



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Tabagismo e uso de anticoncepcionais orais relacionados a fenômenos tromboembólicos: relato de caso e revisão de literatura



Tássia Callai*, Francieli Daronco, Nicolas Lauxen Konrad, Jéssica Francine Wichmann, Felipe Costa e Sérgio Henrique Prezzi

Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 16 de outubro de 2016

Aceito em 26 de novembro de 2016

On-line em 15 de março de 2017

Palavras-chave:

Anticoncepcionais orais

Hábito de fumar

Trombose venosa

R E S U M O

Objetivo: Fazer revisão de literatura sobre tabagismo e uso de anticoncepcionais orais (ACO) relacionados a fenômenos tromboembólicos, com apresentação do caso clínico de trombose proximal de artéria mesentérica superior e extensa necrose de intestino delgado em paciente do sexo feminino com coagulopatia provável por associação de uso de anticoncepcional oral com tabagismo.

Materiais e métodos: Revisão bibliográfica, com seleção de artigos científicos nacionais e internacionais por meio de busca no banco de dados do PubMed, Lilacs e SciELO.

Resultados: A relação entre uso de contraceptivos orais combinados e risco aumentado de doenças tromboembólicas baseia-se na ação pró-coagulante dos ACO, torna-se fator de risco para a ocorrência de trombose arterial e venosa. Já o tabagismo, isoladamente, apresenta risco moderadamente aumentado de trombose venosa em comparação com não fumantes. Ademais, observou-se relação entre trombose de artéria mesentérica superior com uso de anticoncepcional oral associado ao tabagismo.

Conclusões: Todos os estudos analisados confirmaram o uso de ACO e o tabagismo como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças tromboembólicas. O estudo feito com base na história clínica da paciente sugere um caso de trombose arterial secundária a coagulopatia pela combinação de fumo com o uso de ACO combinado.

© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: tassiacallai@hotmail.com (T. Callai).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2016.11.004>

1413-2087/© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Smoking and the use of oral contraceptives related to thromboembolic events: a case report and literature review

A B S T R A C T

Keywords:

Contraceptives, oral
Smoking
Venous thrombosis

Purpose: Conduct a review of the literature on smoking and use of oral contraceptives related to thromboembolic events, with presentation of the case of proximal thrombosis of the superior mesenteric artery and extensive necrosis of the small intestine in a female patient with probable coagulopathy caused by the association of oral contraceptive with smoking. **Materials and methods:** This study consisted of a literature review, with selection of national and international scientific articles through research in PubMed, Lilacs and SciELO database. **Results:** The relationship between the use of combined oral contraceptives and increased risk of thromboembolic disease is based on the procoagulant action of OCs, which translates into a risk factor for the occurrence of arterial and venous thrombosis. Smoking alone has moderately increased risk of venous thrombosis compared with non-smokers. Besides that, there is a relation between the superior mesenteric artery thrombosis with the use of oral contraceptives associated with smoking.

Conclusion: All analysed studies have confirmed the use of OCs and smoking as risk factors for the development of thromboembolic diseases. The study based on the clinical history of the patient suggests a case of secondary arterial thrombosis coagulopathy by combining smoking with the use of combined OCs.

© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os anticoncepcionais orais (ACO) são um método amplamente usado para evitar a ovulação, a implantação do embrião e, por conseguinte, a gravidez,¹ apresenta um uso crescente no Brasil.² Nos Estados Unidos, tornaram-se a forma mais comum de controle de natalidade.³

Desde os anos 1960, diversos estudos têm relacionado o uso dos ACO combinados com a ocorrência de eventos tromboembólicos, como trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), infarto do miocárdio, trombose arterial e acidentes vasculares cerebrais.³

