>5</sup> O índice de mortalidade dessas mulheres ainda é alto e, por isso, continua a ser um grande problema de saúde pública.<sup>6</sup> O objetivo do presente trabalho, portanto, foi realizar um mapeamento epidemiológico num período de cinco anos das mulheres em idade fértil, entre 14 e 50 anos, que apresentaram um ou mais episódios de TEV. A epidemiologia de um subgrupo de risco poderá possibilitar a otimização de tratamentos e profilaxias específicas para esse grupo epidemiológico.

## Métodos

Estudo observacional, transversal e retrospectivo, realizado a partir da análise de exames de ultrassom com *Doppler* colorido realizados em hospital de ensino quaternário e em serviço privado de cirurgia vascular e endovascular na cidade de Itajubá/MG. Foram estudadas mulheres em idade fértil, na faixa etária entre 14 e 50 anos, que apresentaram um ou mais episódios de TEV no período de julho de 2011 a julho de 2016. De um total de 35 pacientes inicialmente identificadas, foram obtidos dados necessários para o estudo em apenas 30. Os prontuários médicos foram avaliados, e os dados complementares não registrados foram preenchidos através de contato telefônico com os indivíduos da amostra. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) sob o parecer número 1.550.987.

Os dados e fatores de risco pesquisados foram: idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, trombofilia, histórico familiar (somente causas primárias), uso de anticoncepcional, número de gestações, puerpério, varizes de membros inferiores, cirurgias prévias recentes, doenças associadas, membro acometido, veia acometida e se houve recorrência ou não.

Para a análise estatística, os fatores de risco categóricos foram expressos em proporções e os quantitativos em média. Utilizou-se o teste de Fisher para análise dos dados categóricos e suas associações dentro da amostra global de pacientes. Foi considerada significância estatística quando  $p < 0,05$ .

## Resultados

Das 30 mulheres estudadas, a média de idade foi de 37,4 anos (19-50 anos). O IMC médio foi de 27,4 kg/m<sup>2</sup>, sendo o mínimo de 20,7 kg/m<sup>2</sup> e o máximo 54,9 kg/m<sup>2</sup>. A média de gestações foi de 2,3 por mulher estudada, sendo que apenas uma apresentou cinco gestações sucedidas. Somente cinco mulheres não haviam engravidado até o momento da TVP. Das seis puérperas, cinco foram acometidas por TVP, das quais três foram pós-abortamento. A **Tabela 1** mostra a distribuição da localização do TEV segundo o membro acometido e a localização da trombose.

**Tabela 1.** Distribuição das pacientes estudadas conforme a profundidade e membro acometido.

CARACTERÍSTICAS DA TEV	N (%)
<b>Profundidade</b>	
Superficial	5 (16,7)
Profundo	21 (70,0)
Ambos	4 (13,3)
<b>Membro</b>	
Direito	14 (46,7)
Esquerdo	14 (46,7)
Bilateral	2 (6,6)

A **Figura 1** ilustra o número de mulheres com e sem TEV de acordo com o fator de risco associado. Quanto às doenças associadas, 12 pacientes apresentavam alguma doença de base: seis eram portadoras de hipertensão arterial sistêmica, duas de diabetes melito, três de hipotireoidismo, oito de obesidade (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>), uma de arritmia não especificada, uma de esquizofrenia e duas de neoplasia maligna.

Obteve-se também a prevalência dos fatores de risco em pacientes que apresentaram TVP, resultados indicados na **Figura 2**.

A **Tabela 2** mostra a análise dos fatores de risco em relação à presença de recorrência da TVP e quanto à localização, alta (veia poplítea ou acima) ou baixa (abaixo da veia poplítea).

**Discussão**

O TEV é uma doença comum, de grande importância pela sua incidência e morbimortalidade.<sup>7</sup> A taxa de incidência global de TEV é de 9,5 casos / 100.000 hab/ano,<sup>8</sup> sendo responsável por mais mortes do que o câncer de mama, acidente automobilístico e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, juntos.<sup>7</sup> É uma doença de alto impacto social e econômico,<sup>9</sup> sendo de extrema valia o seu diagnóstico e tratamento precoces.

