

ADILSON FERRAZ PASCHÔA

**IMPACTO DA PESQUISA LABORATORIAL
DE TROMBOFILIA NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA
E ORIENTAÇÃO DOS DOENTES
COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

CAMPINAS

2006

ADILSON FERRAZ PASCHÔA

**IMPACTO DA PESQUISA LABORATORIAL
DE TROMBOFILIA NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA
E ORIENTAÇÃO DOS DOENTES
COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Doutor em Cirurgia.*

ORIENTADORA: PROF.DRA. ANA TEREZINHA GUILLAUMON

CAMPINAS

2006

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

P262i Paschôa, Adilson Ferraz
Impacto da pesquisa laboratorial de trombofilia na prevenção secundária e orientação dos doentes com tromboembolismo venoso / Adilson Ferraz Paschôa. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Ana Terezinha Guillaumon
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fator V. 2. Hiperhomocisteinemia. 3. Trombose venosas. 4. Síndrome Antifosfolipídica. 5. Trombofilia. 6. Antitrombins. I. Guillaumon, Ana Terezinha. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Impact of the laboratory screening on thrombophilia for the secondary prevention and management of the patients with venous thromboembolism

Keywords: • Factor V
• Hyperhomocysteinaemia
• Venous thrombosis
• Antiphospholipid Syndrome
• Thrombophilia
• Antithrombins

Área de concentração : Cirurgia
Titulação:Doutorado em Cirurgia

Banca examinadora: Prof Dr Ana Terezinha Guillaumon
Prof Dr Francisco Humberto de Abreu Maffei
Prof Dr Henrique Jorge Guedes Neto
Prof Dr Cid José Sitrangulo Júnior
Profa. Dra Joyce Maria Annicchino-Bizzacchi

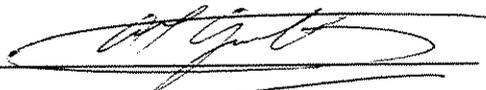
Data da defesa: 01-06-2006

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof^a. Dr^a. Ana Terezinha Guillaumon

Membros:

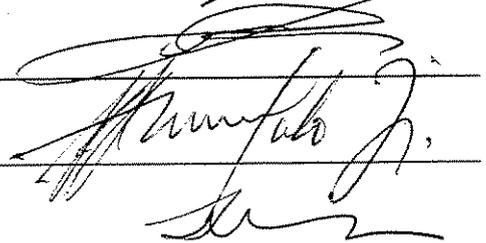
1. Prof^a. Dr^a. Ana Terezinha Guillaumon



2. Prof. Dr. Francisco Humberto de Abreu Maffei



3. Prof. Dr. Henrique Jorge Guedes Neto



4. Prof. Dr. Cid José Sitrangulo Júnior

5. Prof^a. Dr^a. Joyce Maria Annichino Bizzacchi



Curso de pós-graduação em Cirurgia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 01/06/2006

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

À minha mãe Irene Dulce e ao meu falecido pai Roberto José: pelo princípio de tudo e por todo sacrifício realizado,

À minha esposa Nadir: pela persistência e companheirismo ao longo de tantos anos,

*E aos meus filhos Ana Beatriz e Victor Vinícius:
para quem ofereço toda a minha esperança.*

Prof. Dra. Ana Terezinha Guillaumon; orientadora e amiga que abriu as portas da Pós-Graduação desta importante Universidade, recebendo-me com carinho e espírito fraternal.

Prof. Dr. Rendrik F. Franco por ter acreditado neste estudo e me auxiliado decisivamente na sua realização.

Prof. Dr. Bonno van Bellen e Dr. Wolfgang Gunther W. Zorn, responsáveis pela minha formação profissional e pelo incentivo para chegar até aqui.

Aos Drs. Paolo Marcello Re e Kleber Sene Silva, meus amigos e companheiros de trabalho, pela compreensão nas eventuais ausências dedicadas a este estudo e pelo estímulo constante.

Ao Dr. Ivan de Barros Godóy, amigo e companheiro de trabalho sempre presente e incentivador.

Ao Dr. Gilberto Narchie Rabahie, pela nossa antiga amizade e por ter compartilhado comigo boa parte deste projeto.

Ao meu irmão Celso Roberto Paschoa, que participou decisivamente de várias fases desse projeto.

Ao meu irmão Nilson, com quem se pode contar nos momentos difíceis.

A todos estagiários e ex-estagiários do Serviço de Cirurgia Vascular e Angiologia do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo, que além de terem contribuído para este estudo, mantêm viva em mim a vontade de ensinar e auxiliar em sua formação.

Aos funcionários que trabalham comigo em todas Instituições em que desempenho atividade profissional e que, de algum modo, contribuíram para esse estudo.

Às Sras. Valéria Gomes da Silva, secretária do consultório privado, e Mara Rita Salgado, fisioterapeuta, que estiveram ao meu lado ao longo desse período.

A todo grupo docente do programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Estadual de Campinas.

Aos Profs. Mario Mantovani, Lourenço Sbragia Neto e Nelson Adami Andreollo, que estiveram à frente do Departamento de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Estadual de Campinas no período de realização desse estudo.

À Sra. Vera Maria Barbosa, secretária do Departamento de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Estadual de Campinas.

Ao Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência e Hospital IGESP, Instituições que contribuíram para a realização desse projeto.

Na vida só resta seguir, um risco, um passo, um gesto rio afora.

(Marisa Monte)

Porque se chamava homem também se chamava sonho, e sonhos não envelhecem...

(Lô Borges)

E, de mãos dadas, pai e filha saíram para o sol.

(Érico Veríssimo)

	PÁG.
RESUMO	<i>xxi</i>
ABSTRACT	<i>xxv</i>
1- INTRODUÇÃO	29
2- OBJETIVOS	41
3- CASUÍSTICA E MÉTODO	45
3.1- Critérios de inclusão	54
3.2- Critérios de exclusão	54
3.3- Método laboratorial	55
3.4- Método estatístico	59
4- RESULTADOS	61
4.1- Fator V Leiden	64
4.2- Mutação do Gen da Protrombina (G20210A)	67
4.3- Anticoagulantes Naturais	67
4.4- Homocisteína	68
4.5- Anticorpos Antifosfolípides	68
4.6- Localização da Trombose	69
4.7- Fatores de Risco	70
4.8- Trombofilia Não Diagnosticada	71
4.9- Impacto da Pesquisa de Trombofilia	73
5- DISCUSSÃO	77
6- CONCLUSÕES	113
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
8- ANEXOS	135

LISTA DE ABREVIATURAS E CARACTERES

ACA	anticorpos antifosfolípides
ACL	anticoagulante lúpico
Ach	anticoncepção hormonal
Art	arterial
AT	antitrombina
Atc	artroscopia
Atp	artroplastia
Cir	cirurgia
Dist	distal
Def*	deficiência adquirida
Esc	esclerose de telangiectasias
Frat	fratura
FV Leiden	fator V Leiden
G20210A	mutação do gen da protrombina
Ident	identificação
HCT	homocisteína
Heter	heterozigoto
Histerect	histerectomia
Homoz	homozigoto
PC	proteína C
Prostatec	prostatectomia
Prox	proximal

OS	proteína S
Subcl	subclávia
Superf	superficial
Tamox	tamoxifeno
Tep	tromboembolismo pulmonar
Trh	terapia de reposição hormonal
< 50	até 50 anos
> 50	mais de 50 anos

RESUMO



OBJETIVOS: O tromboembolismo venoso (TEV) afeta de 1 a 3 indivíduos por mil habitantes/ano. O conhecimento atual das trombofilias permite a associação com cerca de 40% dos casos de TEV. Há controvérsias quanto ao valor da pesquisa laboratorial de trombofilia para o benefício dos doentes com tromboembolismo venoso. Procuraram-se as variáveis preditivas para a pesquisa positiva de trombofilia e avaliar o impacto desses resultados nas decisões clínicas.

MÉTODO: Foram avaliados 84 doentes consecutivos com TEV confirmado por métodos de imagem no período entre janeiro de 2001 e novembro de 2003. Após o período previsto de anticoagulação definido por critérios clínicos, os doentes foram submetidos à pesquisa das principais causas de trombofilia. Os resultados laboratoriais permitiram a dois examinadores independentes reavaliar caso-a-caso a indicação de “mudança de conduta”, caracterizada pela interferência no tempo de profilaxia secundária ou “atenção especial” para medidas de maior vigilância diante de situações de risco ou para a extensão da pesquisa aos familiares assintomáticos.

RESULTADOS: A trombofilia foi encontrada em 35 dos 84 casos (41,66%), sendo que em 27 (32,12%) havia uma causa genética. O fator V Leiden foi a alteração mais freqüente (15,47%), seguida do conjunto de deficiência dos anticoagulantes naturais (11,9%). Não houve diferença significativa da freqüência de trombofilia relacionada à faixa etária nem diferença de idade de aparecimento do primeiro evento trombótico entre doentes trombofílicos e não trombofílicos. Houve significância estatística para ocorrência de trombofilia nos doentes com tromboflebite superficial, recorrência e na associação com fatores de risco não cirúrgicos. A “mudança de conduta” foi atribuída a 6 dos 84 doentes (7,14%), estatisticamente significativa para aqueles com recorrência em relação aos que tiveram apenas um episódio de TEV. A “atenção especial” foi atribuída a 34 dos 84 casos (40,47%).

CONCLUSÕES: A tromboflebite superficial de aparecimento espontâneo, a ocorrência de TEV relacionada a causas não cirúrgicas e a recorrência foram os principais achados preditivos de trombofilia. A “mudança de conduta” aplicou-se a uma pequena porcentagem de doentes, e refletiu predominantemente a confirmação da necessidade de prolongamento da profilaxia secundária. A “atenção especial” diante de situações de risco e a extensão da

profilaxia primária a familiares de primeiro grau assintomáticos expostos a situações de risco parecem-nos a melhor indicação para a pesquisa laboratorial da trombofilia.

Palavras-chave: trombofilia, fator V Leiden, mutação G20210A, proteína S, proteína C, antitrombina, hiperhomocisteinemia, anticorpos antifosfolípidos, tromboembolismo venoso

ABSTRACT



Aims: The venous thromboembolism (VTE) affects 1 to 3 individuals per a thousand habitants/year. Nowadays its possible to associated VTE with a cause of thrombophilia in about 40% of patients. There are some inconclusive points about the real benefit of the laboratorial investigation on thrombophilia for patients with VTE. We tried to identify the variables that point to the positive test results and the impact of these results on clinical decisions.

Method: The screening for the more common causes of thrombophilia was applied to 84 consecutive patients with VTE confirmed by image examination between January 2001 and November 2003. After test results, two independent observers evaluated, in a case by case basis, the indication of a “change on prophylaxis”, in order to modify the period of anticoagulant intake (secondary prophylaxis), or “special attention” when considering to have a higher medical surveillance before risk situations or for the extension of the research to the first degree asymptomatic relatives.

Results: Thrombophilia was found in 41.66% (35/84), and in 32.12% (27/84) it involved a genetic cause. The factor V Leiden was the more prevalent alteration, identified in 15.47% of the cases, followed by the natural anticoagulants disfunction (11.9%). There was no significative difference of thrombophilia frequency between ages, nor a difference of age in the onset of the first thrombotic event between thrombophilic and non-thrombophilic patients. There was a higher prevalence of thrombophilia in patients with superficial thrombophlebitis of spontaneous onset, in cases of recurrence and when associated with non-surgical predisponent factors. The “change on prophylaxis” resulted in 7.14% (6/84), and there was statistically significance for patients with recurrent episodes when compared to patients with just one. The “special attention” was applied in 40.47% (34/84).

Conclusions: Spontaneous superficial thrombophlebitis, occurrence of VTE related to non-surgical causes and recurrence, were the main findings which suggested thrombophilia. The “change of prophylaxis” was applied to a small percentage of patients. The “special attention” for risk situations and the extension of the primary prophylaxis to the asymptomatic family members seem to be the best indication for the laboratorial research on thrombophilia.

Key words: thrombophilia, factor V Leiden, G20210A mutation, protein C, protein S, antithrombin, hyperhomocysteinaemia, antiphospholipids antibodies, venous thromboembolism.

1- INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma enfermidade comum com incidência estimada de 0,6 a 3 casos por 1000 habitantes/ano (GILLUM, 1987; MAFFEI, 1987; ANDERSON et al., 1991; NORDSTRÖM et al., 1992; SILVERSTEIN et al., 1998). Acomete especialmente doentes hospitalizados expostos a situações de risco, entre os quais se destacam os procedimentos cirúrgicos abdominais e ginecológicos para tratamento do câncer, operações ortopédicas de grande porte, traumatismos com fraturas de extremidades e lesões raquimedulares.

Nos doentes clínicos, o TEV está associado ao infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca congestiva, entre outras causas, podendo afetar mais de 50% dessa população (CLAGETT et al., 1998). As evidências clínicas foram confirmadas em estudos de autópsia, que mostraram sinais de tromboembolismo venoso tanto em cadáveres oriundos das enfermarias clínicas quanto cirúrgicas (MAFFEI et al., 1980; LINDBLAD, ERICKSON, BERGQVIST, 1991). Mesmo nos doentes hospitalizados por doença clínica aguda sem necessidade de terapia intensiva, encontrou-se prevalência de TEV da ordem de 15%. (SAMAMA et al., 1999).

