

Artigo / Article

## Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará

### *Risk factors of thrombosis in patients of the state of Ceará*

Analice M. Moreira<sup>1</sup>Sílvia H. B. Rabenhorst<sup>2</sup>Rosângela A. R. R. Holanda<sup>3</sup>Maria Helena Pitombeira<sup>3</sup>

*Trombose refere-se à formação de constituintes sanguíneos de massa anormal dentro dos vasos e envolve a interação de fatores vasculares, celulares e humorais na corrente sanguínea circulante e pode desenvolver-se em artérias ou veias, sendo designada arterial ou venosa. Tanto a trombose arterial quanto a venosa são patologias de grande interesse médico com alto índice de morbidade e mortalidade. Este estudo objetivou verificar a associação de fatores de risco e o desenvolvimento de trombose venosa e arterial em pacientes do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará (Hemoce). Foram entrevistados 189 pacientes com eventos tromboembólicos e 349 voluntários saudáveis quanto aos fatores ambientais sabidamente envolvidos no desenvolvimento de trombose. Em análises univariadas e multivariadas, fumo (OR- 17,3, 14,9 e 33,3), o álcool (OR- 6,4, 5,8 e 13,5), a idade acima de 40 anos (OR-2) e o sexo feminino (OR- 3,7 e 4,1) foram estatisticamente significativos. O uso do fumo e do álcool, a idade avançada e o sexo feminino contribuíram para a ocorrência de trombose nos pacientes do estado do Ceará. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(3):132-136.*

**Palavras-chave:** Trombose; fatores de risco; fumo; álcool.

### Introdução

Trombose venosa (TV) é a terceira causa mais comum de doença cardiovascular, depois do infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC). Com elevada morbidade e mortalidade, apresenta uma incidência estimada de 1/10.000 pessoas abaixo de 40 anos e de 1/100 pessoas acima de 75 anos. A trombose venosa profunda (TVP) é a principal manifestação de trombose e a sua complicação mais grave é a embolia pulmonar (EP).<sup>1,2</sup> Embora com menor incidência, mas de curso clínico importante, são referidas: a trombose da veia mesentérica (TVM), mais rara, e que está relacionada com elevada recorrência e mortalidade;<sup>3-6</sup> a trombose portal (TP), que ocorre com maior frequência no Ocidente e afeta principalmente crianças e adolescentes, sendo a principal causa de hipertensão portal nesta faixa etária;<sup>7</sup>

e a trombose da veia da retina (TVR), a mais comum doença ocular depois da retinopatia diabética.<sup>8</sup>

Fatores hereditários e ambientais são responsáveis pelo desenvolvimento de tromboembolismo. A mutação G1691A do gene do fator V e a mutação G20210A do gene da protrombina são os fatores genéticos mais frequentes em pacientes com hipercoagulabilidade.<sup>9,10</sup> Fatores de risco ambiental contribuem para o desenvolvimento e a propagação do trombo venoso por aumentar a coagulabilidade, o dano endotelial e/ou estase venosa. Estudos têm mostrado que a incidência do primeiro evento tromboembólico aumenta com a idade. Em relação ao sexo, a frequência dos eventos tromboembólicos é controversa.<sup>1,11</sup> O uso do cigarro é associado com níveis elevados de fibrinogênio plasmático e pode ativar a via intrínseca da coagulação através do dano da parede vascular ou anóxia.<sup>12,13</sup>

<sup>1</sup>Farmacêutica Bioquímica.

<sup>2</sup>Professora Adjunta da Universidade Federal do Ceará na disciplina de Biologia Molecular – Fortaleza-CE.

<sup>3</sup>Médica do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce) – Fortaleza-CE.

**Correspondência:** Analice Marques Moreira  
Rua Pinho Pessoa, 640, apto 303 – Joaquim Távora  
60135-170 – Fortaleza-CE – Brasil  
E-mail: analice\_marques@hotmail.com  
Doi:10.1590/S1516-84842009005000044

O principal objetivo deste estudo foi avaliar os potenciais fatores de risco para tromboembolismo em pacientes do estado do Ceará.

### Casuística e Método

Foi realizado um estudo caso-controle, sendo incluídos pacientes atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)/Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), entre dezembro de 2000 e dezembro de 2006. Foram usados como critérios de inclusão: (1) diagnóstico de trombose, (2) ter idade inferior a 50 anos, (3) não apresentar diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, (4) não apresentar diagnóstico de neoplasia maligna, (5) não ser parente de primeiro ou segundo grau de outro paciente do grupo em estudo.