O diagnóstico, entretanto, é desafiador, devido aos sinais e sintomas apresentarem baixa especificidade, sendo encontrados em inúmeras outras condições. Desta forma, a identificação e estratificação dos fatores de risco são primordiais para direcionar o diagnóstico. Por exemplo, embora alguns estudos não observem diferença de gênero, outros descrevem maior incidência de TEV em

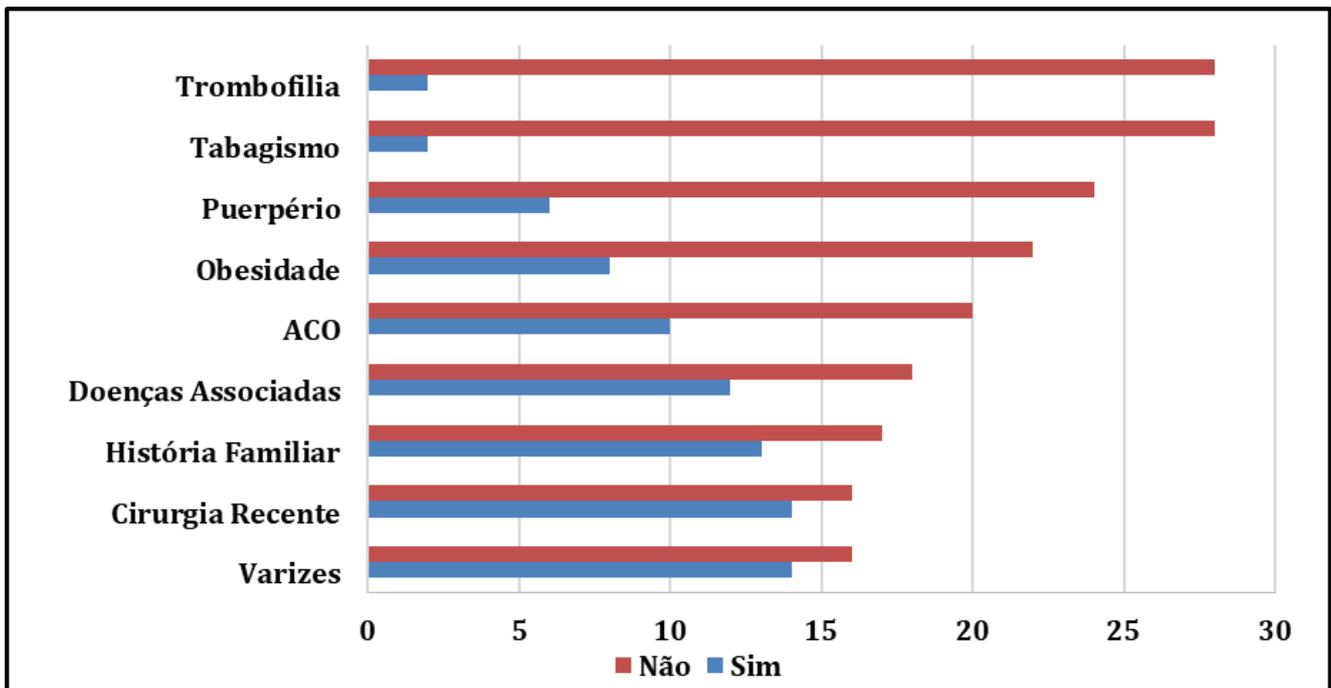
mulheres jovens (<55 anos) comparadas aos homens da mesma faixa etária.<sup>8</sup>

Foram avaliados no presente trabalho alguns dos fatores mais comuns associados à ocorrência de TEV na população geral; contudo, aplicados somente em mulheres da idade reprodutiva, são estes: idade, gestações, puerpério, IMC, uso de contraceptivos orais, tabagismo, trombofilias, histórico familiar, cirurgia recente, doenças associadas, presença de varizes e recorrência da doença.<sup>10,11</sup>