A incidência de TEV aumenta drasticamente com o passar da idade. Enquanto na criança espera-se a ocorrência de 1 episódio para 100.000 indivíduos/ano, no idoso a frequência pode chegar a 1% (ROSENDAL, 1997). A embolia pulmonar fatal é a complicação mais temida do TEV podendo atingir de 1 a 2% dos doentes (ANDERSON et al., 1991). No entanto, a síndrome pós-trombótica, pela evolução crônica e custo social, merece atenção semelhante, podendo comprometer 20% dessa população (BRANDJES et al., 1997).

VIRCHOW, em 1856, definiu as bases da trombogênese, que permanecem atuais para a compreensão do fenômeno. Estabeleceu que a trombose é consequência da alteração de um ou mais fatores relacionados à lesão endotelial, à diminuição do fluxo venoso e à alteração da composição do sangue. Considerando a possibilidade restrita de conhecimento da época, particularmente sobre a composição bioquímica do sangue, o aspecto intuitivo dessa afirmação foi espetacular.

A despeito dessa valiosa contribuição, atravessou-se um longo período, durante o qual a trombose venosa era considerada de causa predominantemente desconhecida, ficando óbvia a sua relação apenas em situações de risco bem definido. Não obstante, desde o começo do século XX, já se presumia a participação de fatores genéticos quando ocorreram os primeiros relatos de famílias com predisposição aumentada para eventos trombóticos (JORDAN e NANDORF, 1956).

EGEBERG (1965) identificou a deficiência de antitrombina III, relacionada a uma família com sucessivos quadros de trombose, inaugurando uma nova fase na compreensão da patogenia. Todavia, os progressos foram lentos e, somente 16 anos mais tarde, foi identificada a deficiência de proteína C (GRIFFIN et al., 1981). COMP et al. (1984) descreveram a deficiência da proteína S associada a episódios de TEV recorrente, completando o período de descrição dos chamados anticoagulantes naturais.

Mesmo com a identificação da deficiência dos anticoagulantes naturais, restou uma grande lacuna de situações não explicadas, uma vez que as alterações descritas eram encontradas em apenas 10 a 15% dos quadros trombóticos (GLADSON et al., 1988; KOSTER et al., 1995; MATEO et al., 1997).

A última década trouxe avanços importantes com a identificação de dois fatores de risco genético, que diferem dos anteriores em dois aspectos: são mais prevalentes na população geral, especialmente de origem caucasiana, e refletem sempre o mesmo defeito genético. Ambas determinam pontos de resistência à ação dos anticoagulantes naturais, promovendo ganho de função pró-trombótica.

DAHLBÄCK, CARLSSON, SVENSSON (1993) utilizando um ensaio de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) modificado, observaram que a adição de proteína C ativada ao plasma de pacientes de uma família de portadores de TEV recorrente, não resultava no esperado prolongamento do tempo de coagulação. Esse fenômeno recebeu a denominação de resistência à proteína C ativada (RPCa).

A pesquisa genética desses pacientes revelou que, a RPCa era, em pelo menos 95% dos casos, resultante de uma mutação no exon 10 do gen do fator V da coagulação. A modificação ocorrida na posição 1691 do gene tem como resultado a troca da arginina (R) pela glutamina (Q) na posição 506 do aminoácido. Esse ponto da molécula corresponde a

um dos três sítios de clivagem do fator V, provocado pela proteína C ativada. A mutação descrita por BERTINA et al. em 1994 ficou conhecida como fator V Leiden.

A modificação no fator II da coagulação, caracterizada por uma transição G → A no nucleotídeo 20210, descrita por POORT et al. (1996), está associada ao aumento dos níveis plasmáticos de protrombina e risco aumentado para o TEV. Os estudos epidemiológicos revelaram a mutação do gen da protrombina como a segunda causa mais comum de trombofilia nas populações caucasianas (HILLARP et al., 1997; MAKRIS et al., 1997; FRANCO et al., 1999).

Tanto o fator V Leiden quanto a mutação G20210A, por serem defeitos genéticos únicos, podem ser confirmados por técnicas de análise gênica, que utilizam a reação em cadeia da polimerase (PCR) e reconhecimento por digestão enzimática. A metodologia por análise gênica tem precisão diagnóstica superior ao ensaio baseado no TTPA para a mutação do fator V, do mesmo modo que a dosagem plasmática da protrombina não é confiável na confirmação da mutação G20210A (BERTINA, 1997).

A homocisteína é um aminoácido formado a partir da demetilação intracelular da metionina ingerida na dieta. A piridoxina (vitamina B₆), a cianocobalamina (vitamina B₁₂) e o ácido fólico participam como co-fatores essenciais para o seu metabolismo. A elevação plasmática da homocisteína (hiperhomocisteinemia) está associada à ocorrência de tromboembolismo venoso, podendo ser de causa genética ou adquirida (FALCON et al., 1994; CATTANEO, MARTINELLI, MANNUCCI, 1996). As causas genéticas derivam de várias mutações, muitas das quais de significado duvidoso (KEY & McGLENNEN, 2002). Considerando que a relação causal estabelecida partiu de estudos retrospectivos, dois outros estudos conduzidos de modo prospectivo não estabeleceram associação significativa da elevação da homocisteína plasmática com o primeiro episódio de TEV, havendo evidência dessa relação apenas em eventos recorrentes (EICHINGER et al., 1998; TSAI et al., 2001).

O defeito genético da enzima metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR C677T) pode determinar aumento discreto de homocisteína plasmática, mas não foi possível estabelecer uma relação causal definitiva com doenças cardiovasculares e com

o TEV (BRATTSTROM et al., 1999; CATTANEO, 1999). A causa adquirida mais comum de elevação plasmática da homocisteína é de natureza nutricional, caracterizada pela deficiência das vitaminas B₆, B₁₂ e, principalmente, de ácido fólico. Os benefícios clínicos da reposição vitamínica no controle do TEV estão sendo estudados (WILLEMS, den HEIJER, BOS, 2000). Recentemente, tem despertado interesse o estudo da hiper-homocisteinemia e os efeitos da suplementação vitamínica em doentes renais crônicos em regime de hemodiálise e diálise peritoneal, obtendo-se redução ou normalização dos níveis de homocisteína plasmática (HYNDMAN et al., 2003; RIGHETTI, et al., 2004). Não obstante, faltam evidências de que a redução plasmática nesses casos esteja diretamente relacionada à diminuição de eventos tromboembólicos.

A ocorrência de TEV também pode estar relacionada a alterações adquiridas da coagulação sangüínea. Destaca-se nesse capítulo a síndrome antifosfolípide. A síndrome pode ser de natureza primária, quando não há identificação de uma doença de base; a forma secundária está associada ao lúpus eritematoso sistêmico e a outras enfermidades como artrite reumatóide, síndrome de Behçet, esclerose sistêmica, etc (ASHERSON et al., 1989; ALARCON-SEGOVIA et al., 1989).

A trombose relacionada à síndrome dos anticorpos antifosfolípidos ocorre predominantemente no território venoso, mas, em cerca de 30% dos casos, acomete o sistema arterial. Outras características marcantes da síndrome são os acidentes vasculares cerebrais e as manifestações na gravidez. Abortamentos recorrentes fazem parte dos critérios diagnósticos mesmo na ausência de trombose pregressa. O diagnóstico laboratorial faz-se pela presença no sangue dos anticorpos antifosfolípidos, uma família heterogênea de imunoglobulinas, que incluem o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiopina.

A presença do anticoagulante lúpico em estudos de caso-controle está associada a risco de trombose de cinco a 16 vezes maior; a relação com anticorpos anticardiopina é menos consistente e ainda assim mais positiva para a elevação da fração IgG (GALLI, 2003). COUTO et al. (2005) encontraram associação significativa entre a presença de anticorpos anticardiopina e a mutação C677T do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) em 88 mulheres com abortamentos

espontâneos de repetição, abrindo nova possibilidade de entendimento do TEV relacionado a esta síndrome.

Não existem evidências para definir o tempo de anticoagulação nos pacientes portadores de anticorpos antifosfolípides após um episódio de tromboembolismo venoso, tampouco a conduta nos portadores assintomáticos (GREAVES, 1999).

Estudos epidemiológicos confirmaram a importância do fator V Leiden como a mutação genética mais prevalente nas populações de origem caucasiana, mas de ocorrência rara em povos africanos e orientais (REES, COX, CLEGG, 1995; RIDKER et al., 1997). Tal implicação étnica é de extrema importância para a distribuição da frequência da mutação nas diversas amostras populacionais.

No Brasil foram realizados estudos para determinar a frequência de trombofilia nos doentes portadores de tromboembolismo venoso, especialmente do fator V Leiden (ARRUDA et al., 1995; FRANCO et al., 1999; MORELLI, 2000; BARRACH et al., 2001). Desses estudos, três adotaram a metodologia de caso-controle, de modo que foi possível estimar a prevalência do fator V Leiden na população geral entre 2 a 2,7%. No entanto, a prevalência do fator V Leiden entre os doentes portadores de tromboembolismo venoso variou significativamente de 6,4 e 20% (ARRUDA et al., 1995; FRANCO et al., 1999; MORELLI, 2000).

A pesquisa laboratorial das trombofilias baseia-se na realização de provas funcionais e de análise genética, que não constituem rotina na grande maioria dos laboratórios clínicos. Além do mais, deve-se considerar que três fatores adicionais têm prejudicado a sua realização mais frequente:

- Trata-se ainda de tema pouco conhecido dos médicos em geral, sendo indicada na maioria das vezes por cirurgiões vasculares, angiologistas, pneumologistas e hematologistas.
- O alto custo da pesquisa para a maioria da população, se considerarmos a sua aplicação no contexto assistencial.

- O Sistema Único de Saúde e os planos de saúde, responsáveis pela quase totalidade da assistência médica da população, não autorizam a realização sistemática dessa pesquisa laboratorial, seja em função da inadequação de tabelas de referência ou pela falta de conhecimento dos serviços de auditoria.

A miscigenação de nossa população e a influência de aspectos sócio-econômicos podem, associadamente, refletir na frequência das causas de trombofilia. Traçar o perfil da prevalência de trombofilia primária em amostra oriunda de clínica privada, diferentemente dos estudos anteriores, que refletiram o perfil de pacientes da rede pública, pode trazer contribuição para a racionalização desse tipo de investigação. Se por um lado define-se a necessidade da pesquisa para grupos selecionados de pacientes, não existem evidências para restringi-la demasiadamente.

Há, nesse contexto, preocupação com a aplicação adequada de recursos, considerando-se as dificuldades do nosso meio social. No entanto, não parece haver um padrão de situações combinadas que indique com clareza, diante de um quadro de TEV, quais doentes devam ser trombofílicos, mesmo naquelas circunstâncias classicamente apontadas, como a trombose em sítios pouco habituais, a trombose espontânea, a idade abaixo dos 50 anos e a história familiar.

A ocorrência de trombose venosa no indivíduo idoso exige fatores de risco menos complexos, já que a própria idade representa fator de risco independente. Desse modo, uma mutação genética de menor impacto poderá deflagrar o processo trombótico em idade avançada, mesmo tendo o doente passado, ao longo da vida, por outras situações de risco favoráveis para o TEV (ROSENDAAL, 1997; ROSENDAAL, 1999).

Outro aspecto relevante, e pouco explorado, é avaliar quanto a pesquisa de trombofilias pode contribuir para definir o período ideal de profilaxia secundária, uma vez que elementos clínicos e epidemiológicos ainda não ofereceram uma base sólida para estabelecer o tempo ideal de anticoagulação após um ou mais episódios de TEV.

Objetivos em áreas de saúde não visam somente decisões a respeito do tratamento, mas também informar o paciente quanto a natureza de seu problema e o prognóstico de sua doença. Particularmente no estudo das trombofilias, VAN COTT, LAPOSATA e PRINS (2002) definiram como benefícios da pesquisa laboratorial: 1) reconhecer a etiologia e informá-la ao paciente; 2) influenciar decisões sobre o tratamento, especialmente o tempo de profilaxia secundária; 3) atuar energicamente no aspecto preventivo em situações de risco, orientando o paciente a “cobrar” as medidas de prevenção; 4) estender o conhecimento da pesquisa aos familiares para desencadeamento de profilaxia primária ou controle de situações de risco.

As bases que recomendam a conduta atual para a profilaxia secundária nos doentes portadores de TEV, foram construídas por importantes estudos conduzidos na última década. SCHULMAN et al. (1995) compararam a efetividade da profilaxia secundária com anticoagulante oral em dois grupos que receberam a medicação por seis semanas ou por seis meses. Após dois anos de seguimento, observaram índice de recorrência duas vezes maior no grupo que recebeu a droga por seis semanas, sinalizando o benefício da profilaxia estendida.

Seguindo a mesma linha de estudo, SCHULMAN et al. (1997) acompanharam por quatro anos dois grupos de 111 e 116 doentes, que receberam a anticoagulação oral após o segundo episódio de TEV por seis meses ou por tempo indefinido. Concluíram que, a ocorrência do terceiro episódio foi oito vezes maior no grupo que recebeu a profilaxia por somente seis meses. Entretanto, o prolongamento da anticoagulação aumentou em três vezes o risco de hemorragia grave, mas sem que houvesse diferença de mortalidade entre os grupos.

KEARON et al. (1999) realizaram um estudo duplo cego para comparar a eficácia de três meses com 24 meses de anticoagulação oral após o primeiro episódio de TEV idiopático. A análise parcial pré-estabelecida resultou na interrupção do estudo após 10 meses, quando foi encontrado no grupo que recebeu placebo um índice de recorrência de 27,4% contra 1,3% do grupo mantido anticoagulado. Esses estudos mostraram a importância da profilaxia secundária bem conduzida, não negligenciada, e respeitando critérios topográficos e de presença ou não de fatores de risco associados.

