

# Trombofilias: importância do seu estudo na patologia tromboembólica

## *Thrombophilias: the importance of clinical screening in thromboembolic disease*

Ana Glória Fonseca\*, Mário Amaro\*\*

### Resumo

A trombose venosa é uma entidade de etiologia multifactorial, resultando da inter-acção entre factores genéticos e adquiridos. De entre eles salientam-se as trombofilias que podem ser identificadas em cerca de metade dos indivíduos com trombose venosa. Factores como a idade jovem, a ausência de factor desencadeante, a recorrência e a história familiar de trombose venosa podem aumentar a probabilidade de identificação de trombofilia. Neste artigo procede-se à revisão das indicações para o rastreio de trombofilia, assim como da necessária bateria de testes, e discute-se a pertinência do diagnóstico de trombofilia à luz do conhecimento actual.

Palavras chave: trombose venosa, trombofilia, diagnóstico.

### Abstract

*Venous thrombosis occurs as a consequence of inherited acquired or environmental risk factors. Thrombophilic disorders can be identified in half of patients with venous thrombosis. Factors such as young age, absence of a precipitating factor, recurrence and family history, make the diagnosis of thrombophilic disorders increasingly probable. In this paper the criteria for thrombophilia screening and the laboratory tests required are reviewed. Furthermore, the clinical value of thrombophilia screening is discussed considering the current scientific knowledge.*

*Key words: venous thrombosis, thrombophilia, screening.*

### Trombose venosa e trombofilias

A trombose venosa é uma patologia comum e de etiologia multifactorial, atingindo, em média, 1/1000 indivíduos adultos por ano.<sup>1,2</sup> A sua incidência varia com a idade: ocorre muito raramente na infância e aumenta exponencialmente a partir dos 60 anos.<sup>3</sup> A elevada morbi-mortalidade associada é condicionada pela gravidade do evento clínico agudo, pela tendência para a recorrência clínica e pelas sequelas crónicas frequentemente debilitantes (síndrome pós-trombótica ou, mais raramente, a hipertensão pulmonar tromboembólica).<sup>1,3</sup>

O quadro clínico depende do território vascular implicado.<sup>1</sup> A trombose venosa profunda dos membros inferiores e/ou embolia pulmonar são os quadros mais frequentes. No entanto, situações mais raras,

como, por exemplo, a trombose venosa cerebral, a trombose da veia cava, a trombose visceral, a trombose venosa dos membros superiores, podem ocorrer.

Em cerca de 40% dos indivíduos atingidos é possível identificar uma trombofilia hereditária ou constitucional, geralmente em associação a um ou mais factores de risco de trombose venosa.<sup>1,4</sup> Ocasionalmente, é possível identificar mais de uma trombofilia num mesmo indivíduo.

As trombofilias são definidas como predisposição à trombose venosa, ou, ocasionalmente, arterial, devido a alterações hematológicas indutoras de hipercoagulabilidade sanguínea, podendo ser hereditárias ou adquiridas (*Quadro I*).<sup>1,4,5</sup> Caracterizam-se individualmente por uma grande variabilidade fenotípica, mesmo quando ocorrem no seio da mesma família, variando desde as formas assintomáticas às formas clínicas graves.<sup>1,4,5</sup>

As trombofilias hereditárias são de transmissão autossómica dominante e distinguem-se em (*Quadro II*):<sup>1,4,5,6,7</sup>

- Deficiência de uma proteína inibidora fisiológica da coagulação (antitrombina, proteína C e proteína S);
- Mutação Q506 do gene do Factor V (Factor V

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital Garcia de Orta, Almada

Recebido para publicação a 02.05.07

Aceite para publicação a 06.12.07

## QUADRO I

Tipos de Trombofilias (hereditárias, adquiridas e mistas) e sua associação aos diferentes contextos patológicos (trombose venosa, trombose arterial e patologia da gravidez)

|             | Trombose venosa   | Trombose arterial                     | Patologia da gravidez                                     |
|-------------|---|---------------------------------------|---|
| Hereditária | Deficiência em antitrombina<br>Deficiência em proteína C<br>Deficiência em proteína S<br>Resistência à proteína C activada/<br>Mutação Factor V Leiden<br>Mutação G20210A da protrombina<br>Disfibrinogenemia | Disfibrinogenemia                     | Mutação Factor V Leiden<br>Mutação G20210A da protrombina |
| Adquirida   | Síndrome do anticorpo antifosfolipido   | Síndrome do anticorpo antifosfolipido | Síndrome do anticorpo antifosfolipido                     |
| Mista       | Hiper-homocisteinemia   | Hiper-homocisteinemia                 |   |

Leiden), responsável pelo fen meno de resistência   proteína C activada;

- Mutação G20210A do gene da protrombina que favorece a síntese da protrombina.