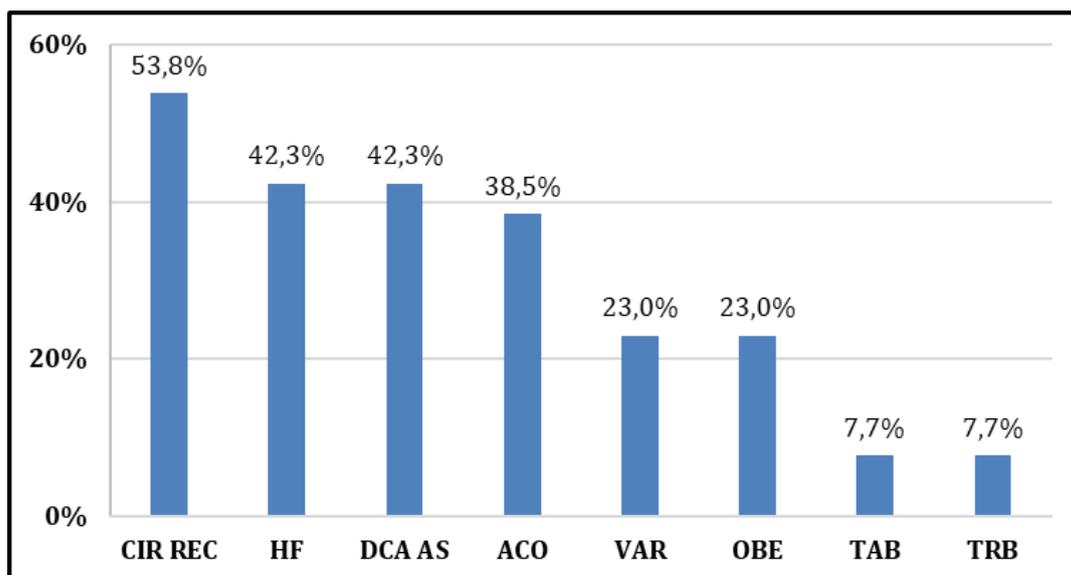
Estudos mostram que idade é um fator de prognóstico independente e diretamente relacionado para o desenvolvimento de trombose. Contudo, dentro de determinadas faixas etárias, os fatores de risco se alteram.<sup>12</sup> De acordo com Chen *et al.*, a maior parte das TVPs em mulheres abaixo de 39 anos ocorria principalmente durante puerpério; aqueles acima dos 40, devido às cirurgias recentes.<sup>12</sup>

Dados recentes evidenciam que o risco de eventos trombóticos permanece elevado até 12 semanas após o parto.<sup>13</sup> Na presente análise, apenas 20% das pacientes estavam no puerpério, somente uma apresentando TS e o restante, TVP. Além disso, 50% das mulheres que desenvolveram TVP no puerpério o fizeram como evento recorrente. É possível que outros fatores de risco como cirurgia recente, história familiar e contracepção oral tenham mascarado a importância do puerpério nesta pequena casuística.

Em relação à obesidade, o IMC médio foi de 27,4 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso). Apesar de a maioria das pacientes não serem classificadas como obesas, elas não se enquadram mais na normalidade ponderal, o que também é considerado fator de risco. Estudos mostram que o aumento de gordura corporal está associado com TEV recorrente em



**Figura 1.** Distribuição da ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) de acordo com cada fator de risco estudado. Observa-se que fatores de risco como trombofilia documentada e tabagismo tiveram pequena prevalência nesse tipo de população. ACO: anticoncepcional oral.



**Figura 2.** Prevalência dos diferentes fatores de risco presentes nas pacientes portadoras de tromboembolismo venoso (TEV). Cirurgia recente, história familiar, comorbidades e uso de anticoncepcional foram os fatores mais prevalentes.