Como o estrogênio presente nos ACO combinados foi associado ao aumento do risco de trombose, a dose do mesmo foi reduzida nas últimas décadas.⁴ Essa redução foi relacionada a uma diminuição da ocorrência de trombose em pacientes usuárias das pílulas hormonais.⁴ No entanto, os novos progestágenos introduzidos, ultimamente, nos ACO combinados não conseguiram reduzir o perfil trombogênico dos contraceptivos, estão associados até mesmo a aumentos nos riscos de tromboembolismo arterial e venoso.¹

A trombose arterial é, principalmente, associada com um aumento da reatividade plaquetária e dano no endotélio. Por outro lado, trombose venosa tem sido associada, comumente, com estase sanguínea e hipercoagulabilidade.⁵

Embora o uso de ACO contribua para a ocorrência de trombose, acredita-se que o fumo pode, independentemente, aumentar o risco de eventos tromboembólicos⁵. Isso é justificado pela associação do cigarro com níveis elevados de fibrinogênio e dano da parede vascular pela ativação da via intrínseca da coagulação.¹

Este artigo visa a fazer uma revisão de literatura, descrever um relato de caso acerca da relação entre tabagismo e uso de anticoncepcionais orais com fenômenos tromboembólicos.

Apresentação do caso

Identificação do paciente

L.A.H., feminino, 40 anos, branca, solteira.

História da doença atual

Paciente encaminhada ao hospital com dor abdominal súbita, lacerante, associada a náuseas e hematêmese.

Antecedentes

Paciente previamente hígida, com história pessoal e familiar negativas para fenômenos tromboembólicos. Fazia uso de anticoncepcional oral combinado (Diane 35) havia seis meses por indicação médica, usava métodos de barreira anteriormente. Também fazia uso de Omeprazol, bromoprida e lorazepam. Tabagista nove maços/ano havia 18 anos. Etilista social ativa.

Exame da paciente

Paciente encontrava-se em regular estado geral, sob ventilação mecânica, sedada, hemodinamicamente estável.

Exames complementares

A ultrassonografia abdominal evidenciou fígado adinâmico, porém descartou processo inflamatório ileocecal. Angiotomografia evidenciou trombose proximal de artéria mesentérica superior. Na laparotomia exploradora, ficou evidenciada extensa necrose de delgado por isquemia do terço proximal da artéria mesentérica. No ecocardiograma transesofágico, foi identificada presença de trombo móvel em aorta torácica descendente, logo após a emergência da subclávia esquerda, medindo 4,8 mm x 9 mm de dimensões transversas e 22,1 mm de extensão longitudinal desde a parede do vaso, presença de trombo móvel em originário da junção da veia cava superior com o átrio direito com 35 mm de extensão. Presença de forame oval patente. No seguimento, diagnóstico tomográfico de evolução de trombos progredia com infarto esplênico e renal.

Em relação aos exames laboratoriais, os resultados dos exames de trombofilia deram negativos. VDRL, anticorpos anti *T. pallidum*, HBSAg, monosteste, anti-NTI-HCV não reagentes, teste de falcização negativo, anticorpo anticardiolipina IgG 1,5 GLP, anticorpo anticardiolipina IgM 4,7 MLP, pesquisa de autoanticorpos (FAN e citoplasmáticos) negativa, anticoagulante lúpico 1,13, fator reumatoide < 10,6 (r: < 40 UL/mL), antitrombina III 80% (r: 83-128%), contagem de plaquetas 326.000/ μ L, fibrinogênio 426 mg/dL, p-Anca e c-Anca negativos. Homocisteinemia negativa. KTTTP: 25 seg; TP: 15,5 seg. Pesquisa da mutação R506Q do fator V de Leiden negativa; pesquisa da mutação da protrombina negativa. Testes de deficiência de proteína C e S não foram feitos devido ao início da anticoagulação.

Tratamento

Executada laparotomia com ressecção intestinal extensa e a 25 cm do ângulo de Treitz até 25 cm antes da válvula ileocecal, restaram 50 cm de intestino delgado. Após, feita anticoagulação a pleno com heparina de baixo peso molecular (HBPM), cobertura antimicrobiana para flora entérica e colocação de endoprótese nano em aorta descendente na tentativa de impedir novas embolizações.

