

# Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias

## *Prothrombotic disturbs/Thrombophilia*

Silva A.S., Brazão M.L., Granito S., Escórcio S., Jardim M., Silva S., Andrade J.L., Vieira R. Teixeira C., Freitas D., Araújo J.N.

### Resumo

As doenças tromboembólicas venosas e arteriais constituem no seu conjunto, um problema com grande impacto em termos de saúde pública, uma vez que a sua tradução em termos cardio e cerebrovasculares é responsável pela maior causa de mortalidade e morbidade nas sociedades ocidentais incluindo Portugal.<sup>1</sup>

O melhor conhecimento da morbidade e mortalidade associadas à doença tromboembólica, assim como a descoberta de vários estados de hipercoagulabilidade, o aparecimento de novos fármacos antitrombóticos e de exames de diagnóstico mais fiáveis e específicos, tem revolucionado esta área da Medicina.

Neste artigo, os autores fazem uma revisão da literatura sobre as trombofilias, abordando alguns aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

Palavras chave: Tromboembolismo venoso, anticoagulação, trombofilias.

### Abstract

*Venous and arterial thromboembolic diseases constitute altogether a problem with great impact on public health, as their cardiac and cerebrovascular manifestations are the major cause of mortality and morbidity in western societies, including Portugal.<sup>1</sup>*

*A better knowledge of morbidity and mortality associated with thromboembolic diseases, as well as the discovery of new antithrombotic drugs and more reliable means of diagnosis have revolutionized this area of Medicine.*

*In this article, the authors present a revision of the literature on thrombophilia, including the clinical and diagnostic aspects and treatment options.*

*Key words: Venous thromboembolism, low molecular weight heparin, thrombophilia.*

## INTRODUÇÃO

### Tromboembolismo Venoso (TEV) como protótipo de doença multifactorial

Já no século XIX Virchow descreveu a existência de um estado trombótico que predisponha a trombose venosa e que se caracterizava pela existência de três premissas que desde então passaram a chamar-se de tríada de Virchow: Estase venosa, lesão da parede vascular e alterações da coagulabilidade sanguínea.

Descrições de famílias com predisposição aumentada para eventos trombóticos venosos foram publicadas desde o início do século XX.<sup>2</sup> O conhecimento limitado acerca da composição química do sangue e das propriedades dos sistemas reguladores da formação do coágulo de fibrina, além da disponibilidade limitada de recursos diagnósticos, obviamente representou um obstáculo considerável para a investigação de casos de trombose familiar naquela época. Apesar disso, é notável que mesmo nas descrições iniciais é possível

reconhecer fundamentos que permanecem como os mais actualizados na nossa compreensão da etiologia da trombose venosa: a noção de que factores de risco adquiridos (tais como intervenções cirúrgicas e gestação) contribuem para a ocorrência da trombose, mas que factores genéticos (cuja existência pode ser inferida pela tendência trombótica familiar) coexistem, e também ocupam papel relevante, determinando o risco trombótico.<sup>2</sup>

Embora a patogénese do TEV não se encontre ainda totalmente esclarecida, há muitas evidências de que o processo seja influenciado pela interacção complexa de factores genéticos e ambientais, os quais recebem a designação genérica de factores de risco. A caracterização de factores de risco representa um passo crucial para uma melhor compreensão da patogénese da trombose. Os factores de risco para o TEV diferem dos factores de risco para a trombose arterial. Hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e diabetes, por exemplo, que são factores de risco estabelecidos para a trombose arterial, não o são para a trombose venosa.<sup>3</sup>

Os factores de risco “clássicos” para TEV incluem: idade avançada, imobilização prolongada, intervenções cirúrgicas, fracturas, uso de anticonceptivos orais

Serviço de Medicina 1 do Hospital Central do Funchal

Recebido para publicação a 09.08.07

Aceite para publicação a 30.09.08

e terapêutica hormonal de substituição, gestação, puerpério, neoplasias malignas, infecções e síndrome do anticorpo antifosfolipídico.

Ao longo das últimas décadas, assistiu-se a um progresso significativo no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no TEV. Numerosas alterações associadas a hiperactividade do sistema da coagulação e predisposição a manifestações trombóticas foram identificadas, e a descrição desses “estados de hipercoagulabilidade” modificou substancialmente a nossa visão sobre a doença trombótica venosa.<sup>3</sup> O avanço mais significativo foi a confirmação do conceito de que condições de hipercoagulabilidade herdadas estão presentes numa grande percentagem de doentes com trombose venosa e embolia pulmonar. De facto, estima-se que mais de 60% da predisposição para trombose seja atribuível a componentes genéticos.<sup>3,4</sup> Esses novos conceitos culminaram na introdução do termo trombofilia para descrever uma predisposição aumentada, usualmente genética, para a ocorrência de TEV.

As trombofilias consistem em situações congénitas e mais raramente adquiridas que promovem e ou facilitam alterações na coagulação sanguínea, as quais resultam num risco maior de trombose. O fenómeno trombótico afecta habitualmente o território venoso.

Os doentes portadores de trombofilias, apresentam o seu primeiro evento trombótico antes dos 25 anos e as probabilidades de recorrência aumentam com a idade e com a associação de outros factores de risco. De facto, a evidência sugere que a maior predisposição trombótica surge com a associação de vários factores de risco.<sup>4,5</sup>

### Trombofilias: manifestações e relevância clínica

O TEV é uma doença muito prevalente, constituindo uma causa major de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com uma alta incidência em diversas populações estudadas (cerca de 7/10.000 indivíduos / ano).<sup>6</sup> As manifestações clínicas mais frequentes são a TVP dos membros inferiores (TVP da perna e TV proximal) e o TEP. Mais raramente a trombose ocorre em outros sítios (veias retinianas, veias intra-abdominais, membros superiores, sistema nervoso central, tromboflebite superficial e sistema venoso utero-placentário).<sup>7</sup> Os problemas

de relevância clínica associados à trombose incluem a morbidade ligada ao evento agudo, a recorrência de eventos tromboembólicos, o síndrome pós-trombótico e a mortalidade decorrente de embolia pulmonar.<sup>7</sup> Nos EUA, o TEV responde por 260000 hospitalizações/ano, a insuficiência venosa crónica atinge 500000 indivíduos e a embolia pulmonar é a causa de morte em 50000 a 100000 casos anualmente.

Doentes com trombofilia genética exibem predisposição aumentada para recorrência de eventos trombóticos, e a trombose tende a acontecer em idade precoce (antes dos 45-50 anos). Uma história familiar de trombose venosa pode ser identificada em um terço dos casos.<sup>8</sup>

Os estados trombofílicos que predispõem à trombose, dividem-se em dois grupos: Trombofilias primárias, hereditárias ou congénitas e Trombofilias secundárias ou adquiridas (*Quadro I*).<sup>8</sup>

#### QUADRO I

##### Factores de risco para TEV

Adquiridos	Hereditários
Idade avançada	Deficiência de antitrombina
Trauma ou Cirurgia	Deficiência de proteína C
Imobilização prolongada	Deficiência de proteína S
Neoplasias malignas	Factor V de Leiden e Resistência à proteína C activada
Gravidez e puerpério	Mutação G20210A da protrombina
Anticoncepcionais orais	Disfibrinogenemia
Terapia de reposição hormonal	Hiperhomocisteinemia*
Síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos*	Elevação dos níveis plasmáticos do factor VIII da coagulação*
Hiperviscosidade	
Doenças mieloproliferativas	
Síndrome nefrótica	
Resistência à proteína C activada não relacionada com alteração no gene do factor V	
Hiperhomocisteinemia leve a moderada	
Hemoglobinúria paroxística nocturna	

\*Podem ter factores etiológicos hereditários e/ou adquiridos

## TROMBOFILIAS PRIMÁRIAS OU HEREDITÁRIAS

As trombofilias primárias, são herdadas dos pais ou outros familiares pelo que o (a) doente já nasce com esta patologia, podendo não apresentar sintomas durante a infância ou adolescência. De facto, o risco de trombose devido a esta condição, é baixo antes dos 15 anos aumentando a partir desta idade 2 a 4% ao ano.<sup>9</sup> Por volta dos 50 anos, entre 50 e 70% dos doentes já apresentaram um episódio trombótico (metade de forma espontânea e a outra metade em presença de um factor de risco como uma cirurgia, traumatismo ou gravidez).<sup>10</sup>

As trombofilias primárias, devem-se à deficiência de alguns inibidores da coagulação sendo os mais frequentes:

- Deficiência de anticoagulantes naturais:
  - Deficiência de proteína C;
  - Deficiência de proteína S;
  - Deficiência de antitrombina III.
- Hiperhomocisteinémia;
- Desfibrinogemias;
- Resistência à proteína C activada e factor V de Leiden;
- Mutação do gene da protrombina.