A síndrome do anticorpo antifosfolipido   uma forma de trombofilia adquirida, sendo actualmente considerada uma das formas mais frequentes de trombofilia adquirida.<sup>2,6,7</sup>

A hiper-homocisteinemia (homocisteinemia >15  $\mu\text{mol/L}$ ) pode ser hereditária ou adquirida.<sup>6,7</sup> Quando hereditária, pode estar associada   mutação C677T do gene da MTHFR (metil-tetra-hidrofolato redutase) ou, muito raramente, do gene do Cistati o- $\beta$ -sintase. Isoladamente, a mutação do gene da MTHFR não aumenta o risco de trombose venosa.<sup>6,7</sup> Os défices vitamínicos B6, B12 e ácido fólico podem induzir hiper-homocisteinemia secundária.<sup>6,7</sup>

O aumento do Factor VIII foi também identificado como factor de risco independente de trombose venosa. No entanto, a sua valorização   complexa.<sup>5,8</sup> O Factor VIII   influenciado por factores fisiológicos, como a idade, o sexo e o grupo sanguíneo. O quadro inflamatório, entre outros contextos patológicos, pode condicionar um aumento da

taxa de Factor VIII. Assim, o papel do aumento do Factor VIII como factor pr -trombótico não está completamente definido. Em princípio poderá assim ser considerado na presenç  de um aumento significativo persistente e idiopático de Factor VIII, e não quando esse aumento   transitório e pr -inflamatório.

Outros factores da coagulação estão em estudo. De entre eles, aumentos nos factores IX, X, XI foram associados a risco acrescido de trombose venosa, mas o seu significado   incerto.<sup>5</sup>

### Indicações clínicas para o rastreio de trombofilias

A selecção dos indivíduos para o rastreio de trombofilia   fundamentada numa anamnese cuidadosa centrada no tipo e contexto dos eventos tromboembólicos

## QUADRO II

Prevalência de trombofilias hereditárias e risco relativo (RR) de trombose venosa profunda (TVP) associado

| Trombofilia hereditária     | Prevalência %   |                    |     |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|-----|
|                             | População geral | Indivíduos com TVP | RR  |
| Deficiência em antitrombina | 0.07-0.16       | 1-3                | 20  |
| Deficiência em proteína C   | 0.2-0.4         | 3-5                | 10  |
| Deficiência em proteína S   | 0.03-0.13       | 1.5                | 10  |
| Factor V Leiden             | 3-15            | 20                 | 5-7 |
| Mutação da protrombina      | 1-2             | 4-7                | 2-3 |

## QUADRO III

Rastreio laboratorial de trombofilias. MTHFR: metil-tetra-hidrofolato-redutase; C $\beta$ S: Cistatión beta sintase

| Trombofilia                           | Testes iniciais  | Testes complementares   |
|---------------------------------------|--|---|
|                                       | Hemograma completo<br>TP, APTT<br>Tempo de trombina, Fibrinogénio                                |   |
| Deficiência em antitrombina           | Antitrombina – actividade  | Antitrombina - antígeno   |
| Deficiência em Proteína C             | Proteína C – actividade  | Proteína C - antígeno   |
| Deficiência em Proteína S             | Proteína S – antígeno livre  | Proteína S – actividade e antígeno total  |
| Resistência à Proteína C activada     | Teste de resistência à proteína C activada<br>(Mutaçãõ Factor V Leiden)                          | Mutaçãõ do Factor V Leiden  |
| Mutaçãõ do gene da protrombina        | Mutaçãõ do gene G20210A da Protrombina   |   |
| Hiper-homocisteinemia                 | Homocisteinemia em jejum   | (Ácido fólico, Vitaminas B12 e B6)<br>Mutaçãõ MTHFR<br>Deficiência em C $\beta$ S |
| Síndrome do anticorpo antifosfolípido | Anticoagulante lúpico<br>Anticorpo anticardiolipina<br>(Anticorpo anti $\beta$ 2glicoproteína I) | Anticorpo anti $\beta$ 2glicoproteína I   |
| Aumento do factor VIII                | (Factor VIII)  | Factor VIII   |