Material e métodos

Revisão bibliográfica, na qual fez-se uma seleção por artigos científicos nacionais e internacionais por meio de busca no banco de dados do PubMed, Lilacs e SciELO. A pesquisa foi feita entre abril e maio de 2016. As palavras-chave usadas foram “anticoncepcionais orais”, “eventos tromboembólicos” e “tabagismo”. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram a abordagem da relação entre o uso de contraceptivos orais e tabagismo com a ocorrência de fenômenos tromboembólicos. Foram excluídos estudos com ano de publicação anterior a 2000 e que não apresentaram temática pesquisada. Com essa metodologia, foram selecionadas 26 publicações.

Resultados e discussão

Os anticoncepcionais orais (ACO) podem ser combinados (presença de estrógenos e progestágenos), apresentam eficácia de 99,9% para contracepção, ou só conter progestágenos, com eficácia de 99%.⁶ Os ACO combinados são classificados por gerações a partir do progestágeno usado, os que contêm etinilestradiol e levonorgestrel ou noretindrona são chamados de ACO de segunda geração e os que contêm gestodeno ou desogestrel são chamados de ACO de terceira geração. Os ACO combinados de quarta geração são os que contêm drospirenona e os chamados antiandrogênicos são os que contêm acetato de ciproterona, acetato de clormadinona ou dienogeste.⁷ O tipo de progestágeno usado, e não só a dose de estrogênio, tornou-se motivo de estudo sobre sua ação na hemostasia e na determinação da trombose.⁸ Assim, os ACO com progestágenos de terceira geração (gestodeno, desogestrel) associavam-se a um risco duas vezes maior de trombose do que os que continham progestágenos de segunda geração (levonorgestrel).⁹ Na [tabela 1](#), estão presentes os resultados das bases de dados bibliográficas usadas.

O risco de eventos tromboembólicos relacionado ao tipo de ACO usado em comparação com não usuárias, de acordo com Vlieg et al.,¹⁰ foi aumentado 5,6 vezes para gestodeno; 7,3 vezes para desogestrel; 6,8 vezes para acetato de ciproterona e 6,3 vezes para drospirenona. Na análise do risco de eventos tromboembólicos entre os ACO, os antiandrogênicos têm um risco quatro vezes maior para tromboembolismo venoso (TEV) em comparação com ACO que contém levonorgestrel. Esses ACO combinados, portanto, parecem ter maior risco de TEV de todos os contraceptivos orais combinados.¹¹

Para Junge et al.,¹² em um estudo cruzado, foi evidenciado que o potencial fibrinolítico é diminuído em usuárias de ACO, porém mais pronunciadas naqueles com desogestrel em comparação com os ACO com levonorgestrel. Além disso, o aumento da atividade de alguns fatores de coagulação é mais significativo em ACO com desogestrel em comparação com ACO com levonorgestrel.¹³

Rott⁷ afirma que o risco de TEV relacionado ao uso de ACO é altamente dependente do teor de estrogênio e do tipo de progestágeno. Além disso, evidencia que etinilestradiol e progestágenos têm diferentes efeitos sobre a hemostasia, em que a ação do etinilestradiol baseia-se em um ativador hemostático: aumenta os procoagulantes e diminui os anticoagulantes, especialmente proteína S. Por outro lado, a ingestão de progestogênicos somente leva a um aumento na proteína S e potência fibrinolítica. Ainda segundo esse estudo, o uso de ACO com levonorgestrel é associado com um risco relativo quase quatro vezes maior em relação a não usuárias.

No estudo de Stegeman et al.,⁴ em que foi feita uma revisão sistemática e metanálise, também ficou evidenciada a relação entre o progestágeno usado e a dose de etinilestradiol com o efeito e a intensidade dos eventos tromboembólicos. Nessa análise, todos os ACO combinados investigados foram associados com um aumento do risco de trombose venosa.