### Deficiências de anticoagulantes naturais

Durante a activação do sistema da coagulação, proteases séricas com actividade procoagulante são geradas sequencialmente, o que culmina na formação de um coágulo estável de fibrina. A actividade dessas proteases é inibida por um grupo de proteínas denominadas anticoagulantes naturais ou inibidores fisiológicos da coagulação (Fig. 1). A antitrombina III (AT), a proteína C (PC) e a proteína S (PS) são componentes cruciais do sistema anticoagulante. Defeitos genéticos nesses inibidores da coagulação resultam num risco trombótico elevado<sup>11</sup>.

#### Antitrombina III

A AT é um membro da super-família de proteínas designadas serpinas (“serine proteinase inhibitors”). A AT é um anticoagulante natural sendo o principal inibidor da trombina, mas também apresenta efeitos inibitórios sobre outros factores da coagulação tais como os factores IXa, Xa, XIa e XIIa. Adicionalmente, a AT acelera a dissociação do complexo factor VIIa-factor tecidual, e impede a sua reassociação.<sup>11</sup>

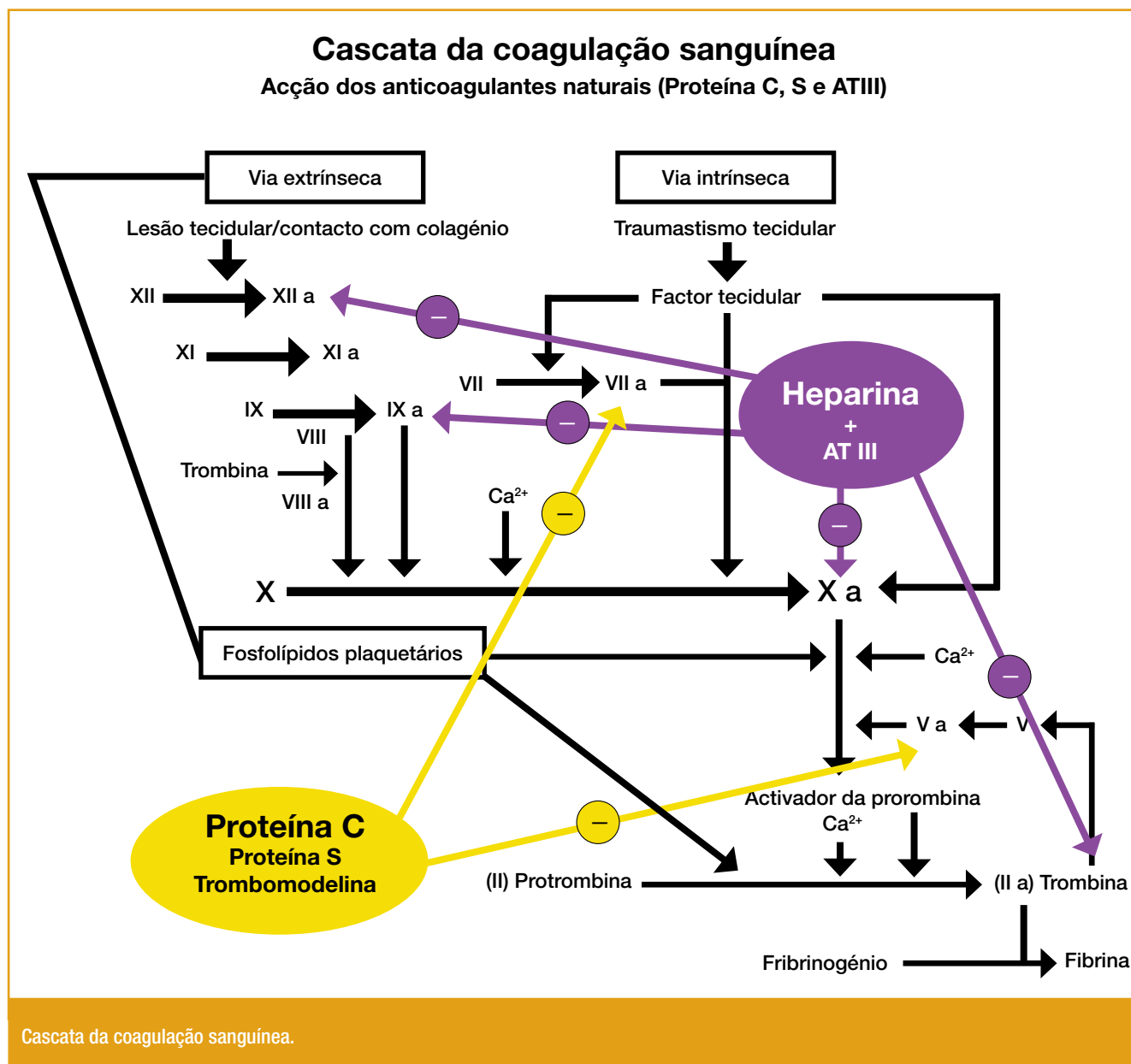
A deficiência de AT foi a primeira alteração hereditária associada a trombose familiar. De facto já em

1965, Egeberg descreveu uma família Norueguesa na qual doentes com níveis plasmáticos de AT diminuídos apresentaram fenómenos trombóticos e desde então, numerosos estudos descreveram achados clínicos e laboratoriais semelhantes, ficando estabelecido que a deficiência de AT é um factor de risco genético para trombofilia. A deficiência de AT atinge igualmente ambos os sexos, sendo considerada a trombofilia que apresenta maior risco para trombose mesmo em estado heterozigótico (cerca de 70% das grávidas com deficiência de AT irão apresentar trombose venosa durante a gestação). O estado homozigótico para a deficiência é extremamente raro e é incompatível com a vida.<sup>11</sup>

O gene que codifica a AT localiza-se no cromossoma 1 (1q23-25), tem 13,4 kb de DNA e apresenta sete exons. A primeira mutação ligada à deficiência de AT foi descrita em 1983. Desde então, a identificação de uma variedade de mutações no gene da AT revelou que a base molecular da deficiência de AT é altamente heterogénea.<sup>12</sup> O diagnóstico e classificação da deficiência de AT podem ser efectuados mediante determinação plasmática da actividade e das concentrações do antigéneo, usando métodos funcionais e imunológicos, respectivamente.

A deficiência de AT é dividida em tipo I (deficiência quantitativa, caracterizada por níveis plasmáticos reduzidos do antigénio e da actividade funcional da AT) e tipo II (deficiência qualitativa, caracterizada pela presença de AT variante no plasma, com níveis antigénicos normais e com actividade diminuída).<sup>13</sup> O tipo II é subdividido em RS (sítio reactivo [“reactive site”] defeituoso), HBS (sítio de ligação à heparina [“heparin binding site”] defeituoso) e PE (pleiotrópico, isto é, com múltiplos efeitos sobre a função da AT). Mais de 80 mutações diferentes que causam deficiência de antitrombina tipo I ou tipoII foram reconhecidas até o presente. Mutações no gene da AT são periodicamente actualizadas e publicadas na forma de um banco de dados na net.

A deficiência de AT é considerada uma alteração rara, no entanto os dados sobre a sua prevalência na população geral variam de 0,2/1000 a 11/1000 em diferentes estudos.<sup>13</sup> As estimativas de risco trombótico ligadas à deficiência de AT e sua prevalência em doentes com trombose também variam entre diferentes investigações, provavelmente reflectindo diferenças de delineamento dos estudos e selecção de doentes. Em conjunto os dados derivados dos di-



Cascata da coagulação sanguínea.

FIG. 1

ferentes estudos permitem concluir que a deficiência de AT é uma causa bem estabelecida, mas incomum de trombofilia, e aceita-se que o estado heterozigótico esteja associado a um aumento do risco trombótico da ordem de cinco a dez vezes.<sup>14</sup>

É interessante salientar que a descrição inicial da deficiência de AT como causa de TEV originou na época a hipótese que a trombofilia seria uma doença monogénica com penetrância incompleta.<sup>14</sup> Essa visão foi no entanto substancialmente modificada nas décadas subsequentes.