ocorridos e na avaliação de história familiar de trombose venosa, dado que as trombofilias hereditárias são de transmissão autossómica dominante.<sup>1,4,5,6,7</sup>

Assim, é pertinente considerar o rastreio laboratorial de trombofilia nos seguintes contextos:<sup>8,9</sup>

- História pessoal de trombose venosa profunda documentada antes dos 50 anos de idade, independentemente da localização e da existência de factores de risco desencadeantes;
- História pessoal de trombose venosa profunda, independentemente da localização, em idades superiores a 50 anos, na ausência de factores desencadeantes;
- História pessoal de trombose venosa profunda recorrente;
- História pessoal de trombose venosa superficial recorrente, na ausência de sinais de insuficiência venosa superficial ou de doença oncológica;
- História familiar de trombose venosa profunda, independentemente da localização, documentada em familiares com idade inferior a 50 anos.

### Testes a incluir no rastreio de trombofilias

Num indivíduo com história pessoal de trombose venosa profunda é importante considerar trombofilias

hereditárias e adquiridas. Assim, a exploração laboratorial sistemática de trombofilia inclui (*Quadro III*):<sup>9</sup>

- Hemograma completo, que permite o rastreio de síndrome mieloproliferativa;
- TP, APTT e pesquisa de anticoagulante lúpico;
- Tempo de trombina e Fibrinogénio, para rastreio de patologia do fibrinogénio;
- Proteína C, Proteína S e Antitrombina. Em primeira plano deve ser doseada a actividade das proteínas inibidoras da coagulação (teste funcional). Na presença de diminuição da actividade de qualquer uma destas proteínas é importante prosseguir para o doseamento do antígeno, a fim de estabelecer o tipo de deficiência: deficiência quantitativa ou tipo I (actividade e antígeno diminuído) e deficiência qualitativa ou tipo II (actividade diminuída com antígeno normal). No entanto, no caso da Proteína S, é pertinente dosear, logo de início, o antígeno livre, dada a baixa sensibilidade do doseamento da actividade e do antígeno total;
- Resistência à proteína C activada e Mutaçãõ Q506 do gene do Factor V (Factor V Leiden). A pesquisa da mutaçãõ permite confirmar e caracterizar a trombofilia (heterozigotia versus homozigotia);

- Mutação G20210A do gene da Protrombina ou Factor II. O doseamento plasmático do Factor II não permite detectar esta trombofilia. Por isso, a pesquisa da muta o   mandat ria para a detec o e caracteriza o desta trombofilia (heterozigotia versus homozigotia);
- Anticorpos anticardiolipina e anti  $\beta$ 2glicoproteina I, que, em conjunto com o anticoagulante lúpico, permitem a detec o de Síndrome do anticorpo antifosfolipido.
- Homocisteinemia em jejum. Apenas no caso de hiper-homocisteinemia   apropriado, em segundo plano, a pesquisa da muta o C677T do gene da MTHFR;
- Factor VIII, segundo alguns autores.  
Toda a trombofilia detectada deve ser confirmada.

### **Timing adequado para o rastreio de trombofilias**

Na fase aguda da trombose venosa e nos indivíduos sob hipocoagula o oral alguns resultados laboratoriais podem ser falseados ou difíceis de interpretar.<sup>4,6,7,9</sup> Por exemplo, as proteínas C e S, sendo dependentes da vitamina K, encontram-se frequentemente diminuídas nos indivíduos sob terapêutica hipocoagulante oral. A gravidez e as terapêuticas com estrog nios (contracep o oral ou terapêutica hormonal de substitui o) diminuem a Proteína S circulante.