A relação entre o uso de ACO combinados e o risco aumentado de doenças tromboembólicas é justificada pela

Tabela 1 – Quadro comparativo entre estudos usados no presente artigo. Podem-se verificar resultados obtidos pelos diferentes autores conforme local, ano e tipo de estudo

Autor	Local do estudo	Ano	Tipo de estudo	Principais resultados
Kemmeren JM, et al. ⁹	Reino Unido	2001	Coorte e caso-controle	Os contraceptivos orais de 3ª geração estão associados com um risco maior de trombose venosa em comparação com os contraceptivos orais de 2ª geração.
Vlieg AH, et al. ¹⁰	Seis clínicas de anticoagulação dos Países Baixos (Amersfoort, Amsterdã, Haia, Leiden, Roterdã e Utrecht)	2009	Caso-controle	Os resultados mostram claramente que a opção mais segura no que respeita a risco de trombose venosa é um contraceptivo oral com levonorgestrel combinado com uma dose baixa de estrogênio.
Klippping C, et al. ¹¹	Holanda	2011	Observacional	Contraceptivos orais com valerato de estradiol + dienogeste têm efeito similar ou menor nos parâmetros hemostáticos do que etinilestradiol + levonorgestrel.
Junge W, et al. ¹²	Alemanha	2011	Observacional	Contraceptivos orais com valerato de estradiol + dienogeste têm pouco efeito sobre a hemostasia, mas maior do que etinilestradiol + levonorgestrel.
Um A, et al. ¹³	Finlândia	2011	Observacional	Os contraceptivos orais com acetato de nomegestrol e estradiol têm menos efeito na hemostasia do que os com levonorgestrel e etinilestradiol.
Rott H. ⁷	Centro de coagulação, Alemanha	2012	Caso-controle	Os contraceptivos orais diferem significativamente em relação ao risco de tromboembolismo venoso, mas não mostram diferença em relação à segurança de contracepção.
Stegeman BH, et al. ⁴	Reino Unido	2013	Coorte e caso-controle	Todas as gerações de progestágenos foram associados com um aumento do risco de trombose venosa e os de terceira geração tiveram um ligeiro aumento do risco em comparação com os usuários de segunda geração. Todos os tipos de contraceptivos orais combinados aumentaram do risco de trombose em comparação com o não uso em mais de duas vezes.
Ferreira ACP, et al. ¹⁴	Centro de Saúde Escola do HC FMRP-USP	2000	Observacional	O uso do contraceptivo oral pode aumentar o risco de doenças tromboembólicas, principalmente em associação com outros fatores de riscos genéticos e/ou adquiridos.
Simão JL, et al. ¹⁵	Faculdade de Medicina de Marília-Marília-SP	2006	Relato de caso	A maioria das causas de trombose mesentérica é devida a estados pró-trombóticos derivados de desordens da coagulação herdadas ou adquiridas.
Urrutia P, et al. ³	Estados Unidos	2013	Caso-controle	O uso atual de anticoncepcionais orais combinados está associado à maior chance de tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral isquêmico, mas não a acidente vascular cerebral hemorrágico ou MI.
Vinogradova Y, et al. ¹⁶	Reino Unido	2015	Caso-controle	O risco de tromboembolismo venoso associado aos contraceptivos orais combinados foi, com a exceção de norgestimato, mais elevado no caso das preparações de drogas mais recentes do que para os fármacos de segunda geração.
Bastos M, et al. ¹⁷	Nova Jersey, Estados Unidos	2014	Caso-controle	Todos os contraceptivos orais combinados investigadas nessa análise foram associadas com um risco aumentado de trombose venosa. A intensidade do efeito dependia tanto do progestogênio usado quanto da dose de etinilestradiol.
Brito MB, et al. ⁸	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo	2010	Observacional	Os contraceptivos orais aumentam risco de trombose venosa e arterial mesmo em mulheres saudáveis, porém esse risco é baixo. Os contraceptivos orais que contêm o levonorgestrel têm o menor risco de TEV. Para trombose arterial, o tipo de progestagênio não altera o risco de trombose; assim, em mulheres saudáveis não há uma opção que produza menores riscos.
DeSancho MT ¹⁸	Weill Cornell Medical Center, New York	2014	Coorte e caso-controle	Este estudo destaca o risco mais elevado de trombose venosa com etinilestradiol de dose elevada (50 µg) e com a terceira geração, ciproterona e drospirenona.
Armstrong EM, et al. ¹⁹	Nova York	2014	Observacional	Os pacientes com trombofilia que usarem contraceptivos orais com altas doses de estrogênio ou um progestágeno de terceira ou quarta geração estão em maior risco de eventos trombóticos.