#### Proteína C e Proteína S

As deficiências de PC e PS resultam em defeitos no sistema anticoagulante do sangue e serão aqui discutidas em conjunto. A PC é uma proteína plasmática, dependente da vitamina K, que é sintetizada no fígado na sua forma inactiva e activada após a ligação da trombina ao seu receptor (a trombomodulina) no endotélio. A PC activada cliva e inactiva os factores Va e VIIIa da coagulação, inibindo portanto a formação do coágulo de fibrina. A PS actua como cofactor não enzimático da PC activada, aumentando a eficiência

dessas reacções. Tendo em vista as suas funções, é previsível que deficiências de PC e PS estejam ligadas a estados de hipercoagulabilidade e risco aumentado para ocorrência de TEV. De facto, na década de 1980 defeitos genéticos levando à deficiência de PC e PS foram pela primeira vez reconhecidos como causas hereditárias de trombofilia.<sup>13,14</sup>

O gene da PC localiza-se no cromossoma 2 (2q13-14), possui aproximadamente 10 kb em extensão e contém nove exons. Mutações do tipo “perda de função” neste gene, levam a deficiência de PC, que é considerada uma causa bem estabelecida de TEV. Similarmente à deficiência de AT, as alterações moleculares associadas à deficiência de PC foram identificadas em diversas famílias, e são altamente heterogéneas.<sup>15</sup> O diagnóstico e classificação da deficiência de PC podem ser efectuados mediante determinação plasmática da actividade e das concentrações do seu antigénio, usando métodos funcionais e imunológicos, respectivamente. A deficiência de PC é classificada em tipo I (baixas concentrações plasmáticas da actividade funcional e do seu antigénio), e tipo II (baixos níveis de actividade funcional da proteína com níveis antigénicos normais). Mais de 160 diferentes mutações no gene da PC encontram-se descritas no banco de dados, na sua maior parte mutações do tipo “missense”.<sup>15</sup> Outros defeitos descritos incluem mutações na região promotora, anormalidades em sítios de *splice*, deleções, inserções e mutações *nonsense*. A apresentação clínica mais frequente é a TVP recorrente (63%) e embolia pulmonar (40%).<sup>16</sup> Também pode acelerar a doença dos pequenos vasos.

O gene activo responsável pela produção de PS é designado *PROS1*. Há ainda um pseudogene, designado *PROS2*, com alta similaridade estrutural com o *PROS1* mas que não é transcrito. *PROS1* e *PROS2* foram mapeados no cromossoma 3 (3p11.1-q11.2).<sup>16</sup> O *PROS1* possui 80 kb e contém 15 exons. Mutações do tipo “perda de função” no gene *PROS1* levam a deficiência de PS, uma causa hereditária estabelecida de doença trombótica venosa. O padrão de herança da deficiência de PS é usualmente autossómico dominante. A PS circula na forma livre (fracção designada PS livre, correspondendo a aproximadamente 40% da proteína circulante) e ligada à proteína C4b-BP (60% da PS circulante). A designação PS total é utilizada quando as duas formas livre e ligada, são consideradas em conjunto. Com base na determinação de níveis plasmáticos, a deficiência de PS é classificada em tipo

I (deficiência quantitativa com redução de PS total e livre), tipo II (deficiência qualitativa, caracterizada por actividade diminuída e níveis antigénicos normais de PS total e livre) e tipo III (níveis normais de PS total e baixos níveis de PS livre). A caracterização de defeitos genéticos responsáveis por casos de deficiência de PS revelou que as suas bases moleculares são muito heterogéneas.<sup>16,17</sup>

Estima-se que a prevalência da deficiência de PC na população geral é de aproximadamente 1/300. Dados recentes sobre a prevalência da deficiência de PS na população geral apontam para frequências entre 0,03% a 0,13%. A heterozigotia para deficiência de PC e PS está associada a um aumento do risco de TEV em diferentes populações. Como no caso da deficiência de AT, as informações sobre prevalência e risco trombótico das deficiências heterozigóticas de PC e PS variam em diferentes estudos. Em geral, estudos familiares originam estimativas de riscos mais elevadas em comparação a estudos caso-controle. Acredita-se que as deficiências de PC e PS em estado heterozigótico, estejam associadas a riscos trombóticos semelhantes, aproximadamente dez vezes maiores do que em não portadores dessas deficiências.<sup>17</sup>

A homozigotia para as deficiências de PC e PS está associada a um fenótipo clínico grave conhecido como *púrpura fulminans*, caracterizado por um quadro de trombose maciça da microcirculação, que se manifesta logo após o nascimento, embora formas menos graves de deficiência homozigótica de PC de início tardio tenham sido também descritas.<sup>17</sup>

Uma vez que as proteínas C e S são dois anticoagulantes naturais, dependentes da vitamina K, o início da anticoagulação oral, pode levar a uma diminuição acentuada dessas proteínas, precipitando a ocorrência de eventos trombóticos. Estas situações cursam caracteristicamente com necrose cutânea a qual é evitada pela heparinização.

A heterogeneidade dos defeitos moleculares em casos de deficiência de AT, PC e PS representam um importante obstáculo para a aplicação de métodos moleculares na investigação desses estados trombofilicos. Com efeito, a análise dos genes da AT, PC e PS não é utilizada na rotina de investigação de casos de TEV e mesmo no futuro próximo é pouco provável que a pesquisa de mutações nesses genes faça parte das ferramentas diagnósticas utilizadas na elucidação da etiologia de casos de trombofilia. Assim, como mencionado anteriormente, o diagnóstico das deficiências

de AT, PC e PS é estabelecido mediante determinação plasmática da actividade e das concentrações do antigénio, usando métodos funcionais e imunológicos, respectivamente.<sup>17</sup>

Deve ser salientado, que embora as deficiências de AT, PC e PS sejam factores de risco independentes para a ocorrência de TEV, em conjunto essas três anormalidades são detectadas em 5 a 15% dos casos de TEV, pelo que são causas bem estabelecidas, mas relativamente raras, de doença trombótica venosa.

### Hiper-homocisteinemia

A hiper-homocisteinemia (elevação anormal das concentrações plasmáticas do amino-ácido homocisteína) é um factor de risco estabelecido para ocorrência de trombose venosa, estando associado a um aumento do risco trombótico da ordem de duas a quatro vezes. Factores genéticos e adquiridos interagem para determinar as concentrações de homocisteína no plasma e por essa razão a hiper-homocisteinemia é classificada como um factor de risco “misto” de TEV. A hiper-homocisteinemia pode ser ainda classificada em grave (nível plasmático > 100 mmol/L), moderada (25 a 100 mmol/L) ou leve (16 a 24 mmol/L). Os mecanismos pelos quais a hiper-homocisteinemia contribui para a trombogénese são apenas parcialmente compreendidos, e estudos diversos apontam para perturbações em diferentes componentes do sistema hemostático.<sup>17</sup>

Causas adquiridas de hiper-homocisteinemia incluem deficiências nutricionais de vitamina B12, vitamina B6 e folato, idade avançada, insuficiência renal crónica e uso de medicações anti-fólicas. Defeitos nos genes das enzimas metilenoetetrahidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina β-sintetase (CBS), envolvidas no metabolismo intracelular da homocisteína, podem levar a deficiência enzimática e hiper-homocisteinemia. Numerosas mutações na MTHFR e CBS foram identificadas; a maior parte dessas alterações são raras, e só apresentam consequências clínicas em homozigotia. Essa condição, quando leva a um quadro de hiper-homocisteinemia grave, é caracterizada por homocistinúria, múltiplos défices neurológicos, atraso psicomotor, convulsões, alterações esqueléticas, *ectopia lentis*, doença arterial prematura e TEV. Em contraste com a raridade desses defeitos, duas mutações da MTHFR (677 C→T e 1298 A→C) e uma mutação da CBS (844ins68) são prevalentes e merecem discussão adicional.<sup>16,17</sup>

A mutação MTHFR 677 C→T é uma variação polimórfica com alta prevalência na população geral, está associada (em estado homozigótico) a actividade enzimática reduzida, fenótipo de termolabilidade enzimática e a hiper-homocisteinemia (leve a moderada), mas é controverso o seu papel como um factor de risco genético independente para a ocorrência de TEV, ou como modificador de risco trombótico conferido por outras alterações trombofílicas.<sup>18</sup>

A mutação MTHFR 1298 A→C isoladamente não parece estar associada a hiper-homocisteinemia, mas em heterozigotia composta com a mutação MTHFR 677 C→T pode resultar em actividade enzimática diminuída e níveis plasmáticos elevados de homocisteína. A mutação MTHFR 1298 A→C não parece influenciar significativamente o risco de trombose venosa, mas estudos adicionais são necessários para definir melhor o papel desse polimorfismo em combinação com outras condições protrombóticas na trombofilia.<sup>18</sup>