O tempo previsto de profilaxia secundária para os doentes portadores de trombofilias tem aspectos mais conflitantes, resultado de diferentes tipos de alterações genéticas ou adquiridas com potencial trombogênico diferenciado. SIMIONI et al. (1997) encontraram 40% de recorrência em doentes com resistência à proteína C ativada contra 18% no grupo sem essa anormalidade. Esses dados foram confrontados pelo estudo de EICHINGER et al. (1997) que encontraram índice de recorrência de 11% em ambos os grupos num período de dois anos. A razão dessa diferença de resultados não ficou clara, e manteve a incerteza a propósito do esquema de profilaxia mais adequado.

HIRSH, KEARON e GINSBERG (1997) chamaram a atenção para o fato que, o risco de recorrência do TEV é maior logo após o episódio agudo, havendo declínio ao longo do tempo, de modo que o período de anticoagulação deveria ser mantido até quando o benefício da prevenção superasse o risco hemorrágico decorrente do uso prolongado do anticoagulante. Ressaltaram que o risco de recorrência, sendo maior nos doentes com deficiência de proteína C, proteína S e antitrombina, exigia tempo de anticoagulação além de seis meses, mas sem qualquer evidência que o prolongamento ideal deveria se estender por um, dois ou mais anos.

VOSSSEN, CONARD, FONTCUBERTA et al. (2005) encontraram risco oito vezes maior de um portador assintomático de defeito trombofílico desenvolver o primeiro episódio de TEV em relação a um grupo controle. O risco foi mais expressivo para a deficiência de antitrombina ou defeitos combinados. Contudo, a incidência de 0,8% por ano não justificaria a anticoagulação indiscriminada desses indivíduos, considerando-se o risco de 1 a 3% ao ano de hemorragia maior inerente a essa prática.

Outros tipos de estudo, que têm sido desenhados para definir o tempo ideal de anticoagulação, são aqueles que utilizam os dados de literatura disponíveis para criar um “modelo de decisão”. VAN DEN BELT et al. (2000) sugeriram que, o tempo ideal de anticoagulação para os doentes portadores de deficiência dos anticoagulantes naturais dependia da natureza do evento inicial (idiopático ou secundário), do tipo de trombose (trombose venosa profunda ou embolia pulmonar), da idade e do tempo de intervalo entre os episódios trombóticos em caso de recorrência. Alertaram que a profilaxia secundária permanente não deveria ser indicada para todos os doentes.

AUERBACH, SANDERS e HAMBLETON (2004), utilizando método semelhante, criaram o modelo hipotético de um doente de 40 anos com o primeiro episódio de TVP idiopática. Concluíram que, a anticoagulação por dois anos após a comprovação laboratorial de trombofilia apresentava custo-benefício favorável semelhante ao prolongamento da anticoagulação por três anos em todos os doentes, independentemente da comprovação laboratorial.

Pelo que foi apresentado, embora seja um tema muito estudado nos últimos anos, restam ainda vários aspectos que precisam ser elucidados, entre os quais, os reais benefícios da confirmação laboratorial das trombofilias para estratégias de profilaxia do TEV.

2- OBJETIVOS

- Determinar as frequências das causas mais comuns de trombofilia e correlacioná-las a variáveis de sexo, idade, recorrência e fatores de risco associados.
- Rever os conceitos atuais para indicar a pesquisa das trombofilias e discutir os benefícios para estratégias de profilaxia em doentes portadores de tromboembolismo venoso.
- Avaliar o impacto da pesquisa das trombofilias sobre o tempo de profilaxia secundária nos doentes com tromboembolismo venoso e a influência desse conhecimento para estratégias de prevenção e extensão para familiares assintomáticos.

3- CASUÍSTICA E MÉTODO

O presente estudo envolveu doentes oriundos de clínica privada e da atividade assistencial em duas instituições hospitalares da cidade de São Paulo: Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência (Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo) e Hospital IGESP. O período de avaliação foi de janeiro de 2001 a novembro de 2003.

Foram selecionados 84 doentes com história pregressa ou atual de trombose venosa profunda de membros, superficial, de localização atípica ou embolia pulmonar, desde que objetivamente documentada por métodos de imagem. Os métodos de imagem utilizados foram o ecocolor Doppler para as trombozes de localização proximal, distal, superficial e profunda dos membros e da região cervical. A angiotomografia comprovou os diagnósticos de tromboembolismo pulmonar, trombose venosa mesentérica e de veia cava. Uma flebografia realizada anteriormente confirmou episódios pregressos de trombose venosa profunda em dois casos.

Foram estudados 50 mulheres e 34 homens, sendo que 69 eram caucasianos, 8 afro-descendentes, 7 mestiços, 5 amarelos e 2 amarelos mestiços (gráficos I e II).

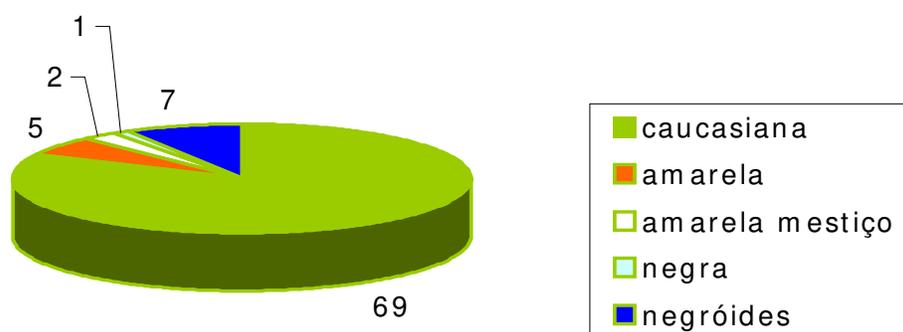


Gráfico I- Distribuição de raças (n)

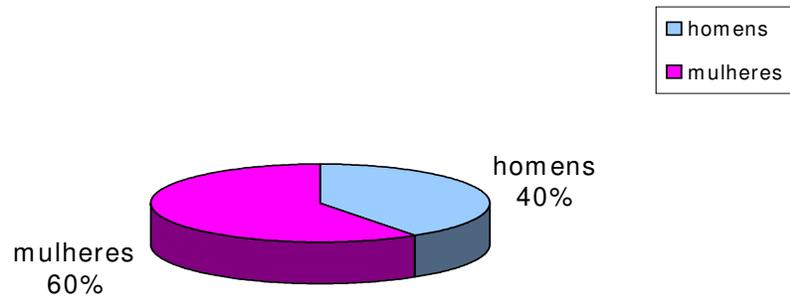


Gráfico II- Distribuição entre os sexos (%)

A distribuição topográfica dos eventos trombóticos está descrita na tabela I e no gráfico III.

Tabela I- Localização das trombozes

	trombose	%
Proximal	73	60,33
Superficial	18	14,87
Distal	11	9,09
*Tep	9	7,43
#Subclávia	4	3,30
#Jugular	1	0,82
#Cava inferior	1	0,82
#Mesentérica	1	0,82
#Arterial	3	2,47

*Tep – Tromboembolismo pulmonar

consideradas no estudo como localização atípica

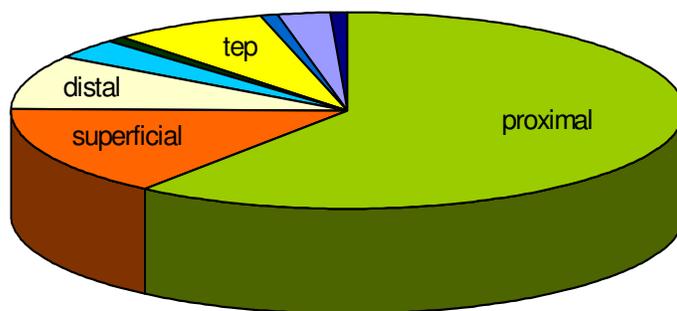


Gráfico III- Localização das trombozes

Definiu-se trombose venosa proximal pelo acometimento da veia poplítea, veias femorais e veias ilíacas. A trombose venosa distal correspondeu ao comprometimento das veias tibiais, fibulares e do plexo solar. A trombose venosa superficial foi considerada quando o trombo atingia um segmento venoso acima da fascia muscular, sem progressão para o sistema venoso profundo. As demais terminologias utilizadas referem-se às estruturas anatômicas específicas. Dos três casos de trombose arterial, dois foram concomitantes à trombose venosa enquanto o terceiro fazia parte da história pregressa. Dentro do escopo do estudo, as trombozes arteriais, mesentérica, subclávia, jugular e de veia cava inferior foram rotuladas como atípicas.

Na ocasião do diagnóstico, pode-se associar em 51 doentes (60,71%) a ocorrência de trombose venosa a pelo menos um fator de risco temporal. Apenas em 10 casos identificou-se a associação de dois fatores, sendo que, sempre um deles era de aparecimento recente e, portanto, sugestivo de representar maior importância. Esses fatores associados estão relacionados na tabela II.

Tabela II- Fatores de risco associados ao TEV

Fator Temporal	Nº de casos	%
Anticoncepção hormonal	8	9,52
Cirurgia abdomino-ginecológica	4	4,76
Doenças associadas	4	4,76
Cirurgia ortopédica	7	8,33
Cirurgia de varizes	4	4,76
Viagem prolongada	5	5,95
Fraturas mmii	3	3,57
Imobilização	5	5,95
Cirurgia urológica	2	2,38
Cirurgia plástica	2	2,38
Neurocirurgia	3	3,57
Cirurgia orificial	1	1,19
Terapia reposição hormonal	3	2,38
Tamoxifeno	3	3,57
Parto	2	2,38
Acamado	3	3,57
Queimadura	1	1,19
Trauma	1	1,19

Os fatores de risco foram agrupados em categorias que pudessem representá-los, seguindo o método utilizado por BAGLIN et al. (2003). Assim foram divididos em causas gineco-obstétricas, incluindo a anticoncepção hormonal, terapia de reposição hormonal, tamoxifeno, parto e puerpério (até seis semanas após o parto); causa pós – cirúrgica, quando relacionada a uma operação nas últimas cinco semanas; ortopédica, quando relacionada especificamente à cirurgia ortopédica ou trauma nas últimas cinco

semanas e causas não cirúrgicas, representadas por viagem com mais de cinco horas de duração, permanência no leito por mais de três dias, doenças de tratamento clínico, imobilização gessada, etc. Esse agrupamento pode ser verificado na tabela III.

Tabela III- Agrupamento dos fatores de risco

Fatores de risco	n	% n
Causas gineco-obstétricas	16	19,04
Causa pós-cirúrgica	16	19,04
Causas ortopédicas	11	13,09
Causas não-cirúrgicas	18	21,42

Os doentes foram conduzidos para investigação laboratorial das causas mais freqüentes de trombofilia. Aqueles com história pregressa de TEV e que não estavam sob regime de medicação anticoagulante, eram encaminhados para a coleta imediata dos exames. Os doentes com TEV atual ou recente, foram mantidos sob regime de anticoagulação oral dentro dos parâmetros de segurança (Relação Normalizada Internacional - RNI = 2 a 3), até completar o tempo indicado de profilaxia secundária, dependendo das situações individuais de localização e extensão do trombo, presença de fatores desencadeantes, recorrência e ocorrência de embolia pulmonar. As diversas situações exigem períodos de anticoagulação distintos, que foram respeitados (SCHULMAN et al., 1995; SCHULMAN et al., 1997; KEARON et al., 1999; VAN DEN BELT et al., 2000).

Após três semanas de suspensão da anticoagulação oral, os doentes estavam autorizados para a coleta dos exames. Tal cuidado se justificou para que não houvesse influência nos resultados dos anticoagulantes naturais, especialmente a proteína C e proteína S. Em situações especiais, quando se considerou, pela história de recorrência, arriscado a suspensão da droga anticoagulante, optou-se por colher os exames não influenciados pela medicação, deixando os demais para uma ocasião mais oportuna. Essa estratégia não foi concluída em dois casos, devido à persistência do risco, motivo pelo qual ambos foram excluídos da amostra.

Considerando-se a natureza do estudo, envolvendo uma população de pacientes ambulatoriais, e a impossibilidade dos exames serem realizados nos hospitais de origem por motivos técnico-administrativos, foram selecionados dois laboratórios de análises clínicas de excelência reconhecida por mecanismos de creditação da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica: Laboratório Fleury e Diagenix Biotecnologia. Os dois laboratórios realizaram os exames propostos por técnicas semelhantes, que serão descritas oportunamente.

Os doentes foram agrupados em duas faixas etárias: até 50 anos e acima de 50 anos. Nos casos de recidiva considerou-se a idade do primeiro evento trombótico. A prevalência individualizada em cada grupo foi utilizada para efeito de comparação; todavia, a frequência de trombofilias na população estudada foi considerada no conjunto da amostra.

A história familiar de tromboembolismo venoso baseou-se em dados obtidos da anamnese e não foi confirmada por entrevista pessoal nem por realização de exames complementares.

Baseado nos estudos que definiram as estratégias de profilaxia primária e secundária e considerando-se as variáveis relacionadas ao TEV, fossem elas de natureza anatômica, patogênica ou epidemiológica, procurou-se estabelecer para cada paciente o tempo de anticoagulação oral ideal e reavaliá-lo, após a confirmação da pesquisa laboratorial, qual teria sido o impacto desses resultados na estratégia inicialmente adotada. Os dados disponibilizados para definição de conduta estão descritos na tabela IV.