Tabela 1 – (Continuação)

Autor	Local do estudo	Ano	Tipo de estudo	Principais resultados
Lidegaard O ²⁰	Universidade de Copenhague, Dinamarca	2016	Caso-controle	Dose baixa de estrogênio presente em contraceptivos orais (< 50 mg) não confere um aumento de acidente vascular cerebral e diferentes progestagênios não conferem um diferencial risco. No entanto, a análise faz afirmar que a alta dose de estrogênio (> 50 mg) pode duplicar o risco relativo de trombose arterial.
Bonnema RA, et al. ²¹	Estados Unidos	2010	Observacional	Embora anticoncepcionais orais possam aumentar o risco de TEV em todos os usuários, o risco é especialmente alto em mulheres com história de TEV, as mulheres com anticorpos antifosfolípidos ou as mulheres que são submetidas a cirurgia de grande porte com um período previsto de imobilização prolongada. O risco de TEV pode também ser maior em mulheres que usam anticoncepcionais orais que contêm progesterona de terceira geração específicas, como desogestrel e gestodene.
Tzankova V, et al. ¹	Hospital Nacional do Coração, Sofia, Bulgária	2014	Caso-controle	Possível ligação de contraceptivos orais a anormalidades na coagulação e fibrinólise. O uso de contraceptivos orais de baixa dosagem está associado a maior risco de arterial e venosa trombose. O efeito foi mais evidente em mulheres com mais de 35 anos. O tabagismo aumenta o risco de trombose arterial e esse efeito foi dependente da idade. A incidência de trombose venosa profunda também foi maior em usuárias de contraceptivos orais em comparação com as não usuárias.
Pomp ER, et al. ²²	Clínicas de anticoagulação em Amsterdã, Amersfoort, Haia, Leiden, Rotterdam, e Utrecht	2007	Caso-controle	Atual e ex tabagismo resultou em um risco moderadamente aumentado de trombose venosa em comparação com não fumantes. As mulheres que eram fumantes atuais e faziam uso de contraceptivos orais tiveram oito vezes mais risco de trombose do que mulheres não fumantes que não usaram contraceptivos orais.
Cheng Y ²³	Universidade Sun Yat-Sen Guangzhou, China	2013	Observacional	O tabagismo está associado a um risco ligeiramente aumentado de trombose venosa profunda.
Enga KF, et al. ²⁴	Centro de Tromso, Noruega	2012	Observacional	O fumo foi, aparentemente, um fator de risco para TEV, o tabagismo pesado (> 20 anos-maço) foi associado a um 1,5 vez maior risco de TEV total.
Nunes CR, et al. ²⁵	Rio de Janeiro, Brasil	2012	Observacional	Os tabagistas apresentam alteração tanto no balanço vascular biológico que propiciou a trombogênese (efeitos nas plaquetas e fatores de coagulação) quanto no controle do tônus vascular, o que favorece a vasoconstrição.

sua ação pró-coagulante, devido ao aumento nas atividades dos fatores de coagulação VIII, IX, X e à redução do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).¹⁴ São considerados, atualmente, como fator associado a dezenas de casos de trombose mesentérica.¹⁵ Além de serem considerados fatores de risco para trombose mesentérica, Moreira et al.,⁵ em um estudo caso-controle, considerou o uso de ACO como fator de risco na ocorrência de eventos tromboembólicos em geral. Segundo esse estudo, do total das mulheres com doença trombótica, 61,5% fizeram uso de ACO, o que aumentou significativamente o risco desses eventos.