Assim, idealmente, o rastreio laboratorial de trombofilia deve ser efectuado fora da fase aguda da trombose e na ausência de terapêutica hipocoagulante, ou seja, no mínimo um mês após suspensão da anticoagula o oral.<sup>9</sup> Do mesmo modo, um intervalo mínimo de um mês   desejável entre o doseamento da proteína S e a suspensão de tratamento hormonal ou o fim da gravidez.<sup>9</sup> Os testes genéticos podem ser realizados em qualquer altura, uma vez que os seus resultados não são influenciados por factores externos.

A excep o   regra   o doseamento de antitrombina na fase aguda da trombose venosa, que, em casos, pode ser importante. Na presença de défice de antitrombina, pode, por vezes, haver indica o para a administra o de concentrados de antitrombina em associa o   heparina não fraccionada ou   HBPM (heparina de baixo peso molecular).<sup>9</sup>

A presença de défice em antitrombina, proteína C e proteína S deve ser confirmada em várias ocasiões (mínimo dois doseamentos, na ausência de interferência por factores externos).<sup>9</sup>

## **Pertinência do rastreio de trombofilias**

### **Trombofilias e o primeiro episódio de trombose venosa profunda**

Em cerca de 50% dos indivíduos com trombose venosa idiopática   possível identificar uma trombofilia hereditária.<sup>1,4</sup> As deficiências de proteínas inibidoras fisiológicas da coagula o (Antitrombina, Proteína C e Proteína S) são mais raras e estão associadas a um risco mais elevado de trombose venosa. Comparativamente, nas trombofilias mais frequentes (Factor V Leiden e muta o da protrombina)   relativamente mais baixo (Quadro 2).<sup>4,5,6,7,8</sup>

Assim, de um modo geral, quando se consideram os indivíduos com trombose venosa profunda cerca de 15 a 20% são heterozigotos para o Factor V Leiden, 5% são heterozigotos para a muta o da protrombina e 5 a 10% têm uma deficiência de uma proteína inibidora fisiológica da coagula o.<sup>4</sup> Estas prevalências são tendencialmente mais elevadas nos indivíduos mais jovens ou com história familiar de trombose venosa.

De facto, as trombofilias como o Factor V Leiden e a muta o da protrombina são tão frequentes que não   raro que ocorram combinadas entre si ou com outras trombofilias.<sup>1,4,8</sup> Quando ocorrem combinadas, as trombofilias induzem e potenciam-se entre si, aumentando significativamente o risco de trombose venosa.<sup>6,7,8</sup> O mesmo pode ser observado nas formas homozigotas (Factor V Leiden e muta o da protrombina). Por exemplo, se a forma heterozigota para o Factor V Leiden está associada a um risco relativo de trombose venosa de 5, a forma homozigota da mesma muta o está associada a risco relativo de 80.<sup>6</sup>

Por outro lado, mais de metade das trombooses venosas ocorrem na sequência de um factor de risco (ex. contracep o oral estroprogestativa, gravidez e puerpério, imobiliza o, cirurgia ou trauma, viagens de longo curso).<sup>1,2,3,4</sup> A trombose venosa   multifactorial, resultando de interac es complexas entre factores genéticos e factores externos ou factores de risco. A interac o entre a contracep o oral e o Factor V de Leiden   disso exemplo: isoladamente, o risco relativo associado   contracep o oral   de 4 e 5-7, respectivamente; no entanto, quando combinados, o risco relativo   muito superior (35).<sup>6</sup>

A associa o entre trombose venosa e hiperhomocisteinemia foi confirmada numa meta-análise de estudos prospectivos e retrospectivos.<sup>10</sup> Nesta

meta-análise, por cada 5 µmol/L de aumento na homocisteinemia o risco de trombose venosa aumentava em 27% (estudos prospectivos) ou 60% (estudos retrospectivos).