A investigação foi conduzida pelo autor. Outro profissional, com linha de pesquisa no campo das trombofilias, foi convidado e considerado como “pesquisador auxiliar”. A avaliação do “pesquisador auxiliar” teve por objetivo validar as condutas do “pesquisador titular”, e essa validação foi submetida à interpretação estatística. Após esse procedimento, somente as condutas definidas pelo “pesquisador titular” foram utilizadas para avaliação dos resultados. Os doentes participantes assinaram o “Termo de Consentimento Informado” com explicações a respeito do estudo e das razões que o motivaram, atendendo às normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. O estudo foi avaliado e autorizado pela Comissão de Ética em Pesquisa de ambos os hospitais.

Tabela IV- Dados utilizados para definição do tempo de profilaxia secundária

identificação	1	2	3	4...	84
Idade	< 50 anos				
	> 50 anos				
Sexo	Masculino				
	Feminino				
trombofilia	Fator V Leiden				
	G20210A				
	Proteína C				
	Proteína S				
	Antitrombina				
	Homocisteína				
	Anticorpos				
	anticardiolipina				
	Anticoagulante lúpico				
variáveis	Fator temporal				
	Nº de eventos				
	Local do trombo				
	História familiar				
	Tratamento				
	programado*				
	Profilaxia definitiva #				

*Tratamento Programado: tempo de profilaxia estimado por cada examinador antes do conhecimento da pesquisa laboratorial

Profilaxia definitiva: tempo de profilaxia definido por cada examinador após o conhecimento da pesquisa laboratorial

3.1- Critérios de inclusão

- Doentes com pelo menos um episódio atual ou pregresso de TEV, desde que devidamente documentado por exame de imagem (duplex scan, flebografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear). Mesmo os doentes com tromboflebite superficial tiveram a confirmação objetiva por estudo complementar a despeito das evidências clínicas. O evento trombótico foi considerado independentemente da localização, extensão, recorrência, fatores desencadeantes e idade.
- As tromboflebitides superficiais foram incluídas em associação com a trombose venosa profunda ou isoladamente, desde que não tivessem sido desencadeadas por trauma local ou por dispositivos intravenosos (agulhas, cateteres, etc).
- Pacientes que puderam realizar a pesquisa em um dos dois laboratórios indicados.

3.2- Critérios de exclusão

- Portadores de neoplasia em atividade nos últimos seis meses. Foram considerados indicadores de neoplasia os critérios clínicos, marcadores tumorais e exames de imagem.
- Pacientes que tiveram TEV em decorrência de complicações clínicas associadas e que evoluíram para situações graves ou sem perspectiva de recuperação.
- Pacientes que realizaram a pesquisa laboratorial em laboratórios não indicados.
- Pacientes que desenvolveram a trombose venosa por trauma cirúrgico direto.

- Impossibilidade de descontinuar ou substituir a modalidade de anticoagulação que permitisse a realização da pesquisa laboratorial dentro da metodologia estabelecida.
- Discordância com os termos do consentimento informado.

3.3- Método laboratorial

I. Procedimento de Coleta

A coleta do sangue para a realização dos exames foi obtida pela punção de veias periféricas respeitando-se os seguintes procedimentos:

- Paciente em jejum mínimo de 4 horas.
- Tubo para coleta do tipo Vacutainer siliconizado ou tubo plástico Vacuette, contendo citrato de sódio 3,2% tamponado. Não se utilizaram amostras colhidas em tubo de vidro comum, não siliconizado.
- A proporção sangue/anticoagulante foi exatamente de 9/1 (por ex., 4,5 mL de sangue para 0,5 mL de citrato, 3,15 mL de sangue para 0,35 mL de citrato, etc).
- Houve cuidado para a coleta não ser traumática e o garroteamento não ultrapassar 1 minuto.
- Utilizada técnica do “duplo tubo”: o sangue foi colhido num primeiro tubo e desprezado. O material para os testes de hemostasia foi utilizado a partir da coleta do segundo tubo.
- A homogeneização do tubo foi realizada cuidadosamente por inversão, cerca de cinco vezes, sem agitá-lo.

- Utilizado processo de centrifugação única em centrífuga refrigerada para o preparo de plasma pobre em plaquetas (PPP).
- As amostras foram centrifugadas no máximo 30 minutos após coleta em centrífuga refrigerada (2 a 8° C), exceto para a dosagem de fator VII, quando a amostra foi centrifugada em temperatura ambiente.
- Os tubos foram tampados e centrifugados por 15 minutos a 2000g ou 3000 rpm (para uma centrífuga com 18 cm de raio).
- Os 2/3 superiores do plasma foram separados imediatamente, utilizando-se pipeta plástica e evitando-se atingir a camada que continha as plaquetas.
- Antes do congelamento do plasma, foi realizada a contagem de plaquetas num contador automático. O número de plaquetas deveria ser menor que 10000/mm³, caso contrário o plasma seria inadequado para análise.

II. Testes Laboratoriais

A utilização de dois laboratórios para o processamento dos exames implicou em algumas diferenças técnicas e de “kits” diagnósticos. Essas particularidades não refletiram nos resultados, mas serão relacionadas a seguir.

II.a. Análise Gênica

A detecção do fator V Leiden e da mutação do gen da protrombina foi realizada por análise simultânea das mutações G1691A do gene do fator V e G20210A do gene da protrombina por co-amplificação do exon 10 do gene do fator V e da região não codificante do gene da protrombina por PCR-Multiplex, seguido de digestão com as enzimas de restrição Mnl e Hind III, eletroforese em gel de agarose Nusieve 4%, coloração com brometo de etídeo, visualização com fonte de luz UV, fotografia do gel e interpretação. Para cada ensaio foram acrescentadas amostras de pacientes com resultados conhecidos (heterozigotos e homozigotos para cada mutação) e um controle negativo (água).

Para o fator V Leiden, as amostras de controle negativo (normal) apresentam dois sítios de restrição, resultando em 3 fragmentos (25, 37 e 85 pb), enquanto o produto de amplificação que apresenta a mutação G para A no nucleotídeo 1691 resultará em 2 fragmentos (25 e 122 pb). Nos casos heterozigóticos os fragmentos encontrados são 25, 37, 85 e 122pb.

A presença de mutação G20210A do gene do fator II caracteriza-se pela presença de 2 fragmentos com 322 e 28 pb. Na ausência de mutação somente um fragmento é visualizado com 350 pb.

II.b. Anticoagulantes Naturais

Antitrombina: determinação da atividade funcional pelo método nefelométrico, que utilizou a leitura fotométrica das proteínas séricas. Alternativamente foi utilizado o método cromogênico, MDA Antithrombin III[®] (Biomerieux).

Proteína C: determinação da atividade funcional por teste cromogênico, empregando-se o kit Spectrolyse[®] Protein C (Biopool International). Alternativamente foi utilizado o kit MDA Protein C[®] (Biomerieux).

Proteína S: determinação da proteína S livre e total por testes imunoenzimáticos (ELISA) pelos kits Asserachrom[®] Free Protein S[®] e Total Protein S[®] (Stago).

Os resultados, expressos em porcentagem, foram considerados normais acima de 70%. Resultados com porcentagem de até 10% abaixo do normal (63%) eram confirmados por nova coleta após 6 semanas.

II.c. Anticorpos Antifosfolípides

Anticoagulante lúpico - foram aplicados os testes de coagulação de modo seqüencial: tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), tempo do veneno diluído da Víbora de Russell (dRVVT) e tempo de coagulação com Kaolin. Para os dois primeiros testes mencionados, quando positivos, realizava-se o teste confirmatório com a adição de

fosfolípidos. Os kits utilizados foram reagente sensível MDA Platelin[®] LS (Biomerieux); DVV[®] (American Diagnostica); DVV[®] confirm (American Diagnostica) e teste do fosfolípido hexagonal Staclot[®] LA (Stago).

Anticorpos Anticardiolipina - realizado teste imunoenzimático (ELISA) empregando-se cardiolipina e anticorpos anti-IgG e anti-IgM humanos (Sigma).

II.d. Homocisteína

A homocisteína plasmática foi quantificada após 12 horas de jejum pela técnica de quimiluminescência. Alternativamente, foram utilizadas as técnicas de cromatografia líquida e espectrometria de massa. Não foram realizados testes de sobrecarga com metionina. Foram considerados como hiper-homocisteinemia plasmática valores acima de 15 µmol/L.

O quadro V resume a metodologia aplicada para a pesquisa laboratorial das trombofilias.

Tabela V- Perfil de Trombofilia e Métodos Diagnósticos

Causas de Trombofilia	Método Diagnóstico
Fator V Leiden	análise gênica – pcr*
Mutação G20210A	análise gênica – pcr*
Proteína C	funcional – cromogênico
Proteína S	imunoenzimático – ELISA
Antitrombina	funcional – cromogênico
Homocisteína	dosagem plasmática
Anticorpos Anticardiolipina	Imunoenzimático – ELISA
Anticoagulante lúpico	#ttpa, †dRVVT, ¶Tck, øHexII Pe
*reação cadeia da polimerase	†tempo veneno víbora de Russel
	¶tempo de Kaolin
#tempo de tromboplastina parcial ativada	øteste do fosfolípido hexagonal

3.4- Método estatístico

As variáveis foram inicialmente analisadas de modo descritivo. As variáveis quantitativas foram analisadas através da observação dos valores mínimos e máximos a partir dos cálculos de médias, desvios-padrão e medianas. As variáveis qualitativas foram calculadas pelas frequências absolutas e relativas.

A homogeneidade dos grupos em relação às proporções foi avaliada pelo teste Qui-Quadrado ou pelo teste exato de Fisher, indicado para a comparação de proporções quando as respostas apresentavam frequências esperadas menor do que 5 (ROSNER, 1986). O teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para a comparação da idade em diversos grupos.

A concordância entre os dois pesquisadores foi avaliada pelo índice de concordância de Kappa (ROSNER, 1986). O índice varia de 0 a 1 sendo que:

$Kappa \leq 0,45$ = concordância marginal

$Kappa$ entre 0,45 e 0,75 = boa concordância

$Kappa \geq 0,75$ = ótima concordância

Todos os testes foram realizados admitindo-se o nível de significância de 5%.

4- RESULTADOS

A pesquisa de trombofilias foi positiva em 35 dos 84 casos (41,66%) da amostra estudada, sendo que em 27 (32,12%) havia uma causa genética.

O grupo de doentes até 50 anos apresentou frequência de trombofilias de 44,44% contra 38,46% do grupo acima de 50 anos, não havendo diferença estatisticamente significativa (teste Qui-Quadrado, $p = 0,579$). Quanto às causas genéticas de trombofilia, a prevalência foi de 35,56% no grupo até 50 anos contra 28,21% no grupo acima de 50 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas as faixas etárias até 50 e acima de 50 anos (teste Qui-Quadrado, $p = 0,472$). As frequências das causas de trombofilia estão descritas no gráfico IV.

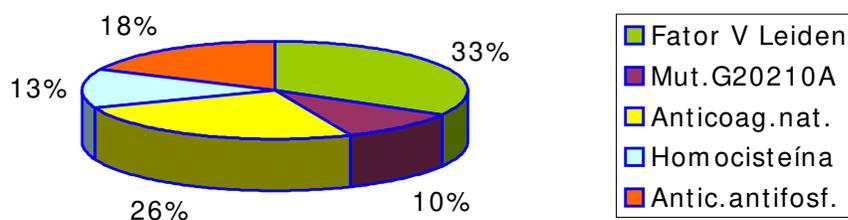


Gráfico IV- Frequência das causas de trombofilia

Em 51 dos 84 casos (60,71%) identificou-se pelo menos um fator de risco associado à presença do TEV. Quando comparados os doentes portadores de trombofilia com os doentes que tiveram TEV sem identificação de trombofilia, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à presença de fatores de risco ou do aparecimento espontâneo de trombose venosa (teste Qui-Quadrado, $p = 0,571$).

Em 21 dos 84 pacientes houve história de recorrência (25%), provocando 30 eventos recorrentes em 114 eventos ocorridos (26,31%). Os doentes portadores de trombofilia (35 doentes) tiveram 40% de recorrência, enquanto aqueles que não tiveram

uma trombofilia definida (49 doentes) apresentaram 14,29%. Essa diferença é estatisticamente significativa (teste Qui-Quadrado, $p = 0,007$).

Dos 35 doentes portadores de trombofilia, cinco (14,29%) apresentavam história familiar de TEV. Apenas um (2,04%) dos 49 doentes sem trombofilia diagnosticada tinha história familiar semelhante. Essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa (teste exato de Fisher, $p = 0,078$).

4.1- Fator V Leiden

A presença do fator V Leiden foi detectada em 13 dos 84 casos (15,47%), sendo em sete homens e seis mulheres, todos caucasianos, exceto um que era afro-descendente. Dos 13 doentes, sete tinham até 50 anos e seis acima de 50 anos (gráfico V).

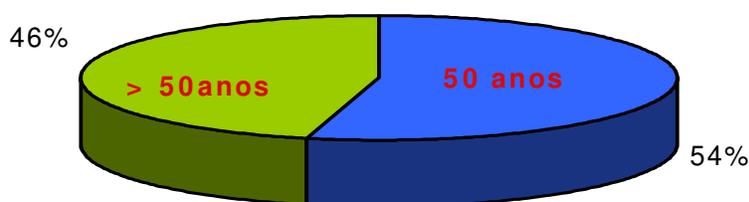


Gráfico V- Fator V Leiden: frequência por faixa etária

Os 13 doentes tiveram 24 eventos tromboembólicos distribuídos em 11 trombozes venosas proximais, 10 tromboflebitides superficiais, uma trombose venosa distal, uma trombose venosa arterial (associada a um quadro de trombose venosa proximal) e um tromboembolismo pulmonar, também associado a uma trombose venosa proximal (gráfico VI). Portanto, esses 13 doentes foram responsáveis por 21,05% (24 de 114) de todos os episódios de trombose descritos nessa amostra. A média de idade de ocorrência do primeiro evento trombótico foi de 43 anos, com variação de 27 a 63 anos.