Por outro lado, Urrutia et al.³ não puderam determinar a relação de dose de estrogênio e efeito, visto que não houve dados suficientes para determinar se os ACO de doses muito baixas de estrogênio estão associados com menor risco tromboembólico. Porém, ficou evidenciado que o uso atual de ACO combinados está associado à maior chance de TEV e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, mas não acidente vascular cerebral hemorrágico ou infarto do miocárdio.

Vinogradova et al.¹⁶ fizeram um estudo de caso-controle, em que, o que confirmou o estudo anterior, a exposição a qualquer ACO combinado foi associada com um risco aumentado de TEV. Além disso, os riscos associados com os ACO combinados foram maiores para as preparações de drogas mais recentes do que para as de segunda geração drogas.

Bastos et al.,¹⁷ em revisão de literatura sobre o tema, também relatam que o uso de ACO combinados aumentou o risco de trombose venosa em comparação com o não uso (RR 3,5, IC 95% 2,9-4,3). Em relação aos componentes dos ACO combinados, aqueles com 30-35 µg de etinilestradiol e gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona ou drospirenona foram semelhantes para o risco relativo de trombose venosa e cerca de 50-80% mais elevados do que de ACO combinados com levonorgestrel. De maneira similar, Vlieg et al.,¹⁰ em estudo de caso controle, evidenciaram que contraceptivos orais aumentaram o risco de trombose venosa em cinco vezes em comparação com o não uso (odds 5,0, IC 95% 4,2-5,8). Também foi observado que o risco claramente difere por tipo de progestágeno

e dose de estrogênio, o risco de trombose venosa é positivamente associado com a dose de estrogênio. O uso de ACO com levonorgestrel foi associada com um aumento de cerca de quatro vezes do risco de trombose venosa (*odds* 3.6, 2.9 para 4,6) em relação às não usuárias. Ademais, foi relatado um elevado risco de trombose venosa durante os primeiros meses de uso de ACO, independentemente do tipo contraceptivos de via oral.

Brito *et al.*⁸ fizeram uma revisão de literatura, na qual observaram que os ACO aumentam risco de trombose venosa e arterial mesmo em mulheres saudáveis, porém esse risco é baixo. Além disso, como estudos anteriores também relatam que os ACO que contêm o levonorgestrel têm o menor risco de tromboembolismo venoso (TEV), porém que contraceptivos somente com progestágeno e os não hormonais não estão associados a aumento de risco para TEV. Nesse mesmo estudo, é evidenciado que o risco de TEV é dependente da dosagem de etinilestradiol (EE). A alta dosagem de EE (≥ 50 mcg) está associada a um aumento de duas vezes no risco de TEV quando comparada com a baixa dosagem desse hormônio (< 50 mcg).

DeSancho,¹⁸ por meio de revisão sistemática e metanálise, também evidenciou que o uso de ACO aumenta o risco de trombose venosa. Ademais, evidenciou que os ACO de terceira geração apresentam maior risco de trombose venosa do que os de segunda e primeira geração. Todas as preparações foram associadas com um aumento de duas vezes no risco de trombose venosa em comparação com o seu não uso. A estimativa de risco foi maior com 50 μ g de etinilestradiol e levonorgestrel e mais baixa com 20 μ g de etinilestradiol e levonorgestrel e com 20 μ g de etinilestradiol e gestodeno.

Armstrong *et al.*,¹⁹ em confirmação com outros estudos, afirmam que o uso de ACO interfere no risco de eventos tromboembólicos. Adicionando que esse risco é dependente da presença de uma trombofilia hereditária subjacente, da dose de estrogênio e da geração de progestágeno, como também que os pacientes com maior risco de TEV incluem aqueles que receberam estrógeno em alta dose e de quarta geração.