### **Trombofilias e a abordagem aguda da trombose venosa**

De um modo geral, o diagnóstico de trombofilia não modifica a abordagem ou o tratamento inicial da trombose venosa profunda, nomeadamente a utilização de trombolíticos, heparina não fraccionada ou heparina de baixo peso molecular, seguida de anticoagulação oral.<sup>4,6,9</sup> A trombose venosa no contexto de deficiência em antitrombina pode ser uma excepção, já que, ocasionalmente, pode ser necessário recorrer a concentrados de antitrombina em associação à heparina.<sup>9</sup> A segunda excepção verifica-se no caso de APTT prolongado, que pode indicar a presença de anticoagulante lúpico e dificultar a monitorização da terapêutica com heparina não fraccionada.<sup>4</sup>

### **Trombofilias e trombose venosa recorrente**

A trombose venosa é uma doença crónica frequentemente recorrente: 30% dos indivíduos têm uma recorrência durante os primeiros 8 anos após o evento trombótico, sendo que esse risco é mais elevado nos primeiros dois anos.<sup>11</sup> Numa população de idade inferior a 70 anos e sem doença oncológica o risco geral de recorrência de trombose venosa profunda é 2,6% por ano.<sup>12</sup>

A presença de doença oncológica activa, ausência de factor desencadeante, a embolia pulmonar como primeiro episódio, o sexo masculino e, eventualmente, a evidência de lesão residual são factores associados a maior risco de recorrência.<sup>2,4,11</sup> Assim, após um primeiro episódio de trombose venosa idiopática o risco de recorrência pode variar entre 5 e 10% por ano.<sup>4</sup> Mais, a trombose venosa tende a recorrer na mesma forma do primeiro episódio trombótico, ou seja, a embolia pulmonar tende a recorrer como embolia pulmonar, por exemplo.<sup>2,11</sup>

A terapêutica hipocoagulante (oral) previne eficazmente a trombose venosa recorrente (diminuição do risco de recorrência em 80 a 90%) e está indicada por um período mínimo de 6 meses após um primeiro episódio idiopático.<sup>2,4,11,13</sup> A extensão da terapêutica depende da presunção do risco individual de recorrência e, quando ponderada, deve contemplar o risco hemorrágico inerente.

Assim, o diagnóstico de trombofilia hereditária pode ser potencialmente útil na identificação dos indivíduos com maior risco de recorrência, contribuindo assim como elemento para uma estratificação de risco mais precisa, e definindo os indivíduos que mais beneficiariam com a extensão da terapêutica hipocoagulante. Presentemente, as trombofilias são critério para a definição da duração da terapêutica hipocoagulante.<sup>13</sup> Contudo, a utilidade clínica do seu diagnóstico neste contexto é alvo de controvérsia.

Apesar de a associação entre factores protrombóticos e o risco de trombose venosa profunda estar bem documentada, o mesmo não ocorre em relação ao risco de recorrência.

O progressivo conhecimento dos factores pró-trombóticos e a sua associação com o primeiro evento trombótico despoletou o entusiasmo no diagnóstico de trombofilias, com o objectivo de definir o risco individual de recorrência de trombose venosa. Contudo, os dados tendem a indicar que, em populações não seleccionadas, as trombofilias não ajudam a prever o risco de recorrência.<sup>14</sup>

Nomeadamente, está bem documentado que as trombofilias mais frequentemente detectadas, o Factor V Leiden na forma heterozigota e a mutação G20210A da protrombina na forma heterozigota, têm um efeito relativamente pequeno sobre o risco de recorrência, não justificando, por si só, prolongar a terapêutica anticoagulante.<sup>12,14,15</sup>

Os estudos realizados contemplando as restantes trombofilias hereditárias tendem também a demonstrar um efeito modesto sobre o risco de recorrência. Contudo, globalmente, a baixa prevalência das trombofilias hereditárias torna difícil a realização de estudos representativos e randomizados.

O risco de recorrência após um primeiro episódio de trombose venosa foi avaliado prospectivamente em 474 indivíduos com idade inferior a 70 anos, sem doença oncológica (*follow-up* de 7.3 anos).<sup>12</sup> Neste estudo, globalmente, os factores pró-trombóticos considerados (Factor V Leiden, mutação da protrombina, deficiência em proteínas anticoagulantes naturais, factor VIII, factor IX, factor XI e hiper-homocisteinemia) não modificaram o risco de recorrência. A deficiência de proteínas inibidoras fisiológicas da coagulação (Antitrombina, Proteína C e Proteína S) e a presença de trombofilias combinadas induziram um aumento ligeiro do risco de recorrência (risco relativo 1.8 e 1.6, respectivamente).