Uma inserção de 68-bp no gene da CBS (844ins68) foi recentemente descrita. Isoladamente esse polimorfismo parece não influenciar os níveis de homocisteína ou risco de trombose venosa profunda, mas em combinação com MTHFR 677 C→T pode levar a um risco trombótico aumentado.<sup>18</sup>

A hiper-homocisteinemia é habitualmente diagnosticada mediante determinação dos níveis de homocisteína no plasma (em jejum e/ou após teste de administração de metionina) utilizando as técnicas de espectrofotometria de massa ou de HPLC (*high performance liquid chromatography*) com detecção electroquímica ou fluorescente. Métodos alternativos incluem imunoensaios, cromatografia de troca de íons, cromatografia a gás e ensaios radio-enzimáticos. Alguns autores recomendam a pesquisa da mutação MTHFR 677 C→T como parte da investigação laboratorial da etiologia do TEV. No entanto, dado o facto que nenhuma alteração genética nas enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína foi até então identificada como factor de risco independente para TEV, e que a mutação MTHFR 677 C→T não se confirmou ser factor de risco para trombofilia na maioria dos estudos, a pesquisa sistemática de mutações da MTHFR e CBS não é recomendada na investigação de rotina de doentes com TEV. A pesquisa dessa variante pode no entanto ser feita, se se pretende elucidar a causa de hiper-homocisteinemia eventualmente detectada num doente.<sup>17,18</sup>

A mutação no gene MTHFR (Metileno-tetra-hidrofolato redutase) é a causa mais frequente do aumento moderado de homocisteína e pode ser encontrada em 5-15% da população. A mutação em homozigotia está associada a um risco 5 a 6 vezes aumentado de trombose venosa. A homocisteína é um factor de risco independente de aterosclerose, acidente vascular cerebral, doenças vasculares periféricas e cardiopatias.

### Desfibrinogenemias

As desfibrinogenemias e a homocistinúria são causas muito raras de trombose. Foram descritas em todo o mundo mais de 50 mutações no gene do fibrinogénio, associadas em alguns casos a complicações trombóticas como por exemplo os fibrinogénios Dusart e Chapel Hill III.<sup>18</sup>

A hiper-fibrinogenemia está associada a risco aumentado de TEV, mas estudos adicionais são necessários para melhor definir a sua prevalência exacta e relevância clínica, assim como as vantagens da sua investigação sistemática em doentes com trombose.

### Resistência à proteína C activada (RPCA) e factor V de Leiden (FV:Q<sup>506</sup>): principal anormalidade genética envolvida na etiologia das trombofilias

O factor V da coagulação é uma glicoproteína constituída por 2196 aminoácidos cuja função consiste em estimular a produção de trombina. A Proteína C, quando activada, inibe o factor V, daí resultando a inibição da produção de trombina.<sup>18</sup>

A resistência à proteína C activada foi descrita pela primeira vez em 1993, na cidade de Leiden por Dahlback e colaboradores e constitui a principal alteração genética envolvida nas trombofilias, sendo encontrada em 10 a 60% dos casos de TEV. É herdada de modo autossómico dominante com penetrância incompleta e a sua frequência na população geral saudável varia entre 3 e 7%, podendo atingir os 20% na população de indivíduos que já apresentou um evento tromboembólico.

A alteração genética mais frequentemente responsável por esta resistência consiste na substituição da adenina pela guanina no nucleótido 1691 do gene do factor V da coagulação, o que vai condicionar a substituição da arginina pela glutamina no resíduo 506 da proteína resultante (factor V). Esta proteína alterada designa-se por factor V de Leiden (FVL). A inactivação deste factor pela proteína C activada

é muito mais lenta, o que leva à geração de uma quantidade superior de trombina, contribuindo para um estado de hipercoagulabilidade com aumento da susceptibilidade à ocorrência de fenómenos tromboembólicos.

Têm sido descritas outras mutações do factor V da coagulação (factor V de Hong Kong e factor V de Cambridge) que são mais raras e que isoladamente não parecem constituir factor de risco para trombose venosa.

A prevalência do factor V de Leiden e consequentemente de fenómenos tromboembólicos é maior nos indivíduos caucásianos relativamente aos asiáticos e negros africanos.<sup>18</sup>

Os indivíduos heterozigóticos para esta mutação têm um risco 5 a 10 vezes superior ao da população geral de sofrer um episódio de trombose venosa, enquanto que nos homozigóticos esse risco é de 50 a 100 vezes superior. Calcula-se que 3-7% da população geral seja heterozigótica e 1% homozigótica para esta mutação.

A resistência à proteína C activada deve ser pesquisada por rotina no estudo de doentes com TEV.

O diagnóstico de RPCA é estabelecido mediante a utilização do teste modificado do TTPA (na ausência e presença de PC activada), e a diluição da amostra com plasma deficiente em factor V resulta em discriminação mais confiável entre portadores heterozigotos, portadores homozigotos e não portadores. Alternativamente, técnicas de análise génica, baseadas na amplificação por PCR do exon 10 do gene do factor V, podem ser utilizadas para detectar a mutação do FVL.<sup>18</sup>

Por fim é de salientar que a identificação do FVL como alteração presente em grande número de casos de TEV, modificou substancialmente a nossa visão da trombose, uma vez que demonstra a contribuição de um factor genético na ocorrência dessa doença.

### Polimorfismo G20210A no gene da protrombina

A protrombina ou factor II da coagulação, é uma proteína dependente da vitamina K. Durante a coagulação a protrombina é transformada em trombina através do complexo protrombinase (factor Xa, Va, Ca<sup>2+</sup> e fosfolípidos de membrana).<sup>18</sup>

Em 1996, um novo factor de risco genético envolvido na etiologia do TEV foi descrito: uma transição G@A na posição do nucleótido 20210 na região não

traduzida a 3' do gene do factor II da coagulação (FII G20210A). O FII G20210A está associado a níveis plasmáticos elevados de protrombina e risco aumentado de TEV. Essa mutação é encontrada em 1 a 3% de indivíduos na população geral, e em 6 a 18% dos doentes com TEV. Esses estudos estabeleceram que FII G20210A, em heterozigotia, está associado a um aumento de duas a cinco vezes no risco de TEV e trombose cerebral. O risco é consideravelmente aumentado pelo uso de anticoncepcionais orais (149 vezes) e na gravidez.

Os mecanismos pelos quais o FII G20210A leva a um aumento do risco trombótico não são bem conhecidos. Na descrição original da mutação, foi encontrada uma associação do alelo mutante com hiperprotrombinemia. Esse achado foi confirmado em estudos subsequentes, nos quais se verificou que os níveis plasmáticos de protrombina em portadores da mutação foram mais elevados do que em não portadores. Os níveis de complexos trombina-antitrombina assim como os de fragmento 1+2 da protrombina foram também mais elevados em portadores da mutação, fornecendo evidência para uma associação entre a mutação e formação aumentada de trombina. Esses dados apontam para uma associação da mutação do FII com formação excessiva de trombina, facto que pode contribuir para a compreensão do seu papel nas doenças trombóticas.

Resultados controversos foram publicados no que se refere ao papel da mutação do FII G20210A como um factor de risco para recorrência de TEV e esse tópico permanece por ser esclarecido. O diagnóstico dessa alteração só pode ser estabelecido mediante a determinação do genótipo, utilizando técnicas de análise génica. A mutação do FII G20210A é a segunda alteração genética mais prevalente ligada a trombofilia, e a sua descrição reforçou o conceito de TEV como uma doença multigénica.<sup>18</sup>

### **Aumento dos níveis plasmáticos dos factores da coagulação (VIII, XI, IX)**

As concentrações plasmáticas do factor VIII da coagulação reflectem a influência combinada de factores hereditários e adquiridos. Por exemplo, genes codificando os grupos sanguíneos ABO e o factor de Von Willebrand, influenciam os níveis do factor VIII. Adicionalmente, a agregação familiar de níveis elevados do factor VIII (não ligada ao grupo sanguíneo ou factor de Von Willebrand) foi também descrita,

apontando para a existência de componentes genéticos desconhecidos determinando as concentrações plasmáticas do factor VIII da coagulação. Dentre os factores adquiridos que influenciam os níveis do factor VIII, destaca-se a inflamação, pois o factor VIII comporta-se como uma proteína de fase aguda.<sup>18</sup>

Níveis elevados de factor VIII representam um factor de risco estabelecido para TEV. No “Leiden Thrombophilia Study”, níveis plasmáticos  $\geq 150$  UI/dl foram associados a um aumento de aproximadamente cinco vezes no risco de trombose venosa. Entretanto, nenhuma anormalidade molecular específica foi até o momento identificada no gene do factor VIII que explique os níveis plasmáticos elevados ou o aumento de risco trombótico.