O aparecimento espontâneo da trombose foi observado em oito casos (61,54%). Em cinco casos (38,46%) houve associação de pelo menos um fator temporal: dois casos relacionados a período pós-operatório, uma compressão extrínseca da veia íliaca por mioma “gigante”, duas viagens prolongadas e uma trombose relacionada à escleroterapia para tratamento de telangiectasias (gráfico VII). Comparando-se os doentes portadores do fator V Leiden com os doentes sem definição de trombofilia, a ocorrência de episódios espontâneos (18 casos – 36,73%) e aqueles com um fator de risco (31 casos – 63,27%), não houve diferença estatisticamente significativa (teste do Qui-Quadrado, $p = 0,107$), muito embora houvesse tendência à diferença, que pode não ter sido acusada pelo tamanho amostral.

Houve seis doentes que apresentaram recorrência (46,15%); em quatro deles apenas um episódio, enquanto em um ocorreram dois episódios e em um outro doente houve três eventos adicionais. Nenhum deles teve recorrência durante o período de anticoagulação, e o maior tempo ocorrido entre os eventos foi de oito anos. A frequência de recorrência no grupo sem trombofilia foi de sete casos (14,29%), estabelecendo diferença estatisticamente significativa (teste exato de Fisher, $p = 0,021$).

Nenhum doente tinha história familiar de trombose venosa prévia. Apenas um doente apresentava o fator V Leiden em associação à hiperhomocisteinemia.

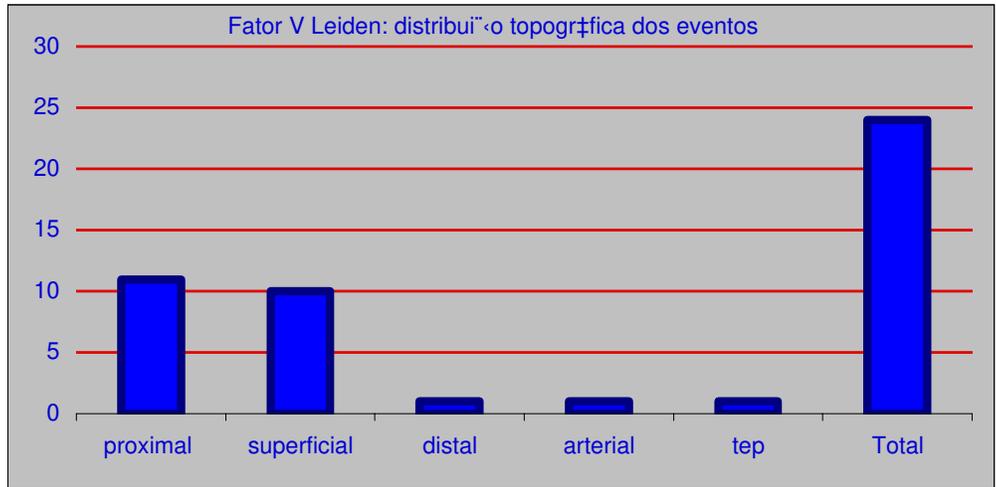


Gráfico VI- Distribuição dos eventos tromboembólicos em pacientes portadores do fator V Leiden

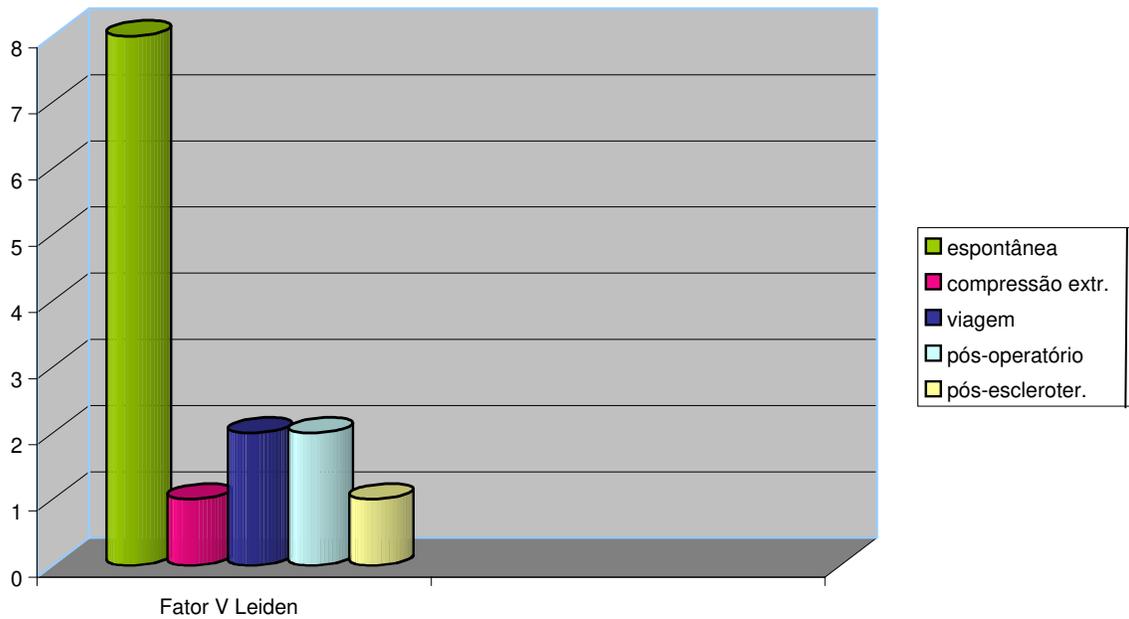


Gráfico VII- Fator V Leiden e causas associadas ao TEV

4.2- Mutação do Gen da Protrombina (G20210A)

A mutação G20210A do gen da protrombina foi diagnosticada em quatro dos 84 doentes (4,76%), sendo que todos eram do sexo feminino e de origem caucasiana. A média de idade do primeiro evento trombótico foi de 46 anos, variando de 24 a 62 anos. Esses quatro doentes responderam por oito eventos trombóticos dos 114 ocorridos (7,01%). Dois doentes estavam acima dos 50 anos.

Encontrou-se fator associado ao aparecimento da trombose em três dos quatro pacientes; dois em período pós-operatório, o outro no período pós-parto. A única paciente que teve episódios de recorrência apresentava a mutação em homozigose. Recentemente, essa mesma doente agregou a deficiência de proteína C e proteína S devido à hepatopatia crônica pelo vírus C. No entanto, a paciente teve o último evento trombótico há 24 anos, época que ainda não apresentava a disfunção hepática.

4.3- Anticoagulantes Naturais

A deficiência de anticoagulantes naturais foi encontrada em 10 dos 84 casos (11,90%), sendo em sete mulheres e três homens. A idade média de ocorrência do primeiro evento trombótico foi de 43 anos, variando dos 19 aos 70 anos.

A diminuição da proteína S foi diagnosticada em sete doentes (8,33%); cinco tinham menos de 50 anos, cinco eram da raça caucasiana e dois de origem oriental, sendo um deles mestiço. Houve fator temporal associado em cinco pacientes e em dois a ocorrência foi espontânea. Os dois casos de recorrência existentes foram relacionados à viagem prolongada. A associação com tromboembolismo pulmonar foi verificada em uma doente com trombose de veia subclávia. Em duas doentes foi diagnosticado trombofilia associada de causa não genética, uma com anticorpos anticardiolipina e a outra com anticoagulante lúpico. Dos sete doentes, três tinham história familiar de tromboembolismo.

A deficiência de proteína C foi encontrada em dois dos 84 doentes (2,38%). Ocorreu em duas mulheres, uma com idade até 50 anos, localizada em veia subclávia e em associação ao uso de anticoncepcional; na outra doente, com idade acima de 50 anos, de

localização distal e como complicação pós-operatória de prótese total de joelho. Como esta doente apresentava porcentagem no limite inferior do estabelecido (63% de atividade), o exame foi repetido seis semanas após e o resultado confirmado. As duas doentes não revelaram história familiar de tromboembolismo. Uma doente, já citada e portadora da mutação G20210A em homozigose, apresentava diminuição de proteína C e S de causa adquirida e, portanto, não foi considerada para o cálculo de frequência.

A deficiência de antitrombina foi diagnosticada em apenas um doente caucasiano, do sexo masculino e com história de recorrência, tendo o primeiro episódio ocorrido aos 35 anos, e o segundo após intervalo de 12 anos. Este doente não revelou história familiar de tromboembolismo.

4.4- Homocisteína

Encontrou-se hiperhomocisteinemia em cinco dos 84 doentes (5,95%), sendo quatro da raça caucasiana e um afro-descendente. Todos os doentes eram do sexo masculino, com idade média de 45 anos, variando de 17 a 68 anos. Três doentes estavam acima dos 50 anos. Havia história de recorrência em dois doentes, mas em nenhum dos cinco doentes havia história familiar de tromboembolismo prévio. Houve um fator de risco associado em três doentes, e em dois o aparecimento foi espontâneo. Conforme relatado, um dos doentes apresentava elevação plasmática da homocisteína em associação à presença do fator V Leiden.

4.5- Anticorpos Antifosfolípidos

Os anticorpos antifosfolípidos foram diagnosticados em sete dos 84 doentes (8,33%). Em dois (2,38%), havia presença de anticorpos anticardiolipina e em cinco (5,95%) presença de anticoagulante lúpico. Os dois doentes com anticorpos anticardiolipina eram do sexo feminino e tinham menos de 50 anos. Em ambos houve associação com um fator de risco e, numa delas, havia associação com anticoagulante lúpico. Esta doente teve

trombose venosa proximal no puerpério e recorrência sete meses após, duas semanas depois da suspensão da profilaxia secundária com varfarina sódica.

O anticoagulante lúpico estava presente em quatro mulheres e um homem, sendo que três doentes tinham menos de 50 anos. Havia associação com anticorpos anticardiolipina no caso anteriormente descrito e associação com deficiência de proteína S numa paciente que apresentou trombose de veia subclávia complicada com tromboembolismo pulmonar. Em três doentes foi identificado fator de risco relacionado ao episódio trombótico. Durante o período da pesquisa, nenhum dos cinco doentes teve o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico confirmado.

4.6- Localização da Trombose

Os 114 eventos trombóticos confirmados geraram 121 trombozes, pois em sete ocasiões houve dois sítios de acometimento para um mesmo evento. Para os 35 doentes portadores de trombofilia foram diagnosticadas 60 trombozes em locais distintos, enquanto para os 49 doentes sem trombofilia houve 61 trombozes. A tabela V mostra a distribuição das freqüências de localização das trombozes nos dois grupos.

A avaliação estatística mostrou que a freqüência de tromboflebite superficial foi significativamente maior nos doentes portadores de trombofilia, enquanto que a trombose venosa distal foi mais encontrada nos doentes não trombofílicos (teste exato de Fisher, $p = 0,003$). Não foi detectada diferença estatisticamente significativa quando avaliadas as demais localizações comparando-se os doentes trombofílicos e os não-trombofílicos.

Tabela V- Localização do TEV em doentes com e sem trombofilia

	Trombofilia	Sem Trombofilia
	(nº de trombooses)	(nº de trombooses)
Proximal	32	41
Superficial	16	2
Distal	3	8
Atípica	4	6
*Tep	5	4

*Tep – Tromboembolismo pulmonar

4.7- Fatores de Risco

O agrupamento dos fatores de risco associados ao TEV foi descrito em casuística e método. Na tabela VI, compara-se a frequência do aparecimento desses fatores nos doentes com e sem trombofilia diagnosticada. Houve significância estatística de ocorrência de TEV em doentes trombofílicos envolvidos com causas não cirúrgicas (teste Qui-Quadrado – $p = 0.015$). Nos doentes com causas ortopédicas, o diagnóstico de trombofilia foi confirmado em apenas um dos 11 casos; a despeito da evidência numérica não foi estabelecida diferença estatisticamente significativa, o que pode estar relacionado ao tamanho amostral.

Tabela VI- Fatores de risco em doentes com e sem trombofilia

	Trombofilia	Sem Trombofilia
Gineco-obstétricas	5	11
Pós-operatório	8	8
Ortopédicas	1	1
Atípica	4	6
Não cirúrgicas	*12	6

*(teste Qui -Quadrado – p = 0,015)

4.8- Trombofilia Não Diagnosticada

Em 49 doentes (58,33%) não foi diagnosticada uma causa de trombofilia. Desses, 30 do sexo feminino e 19 do masculino, 25 tinham até 50 anos. A média de idade de ocorrência do primeiro evento trombótico foi de 46 anos. As médias comparadas não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto à idade de aparecimento do primeiro evento trombótico entre os doentes com e sem trombofilia (tabela VII).

Tabela VII- Comparação das médias de idade do primeiro evento trombótico em doentes com e sem trombofilia

	n	Idade (média)
Fator V Leiden	13	43
G20210A	4	46
*Anticoagulantes Naturais	10	45
Homocisteína	5	40
Anticorpos Antifosfolípides	7	44
Sem trombofilia	49	46

Houve sete doentes que tinham história de recorrência (14,28%), com um total de 57 eventos trombóticos dos 114 ocorridos nessa casuística (50%). Encontrou-se um fator de risco associado em 31 dos doentes por ocasião da trombose venosa (63,26%).