Por outro lado, no contexto de história familiar de trombose e trombofilia, a trombose venosa recorrente tende a ser considerada mais frequente.<sup>1,4,5</sup> Estima-se que estes indivíduos tenham um risco de recorrência superior devido a eventual transmissão hereditária de outros factores trombofílicos não mensuráveis.<sup>4,5</sup> De facto, é geralmente aceite que nos indivíduos portadores de mais de uma trombofilia o risco de recorrência é superior ao dos indivíduos com uma trombofilia.<sup>1,2,4,5,11</sup>

Um estudo prospectivo observacional recente em indivíduos com história familiar de trombofilia alertou para o maior risco de recorrência nos indivíduos do sexo masculino portadores de deficiências de proteínas inibidoras fisiológicas da coagulação ou de trombofilias combinadas, salientando a ocorrência da recorrência em contextos de risco elevado e, por isso, potencialmente preveníveis por uma estratégia adequada de prevenção secundária.<sup>16</sup> Nos indivíduos portadores de deficiência em antitrombina, a taxa de recorrência anual foi mais elevada (10.5%), ocorrendo mesmo naqueles sob terapêutica hipocoagulante de longa duração (2.6%).

A síndrome do anticorpo antifosfolípido associa-se de forma consistente a um risco elevado de recorrência, que varia de 22 a 69% nos diversos estudos, consensualmente justificando o seu rastreio e fazendo optar, em função do conhecimento actual, pelo prolongamento da terapêutica hipocoagulante oral – anticoagulação de longa duração.<sup>17,18,19</sup> Assim, neste caso, de acordo com as recomendações internacionais, a terapêutica anticoagulante deverá ser efectuada no mínimo um ano, e, embora alvo de controvérsia justificada pela escassez de estudos dirigidos, os autores especialistas na área recomendam empiricamente que a terapêutica seja mantida indefinidamente na generalidade dos casos.<sup>17,18,19</sup>

### **Trombofilias e Inquérito familiar**

O diagnóstico de trombofilia hereditária num indivíduo com trombose venosa frequentemente conduz ao rastreio de trombofilia hereditária nos seus familiares directos.<sup>4,6,7</sup> A identificação de trombofilia hereditária em indivíduos assintomáticos não deve implicar a instituição de anticoagulação. Contudo, este conhecimento pode permitir desencadear uma estratégia com vista à prevenção primária de trombose venosa, e contribuir para a reduzir a incidência de trombose venosa no seio da família e, conseqüentemente, na

população em geral.<sup>6,7</sup>

Assim, nas situações consideradas como factores de risco de trombose venosa (cirurgia, imobilização dos membros inferiores por gesso, imobilização prolongada no leito por doença, viagens de longo curso, por exemplo) a estratégia profiláctica pode ser otimizada, nomeadamente com o recurso a hipocoagulantes.<sup>13</sup>

No caso específico da mulher, a identificação de trombofilia tem implicações na selecção do método de planeamento familiar, já que contra-indica a contracepção oral estroprogestativa (factor de risco independente de trombose venosa).<sup>1,5,6,7</sup> Do mesmo modo, o tratamento hormonal de substituição (oral) está contra-indicado.<sup>1</sup> O risco acrescido de trombose venosa associado à gravidez e puerpério pode ser atenuado através do recurso a hipocoagulação profiláctica.<sup>1,13</sup>

## **Casos particulares**

### **Trombose arterial**

No caso da trombose arterial, o papel da trombofilia hereditária não está bem definido. Os estudos realizados não permitiram estabelecer uma relação consistente entre trombofilia hereditária e risco de trombose arterial, pelo que a sua identificação neste contexto não modifica a estratégia terapêutica. No entanto, a hiper-homocisteinemia e a síndrome do anticorpo antifosfolípido são factores de risco documentados de trombose arterial.<sup>2,6,7</sup>

Deste modo, o rastreio de trombofilia pode ter interesse na trombose arterial no indivíduo jovem (idade inferior a 50 anos) na ausência de factores de risco vascular (tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus).<sup>9</sup>