O grupo controle incluiu doadores de sangue do Hemoce e voluntários sadios. Como critérios de exclusão foram considerados: histórico familiar de trombose, ser parente de primeiro grau de paciente incluído no estudo.

Todos os participantes responderam ao questionário que identificava idade, sexo, cor, bem como os fatores de risco ambientais relacionados com os eventos trombóticos: uso de álcool, tabaco e anticoncepcional oral (ACO). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará e os pacientes assinaram termo de consentimento declarado.

#### Análise estatística

Foi feita análise descritiva para variantes qualitativas e quantitativas. A análise de homogeneidade em relação às possíveis distribuições dos fatores de risco foi realizada através do Teste Exato de Fisher para a análise univariada. Havendo diferença significativa entre os grupos, foram então estimados os OR (*Odds ratio*). A análise multivariada foi realizada utilizando-se os fatores que foram significativos na univariada.

Foram utilizados dois tipos de associação para estimar os OR: o ajuste de dados e o pareamento. O OR foi ajustado para hipertensão, diabetes, cirurgia e úlcera varicosa incluindo todos os pacientes trombofílicos e indivíduos do grupo controle. O pareamento foi realizado para sexo, idade e ACO com apenas 97 pacientes e 97 indivíduos do grupo controle, considerando-se em relação a idade até dois anos para mais ou para menos.

### Resultados

Foram estudados 189 pacientes com diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), infarto agudo do miocárdio (IAM), trombose da veia ocular (TVO), trombose mesentérica (TM), trombose portal (TP), trombose renal (TR) e acidente vascular cerebral (AVC). A distribuição dos eventos trombóticos destes pacientes está

sumarizada na Tabela 1. A maioria dos pacientes desenvolveu TVP (98 – 52,0%) e AVC (20 – 10,6%) e estes foram os eventos que tiveram recorrências. AVC só recorreu com AVC enquanto a TVP recorreu com TVP, AVC, EP e IAM. Os demais eventos foram raros. Foram observados os eventos, mas não foi contado o tempo entre as recorrências.

A Tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes (n – 189) e do grupo controle (n – 349) quanto ao sexo, idade, diabetes, hipertensão, úlcera varicosa e cirurgia e à exposição aos fatores ambientais, álcool e tabaco. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao gênero (p<0,001), idade (p=0,013), tabagismo (p<0,001), álcool (p<0,001) e hipertensão (p<0,001). Entre os pacientes trombofílicos, a maioria é do sexo feminino (75,7%) enquanto no grupo controle os dois sexos têm distribuição semelhante. A faixa etária entre 20 e 29 anos é a mais frequente nos dois grupos (31,2% e 45,0%) e o uso do tabaco e do álcool é superior nos pacientes.

Em relação ao uso de ACO, 88 (61,5%) pacientes e 93 (58,9%) participantes do grupo controle eram usuários de ACO, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (p=0,640).

Na Tabela 3 estão expressos fatores de riscos que influenciaram no desenvolvimento de eventos trombóticos. O álcool e o tabaco aumentam os riscos em todas as análises realizadas (OR – 6,4, 5,8, 13,5 e OR – 17,3, 14,9, 33,3). O sexo e a idade só foram analisados em não pareados. O sexo apresentou riscos tanto na análise univariada quanto na multivariada (OR – 3,7 e 4,1) e a idade só apresentou risco univariada (OR – 2).

Tabela 1. Relação dos eventos trombóticos considerando o primeiro evento como referência

Diagnóstico	Pacientes trombofílicos Nº (%)
TVP (Trombose venosa profunda)	98 (52,0)
TVP Recorrente	33 (17,5)
TVP-AVC	05 (2,6)
TVP-EP	09 (4,8)
TVP-IAM	01 (0,5)
Total	146 (77,4)
AVC (Acidente vascular cerebral)	20 (10,6)
AVC Recorrente	06 (3,2)
Total	26 (13,8)
EP (Embolia pulmonar)	04 (2,1)
IAM (Infarto agudo do miocárdio)	03 (1,6)
Outros	02 (1,0)
TP (Trombose portal)	04 (2,1)
TM (Trombose da veia mesentérica)	02 (1,0)
TVO (Trombose da veia ocular)	02 (1,0)
TR (Trombose renal)	02 (1,0)
Total	189 (100,0)