O resumo das frequências das alterações trombofílicas na amostra, bem como a presença de fatores associados e recorrência, estão descritos na tabela VIII.

Tabela VIII- Frequência de trombofilias, fatores de risco associados e recorrência

	Frequência	Fator Temporal	Espontânea	Recorr.
Trombofilia	35 41,66%	20 57,14%	15 42,85%	14 40%
Fator V Leiden	13 15,47%	5 38,46%	8 61,53%	6 46,15%
Mut G20210A	4 4,76%	3 75%	1 25%	1* 25%
Proteína C	2 2,38%	1 50%	1 50,0%	0 0%
Proteína S	7 8,33%	5 71,42%	2 28,57%	2 28,57%
Antitrombina	1 1,19%	1 100%	0 0,00%	1 100%
Homocisteína	5 5,95%	3 60%	2 40%	2 40%
Anticardiol.	2 2,38%	1 50%	1 50%	1 50%
Antic. lúpico	5 5,95%	4 80%	1 20%	2 40%
Sem trombof.	49 58,33%	31 63,26%	18 36,73%	7 14,28%

4.9- Impacto da Pesquisa de Trombofilia

A confrontação da opinião dos dois examinadores em momentos distintos (antes e após o conhecimento da pesquisa laboratorial) variou de ótima, quando comparados os resultados de cada um isoladamente, à boa concordância, quando os resultados foram comparados entre si através do índice de Kappa. Sendo assim, a opinião do “pesquisador titular” foi estatisticamente validada e considerada definitiva para os critérios de atenção especial ou mudança de conduta conforme descritos no método. Observou-se que, no grupo com mais de um episódio de trombose venosa, houve “mudança de conduta” com significância estatística em relação ao grupo com apenas um episódio (teste exato de Fisher – $p = 0,001$). No quesito “atenção especial”, a significância estatística não foi observada (teste Qui – quadrado – $p = 0,053$). Esses resultados estão expostos na tabela IX.

Tabela IX- Resultado das opiniões dos dois examinadores referente à profilaxia secundária (apenas os resultados do “examinador titular” foram utilizados para a comparação entre os grupos)

		Pesquisador	Pesquisador
		Titular	Auxiliar
1 TEV	Mudança de conduta	*3 / 63 = 4,76%	5 / 63 = 7,93%
1 TEV	atenção especial	21 / 63 = 33,33%	16 / 63 = 25,39%
> 1 TEV	mudança de conduta	*3 / 21 = 14,28%	2 / 21 = 9,52%
> 1 TEV	atenção especial	12 / 21 = 57,14%	9 / 21 = 42,58%
Total	mudança de conduta	6 / 84 = 7,14 %	7 / 84 = 8,33%
Total	atenção especial	33 / 84 = 40,47%	25 / 84 = 29,76%

* $p = 0.001$

Quando avaliado por faixa etária, o critério de “atenção especial” foi atribuído a 19 dos 45 doentes até 50 anos (42,22%) e a 14 dos 39 doentes acima de 50 anos (35,89%). Esta diferença não foi estatisticamente significativa (teste do Qui-quadrado – $p = 0,554$). A “mudança de conduta” foi aplicada em três dos 45 doentes até 50 anos (6,66%) e em três dos 39 doentes acima de 50 anos (7,69%). A diferença não foi estatisticamente significativa (teste exato de Fisher – $p = 1,000$).

A seleção para “atenção especial” dos doentes que apresentaram o primeiro episódio de TEV em período pós-operatório foi de sete em 23 doentes (30,43%). Nos doentes que tiveram TEV espontâneo ou relacionado às causas não cirúrgicas, a “atenção especial” foi conferida a 14 dos 40 doentes (35%). Não houve “mudança de conduta” nos doentes com TEV pós-operatório, enquanto que no outro grupo houve mudança de conduta em 3 dos 40 doentes (7,5%). Esses resultados, independentemente da faixa etária, não mostraram diferenças estatisticamente significativas (tabelas X, XI, XII).

Tabela X- Frequência de modificação da profilaxia secundária em função da faixa etária

Faixa Etária	Atenção Especial	Mudança de Conduta
Até 50 anos	19 / 45 = 42,22%	3 / 45 = 6,66%
> 50 anos	14 / 39 = 35,89%	3 / 39 = 7,69%

(Teste Qui-quadrado – $p = 0.554$ Teste de Fischer – $p = 1.000$)

Tabela XI- Frequência de modificação da profilaxia secundária em função da faixa etária em doentes com TEV pós-operatório

Pós-Operatório	Atenção Especial	Mudança de Conduta
Até 50 anos	2 / 9 = 22,22%	0
> 50 anos	5 / 14 = 35,71%	0
Total	7 / 23 = 30,43%	0

(Teste de Fischer – $p = 0.657$ Teste de Fischer – $p = 1.000$)

Tabela XII- Frequência de modificação da profilaxia secundária em função da faixa etária em doentes com TEV relacionado a situações não cirúrgicas

TEV Não Cirúrgico	Atenção Especial	Mudança de Conduta
Até 50 anos	10 / 24 = 41,66%	2 / 24 = 8,33%
> 50 anos	4 / 16 = 25%	1 / 16 = 6,25%
Total	14 / 40 = 35%	3 / 40 = 7,5%

(Teste Qui-quadrado – p = 0.279 Teste de Fischer – p = 1.000)

5- DISCUSSÃO

O tromboembolismo venoso é uma entidade clínica comum e potencialmente grave; se por um lado teme-se a embolia pulmonar pelo caráter agudo e pela possibilidade de desenlace fatal, a estase venosa crônica é a complicação esperada em 33% dos doentes, determinando prejuízo social e consumo expressivo de recursos da saúde pública (PRANDONI et al, 1996).

A formação de coágulos nas veias e nas artérias é resultado do desequilíbrio entre fatores pró e anticoagulantes com a participação do sistema fibrinolítico. Postulado por Virchow na metade do século XIX, a interação entre alterações do endotélio, fluxo sanguíneo e composição do sangue é necessária para o desencadeamento da trombose.

A patogênese do trombo no sistema venoso e arterial difere substancialmente. Enquanto nas artérias prevalece a alteração da estrutura da parede arterial, no sistema venoso a estase e as alterações da composição do sangue assumem o papel preponderante. As diferenças encontradas na patogenia também estão presentes quando considerados os fatores de risco para a trombose arterial e venosa. A dislipidemia, o tabagismo e a hipertensão arterial, relacionados diretamente à doença aterosclerótica, não constituem fatores de risco independentes para a trombose venosa. Os fatores de risco consagrados para o TEV são o trauma cirúrgico, imobilização, estrógenos para anticoncepção e reposição hormonal, viagens prolongadas, câncer e doenças clínicas de várias etiologias, especialmente as cardíacas e neurológicas. Alguns fatores de risco são considerados transitórios (viagem, anticoncepção hormonal e pós-operatório, por exemplo); outros são persistentes, por exposição prolongada (câncer e anticorpos antifosfolípidos); outros ainda podem ser considerados imutáveis, como a idade avançada e as alterações genéticas (MARTINELLI, 2001).

O conceito de trombofilia explica a tendência à trombose desencadeada por fatores genéticos ou adquiridos, gerando uma situação de hipercoagulabilidade. Muito embora desde o começo do século XX houvesse indícios de participação genética pela descrição de famílias com eventos trombóticos, o conceito de trombofilia foi inaugurado há 40 anos com a descrição da deficiência de antitrombina por EGEBERG (1965).

A prevalência da deficiência dos inibidores naturais da coagulação na população geral não ultrapassa a 1% (KOSTER et al. 1995); entre os doentes com tromboembolismo venoso varia de 10 a 20% na maioria dos trabalhos (GLADSON et al.1988; CONARD et al. 1988; BEN TAL et al. 1989). Nas populações orientais a prevalência pode estar acima de 20% (TSUDA et al. 1999), especialmente às custas da deficiência de proteína S.

Os estudos voltados para populações selecionadas, provenientes da investigação de famílias trombofílicas, apresentam porcentagens mais elevadas. KOSTER et al. (1995) encontraram prevalência de deficiência de proteína C de 2,7%, 1,2% de proteína S e de 1,1% de antitrombina entre 474 pacientes consecutivos com diagnóstico de trombose venosa, utilizando critérios mais restritivos de confirmação laboratorial.

As contribuições da década passada para o conhecimento das trombofilias hereditárias foram muito expressivas. DAHLBÄCH, CARLSSON, SVENSSON (1993) descreveram uma família com trombose venosa de repetição na qual foi constatado que o prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada não ocorria com a adição de proteína C ativada, fenômeno descrito como resistência à proteína C ativada (RPCa).

BERTINA et al. (1994) estabeleceram que tal modificação estaria relacionada a uma mutação no nucleotídeo 1691 do gene do fator V com a substituição de uma base guanina por adenina, resultando na troca do aminoácido arginina (R) por glutamina (Q) na posição 506 da molécula do fator V. Essa modificação pontual está situada num dos pontos de clivagem da molécula do fator V pela proteína C ativada, determinando um “ganho” de função pró-trombótica. Devido ao local de desenvolvimento da pesquisa a mutação recebeu a denominação da cidade de origem, ficando conhecida como fator V Leiden ou, quando referente ao sítio de modificação gênica, pela sigla FV R516Q. REES, COX E CLEGG (1995) encontraram prevalência do fator V Leiden na população geral variando entre 2 a 15%, com predomínio absoluto na raça caucasiana, não tendo sido encontrada a mutação entre africanos, asiáticos e nativos australianos e americanos.

POORT et al.(1996) descreveram uma modificação caracterizada por uma transição G \Rightarrow A na posição 20210 na extremidade 3' não traduzida do gen da protrombina. Esta mutação é acompanhada por um fenótipo de hiperprotrombinemia.

WAHLANDER et al. (2002), estudando a prevalência do fator V Leiden e da mutação do gen da protrombina entre os pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte em vários países europeus, encontraram prevalência de 5,5% e de 2,9% respectivamente, numa amostra de 1600 indivíduos. Segundo ROSENDAAL et al. (1998), a mutação G20210A ocorre em aproximadamente 2% das populações de origem caucasiana, sendo mais freqüente nos países do sul da Europa.

A incorporação dos conhecimentos obtidos elevou o tromboembolismo venoso à categoria de doença multicausal, definida por ROSENDAAL (1999) pela interação de fatores genéticos e ambientais. A importância do assunto é flagrante quando, em mecanismos de busca tipo MEDLINE, observa-se o aumento expressivo do volume de publicações nos últimos 12 anos.

A preocupação gerada pela ocorrência do tromboembolismo venoso fora do âmbito da cirurgia vascular despertou o interesse de outras especialidades médicas, que passaram a entendê-lo como complicação esperada, temida, mas evitável. Isso deveu-se aos programas de educação continuada, chamando a atenção dos médicos para a profilaxia primária, deixando para os angiologistas, cirurgiões vasculares e hematologistas estabelecer os protocolos confiáveis para a profilaxia secundária.

A proposta desse estudo foi avaliar o perfil epidemiológico de uma população de doentes consecutivos com TEV provenientes de clínica privada. Havendo estudos que definiram a prevalência dessas alterações na população brasileira oriunda de hospitais públicos vinculados às universidades (ARRUDA et al., 1995; FRANCO et al., 1999; MORELLI, 2000; BARRACH et al., 2001), uma amostra de clínica privada poderia representar, em função de características peculiares, um retrato diferente daquele traçado nos estudos anteriores.

Apesar do grande volume de publicações que esclareceram pontos essenciais para a compreensão do TEV, houve poucos estudos que se preocuparam com o real benefício resultante da pesquisa laboratorial de trombofilias. Daí a necessidade de buscar respostas para duas questões fundamentais: qual o tempo de profilaxia secundária mais seguro, considerando a diminuição de risco de recorrência do TEV, de embolia pulmonar

fatal e de estase venosa crônica em oposição ao risco de sangramento maior decorrente do prolongamento do tempo de anticoagulação? A segunda questão refere-se ao impacto que a pesquisa de trombofilias pode determinar na definição dessas estratégias. Nos tópicos seguintes essas questões serão discutidas.

Aspectos epidemiológicos

O trabalho atual estudou uma amostra de 84 doentes consecutivos com diagnóstico de TEV, sendo 54 do sexo feminino e 30 do sexo masculino e predomínio da raça caucasiana (82,14%). Os achados epidemiológicos mostraram 41,66% de trombofilias diagnosticadas na amostra, sendo que 32,12% dos doentes apresentavam uma causa genética.

A idade média de aparecimento do TEV no grupo masculino foi de 45,58 e de 44,66 no grupo feminino. O TEV tem aumento expressivo de incidência com a idade, podendo ser 1000 vezes maior quando comparado o indivíduo muito idoso com o muito jovem (ROSENDAAL, 1997). Segundo ROSENDAAL (1997), a trombose venosa ocorre quando fatores de risco estão presentes simultaneamente, sendo que, no jovem, mais fatores são necessários do que no idoso. O envelhecimento determina alterações da parede dos vasos e maior exposição às doenças e cirurgias que comprometem a mobilidade, adicionando naturalmente dois elementos essenciais para o desencadeamento do TEV.