### **Patologia da gravidez**

Por outro lado, as trombofilias têm sido relacionadas com complicações durante a gravidez.<sup>6,9</sup> A síndrome do anticorpo antifosfolípido está associado, de forma consistente, a aborto espontâneo recorrente ou perda fetal precoces e insuficiência vascular da placenta.<sup>19</sup> Relativamente às trombofilias hereditárias parece haver uma relação entre as mutações Factor V Leiden e do gene da protrombina e complicações da gravidez (perda fetal tardia, pré-eclâmpsia, hematoma retroplacentário e atraso de crescimento intra-uterino) mas os dados são controversos.<sup>1,9</sup> Deste modo, o rastreio

laboratorial de trombofilia hereditária e adquirida é actualmente recomendado em caso de perda fetal recorrente (mínimo 3), pré-eclâmpsia grave ou recorrente, hematoma retroplacentário e morte fetal sem causa identificada.<sup>9</sup>

### Conclusão

As trombofilias são factores de risco independentes de trombose venosa, podendo ser identificadas em cerca de metade dos indivíduos com trombose venosa. Mas, frequentemente o episódio trombótico resulta da sua interacção com outros factores de risco externos.

Factores como idade <50 anos, ausência de factor desencadeante, recorrência e história familiar de trombose venosa aumentam o grau de suspeição e a probabilidade de identificação laboratorial de uma trombofilia como causa subjacente do episódio trombótico.

A utilidade clínica do rastreio laboratorial de trombofilias é alvo de controvérsia.

A identificação de trombofilia permite explicar a ocorrência de trombose venosa (primeiro episódio), especialmente esta ocorre na ausência de factores desencadeantes.

Embora, à luz do conhecimento actual, os dados não sejam consensuais, a identificação laboratorial de trombofilias pode potencialmente contribuir para a estratificação individual do risco de recorrência de trombose venosa e definição da estratégia de prevenção secundária. As recomendações internacionais actuais incluem-nas como factor no algoritmo multidisciplinar de decisão sobre a duração da terapêutica hipocoagulante.

Tendo em consideração o carácter familiar da trombose venosa, o conhecimento de trombofilia hereditária num indivíduo com trombose venosa permite desencadear o inquérito familiar e, deste modo, otimizar a estratégia de prevenção primária nos indivíduos portadores assintomáticos.

O avanço do conhecimento nesta área deixa antever a necessidade de estudos dirigidos e representativos que permitam melhor definir o papel das trombofilias nas diversas vertentes da patologia tromboembólica e sua utilidade na prática clínica quotidiana. ■

### Bibliografia

1. Samama MM et al. Hémorragies et thromboses – du diagnostic au traitement. Masson, Paris 2004.

2. Lopez JA et al. Deep venous thrombosis. Hematology. Am Soc Hematol Edu Program 2004;439-456.
3. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment and behavior. Hematology 2005: 1-12.
4. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. Hematology 2005: 452-457.
5. Khan S et al. Hereditary thrombophilia. Thrombosis Journal 2006;4:15.
6. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. Ann Intern Med 2001;135:367-373.
7. Seligsohn U et al. Genetic susceptibility to venous thrombosis. NEJM 2001;344:1222-1231.
8. Nicolaides AN et al. International Consensus Statement: Thrombophilia and venous thromboembolism. Int Angiol 2005;24(1):1-26.
9. Gouault-Heilmann et al. Recommendations pour une juxte prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante. STV 2006 ;18 :29-42.
10. Den Heijer M et al. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta – analysis of published epidemiological studies. J Thromb Haemost 2005; 3:292-299.
11. Schulman S et al. New concepts in optimal management of anticoagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2006;96:258-256.
12. Christiansen SC et al. Thrombophilia, clinical factors and recurrent thrombotic events. JAMA 2005;293:2352-361.
13. Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3):338S-428S.
14. Baglin T et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors:prospective cohort study. Lancet 2003;362:523-526.
15. Khoo Ho et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. Arch Intern Med 2006;166:729-736.
16. Vossen CY et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2005;25:1992-1997.
17. Schulman S et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Am J Med 1998;104:332-338.
18. Khamashta MA et al. The management of thrombosis in the phospholipid antibody syndrome. NEJM 1995;332:993-997.
19. Khamashta MA (Ed.). Hughes syndrome – Antiphospholipid syndrome. Springer, Londres, 2006, 2ª edição.