Tabela 2. Fatores sociodemográficos dos pacientes

Fatores de risco	Grupo		p*
	Pacientes	Grupo controle	
<b>Sexo</b>			
Masculino	46 24,3%	191 54,7%	< 0,001
Feminino	143 75,7%	158 45,3%	
<b>Idade (ano) (no 1º dia do evento)</b>			
=<19	26 13,8%	36 10,3%	0,013
20 - 29	59 31,2%	157 45,0%	
30 - 39	56 29,6%	93 26,6%	
>= 40	48 25,4%	63 18,1%	
<b>Tabagismo</b>			
Sim	38 20,1%	5 1,4%	<0,001
Não	151 79,9%	344 98,6%	
<b>Álcool</b>			
Sim	16 8,5%	5 1,4%	<0,001
Não	173 91,5%	344 98,6%	
<b>Diabetes</b>			
Sim	6 3,2%	0 0,0%	0,002
Não	183 96,8%	349 100,0%	
<b>Hipertensão</b>			
Sim	18 9,5%	2 0,6%	<0,001
Não	171 90,5%	347 99,4%	
<b>Úlcera varicosa</b>			
Sim	3 1,6%	0 0,0%	0,043
Não	186 98,5%	349 99,4%	
<b>Cirurgia</b>			
Sim	21 11,1%	0 0,0%	0,037
Não	168 88,9%	349 100,0%	

\* Nível de significância p< 0,05

Tabela 3. Análise univariada e multivariada do estudo caso-controle

Fatores de Risco	Não pareados n = 349		Pareados* n= 97
	Univariada OR (IC 95%)	Multivariada OR (IC 95% Ajustado	Univariada OR (IC 95%)
Sexo Feminino	3,7 (2,3 a 5,6)	4,1 (2,6 a 6,7)	-----
Idade > 40 anos	2,0 (1,2 a 3,3)	-----	-----
Álcool	6,4 (2,3 a 17,6)	5,8 (1,7 a 19,6)	13,5 (1,7 a 106,0)
Tabaco	17,3 (6,7 a 44,8)	14,9 (5,3 a 41,3)	33,3 (4,4 a 251,8)

\* pareados para ACO e idade

Não foram avaliados o uso do tabaco e de ACO concomitantemente em relação ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos.

**Discussão**

O presente estudo demonstrou a associação do tabaco, do álcool, idade acima de 40 anos e sexo feminino como fatores de risco na ocorrência dos eventos tromboembólicos em pacientes atendidos no HUWC e Hemoce, no estado do Ceará.

Segundo os dados encontrados, a TVP foi o evento trombótico mais frequente. No entanto, Giuntini *et al.*<sup>14</sup> afirmam que a incidência de TVP é inferior à de IAM e AVC. Nossos achados podem ser explicados devido ao curso subclínico da TVP, a qual pode ser referenciada para centros ambulatoriais, como o Serviço de Hematologia/Hemoce, enquanto os outros eventos trombóticos, como AVC e IAM, têm a necessidade de atendimento de urgência e emergência, sendo referenciados para centros que disponham de tais condições e acompanhados por profissionais de outras especialidades.

Estudos realizados por Bontempo *et al.*<sup>15</sup> e Bombeli *et al.*<sup>16</sup> mostraram TVP e AVC em frequências inferiores às do presente trabalho e frequências maiores em tromboes de veia mesentérica, retina, porta, além de IAM e EP.

Pacientes com primeiro episódio de tromboembolismo venoso devem ser acompanhados por longo tempo para que seja evitada uma recorrência.<sup>17</sup> Os pacientes que tiveram TVP como primeiro evento recorreram com TVP, EP, AVC, e IAM, enquanto os que tiveram AVC como primeiro evento recorreram apenas com AVC.

A complicação mais grave da TVP é a EP e afeta 139 pessoas para cada 100 mil habitantes, totalizando 347 mil casos com 235 mil mortes por ano nos EUA. Nos nossos pacientes, a TVP recorreu com EP em 4,8%, a menor frequência quando comparada a autores que registraram EP proveniente de TVP variando de 13,1% a 45%.<sup>18,19,20</sup>

Os pacientes do sexo feminino (75%) foram em número superior ao masculino e estatisticamente mais suscetíveis ao desenvolvimento de trombose, com um risco três vezes maior. O sexo não é um fator de risco hereditário para tromboembolismo e, de um

modo geral, a incidência do primeiro evento trombótico é igual entre homens e mulheres.<sup>1,21</sup> A frequência superior em pacientes trombofílicos do sexo feminino é justificada, por alguns autores, pelos fatores de risco aumentados como o uso de contraceptivos orais, alterações nas proteínas do sistema anticoagulante em gestantes, além da terapia de reposição hormonal na menopausa.<sup>22-26</sup>

Do total de mulheres com doença trombótica analisadas, 88 (61,5%) fizeram uso de contraceptivo oral, o que aumenta significativamente o risco da ocorrência de eventos trombóticos. Há relatos que o uso de ACO pode estimular o sistema procoagulante, inibir o sistema anticoagulante e estimular a fibrinólise.<sup>27,28</sup>