A idade média de ocorrência do TEV mais precoce encontrada nessa amostra deve-se, possivelmente, à exclusão do câncer e dos doentes sem perspectiva de recuperação clínica, que não poderiam ser submetidos à pesquisa laboratorial. Um achado importante foi a presença de trombofilias indistintamente no grupo até 50 anos e acima de 50 anos, não determinando diferença estatisticamente significativa, mesmo quando consideradas apenas as causas genéticas.

O predomínio do TEV no sexo feminino reflete o aumento da prevalência entre a segunda e quarta décadas de vida pela associação de fatores de risco específicos, como a anticoncepção hormonal e a gravidez.

A história familiar de TEV esteve presente em cinco dos 35 doentes com trombofilias (14,29%) e em apenas um dos 49 doentes sem trombofilia diagnosticada (2,04%), não estabelecendo diferença estatisticamente significativa, mas uma tendência que pode refletir limitações do tamanho amostral (teste exato de Fischer – $p = 0,078$). A obtenção de antecedentes familiares exclusivamente a partir de informações dos doentes, expõe ao risco de subestimar esses dados. Por outro lado, o “estigma” da trombose leva o doente a relatar história familiar de perda de membro, infarto do miocárdio, “derrame cerebral”, ou seja, situações que evidentemente não se relacionam ao TEV, exigindo atenção e discernimento do pesquisador. Tratando-se de uma amostra de doentes consecutivos e, portanto não selecionada, esperava-se de fato a história familiar de TEV como fator menos expressivo.

Fator V Leiden e mutação G20210A da protrombina

A presença do fator V Leiden em 13 doentes representou 15,47% de toda a amostra e 37,14% das trombofilias, confirmando a influência do grupo étnico predominante. O conjunto das alterações dos anticoagulantes naturais foi encontrado em 11,90% e a mutação do gen da protrombina em 4,76%. As frequências encontradas estão de acordo com relatos, que também estudaram amostras não selecionadas.

BAGLIN (2003) encontrou 15,8% para o fator V Leiden e 4,2% para a mutação G20210A, da mesma forma que BROWN (1997) achou a frequência de 15,1% e 5% respectivamente. Ambos os trabalhos, do mesmo modo que este, embora geograficamente distintos, referem-se a populações de amplo predomínio caucasiano. Muito embora, não tenha sido feita a comparação estatística desses dados, os mesmos estão próximos das frequências encontradas em outros estudos realizados em nosso meio (ARRUDA et al., 1995; FRANCO et al., 2000; BARRACH et al., 2001), exceção feita ao trabalho de MORELLI (2000), que mostrou frequência de 6,4% para o fator V Leiden.

SIMIONI et al. (1997) estudaram 251 pacientes após o primeiro episódio de TVP sintomática confirmada por flebografia. Encontraram 16% dos pacientes com fator V Leiden em heterozigose. A prevalência do fator V Leiden não diferiu entre os casos de

trombose venosa idiopática (28 de 145 - 19,3%) e aqueles com associação de pelo menos um fator de risco definido (13 de 106 - 12,3%). No atual estudo foi observada a tendência de relacionar o fator V Leiden à trombose idiopática (8 em 13 doentes, 61,54%) em contraposição aos doentes sem trombofilia (18 em 49, 36,73%); contudo, não houve significância estatística (teste do Qui-quadrado – $p = 0,107$).

Alguns doentes com fator V Leiden e mutação G20210A do gen da protrombina tiveram expressão clínica mais tardia da trombofilia, especialmente entre 50 e 60 anos, associada a episódios de risco temporário. A opção por um “corte” mais tardio na faixa etária, acima de 60 anos por exemplo, revelaria prevalência de trombofilias significativamente menor.

A idéia que as trombofilias de natureza genética se manifestam em indivíduos jovens está ligada ao estudo de famílias trombofílicas cuja manifestação clínica estaria vinculada à deficiência de antitrombina, defeitos combinados ou alterações genéticas em homozigose (KOELEMAN et al., 1994). Nessa amostra identificou-se somente uma doente portadora da mutação G20210A em homozigose, que manifestou o primeiro evento trombótico aos 24 anos durante o período puerperal. Curiosamente, essa doente que apresentou três episódios de TEV entre os 24 e 32 anos, não teve mais recorrência, a despeito de ter adquirido nos últimos quatro anos, deficiência de proteína C e S por conta de cirrose hepática ocasionada por hepatite viral do tipo C.

A ocorrência de trombofilias em 15 doentes acima dos 50 anos (38,46%), tendo em 11 (28,20%) uma causa genética, reforça a tese de que a exclusão por idade dos candidatos à pesquisa laboratorial deixaria uma porcentagem significativa de doentes sem confirmação diagnóstica. A elevação do grupo etário para acima dos 60 anos, por outro lado, reduziria para cinco casos a presença de trombofilias de causa genética (5,95%), ainda assim superior à prevalência da deficiência de antitrombina. A mutação G20210A manifestou-se, após os 60 anos, em dois dos quatro doentes em que foi encontrada. A ocorrência mais tardia do TEV nesses casos sugere que, o risco relativo de duas a quatro vezes acrescentado por essa alteração em heterozigose é mais discreto, podendo se manifestar em idade mais avançada ou dependente da associação de fatores de risco mais expressivos (POORT et al., 1996; BROWN et al., 1997).

O fator V Leiden foi diagnosticado em seis doentes acima dos 50 anos; desses apenas um tinha mais de 55 anos, e teve como fator de risco associado uma cirurgia de grande porte. A idade mais jovem de manifestação clínica foi de 27 anos. Essas considerações são particularmente importantes quando diretrizes colocam a idade de aparecimento do TEV como possível indicador da presença de trombofilias (MAFFEI et al., 2005). Pelos dados deste estudo, somente nos casos de TEV após os 60 anos de idade haveria possibilidade remota de se confirmar uma trombofilia de causa genética.

Deficiência de anticoagulantes naturais

A frequência da deficiência dos anticoagulantes naturais descrita neste estudo (11,90%) encontra-se dentro do intervalo de 3,5% (TABERNERO et al., 1991) e 55,2% (SHEN et al., 1997). Relatos no Brasil descreveram frequências entre 12 e 19,5% (FRANCO et al., 2001; MORELLI, 2000).

A heterogeneidade de resultados descrita na literatura justifica-se por amostras muito distintas, influenciadas por grupos étnicos bem definidos ou grupos de doentes selecionados, tanto por estudos familiares quanto de doentes referenciados para ambulatórios de interesse específico. Além do mais, há de se considerar a influência do método laboratorial empregado e os valores mínimos considerados para a caracterização da deficiência. Por esses motivos, houve o cuidado, nesse estudo, de repetir após seis semanas os resultados considerados marginais, bem como utilizar laboratórios que oferecessem qualidade técnica comprovada.

Apenas um doente com deficiência de antitrombina foi identificado nesse estudo (1,19%). Esse doente apresentou o primeiro episódio de TEV com 35 anos e mais dois episódios de recorrência, sendo que, entre o primeiro e o segundo evento, houve 12 anos de intervalo. Todos os episódios foram de aparecimento espontâneo. O mesmo é portador de estase venosa crônica e já apresentou úlceras de perna de repetição. A prevalência encontrada está de acordo com os estudos de HEIJBOER et al. (1990),

KOSTER et al. (1995) e FAIONI et al. (1997) que encontraram respectivamente prevalência entre 1,1% e 1,4% no conjunto de 1244 doentes estudados.

VAN BOVEN et al.(1999) estudaram 48 indivíduos com deficiência de antitrombina, que foram comparados a 44 indivíduos controle. Ambos os grupos eram oriundos de 14 famílias selecionadas por terem membros com deficiência de antitrombina. Encontraram incidência de tromboembolismo venoso 20 vezes maior entre os indivíduos portadores da deficiência. Mostraram que o risco se acentua ainda 20 vezes mais quando ocorre interação com fatores de risco ambientais.

As idades médias de aparecimento do evento trombótico não diferiram significativamente quando comparadas à deficiência de antitrombina, à deficiência de proteína C e à resistência à proteína C ativada. Somente quando existia associação de alterações genéticas, como deficiência de antitrombina e fator V Leiden, a idade do evento trombótico foi mais precoce (VAN BOVEN et al., 1999). Esses dados concordam com o atual estudo, pois não foi encontrada diferença na idade média do primeiro evento trombótico entre os estados trombofílicos pesquisados em relação ao grupo de doentes sem trombofilia diagnosticada. A média de idade esteve próxima dos 45 anos para ambos os grupos. Conforme citado anteriormente, a idéia de estigmatizar a idade precoce de aparecimento do TEV como paradigma de estado trombofílico deve ser encarada com reserva.

Os dados obtidos se confrontam com os achados de DE STEFANO et al. (1994) e SIMIONI et al. (1999). Nesses estudos, a participação de deficiência dos anticoagulantes naturais esteve relacionada com o primeiro episódio de TEV em idades mais precoces, preferencialmente na segunda e terceira década de vida. Provavelmente, essas alterações refletem diferenças significativas na composição das amostras populacionais.

Esses achados não definiram a deficiência de antitrombina como o genótipo de maior gravidade entre as demais causas de trombofilia. Na ausência de outros fatores de risco, a incidência anual de TEV de 1% ao ano, não justifica a profilaxia por tempo indeterminado devido às complicações hemorrágicas inerentes à anticoagulação prolongada. Havendo situações favoráveis à ocorrência do TEV, como cirurgia, puerpério,

imobilização, etc., assume-se um risco muito elevado, que implica na obrigatoriedade de profilaxia primária. Desse modo, mesmo sendo de ocorrência rara, a deficiência de antitrombina como causa de TEV também preenche as características de doença multifatorial.

A frequência de portadores de diminuição de proteína S foi de 7 em 84 casos (8,33%). Os resultados obtidos estão de acordo com o trabalho de MATEO et al. (1997) que encontraram 7,3% de deficiência de proteína S em 2132 doentes estudados.

A participação da deficiência de proteína S no TEV, evidente em doentes selecionados de famílias trombofílicas (COMP E ESMON, 1984; BROEKMANS, et al., 1985), é questionada quando se considera uma amostra de doentes consecutivos não selecionados. KOSTER et al. (1995), não encontraram associação entre deficiência de proteína S e ocorrência de TEV, expressa no aumento relativo de risco, em 474 doentes comparados ao mesmo número de indivíduos controle. Percebe-se que, especialmente para esta proteína, devem ser utilizados valores diferentes de interpretação, dependendo do sexo, idade e do estado hormonal, como descrito por HENKENS (1995).

LIBERTI, BERTINA E ROSENDAAL (1999) estudaram essas influências na mesma população avaliada no estudo de KOSTER (1995). Considerando a possível variação dos índices normais, estabeleceram novos valores de corte para a deficiência da proteína S descritos a seguir: 78% para os homens e 66% para as mulheres; 53% para as mulheres em uso de contraceptivo oral, 66% para mulheres em estado pré - menopausa e 80% em estado pós - menopausa, sem uso de reposição hormonal. Adotando esse critério, os autores encontraram 11 em 474 doentes e 9 em 474 controles com nível de proteína S abaixo do normal, não havendo diferença estatisticamente significativa. FAIONI et al. (1997), por outro lado, encontraram em estudo de caso-controle, aumento de risco relativo de 2,4 para indivíduos com deficiência de proteína S livre, sendo o risco mais evidente no sexo masculino.

As diferenças entre esses estudos podem ser explicadas por dois fatores: os estudos baseados em trombofilia familiar podem acusar índice de risco superestimado, se não for considerada a existência de outras deficiências associadas, especialmente aquelas

mais prevalentes. Em segundo lugar, a deficiência de proteína S pode ser muito mais rara do que aquela sugerida pelos estudos funcionais. Muitos dos pacientes diagnosticados como deficientes teriam níveis no extremo da distribuição normal, o que poderia conferir leve tendência trombótica, mas sem expressão fenotípica de deficiência genética.

Provavelmente, se a deficiência de proteína S é rara, a possibilidade de se detectar diferença entre pacientes e controles é muito baixa, sendo que a proporção de indivíduos que carrega o defeito genético em relação àqueles que possuem níveis laboratoriais abaixo do valor normal deve ser muito menor.

No presente trabalho a prevalência da deficiência de proteína S (8,33%) pode estar acima do esperado, se considerarmos o predomínio de doentes da raça caucasiana. Há de se considerar os orientais e descendentes mestiços que fizeram parte da amostra para o aumento de frequência encontrada. A não adoção do critério de valores diferenciados, descrito anteriormente, pode ter superestimado a frequência de deficiência de proteína S nessa casuística.

A frequência da deficiência de proteína C de 2,38% encontrada nessa amostra, se aproxima daquelas descritas por PABINGER et al. (1992) e FAIONI et al. (1997), que encontraram entre 2,2 e 2,5% em 1173 doentes estudados. Ressaltando a importância do valor de “corte” considerado para confirmação da deficiência dos anticoagulantes naturais, KOSTER et al. (1995) verificaram que o risco relativo de TEV relacionado à deficiência de proteína C é inversamente proporcional ao valor percentual obtido.

A deficiência dos anticoagulantes naturais deve ser expressa com reserva, quando fruto de uma única dosagem laboratorial. KOSTER et al. (1995) mostraram que a repetição da dosagem da proteína C, da proteína S e da antitrombina costuma diminuir a frequência inicialmente determinada. Contudo, os estudos de casos-controle acusaram também redução na mesma intensidade, de modo que o índice de risco relativo se manteve estável.