Em outra análise, Lidegaard,²⁰ incluiu dados de 24 casos-controle em conjunto com 4.631 eventos e um estudo de coorte com 5.036 eventos e concluiu que doses baixas de ACO (< 50 μ g de estrogênio) não confere um aumento de ocorrência de AVC trombótico e que eles não aumentam o risco de infarto do miocárdio, além de que diferentes progestágenos não conferem risco diferencial. No entanto, a análise faz afirmar que alta dose de estrogênio (> 50 μ g de estrogênio) pode duplicar o risco de trombose arterial.

Bonnema *et al.*,²¹ por outro lado, em revisão de literatura, afirmam que o risco de TEV pode ser maior em mulheres que usam ACO que contêm desogestrel e gestodeno. Ademais, observam que os ACO podem aumentar o risco TEV em todas as usuárias, especialmente em mulheres com história de tromboembolismo, com síndrome do antifosfolípide, ou as mulheres que são submetidas a cirurgia de grande porte com um período previsto de imobilização prolongada.

Em relação a estudos que abordaram tanto o uso de ACO quanto tabagismo como fatores de risco para eventos tromboembólicos, foram selecionados dois estudos. Tzankova *et al.*,¹ em estudo caso-controle retrospectivo, avaliaram os efeitos dos ACO e tabagismo sobre o risco de trombose arterial e trombose venosa em mulheres com menos de 50 anos. Nessa

pesquisa, ficou evidenciado que o uso de ACO combinados mesmo de baixa dosagem está associado a maior risco de trombose arterial e venosa e que a incidência de trombose venosa profunda também foi maior em usuárias de ACO em comparação com as não usuárias. O efeito foi mais evidente em mulheres com mais de 35 anos. O tabagismo também foi relacionado ao aumento do risco de trombose arterial e esse efeito foi dependente da idade.

Pomp *et al.*,²² em um estudo de caso controle, evidenciaram que mulheres fumantes em uso de ACO tiveram um risco 8,8 vezes maior do que não fumantes que não usaram ACO. O fumo isoladamente apresenta risco moderadamente aumentado de trombose venosa em comparação com não fumantes.

Na abordagem dos efeitos do tabagismo sobre o risco de eventos tromboembólicos, Cheng *et al.*,²³ em revisão de literatura, concluíram que o tabagismo está associado a um risco ligeiramente aumentado de TEV, já que, ao comparar os que nunca fumaram, os riscos globais combinados relativos (RR) para o desenvolvimento de TEV foram 1,17 (IC 95% 1,09-1,25) para fumantes por longo período de tempo, 1,23 (IC 95% 1,14-1,33) para os fumantes atuais e (IC 95% 1,03-1,17 1,10) para ex-fumantes, respectivamente. O risco aumentado de 10,2% (IC de 95% 8,6-11,8) para cada adicional de dez cigarros fumados por dia ou de 6,1% (IC 95% 3,8-8,5) para cada dez maços-anos adicionais. Já no estudo de Enga *et al.*,²⁴ o tabagismo pesado (> 20 anos-maço) foi associado a um 1,5 vez mais risco de TEV total.

Esses efeitos do tabagismo sobre o sistema vascular que propiciam a ocorrência de coagulopatias ocorrem porque a nicotina estimula a liberação de catecolaminas e as lesões no endotélio arterial e promove a aterogênese.²⁵ Radicais livres e compostos aromáticos diminuem a síntese de óxido nítrico no endotélio, prejudicam o relaxamento dependente do endotélio nas artérias.²⁵ Dessa forma, os tabagistas apresentam alteração tanto no balanço vascular biológico, o que propicia a trombogênese (efeitos nas plaquetas e fatores de coagulação), quanto no controle do tônus vascular, o que favorecendo a vasoconstrição.²⁵

Em relação ao relato de caso apresentado, a partir de sua história clínica, observa-se que os resultados dos exames de trombofilia foram todos negativos, sugeriram um caso de trombose arterial secundária a coagulopatia. Observou-se relação entre a isquemia mesentérica causada pela trombose de artéria mesentérica superior com o uso de ACO associado ao tabagismo, mostrados na literatura como agentes responsáveis por propiciar ou agravar a ocorrência de coagulopatias.