CIR REC: cirurgias prévias recentes; HF: histórico familiar, DCA AS: doenças associadas; ACO: uso de anticoncepcional; VAR: varizes de membros inferiores; OBE: obesidade; TAB: tabagismo; TRB: trombofilia.

mulheres, mas não em homens,<sup>10</sup> além de aumentar o risco de TVP em duas vezes.<sup>8</sup> Os altos níveis de ácidos graxos não esterificados aumentam a lipoproteína de baixa densidade (VLDL) que, por sua vez, aumenta a secreção do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) e promove trombose devido ao comprometimento da liberação de fibrina.<sup>13</sup>

As mulheres em idade reprodutiva utilizam mais métodos contraceptivos, principalmente os medicamentos. Dentre eles, o mais comum é o anticoncepcional oral (ACO), que causa aumento de fatores pró-coagulantes como fibrinogênio, protrombina, fatores VII, VIII e X, o que contribuem para o desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos. O risco é dose-dependente,

**Tabela 2.** Análise comparativa entre os diferentes fatores de risco analisados e a recorrência e a localização alta ou baixa da TVP.

FATORES DE RISCO	RECORRÊNCIAS			LOCALIZAÇÃO DA TVP		
	SIM	NÃO	p*	ALTA	BAIXA	p*
Idade >30 anos	7	16	0,637	15	8	0,391
Multiparidade (>2 gest.)	6	13	0,672	12	7	0,711
Contraceptivos orais	0	10	0,028	7	3	0,694
TVP alta	5	13	1,000	-	-	-
Tabagismo	0	2	1,000	0	2	0,151
Câncer ativo	1	1	0,469	1	1	1,000
Histórico Familiar	6	9	0,215	10	5	0,710
Cirurgia Recente	1	13	0,039	9	5	0,722
IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	3	5	0,643	3	3	0,659
Varizes de grosso calibre	6	7	0,049	5	8	0,219
Recorrência	-	-	-	5	3	1,000

\*Teste exato de Fisher.

TVP= trombose venosa profunda, IMC= índice de massa corpórea, gest.=gestações.

umenta com a idade e é influenciado pela predisposição genética e/ou adquirida. Estudos sugerem que o risco chega a dobrar com o uso precoce e doses elevadas de ACO.<sup>12</sup> Em nosso estudo, houve uma associação estatisticamente significativa entre o uso de contraceptivos orais e a recorrência de TEV. Devido ao desenho do estudo, não foi possível, porém, estudar a relação entre a contracepção oral e a incidência de TEV.

Observamos que 70,0% das mulheres apresentaram TVP isolada e 13,3% uma TVP associada à TS. Além disso, das 14 pacientes com varizes, apenas quatro tiveram TS. Entretanto, Karathanos *et al.* relatam que a TS chega a apresentar uma prevalência duas vezes maior comparada à TVP e à EP e que é uma condição mais frequente nas pacientes com varizes.<sup>10</sup> Apesar de no presente trabalho não ter sido avaliado o impacto de varizes na ocorrência de TEV, as varizes estavam mais relacionadas à recorrência da trombose, seja ela profunda ou superficial.

A recorrência de TEV é um dos fatores mais importantes para que se desenvolva uma estratégia adequada para a profilaxia e tratamento. No estudo de Komsa-Penkova,<sup>11</sup> os eventos recorrentes de TVP no grupo feminino foram de 31,9%. No entanto, quando analisadas pacientes com história familiar, a recorrência foi significativamente maior em mulheres. Enquanto isso, no presente estudo, 26,0% das pacientes tiveram recorrência de TVP, sendo que destas 75,0% possuíam histórico familiar.

A relação entre tabagismo e TEV é importante, pois é um fator de risco reconhecido para a doença venosa tromboembólica. No entanto, seu papel como fator de risco independente para o desenvolvimento de TEV permanece duvidoso. Segundo Komsa-Penkova, foi encontrada uma relação significativa entre tabagismo e início da TVP em pacientes do sexo feminino.<sup>11</sup> Além disso, todos os pacientes com história familiar e fumantes tiveram um período mais curto antes de um evento recorrente.