Um estudo recente demonstrou que níveis plasmáticos elevados do factor XI (acima do percentil 90) estão associados a um aumento do risco de trombose venosa na ordem de 2,2 vezes. Uma relação dose-resposta entre o nível do factor XI e risco trombótico foi observada, e o risco conferido pelos níveis do factor XI mostrou-se independente de outros factores de risco genéticos ou adquiridos estabelecidos.<sup>18</sup>

Foi recentemente descrito que concentrações plasmáticas do factor IX acima do percentil 90 estão associadas a aumento de duas a três vezes no risco de trombose venosa profunda. Esse risco não é influenciado por outros factores, sendo maior no sexo feminino (aumento de risco de 2,5 vezes) em comparação com o sexo masculino (aumento do risco de 1,9 vezes).<sup>18</sup>

A utilidade clínica da determinação sistemática dos níveis destes factores da coagulação em doentes com TEV deve ser comprovada em estudos futuros, antes que este procedimento seja adoptado como rotina na investigação de estados trombofílicos.

### **Factores de risco genéticos raros**

Causas raras de trombofilia incluem as desfibrinogenemias, as deficiências de plasminogénio e do cofactor II da heparina. Em casos de alta suspeita de trombofilia em que a investigação dos factores mais comuns foi negativa, as três alterações mencionadas podem ser pesquisadas através do seu doseamento plasmático.

### **Pesquisa de novos factores de risco**

Mutações em outros genes, em especial no factor XIII, factor tecidual, e trombomodulina, foram descritas



## QUADRO II

## Prevalência de factores de risco genéticos e “mistos” na etiologia das trombofilias

Factor de risco	População geral	Doentes com TEV
Deficiência de AT	0,02<5	1-3%
Deficiência de PC	0,2-0,4<5	3-5%
Deficiência de PS	0,03-0,13%	1-5%
Factor V de Leiden	1-1,5%	10-50%
Factor II G20210A	2-5%	6-18%
Hiperhomocisteinemia	~ 5%	~ 10%
↑ Factor VIII no plasma*	11%	25%
↑ Factor IX no plasma**	3%	7,6%
↑ Factor XI no plasma <sup>#</sup>	10%	19%

\*Factor VIII ≥ 150 UI/dL; \*\*Factor IX> 150 UI/dL; <sup>#</sup>Factor XI> 120 UI/dL

nos últimos anos, mas a sua associação com trombofilia encontra-se ainda sob investigação. O *Quadro II* mostra a prevalência de factores de risco genéticos e “mistos” na população geral e em doentes com TEV. O conceito de que esses diferentes modificadores de risco interagem dinamicamente para determinar o risco trombótico é útil para uma melhor compreensão do TEV como uma doença multifatorial.<sup>18</sup>

## TROMBOFILIAS SECUNDÁRIAS

As trombofilias secundárias ou adquiridas, surgem em qualquer momento da vida incluindo a vida intra uterina, sendo a causa principal o síndrome de anticorpos antifosfolipidos. As causas mais frequentes são:

- Síndrome dos anticorpos antifosfolipidos;
- Imobilização prolongada;
- Trauma e cirurgias;
- Idade avançada;
- Neoplasia maligna;
- Hemoglobinúria paroxística nocturna;
- Doenças mieloproliferativas;
- Gravidez e puerpério;
- Uso de contraceptivos orais ou terapia hormonal de substituição;
- Síndrome nefrótica;
- Hiperhomocisteinemia leve a moderada;
- Hiperviscosidade;
- Resistência à proteína C activada não relacionada com alteração no gene do factor V.

## Síndrome dos anticorpos antifosfolipidos (SAAF)

Descrita pela primeira vez por Hughes *et al* em 1983, a SAAF também conhecida por síndrome do anticoagulante lúpico e síndrome do anticorpo anticardiolipina, é um distúrbio de causa desconhecida, caracterizado por fenómenos recorrentes de trombose arterial ou venosa, abortos de repetição e trombocitopenia, associados à evidência laboratorial de anticorpos antifosfolipidos (AAF).<sup>18,19</sup>

Desde a sua descoberta em 1983, diversos estudos têm demonstrado a presença desses anticorpos em doenças auto-imunes, neoplásicas, infecciosas, desencadeadas por drogas (formas secundárias) e em doentes sem nenhuma doença associada (forma primária). O sexo feminino é o mais afectado e todos os grupos etários podem ser atingidos por este síndrome.

Os AAF incluem uma família de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, ou mistas) autoimunes que reconhecem e se ligam a complexos de proteínas plasmáticas, associadas a fosfolípidos de membrana, em testes laboratoriais *in vitro*. Não é ainda consensual se estes anticorpos estarão envolvidos na patogénese da síndrome ou se serão apenas um epifenómeno, uma vez que ocorrem em cerca de 5% dos indivíduos saudáveis.

As duas principais proteínas plasmáticas que funcionam como alvos antigénicos nos complexos reconhecidos pelos AAF são a β2-glicoproteínas I (β2GPI) e a protrombina (factor II da coagulação). Outras proteínas que se podem ligar a fosfolípidos e formar o complexo alvo dos AAF incluem: apolipoproteína H, proteína C, proteína S, anexina V, factor X, cininogénio de alto peso molecular, factor XI e o componente proteico do heparan-sulfato. A diversidade desses potenciais complexos proteína/fosfolípidos condiciona a característica mais importante deste síndrome que é a heterogeneidade de manifestações clínicas e laboratoriais.<sup>19</sup>

De facto, os quadros de trombose manifestam-se de formas variadas, de acordo com o território envolvido. Aproximadamente 70% dos eventos ocorrem em território venoso e 30% em território arterial. As obstruções vasculares da retina ocasionam amaurose fugaz transitória com alterações de campo visual, que se confundem nos doentes idosos com pequenos êmbolos desprendidos de placas ateroscleróticas das

carótidas. As alterações neurológicas ocorrem com certa frequência, podendo surgir isquemias focais localizadas ou múltiplas, ocasionando enfartos cerebrais com repercussão neurológica grave como, por exemplo, a demência. O comprometimento cardíaco pode ocorrer de diversas formas, tais como lesões valvulares produzindo alterações semelhantes à endocardite de Libman-Sacks, sendo mais frequentes na válvula aórtica do que na mitral. Tem sido observada correlação entre a presença de SAAF e infarto do miocárdio em idade inferior a 45 anos. As alterações vasculares na pele apresentam-se como livedo reticular fixo, predominantemente nos membros inferiores. O envolvimento pulmonar mais frequente deve-se à ocorrência de múltiplos microtrombos, levando à hipertensão pulmonar com sobrecarga das câmaras direitas do coração. Muitos doentes desenvolvem insuficiência cardíaca como consequência desse envolvimento. O fígado também pode estar comprometido e as manifestações são dependentes do calibre do vaso envolvido, trombos em vasos maiores ocasionam enfartos simples ou múltiplos ou então síndrome de Budd-Chiari, e se em vasos de pequeno calibre, produzem doença veno-oclusiva, hiperplasia regenerativa nodular ou elevação enzimática decorrente da necrose produzida por múltiplos microtrombos. Por fim, existe uma forma de SAAF denominada “catastrófica”, com doença oclusiva vascular súbita, grave e fatal. É caracterizada por insuficiência renal, retinopatia, acidente vascular cerebral isquémico, osteonecrose, necrose da pele, infarto agudo do miocárdio, coagulação intravascular disseminada e citopenias imunes.<sup>19</sup> No *Quadro III* estão evidenciados os quadros clínicos associados ao SAAF.

**Diagnóstico laboratorial do SAAF:** O teste do anti-coagulante lúpico foi o primeiro a ser desenvolvido. É assim chamado porque foi encontrado em soro de doente com lúpus eritematoso sistémico. Esse anticorpo tem a propriedade de prolongar o tempo de coagulação quando adicionado a plasma normal, caracterizando a sua presença. É também detectado em diversas outras doenças, assim como em doentes com fenómenos trombóticos sem doença que as justifique.

A pesquisa do anticorpo anticardiolipina é feita por radioimunoensaio (ELISA) e revela a presença de dois tipos de anticorpos: IgG e IgM. O isótopo IgG (subclasses IgG2 e IgG4) está mais ligado à formação de trombos, enquanto o IgM aparece mais nos processos

### QUADRO III

#### Quadros clínicos associados ao SAAF

##### SAAF Primária

Doença tromboembólica arterial e/ou venosa, abortamentos de repetição, trombocitopenia, sem outra doença de base definida.