A faixa etária mais prevalente do primeiro evento neste estudo foi entre 20 e 29 anos (31,2%), ressaltando que 60,8% dos pacientes se situavam entre 20 e 39 anos, concordante com o relatado por Alhenc-Gelas *et al.*,<sup>29</sup> que encontraram a idade média de seus pacientes para o primeiro evento de 38,1 anos, caracterizando a ocorrência da trombose em indivíduos jovens. No entanto, pacientes com idade acima de 40 anos tiveram duas vezes mais chances de desenvolvimento de trombose. Este resultado corrobora os achados de autores como Ridcker *et al.*,<sup>30</sup> que observaram que pacientes com idade igual ou superior a 60 anos tiveram maior chance de desenvolver trombose venosa e/ou arterial; Tsai *et al.*,<sup>31</sup> em estudo sobre os riscos de tromboembolismo venoso, verificaram que pacientes com idade igual ou superior a 80 anos tiveram maiores chances de desenvolver trombose do que aqueles entre 45 a 84 anos; e Glynn *et al.*<sup>32</sup> descreveram maior risco de ocorrer AVC e tromboembolismo venoso em pacientes acima de 40 anos.

Produtos encontrados no cigarro, como a nicotina, induzem estado protrombótico, através da ativação plaquetária.<sup>33</sup> Nos nossos resultados, o uso do tabaco foi associado com a ocorrência de trombose, aumentando em torno de 16 vezes as chances de desenvolvê-la, quando os dados foram ajustados, e 32 vezes quando foram pareados, concordando com Hansson *et al.*<sup>34</sup> e Reny *et al.*,<sup>35</sup> que já haviam constatado a influência do tabagismo no desenvolvimento de tais eventos. Contraditoriamente, Heit *et al.*,<sup>36</sup> Glynn *et al.*,<sup>32</sup> Tsai *et al.*,<sup>31</sup> e Sugimura *et al.*,<sup>37</sup> não encontraram associação entre tabagismo e trombose.

Alguns estudos mostram o efeito protetor do álcool, quando usado em dose moderada, no desenvolvimento de AVC, IAM e doenças cardiovasculares;<sup>38,39,40</sup> outros autores não associaram o uso ocasional do álcool e o desenvolvimento de eventos tromboembólicos.<sup>41,42,43</sup> Nos nossos resultados, o uso do álcool foi associado com a ocorrência de trombose, aumentando em cinco vezes as chances de desenvolvê-la, quando os dados foram ajustados, e 12,5 quando foram pareados. Estes achados corroboram com estudos japoneses, nos quais o álcool não tem efeito protetor para eventos trombóticos.<sup>42-44</sup> Estas contradições sugerem que o uso do álcool e o desenvolvimento de trombose

possam estar relacionados com a etnia da população considerada.

Em conclusão, os resultados do presente estudo demonstram que, dentre os fatores de risco para trombose, o fumo, o álcool, a idade acima de 40 anos e o sexo feminino contribuíram para a ocorrência dos eventos nos nossos pacientes. Além disso estimulam a adoção de políticas públicas no combate a fatores de risco modificáveis como o uso do álcool e tabaco

### Abstract

*Thrombosis is the development of a solid mass or plug formed in the living heart or vessels from constituents of the blood and involves vascular, cells and humors factors. Arterial and venous thrombosis are very interesting of medicine because of the high-risk mortality and morbidity. This study aimed of to look at the association between of the factors risk and development of arterial and venous thrombosis in patients of the Hemoterapy and Hematology Center of Ceará (Hemoce). The participants comprised 189 patients with thromboembolic events and 349 health control group. At univariate multivariate analysis the factors studied, tabagism (OR- 17,3, 14,9 e 33,3), age > 40 years old (OR-2), alchol (OR- 6,4, 5,8 e 13,5) and femele (OR- 3,7 e 4,1) were significant statistic. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(3):132-136.*

**Key words:** *Thrombosis; factors risk; smoking; alcohol.*

### Referências Bibliográficas

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):14-8.
- Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Emery C, Pacifico L, Reed G, *et al.* Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):780-8.
- Hotoleanu C, Andercou O, Andercou A. Mesenteric venous thrombosis: clinical and therapeutical approach. *Int Angiol*. 2008; 27(6):462-5.
- Dobrinja C, Trevisan G, Petronio B, Liguori G. Idiopathic mesenteric venous thrombosis: report of a case. *J Mal Vasc*. 2008;33(2):96-100.
- Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg*. 2008;95(10):1245-51.
- Famularo G, Minisola G, De Simone C. Mesenteric vein thrombosis. *Ann Emerg Med*. 2008;51(5):685.
- Sharma S, Kumar SI, Poddar U, Yachha SK, Aggarwal R. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India. *Indian J Gastroenterol*. 2006; 25(5):236-9.
- Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. 5th edition. Butterworth Heinemann, Oxford. 2003
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, *et al.* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64-7.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-703.