Por outro lado, no presente estudo, apenas duas pacientes eram fumantes e nenhuma delas teve evento recorrente até o momento. Talvez isso se deva ao fato de que o trabalho trata de mulheres mais jovens, com menos hábitos de tabagismo. No estudo de Chen *et al.*,<sup>12</sup> a malignidade aparece como um dos riscos pró-trombóticos mais frequentes. Já em nosso estudo, o câncer foi raro, presente em aproximadamente 6,7% da totalidade. Isso pode estar relacionado à idade jovem da amostra.<sup>13</sup>

Dentre as limitações do estudo estão a análise retrospectiva de prontuários e a perda de cinco pacientes da amostra mínima calculada que não puderam ser localizadas. A trombofilia pode não ter sido adequadamente investigada, principalmente devido à ausência de exames laboratoriais específicos em prontuários e ao desconhecimento do diagnóstico pelas pacientes. Outros estudos comparativos com pacientes sem trombose e com mais refinamento de coleta de dados possibilitarão a análise de correlação ou regressão entre os diferentes fatores de risco implicados no TEV das mulheres nessa faixa etária específica.

## Conclusão

Pode-se concluir que a presença de varizes, cirurgia recente e história familiar são os fatores de risco mais associados à presença de TVP em mulheres de idade fértil. Uso de ACO, cirurgia recente e presença de varizes são os fatores de risco estatisticamente relacionados à recorrência da TVP.

## Declaração de financiamento e conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse para o presente trabalho.

## Referências

- Paschôa AF, Almeida LFG. Trombose venosa profunda. In: Brito CJ. Cirurgia Vascular: cirurgia endovascular, angiologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2014. p.2036-41.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
- Panico MDB, Matielo MF, Marques MA, Porto CLL, Yoshida RA. SBACV. [Internet]. 2015 Nov. [Acesso em: 2016 Mai 20]. Disponível em: <http://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>.
- Rollo HA, Fortes VB, Fortes Junior AT, Yoshida WB, Lastória S, Maffei FHA. Abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de trombose venosa profunda dos membros inferiores. *J Vasc Br*. 2005;4(1):79-92.
- Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost*. 2013;11(Suppl.1):180-91.
- Ferreira DL, Pires VATN. Perfil epidemiológico da população de mulheres em idade fértil na área de abrangência da microrregião de saúde de Ipatinga, 2011. 13ª Semana de Iniciação Científica e 4ª Semana de Extensão – Unileste/MG "Inovação a serviço da vida e ambientes saudáveis." Coronel Fabriciano-MG – 2011.
- Resultados Pesquisa Ibope. Trombose venosa profunda e embolia pulmonar [Internet]. 2010. [Acesso em: 2017 Fev 15]. Disponível em: [http://files.mmintensivocare.webnode.pt/200000130-8e76b8f70d/Pesquisa\\_IBOPE\\_TVP-1.pdf](http://files.mmintensivocare.webnode.pt/200000130-8e76b8f70d/Pesquisa_IBOPE_TVP-1.pdf).
- Al-Thani H, El-Menyar A, Assim M, Kiliyanni AS. Clinical presentation, management, and outcomes of deep vein thrombosis based on Doppler ultrasonography examination. *Angiology*. 2016;67(6):587-95.
- Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2017;32(8):516-31.
- Karathanos C, Spanos K, Saleptsis V, Tsezou A, Kyriakou D, Giannoukas AD. Recurrence of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. *Phlebology*. 2016;31(7):489-95.
- Komsa-Penkova R, Golemanov G, Tsankov B, Ivanov P, Beshev L, Tonchev P. Rs5918ITGB3 Polymorphism, Smoking, and BMI as Risk Factors for Early Onset and Recurrence of DVT in Young Women. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(6):585-95.
- Chen F, Xiong JX, Zhou WM. Differences in limb, age and sex of Chinese deep vein thrombosis patients. *Phlebology*. 2015;30(4):242-8.
- Lucchi G, Bilancini S, Tucci S, Lucchi M. Superficial vein thrombosis in non-varicose veins of the lower limbs and thrombophilia. *Phlebology*. 2017 Jan 1:268355517690643. doi: 10.1177/0268355517690643.