##### SAAF Secundária

Associada a doenças reumáticas ou do tecido conjuntivo LES, arterite reumatóide, esclerose sistémica, arterite temporal, síndrome de Sjögren, Artrópia psoriática, doença de Behçet.

##### Outras associações

Infecção vírica (VIH, hepatite C, varicela), bacteriana (sífilis), parasitária (malária)

Doenças linfoproliferativas (linfomas, paraproteínemias)

Fármacos (fenitoína, quinidina, hidralazina, procainamida)

Outras (PTI, anemia hemolítica auto-imune, anemia falciforme, síndrome de Guillan-Barré, livedo reticular, toxicofilia por drogas e.v)

##### SAAF sem manifestação clínica ou doença de base identificada

Adaptado de Garcia AA; Franco RF. Trombofilias Adquiridas, 2001.

infeciosos. Nos últimos anos descobriu-se que esses anticorpos necessitam de um co-factor para interagir, a beta-2-glicoproteína 1.

Vários estudos indicam que o anticoagulante lúpico é menos sensível, porém mais específico que o anticorpo anticardiolipina para o diagnóstico do SAAF.<sup>19</sup>

Os outros dados laboratoriais incluem trombocitopenia não muito acentuada, provavelmente ligada à interação do anticorpo com receptores de plaquetas, assim como ao próprio consumo destas para a formação do trombo no endotélio vascular.

Por apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas, o *American College of Rheumatology (ACR)* propôs que para o diagnóstico do SAAF estivessem presentes um critério clínico e um critério laboratorial, tal como se expõe no *Quadro IV*.

### INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DAS TROMBOFILIAS

O *Quadro V* lista os métodos empregues na investigação das trombofilias hereditárias. O diagnóstico de deficiência de AT, PC e PS é estabelecido mediante determinação das concentrações plasmáticas de cada

## QUADRO IV

Critérios de Diagnóstico do SAAF, pelo *American College of Rheumatology*, 2004

Critérios clínicos	Critérios Laboratoriais
Trombose venosa	IgG ou IgM anti-cardiolipina no sangue**
Trombose arterial	Anticoagulante lúpico no plasma
Critérios Obstétricos*	

\*Um ou mais mortes fetais inexplicáveis, de um feto morfológicamente normal, após as 10 semanas de gestação; Um ou mais partos pré-termo de recém-nascidos morfológicamente normais, antes das 34 semanas de gestação, devido a pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária grave; 3 ou mais abortamentos espontâneos consecutivos antes das 10 semanas de gestação, não associadas a patologias hormonais ou anatómicas maternas.

\*\*Título médio/alto (ELISA para AAC anti- $\beta_2$ GP)

proteína utilizando métodos funcionais e imunológicos, como já referido. A resistência à proteína C activada pode ser diagnosticada pelo método do TTPA modificado ou pela identificação da mutação do FVL por técnicas de análise génica. A mutação FII G20210A somente pode ser detectada por análise génica. A Hiper-homocisteinemia é diagnosticada por meio da determinação dos níveis plasmáticos de homocisteína, usualmente empregando a técnica de espectrofotometria de massa ou de HPLC. Uma vez que nenhuma mutação ligada a hiper-homocisteinemia foi inequivocamente ligada a aumento de risco trombótico, não recomendamos pesquisa de rotina de mutações da MTHFR ou CBS na avaliação de doentes trombóticos. A verdadeira utilidade da quantificação dos níveis plasmáticos de factores da coagulação em doentes com TEV permanece por ser demonstrada, de modo que até ao presente não se pode recomendar a sua realização na rotina de investigação das trombofilias.<sup>19</sup>

Deve ser também mencionado que os critérios de inclusão para testes de trombofilia não são os mesmos em todos os centros. Uma estratégia realista é investigar obrigatoriamente todos os doentes com diagnóstico objectivo de evento trombótico venoso quando uma ou mais das seguintes circunstâncias são constatadas: doentes relativamente jovens (< 50 anos), recorrência de TEV, trombose em sítios pouco usuais (veias retinianas, veias intra-abdominais, membros superiores, sistema nervoso central, tromboflebite superficial) e história positiva de doença trombótica venosa. A extensão da mesma investiga-

ção a familiares de doentes com trombose com uma determinada anormalidade trombofílica identificada, pode em teoria beneficiar portadores assintomáticos, já que medidas profiláticas para TEV poderiam ser adoptadas em circunstâncias apropriadas. Esse ponto, no entanto, permanece muito controverso. As razões para a controvérsia são relativas à pressão psicológica gerada pela pesquisa de alterações genéticas, ao problema de se “rotular” indivíduos assintomáticos como portadores de uma “anormalidade” e a problemas com seguro-saúde e de previdência social. Adicionalmente, existem incertezas no que diz respeito aos benefícios reais da identificação de estados protrombóticos hereditários em portadores assintomáticos. Para examinar adequadamente esse último ponto, dados sobre incidência de trombose e riscos absolutos de trombose em indivíduos assintomáticos são necessários. No entanto, embora alguns estudos tenham abordado esse aspecto em parentes de portadores sintomáticos e assintomáticos de mutações ligadas a trombofilia, dados derivados de grandes estudos prospectivos são ainda necessários para resolver esta questão.

### Quais os doentes que devem ser investigados?

Doentes com diagnóstico objectivo de TVP, TEP ou tromboflebite superficial, com pelo menos uma das seguintes características:<sup>19</sup>

- Idade até 55 anos;
- Trombose recorrente;
- Trombose em sítios pouco usuais (veias intra-abdominais, retina, membros superiores e sistema nervoso central);
- História familiar de trombose venosa ou embolia pulmonar.

### Que alterações devem ser investigadas?

Causas genéticas de trombofilia, entre elas a deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, resistência à proteína C activada/mutação do factor V de Leiden, mutação G20210A do factor II (protrombina) e hiper-homocisteinemia, além da condição adquirida designada síndrome dos anticorpos antifosfolípidos (SAAF), cuja investigação é efectuada realizando-se a pesquisa de anticorpo anticoagulante lúpico e anticorpo anti-cardiolipina (IgG e IgM).<sup>19</sup>

Quando essa investigação é negativa, mas há alta

## QUADRO V

## Diagnóstico laboratorial das trombofilias

Trombofilia	Métodos de investigação
Deficiência de antitrombina	Doseamento da AT no plasma (método funcional)
Deficiência de proteína C	Doseamento da PC livre no plasma (método imunológico)
Deficiência de proteína S	Doseamento da PS no plasma (método funcional)
Resistência à proteína C activada	Teste de RPCA (método de coagulação)
Mutação do factor V de Leiden	Análise génica
Mutação G20210A do Factor II	Análise génica
Hiperhomocisteinemia	Doseamento plasmático
S. do anticoagulante lúpico	Pesquisa do anticoagulante lúpico
S. dos anticorpos antifosfolípidos (SAAF)	Pesquisa do anticorpo anticardiolipina IgG e IgM
Desfibrinogenemia	Doseamento do fibrinogénio plasmático por método funcional e imunológico
Deficiência do factor II da heparina	Doseamento plasmático (método funcional)
Deficiência de plasminogénio	Doseamento plasmático (método funcional)

\*Método funcional para o doseamento de AT e PC, e imunológico para o doseamento de PS.  
Métodos imunológicos podem ser utilizados para a caracterização adicional de casos de deficiência de AT e PC.  
Fonte: Dra. Sílvia Hadler Villela – CRM 17.601 e Dr. Rendrik Franco – CRM 79.124.

suspeita de trombofilia (trombose espontânea em doente jovem, recorrência de trombose, tromboflebite de repetição, trombose em sítio pouco usual), a pesquisa de causas raras de trombofilia (disfibrinogenemia, deficiência de cofactor II da heparina e deficiência de plasminogénio) pode ser considerada.

O *Quadro V* lista os métodos laboratoriais utilizados na investigação das trombofilias.<sup>19</sup>

## TRATAMENTO

O primeiro ensaio clínico controlado para o tratamento da TVP data de 1960. Desde então vários estudos têm sido realizados.