Conclusão

Todos os estudos analisados confirmaram o uso de anticoncepcional oral (ACO) e o tabagismo como fatores de risco para o desenvolvimento de doença tromboembólicas.

A maioria dos estudos direcionou-se para eventos tromboembólicos venosos, que foram significativamente mais observados em usuárias de ACO do que em não usuárias e em mulheres tabagistas em comparação com não tabagistas.

Em relação ao uso de ACO, vários estudos relacionaram o progestágeno usado e a dose de estrogênio com o efeito e a intensidade dos eventos tromboembólicos, o levonorgestrel é

associado por alguns estudos como o que menos gera risco isolado para tromboembolismo venoso.

No que tange o relato de caso apresentado, produtos encontrados no cigarro, como a nicotina, induzem um estado protrombótico, por meio da ativação plaquetária, e ao interagir com os anticoncepcionais orais causam um aumento do risco de eventos trombogênicos, o que indica uma contribuição importante para a ocorrência da comorbidade da paciente.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Tzankova V, Petrov V, Danchev N. Impact of oral contraceptives and smoking on arterial and deep venous thrombosis: a retrospective case-control study. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*. 2010;24:2026-30.
2. Americo CF, Nogueira PSF, Vieira RPR, Bezerra CG, Moura ERF, Lopes MVO. Conhecimento de usuárias de anticoncepcional oral combinado de baixa dose sobre o método. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2013;21 [07 telas].
3. Urrutia P, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122:380-9.
4. Stegeman BH, Bastos M, Rosendaal FR, Vlieg HA, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298.
5. Moreira AM, Rabenhorst SHB, Holanda RARR, Pitombeira MH. Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31:132-6.
6. Wannmacher L. Anticoncepcionais orais: o que há de novo. In: Cyrino APP, Castro CO, Picon P, Arrais, PSD, Hoefler R, (eds.), *Uso racional de medicamentos*. Brasília; 2003. p. 1-6.
7. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24:235-40.
8. Brito MB, Nobre F, Viera SC. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96:e81-9.
9. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001;323:131.
10. Vlieg AH, Helmerhorst FM, Vandenbroucke 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:b2921.
11. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D*. 2011;11:159-70.
12. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig*. 2011;31:573-84.
13. Um A, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16:444-57.
14. Ferreira ACP, Montes MBA, Franceschini AS, Toloí MRT. Efeitos do contraceptivo oral contendo 20 g de etinilestradiol e 150 g de desogestrel sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000;22:77-87.
15. Simão JL, Nadai LC, Giacon PP, Lopes MAM. Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30:75-7.
16. 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.
17. Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Vlieg VHA, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD010813.
18. DeSancho MT. Risk of venous thrombosis varies with different types of combined oral contraceptives. *Evid Based Med*. 2014;19:e11.
19. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S, Phillippe HM, Acquired Thrombophilia. *J Pharm Pract*. 2014;27:234-42.
20. Lidegaard Ø. The risk of arterial thrombosis increases with the use of combined oral contraceptives. *Evid Based Med*. 2016;21:38.
21. Bonnema RA, Mcnamara MC, Spencer AL. Contraception choices in women with underlying medical conditions. *Am Fam Physician*. 2010;82:621-8.
22. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol*. 2008;83:97-102.
23. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10:e1001515.
24. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-krone IJ, Cessie S, Rosendaal FR, Hansem JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:2068-74.
25. Nunes CR, Abreu AMOW. Processo inflamatório na aterosclerose. *Vértices*. 2012;14:53-69.