11. Robbins SL, Cotran RS. Bases patológicas das doenças. 7ª edição. 2005.
12. MacCallum PK, Meade TW. Haemostatic function, arterial disease and the prevention of arterial thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 1999;12(3):577-99.
13. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl A:21-3; discussion 23-4.
14. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest.* 1995;107(1 Suppl):3S-9S.
15. Bontempo FA, Hassett AC, Faruki H, Steed DL, Webster MW, Makaroun MS. The factor V Leiden mutation: spectrum of thrombotic events and laboratory evaluation. *J Vasc Surg.* 1997; 25(2):271-5.
16. Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol.* 2002;70(2):126-32.
17. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1-7.
18. Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, Domagala TB, Sanak M, Krzanowski M, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur Respir J.* 2003;21(1):25-30.
19. Jun ZJ, Ping T, Lei Y, Li L, Ming SY, Jing W. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(2):111-6.
20. Ehrenforth S, von Depka Prondsinski M, Aygören-Pürsün E, Nowak-Göttl U, Scharrer I, Ganser A. Study of the prothrombin gene 20201 GA variant in FV:Q506 carriers in relationship to the presence or absence of juvenile venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(2):276-80.
21. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232(2):155-60.
22. Pereira Da Costa FL, Ferreira Moura ER, Magalhães da Silva RM, Araújo Santos ZMS. Trombose Venosa Profunda na Gestação: Conhecimento e Prática Profissional. *Enfermería Global.* 2007.
23. Silveira PRM. Trombose Venosa Profunda e Gestação: Aspectos Etiopatogênicos e Terapêuticos. *J Vasc Br.* 2002;1(1):65-70.
24. Kalil JA, et al. Investigação da trombose venosa na gravidez. *J. Vasc. Bras.* 2008;7:28-37.
25. Vieira CS, Oliveira LCO, Sá MFS. Hormônios femininos e hemostasia: [revisão]. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2007;29(10):538-47.
26. Siqueira C. Trombose na mulher. *Revista da Socerj.* 2002;XV(1): 34-8.
27. Peverill RE. Hormone therapy and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(1):149-64.
28. Lindqvist PG, Olofsson P, Dahlbäck B. Use of selective factor V Leiden screening in pregnancy to identify candidates for anticoagulants. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):332-6.
29. Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, et al. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Thromb Haemost.* 1999;81(4):506-10.
30. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation.* 1999;99(8):999-1004.
31. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162 (10): 1182-9.
32. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 2005;162(10):975-82.
33. Hioki H, Aoki N, Kawano K, Homori M, Hasumura Y, Yasumura T, et al. Acute effects of cigarette smoking on platelet-dependent thrombin generation. *Eur Heart J.* 2001;22(1):56-61.
34. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svärdsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med.* 1999;159(16):1886-90.
35. Reny JL, Alhenc-Gelas M, Fontana P, Bissery A, Julia PL, Fiessinger JN, et al. The factor II G20210A gene polymorphism, but not factor V Arg506Gln, is associated with peripheral arterial disease: results of a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8): 1334-40.
36. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15.
37. Sugimura K, Sakuma M, Shirato K. Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan: results from an overview of mailed questionnaires and matched case-control study. *Circ J.* 2006;70(5):542-7.
38. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA.* 2001;285(15):1971-7.
39. Niccoli G, Bacà M, Cosentino N, Fabretti A, Crea F. Association between ethanol intake and ischemic heart disease. *Recenti Prog Med.* 2008;99(11):565-71.
40. Suzuki K, Elkind MS, Boden-Albala B, Jin Z, Berry G, Di Tullio MR, et al. Moderate alcohol consumption is associated with better endothelial function: a cross sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:8.
41. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke.* 1982;13(1):62-73.
42. Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nishizumi M, Kuratsune M. Alcohol and mortality: a cohort study of male Japanese physicians. *Int J Epidemiol.* 1986;15(4):527-32.
43. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke.* 1985; 16(3):390-6.
44. Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke.* 1995; 26(3):368-72.

Avaliação: Editor e dois revisores externos  
 Conflitos de interesse: não declarado

Recebido: 12/05/2008  
 Aceito após modificações: 12/03/2009