Os objectivos do tratamento da TEV são, o alívio sintomático, a tentativa de evitar a recorrência e a progressão para embolia pulmonar, além da tentativa de diminuir a incidência ou pelo menos a morbidade do síndrome pós-trombótico (SPT). O SPT é uma complicação frequente da TVP definida como uma insuficiência venosa crónica secundária à obstrução venosa pelo trombo ou secundária à lesão das válvulas venosas na altura da reorganização do trombo.<sup>19</sup>

## Heparina não fracionada (HNF)

É um fármaco muito eficaz no tratamento do TEV na fase activa, combina-se com a antitrombina e catalisa a sua actividade anticoagulante, tornando-a mais eficaz na inactivação da trombina e dos factores Xa, IXa, XIa e XIIa da coagulação. Também inibe indirectamente a activação dos factores V e VIII pela trombina.<sup>20</sup>

Uma vez confirmado o episódio de TVP, o tratamento deve ser iniciado tão logo quanto possível desde que o doente não tenha contra indicações para o uso de anticoagulantes. Antes do início da terapêutica, deve ser obtido um hemograma com plaquetas e um *screening* do sistema hemostático, tempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) tempo de protrombina (TP) com razão de normalização internacional

(INR). Iniciar com um bólus endovenoso (ev) de 5.000 UI ou 80 U.I./Kg, seguido de 30.000 UI nas primeiras 24 horas (18 UI/h), em perfusão contínua. Alternativamente administrar um bólus de 80 U.I, ev seguido de perfusão a 18. UI/kg/h. Todos os esforços devem ser feitos no sentido de atingir um nível terapêutico nas primeiras 24 horas de tratamento.<sup>20, 21</sup>

Alternativamente a heparina pode ser usada por via subcutânea para o tratamento da fase aguda da TEV, desde que sejam utilizadas doses clinicamente eficazes e sejam adequadamente monitorizadas pelo aPTT. Um dos esquemas preconizados é a utilização de 17.500 UI/kg de 12 em 12 horas, nas primeiras 24 horas, com doses subsequentes ajustadas ao aPTT. O aPTT deve ser determinado às 6 horas e depois seguir um dos nomogramas seguintes (*Quadro VI e VII*).

Por volta do 5º dia de heparinização pedir a contagem de plaquetas, para despistar trombocitopenia induzida pela heparina, que cursa com trombocitopenia e fenómenos trombóticos graves e recorrentes, caso a heparina não seja interrompida e substituída por outro agente antitrombótico. A partir do 5º dia, a

## QUADRO VI

Nomograma para administração de heparina\* segundo Cruickshank et col.<sup>13</sup>

aPTT	Bólus	Pausa da perfusão (min)	Infusão** (UI/h)	Tempo até repetição do aPTT (horas)
<50	5000	0	+120	6
50 -59	0	0	+120	6
60 -85	0	0	0	24
86 - 95	0	0	-80	24
96 -120	0	30	-80	6
>120	0	60	-160	6

\*\*Bólus de 5000 U.I. seguida pela administração endovenosa de 1280 U.I./h primeiro aPTT depois de 6 horas  
 \*\*Diluição de 20000 U.I. de heparina em 500 ml de dextrose a 5% (40 U.I./ml)

contagem de plaquetas deve ser realizada pelo menos de 3 em 3 dias até à interrupção da terapêutica ou até ao 14º dia, após o qual a complicação torna-se menos frequente.<sup>20-21</sup> A osteoporose é uma complicação potencial do uso prolongado de heparina.<sup>311-17</sup> Em caso de hemorragia grave o efeito anticoagulante da heparina pode ser completamente revertido pela infusão de sulfato de protamina (administrar 1 mg de protamina/100 UI de heparina).<sup>21</sup>

A dose preventiva de HNF é de 5000 a 7500 UI, SC de 12/12 h ou de 8/8 h.

**Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)**

São constituídas por fracções menores da molécula de heparina e são administradas por via subcutânea. Têm substituído com algumas vantagens as heparinas não

fracionadas. Inibem especificamente a actividade do factor Xa da coagulação. As HBPM possuem uma semivida plasmática mais longa, melhor biodisponibilidade após aplicação subcutânea e menor variabilidade de resposta a doses fixas conseguindo um efeito anticoagulante estável e duradouro quando administradas, uma ou duas vezes ao dia, sem necessidade de monitorização com exames laboratoriais.<sup>20, 21</sup>

Alguns trabalhos demonstraram que as HBPM têm igual eficácia clínica que as heparinas não fracionadas com menores efeitos secundários nomeadamente menor recorrência do evento trombótico, menor número de complicações hemorrágicas e menor incidência

de osteoporose e trombocitopenia (a contagem de plaquetas faz-se apenas ao 7º dia de tratamento). Contudo, a farmacocinética da HBPM não é confiável quando os doentes apresentam clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, quando o peso do doente é superior a 100 kg e quando se trata de gestantes. Não deve haver uso alternante dos diferentes agentes farmacológicos que compõem a classe das HBPM num mesmo tratamento, pois nem todas essas drogas têm o mesmo perfil farmacológico especialmente no que diz respeito a sua actividade anti IIA e anti Xa.<sup>21</sup> Estudos baseados na evidência, sugerem que as HBPM têm eficácia superior às HNF no tratamento inicial da TVP dos membros inferiores, particularmente na redução da mortalidade e do risco de hemorragias major e que são no mínimo tão eficazes como as HNF no

tratamento do TEP. No entanto, nos casos de hemorragia grave, as HBPM têm a desvantagem do seu efeito não ser totalmente revertido pelo sulfato de protamina, devendo nestas situações, proceder-se da seguinte forma: Se a HBPM foi administrada nas últimas 8 horas, administrar 1 mg de sulfato de protamina/100 U.I. de anti-factor Xa (1 mg de enoxaparina é equivalente a 100 unidades anti-factor Xa).

Nos doentes com insuficiência renal grave, a excreção das

## QUADRO VII

## Nomograma para administração de heparina endovenosa baseada no peso corporal

Dose inicial	Bólus de 80U.I./kg, perfusão 18 U.I./kg/h
aPTT < 35s (< 1.2 x controlo)	Bólus de 80U.I./kg, perfusão 4 U.I./kg/h
aPTT 35 – 45s (1.2 a 1.5 x controlo)	Bólus de 40U.I./kg, perfusão 2 U.I./kg/h
aPTT 46 a 70s (1.5 a 2.3 x controlo)	Não alterar
aPTT 71 a 90s (2.3 a 3x controlo)	Diminuir infusão em 2 U.I./kg/h
aPTT > 90s (< 1.2 x controlo)	Interromper durante 1 hora e depois Diminuir a perfusão em 3 U.I./kg/h

Adaptado de Raschke e col.<sup>13</sup>

## QUADRO VIII

Exemplos e doses de algumas HBPM utilizadas<sup>16-17</sup>

HBPM	Doses terapêuticas habituais
Nadroparina cálcica	0,1 ml/10kg 12/12 horas, Sc (média 0,6 ml 12/12 horas)
Dalteparina sodica	<46 kg – 7.500 UI/dia, SC 46 a 56 kg – 10.000 UI/dia 57 a 68kg – 12.000 UI/dia 69 a 82 kg- 15.000 UI/dia ≥ 83kg ou mais – 18.000 UI/dia
Enoxaparina	1 mg/kg 12/12 horas, SC

HBPM é mais difícil de prever pelo que é preferível a utilização das HNF endovenosas em perfusão contínua (*Quadro VII*).<sup>20, 21</sup>

### Anticoagulantes orais

São genericamente conhecidos como agentes cumarínicos e compõem o arsenal terapêutico utilizado para a anticoagulação a longo prazo nos doentes com TEV. Destes agentes, a varfarina apresenta o melhor perfil para utilização clínica, com menos riscos de superdosagens e controle mais fácil da anticoagulação, o que tem justificado a sua maior utilização nos ensaios clínicos em todo o mundo. Estes fármacos actuam no fígado inibindo a  $\delta$  carboxilação pós-ribossomal dos resíduos de ácido glutâmico da região N terminal dos factores da coagulação dependentes da vitamina K (II;VII;IX e X). No tratamento da TEV, a varfarina deve ser iniciada no primeiro dia de tratamento concomitante com o início da heparina, após terem sido obtidos os valores basais da TP (INR) e TTPa. A dose actualmente preconizada é de um comprimido de 5 mg uma vez por dia, com controle diário do INR nos primeiros dias de tratamento e ajuste da dose nos casos de prolongamento excessivo do INR.<sup>20, 21</sup>

O tratamento simultâneo de heparina (ou HBPM) e anticoagulantes orais deve permanecer por pelo menos 4 a 5 dias, altura em que a heparinização pode ser suspensa desde que se tenha atingido níveis de INR de 2.0 por dois dias consecutivos.<sup>21</sup>

Para todos os casos, o alvo a atingir é um INR de 2.5, aceitando-se valores entre 2.0 e 3.0.

A dose de varfarina é variável, uma vez que a sua actividade é influenciada por vários factores nomeadamente: Ingestão de alimentos contendo vitamina K, polimorfismo genético nas enzimas envolvidas

no seu metabolismo e por apresentarem muitas interações medicamentosas. Na tentativa de obviar estes problemas, têm sido desenvolvidas, na última década, novas moléculas anticoagulantes que permitirão certamente no futuro melhorar a abordagem terapêutica do TEV. Neste contexto, têm sido desenvolvidas novas drogas direccionadas contra o factor Xa (como fondaparinux) e inibidores directos da trombina (como a melagatran/ximelagatran). Novos estudos são necessários para a aplicação destes fármacos na prática clínica.

Indubitavelmente, a face menos estabelecida do tratamento do TEV é a duração da anticoagulação oral, após um primeiro episódio e principalmente, na recorrência. Muitos factores devem ser levados em conta para a decisão da duração da anticoagulação oral e actualmente existem vários estudos em curso com esse objectivo. O *Quadro IX* mostra uma das estratégias actualmente preconizadas.<sup>20, 21</sup>

### Outras abordagens terapêuticas

**Meias de contenção elástica:** A evidência sugere que o uso precoce de meias de contenção elástica, desde o 1º mês do diagnóstico até 2 anos após o episódio tromboembólico, reduz a incidência e gravidade do síndrome pós-trombótico.<sup>20</sup>

**Filtros da veia cava inferior:** Em Casos de TEV proximal ou TEP, a colocação de filtro na veia cava inferior é o tratamento de escolha em doentes com contra-indicações para anticoagulação sistémica ou em doentes com episódio recorrentes de TEP, apesar de anticoagulação adequada. No entanto, existe pouca evidência a suportar o seu uso.<sup>20</sup>

**Trombólise:** A trombólise dirigida por cateter envolve a administração directa de trombolíticos na região do trombo. Esta abordagem pode ser eficaz em doentes seleccionados, mas a evidência ainda é insuficiente.

### Medidas terapêuticas associadas

No início do tratamento, o doente deve permanecer em repouso, com o membro inferior elevado ou colocado em Trendelenburg.

Para o controlo da dor, além do repouso, a elevação dos membros inferiores e o início da heparina podem ser utilizados. Nas situações refractárias, usar os análogos dos opióides, uma vez que os anti inflamatórios

## QUADRO IX

Duração da anticoagulação oral em doentes com TEV<sup>13-16</sup>

Episódio eTEV	Factor de risco ambiental	Trombofilia	Duração em meses
Único	Sim	Não	3 a 6
Único	Não	Não	6
Único	Sim	Sim	6
Único	Não	Sim	12
Único	Indiferente	Combinação	Indeterminado
Único	Indiferente	Homozigose	Indeterminado
Recorrente	Indiferente	Não	12 a Indeterminado
Recorrente	Indiferente	Sim	Indeterminado

não esteróides estão contra indicados.<sup>20</sup>

A mobilização dos membros inferiores deve ser estimulada logo de início no sentido de melhorar o fluxo venoso, e a deambulação iniciada logo que os sintomas o permitam, em geral no segundo ou terceiro dia de internamento.

Na altura da alta, o doente deve ser orientado a utilizar meias elásticas de alta contenção, colocadas pela manhã ao levantar, com a finalidade de minimizar a formação de edema e controlar as restantes alterações secundárias à hipertensão venosa crónica.<sup>20</sup>

### TRATAMENTO DAS TROMBOFILIAS EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Os doentes com TVP assintomática, confinada apenas as veias da perna, apresentam baixo risco de evolução para TEP (< 1%) podendo no follow up ser conduzidos apenas pela repetição sistemática do exame ultra-sonográfico, nas duas semanas posteriores à identificação do trombo. No caso de apresentarem sinais de aumento ou extensão do trombo, devem ser anticoagulados.<sup>20</sup>

Doentes sintomáticos, mesmo com trombose confinada à perna, devem ser tratados, admitindo-se como excepção, aqueles doentes que possam ser seguidos com a realização de exames de imagem seriados.

Na gravidez o tratamento do TEV, deve primar pela utilização da heparina não fraccionada ou HBPM, uma vez que os cumarínicos apresentam efeitos teratogénicos quando utilizados no primeiro trimes-

tre de gestação, e aumentam o risco de hemorragia quando utilizados no último trimestre. A anticoagulação oral deve ser iniciada no pós parto imediato e mantida até a quarta ou sexta semana do puerpério, pois é exactamente este o período em que a doente está mais susceptível a novos eventos tromboembólicos.<sup>20</sup>

Nos casos mais graves, com trombose do segmento femoroilíaco e colaterais, a trombectomia pode ser indicada.

Doentes com contra indicações para tratamento anticoagulante devem ser abordados de forma particular, nomeadamente regimes mais brandos de anticoagulação ou esquemas semelhantes aos utilizados para profilaxia.

**Deficiência de Antitrombina III:** Na presença de um fenómeno trombótico agudo, está indicada a heparina sódica e concentrados de antitrombina III para manter níveis de 100%, seguido de administração de varfarina sódica a longo prazo mantendo um INR de 2-3 como tratamento profilático.

**Síndrome dos anticorpos antifosfolípidos:** Como regra geral, os indivíduos com anticorpos antifosfolípidos sem qualquer manifestação decorrente ou atribuível a estes anticorpos não são tratados profilacticamente. Entretanto na presença de altos títulos de anticorpos anticardiolipinas pode-se prescrever aspirina 100mg/dia, como anti-agregante plaquetário, desde que não haja contra-indicação. Para doentes com quadros de trombozes vasculares de repetição, impõe-se a anticoagulação inicial com HBPM e posteriormente manutenção com anticoagulante oral por tempo indeterminado, mantendo o INR em torno de 3,0 a 3,5.<sup>20</sup> ■

### Bibliografia

1. Silva F Doenças Tromboembólicas da prevenção à terapêutica, Grupo de Consulta de Doenças Tromboembólicas do Centro Hospital de Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz, Serviço de Medicina II, 2006, 1ª edição.
2. Franco R.F Trombofilias hereditárias. Medicina, Ribeirão Preto 2001;34: 248-257.
3. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353: 1167-1173.
4. Federman D.G. Kirsner R.S.: An Update on Hypercoagulable Disorders. Arch Intern Med 2001; 161:1051-1056.
5. Franco R.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous thrombosis. Human Genetics 2001;109: 369-384.
6. Osorio G.: Hematología: Diagnóstico y Terapéutica. Segunda Edición, 2001.

Editorial Mediterrâneo.

7. Lopez JA et al. Deep venous thrombosis. Hematology. Am Soc Hematol Edu Program 2004; 439-456.
8. Seligshon U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. NEJM 2001; 344:1222-1231.
9. Laffan M., Tuddenham E. Assessing thrombotic risk. BMJ 1998;317:520-523.
10. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. Blood 2000;95: 1517-1532.
11. Kiekebusch G., Perucca E.P. Trombofilias hereditárias. Ver Chil Obst Ginecol 2003; 68(5): 424-429.
12. Brigden M. The hypercoagulable state. Coagulation series. Postgraduate Medicine 1997; 101:249-263.
13. Páramo J.A., Lopez Y., Muñoz C. Diagnóstico de los estados de hipercoagulabilidad. Revista Española de Cardiología 1997; 243:494-502.
14. Barger AP, Hurley R. Evaluation of the hypercoagulable state: whom to screen, how to test and treat. Postgraduate Medicine 2000:108(4).
15. Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G. Screening for inherited thrombophilia: Indications and therapeutic implications Trends in Hematology / Oncology 2002; 87(10) :1095-1108.
16. Tripodi A., Mannucci P.M. Laboratory investigation of thrombophilia. Clinical Chemistry 2001;47:1597-1606.
17. Van Cott E.M., Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12:1141-1166.
18. Walker, ID, Greaves, M, Preston, FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001; 114:512.
19. Jodi B. Segal M.D. Michael B et al. Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a practice Guideline, Annals of Internal Medicine 2007; 146 ( 3):211 -222.
20. Riszatti E.G., Franco R.F Tratamento do tromboembolismo venoso - Simpósio Hemostasia e trombose, 2003; (Capítulo V) : 269 – 275.
21. Centro de informação do medicamento Informações sobre heparina de baixo peso molecular <http://www.ufpe.br/ufhc/heparina.1.htm>.