No presente estudo, os doentes com deficiência dos anticoagulantes naturais até 10% abaixo do valor mínimo tiveram os exames repetidos após seis semanas e, em todos eles, a deficiência se confirmou. Ressalta-se que os pacientes não foram avaliados na

vigência da anticoagulação oral, tendo sido respeitado o intervalo mínimo de três semanas entre a suspensão da medicação e a coleta dos exames. Possivelmente, com esse procedimento, diminuiu-se a possibilidade de erros que apontariam para a prevalência dessas alterações acima do esperado.

Homocisteína

Os resultados mostraram cinco doentes com elevação de homocisteína plasmática (5,95%), sendo todos do sexo masculino. O achado de predominância masculina absoluta remete ao relato de JACQUES et al. (1999) que, investigando 3766 homens e 4819 mulheres de todas as raças, encontraram nível de homocisteína significativamente maior no sexo masculino. Três doentes tinham idade acima de 50 anos por ocasião do primeiro evento trombótico; dois deles, mais precisamente, acima dos 60 anos.

Há tendência de elevação da homocisteína plasmática com a idade, podendo representar a deficiência de vitaminas do complexo B, de ácido fólico ou diminuição natural da atividade da cistationina beta sintetase (SELHUB et al.,1993; GARTLER, HORNUNG E MOTULSKY, 1981). Co-morbidades comuns nos idosos, como insuficiência renal crônica, hipotireoidismo e diabetes mellitus, podem contribuir para a elevação do nível de homocisteína plasmática. No entanto, a idade média de aparecimento do TEV nesses doentes não diferiu em relação às outras causas de trombofilia.

A associação entre hiperhomocisteinemia e TEV foi descrita por FALCON et al. (1994). Duas metas-análise demonstraram a associação entre o TEV e a hiperhomocisteinemia (den HEIJER et al., 1998; RAY, 1998), com *odds ratio* de 2,5 e 3,0 respectivamente, muito embora os resultados sejam controversos. KEY e McGLENNEN (2002) publicaram o resultado do fórum de consenso da XXXVI Conferência do Colégio Americano de Patologia, chamando a atenção para o fato de que poucos dados prospectivos são disponíveis para associar o TEV à elevação plasmática de homocisteína.

Existem evidências que o nível de homocisteína se eleva após episódio de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, podendo persistir por mais de um ano (LINDGREN et al., 1995; EGERTON et al., 1996). Sendo assim, não se sabe se a elevação

de homocisteína pode ocorrer como resultado do TEV, deixando de ser causa para tornar-se efeito. Diante da falta de evidência, recomenda-se retardar a pesquisa laboratorial até a suspensão da anticoagulação oral, conforme metodologia aplicada neste estudo.

Nos cinco doentes com hiperhomocisteinemia, dois apresentaram episódios recorrentes de TEV. Nos outros três havia um fator de risco temporal associado e, num deles, a concomitância com o fator V Leiden. O estudo LITE não conseguiu demonstrar a associação de hiperhomocisteinemia com o primeiro evento de TEV; a relação de risco se estabeleceu apenas diante de doentes que apresentavam recorrência (TSAI et al., 2001).

Todos os doentes se enquadravam na classificação de hiperhomocisteinemia leve (15 a 25 $\mu\text{mol/L}$), exceto um, que apresentava nível moderado (53 $\mu\text{mol/L}$). Esse doente, ao longo do seguimento, apresentou redução significativa do nível plasmático de homocisteína com reposição de vitaminas do complexo B e ácido fólico. A suplementação de piridoxina (vitamina B₆), cobalamina (vitamina B₁₂) e ácido fólico pode corrigir a elevação de homocisteína; no entanto, o papel da reposição vitamínica na diminuição do risco de TEV ainda precisa ser estabelecido.

A prevalência de 5,95% na população em estudo difere dos resultados do estudo BRATROS (Brazilian Thrombosis Study – FRANCO et al., 1999) que acusou, em 3 centros nacionais, a prevalência de 16%. MORELLI (2000) encontrou em estudo caso-controle 13,8% de hiperhomocisteinemia em 94 doentes investigados. Considerando-se que a amostra atual refletia uma população de clínica privada, em contrapartida às anteriores, provenientes de instituições públicas, presume-se que o estado nutricional tenha influído favoravelmente para a menor freqüência de hiperhomocisteinemia, a despeito da avaliação específica não ter feito parte desse estudo. Embora o valor arbitrário de 15 $\mu\text{mol/L}$ corresponda ao percentil 95 na grande maioria dos estudos, populações com maior ingestão de vitaminas podem ter o limite superior da normalidade rebaixado, expondo um número maior de indivíduos ao critério de anormalidade (FOKKEMA et al., 2001).

A não realização da prova de sobrecarga com metionina pode subestimar a prevalência de hiperhomocisteinemia em 25 a 40% dos doentes, que apresentam níveis basais em jejum dentro da normalidade (BOSTOM et al., 1995). No entanto, nos demais estudos avaliados, essa metodologia não foi aplicada sistematicamente devido às dificuldades práticas envolvidas.

Anticorpos Antifosfolípidos

A inclusão da dosagem de anticorpos antifosfolípidos nesta pesquisa deveu-se ao reconhecimento da sua importância como trombofilia adquirida. Tratando-se de uma casuística de doentes consecutivos, todos doentes com TEV atual ou recente precisavam receber a anticoagulação pelo tempo inicialmente definido, e avaliados quanto ao risco de recorrência. Estudos sugerem que a presença de anticorpos antifosfolípidos determina risco de TEV entre 5 a 16 vezes maior e alta probabilidade de recorrência, independentemente do diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (GINSBERG et al., 1995; KHAMASHTA et al., 1995; WAHL et al., 1997; WAHL et al., 1998).

No atual estudo foram diagnosticados cinco doentes com anticoagulante lúpico (5,95%) e dois doentes com anticorpos anticardiolipina (2,38%), totalizando em 8,33% a prevalência de anticorpos antifosfolípidos. Esses dados estão de acordo com relatos que acusaram frequência de 5 a 15% em doentes com TEV (GINSBERG et al., 1995; SIMIONI, et al., 1996; MATEO et al., 1997).

Em dois casos o aparecimento do TEV foi espontâneo, sendo que num deles, havia associação com deficiência de proteína S. Os demais estiveram ligados a um fator de risco bem definido, e não houve suspeita de doença sistêmica no período de seguimento. Uma doente jovem do sexo feminino, que apresentou positividade tanto para os anticorpos anticardiolipina quanto para o anticoagulante lúpico, teve o primeiro episódio de TEV no período puerperal e recorrência logo após o período de suspensão da medicação anticoagulante. Nessa doente houve suspeita de síndrome antifosfolípide, embora faltasse história gineco-obstétrica mais conclusiva.

Os doentes com síndrome antifosfolípide podem desenvolver clinicamente trombose arterial e venosa, livedo reticularis, plaquetopenia e abortamentos recorrentes. O diagnóstico apoiado em dados clínicos e laboratoriais pode esbarrar na elevação dos anticorpos antifosfolípidos condicionada por infecções (HIV, hepatite C, citomegalovirus) ou drogas (clorpromazina) – nesses casos, no entanto, a ocorrência de TEV é incomum (GREAVES, 1999).

A oscilação dos títulos dos anticorpos antifosfolípidos é um achado freqüente. Tal fato cria condições para subestimar ou superestimar a sua ocorrência. Desse modo, todos os doentes que apresentaram elevação dos títulos na primeira dosagem, tiveram os resultados confirmados após seis semanas. A detecção do anticoagulante lúpico reside no aumento do tempo de coagulação em ensaios de coagulação fosfolípide-dependentes. Os testes mais usados são o tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de diluição do veneno de víbora de Russell e tempo de coagulação do kaolim.

Devido a grande variabilidade de reagentes, os laboratórios devem validar os resultados sob condições locais e, pelo menos, dois ensaios de coagulação devem confirmar o resultado. Os anticorpos anticardiolipina, por sua vez, são detectados por métodos de ensaio imunoenzimático (ELISA). Ainda assim existem dificuldades para comparar os resultados de diversos estudos porque a concordância entre os ensaios utilizados é insatisfatória, conforme descrito por REBER et al. (1995), após avaliação de nove *kits* comerciais diferentes.

Houve, no atual estudo, grande preocupação com os resultados laboratoriais, sobretudo com aqueles de natureza funcional, mais sensíveis às variabilidades. No conjunto das alterações investigadas, a qualidade dos laboratórios pode representar um dos maiores empecilhos para a expansão da pesquisa de trombofilias na prática clínica.

GALLI et al. (2003) revisaram 25 estudos disponíveis no MEDLINE, que incluíram 4184 doentes e 3151 controles entre os anos de 1988 e 2000. A presença de anticoagulante lúpico foi confirmada como risco trombótico, independentemente do local de trombose, presença de doença sistêmica e ensaios utilizados para a sua detecção. A fração IgG dos anticorpos anticardiolipina também foi considerada como fator de risco para

o TEV, porém com evidência mais discreta e relacionada à detecção de títulos médios ou altos. Os autores concluíram que, a interpretação fiel desses dados passa pela necessidade urgente de sistematização dos métodos de investigação laboratorial utilizados para a confirmação dos anticorpos antifosfolípides.

Sítio de trombose e tromboflebite superficial

Nos 84 doentes houve 114 eventos trombóticos determinando 121 episódios, já que em sete situações houve concomitância de dois sítios distintos. As veias dos membros inferiores foram acometidas em 102 episódios correspondendo a 84,29%. Houve 10 eventos considerados de localização atípica (8,26%). Tratando-se de estudo voltado para o tromboembolismo venoso, nessa terminologia foram incluídos três episódios de trombose arterial que foram concomitantes ao TEV. Excluindo-se esses casos, a ocorrência de localização atípica cairia para 5,78%. Esses dados estão de acordo com os de MATEO et al. (1997) que encontraram, em 2132 doentes com TEV, 73% de acometimento dos membros inferiores e 2,5% de localização atípica. Ambulatórios referenciados para estudo de trombofilia podem apresentar prevalência maior de TEV em sítios não usuais por receberem amostras selecionadas (MORELLI, 2000).

A trombose venosa distal foi observada em 11 episódios (9,09%), atingindo nove doentes, com duas recorrências. Em sete episódios foi identificado um fator de risco associado. A ocorrência de oito episódios sem uma causa trombofílica mostrou significância estatística em relação aos outros sítios de trombose (teste exato de Fischer – $p = 0,003$).

A suspeita clínica de trombose venosa acometendo as veias distais pode exigir confirmação por métodos complementares. Embora considerada como local preferencial de trombose venosa dos membros inferiores, esses dados são provenientes de estudos flebográficos e de fibrinogênio marcado, atualmente pouco utilizados. A trombose venosa distal costuma produzir sinais clínicos mais discretos que a trombose venosa proximal. A impressão inicial, em dois doentes, era de “síndrome da pedrada”, denominação atribuída à

rotura de veia muscular. No entanto, exames ultrassonográficos minuciosos confirmaram a trombose de veias gastrocnêmicas em ambos os casos. O mesmo se aplica a um caso de trombose venosa de veia fibular que ocorreu após escleroterapia para tratamento de telangiectasias. Os dados relatados sugerem que, diante de uma trombose venosa de localização distal, a investigação de trombofilia pode ser mais restritiva.

Nessa amostra, 14 dos 84 doentes (16,66%) apresentaram quadro de tromboflebite superficial num total de 18 eventos, representando 14,87% de todos episódios de TEV. Houve 12 confirmações de trombofilias (85,71%), sendo que o fator V Leiden foi a alteração mais prevalente, estando presente em 6 doentes (42,85%). A relação da tromboflebite superficial com trombofilias apresentou significância estatística (teste exato de Fischer – $p = 0,003$). Esses achados são compatíveis com os resultados de GILLET, ALLAERT e PERRIN (2005) que, estudando 42 doentes com tromboflebite superficial de veias não varicosas, encontraram 48% de trombofilias, com predomínio do fator V Leiden.

A tromboflebite superficial é uma afecção comum, freqüentemente relacionada a varizes de grosso calibre ou a punções venosas periféricas, seja pelo trauma de punção ou pela ação das drogas administradas. Considerada de evolução benigna, passou a receber maior atenção após relato de BERGQVIST e JAROZEWSKI (1986). Esses autores estudaram 56 doentes, utilizando flebografia, e encontraram associação com trombose venosa profunda em 16% dos casos. Todavia, do grupo de 38 pacientes portadores de varizes, apenas um (2,6%) apresentou quadro de TVP associada. Nos 18 pacientes sem doença varicosa, a freqüência de trombose venosa profunda foi de 44%.

SKILLMAN et al. (1990) encontraram 12% de acometimento do sistema venoso profundo em pacientes portadores de tromboflebite superficial, num total de 42 doentes estudados, sendo que 93% desses doentes eram portadores de varizes. Nesse estudo, a avaliação clínica inicial foi confirmada por pletismografia de impedância, ultra-sonografia venosa por compressão ou flebografia. Concluíram que, operação recente e tromboflebite superficial localizada acima do joelho, foram os principais indicadores para trombose venosa profunda. Os próprios autores reconheceram que, a realização de flebografia em apenas oito doentes dos 42 estudados pode ter subestimado a prevalência de TVP, uma vez que a pletismografia de impedância, utilizada para o diagnóstico em

37 doentes, é pouco sensível para trombos localizados em veias da panturrilha, segundo HULL et al. (1985).

JORGENSEN et al. (1993) estudaram 44 doentes consecutivos com diagnóstico de tromboflebite superficial confirmado por duplex scan e encontraram 23% de TVP associada, sendo que nenhum desses doentes possuía evidência clínica prévia de comprometimento do sistema venoso profundo. Relataram que 40 % desses trombos não apresentavam qualquer continuidade com o trombo superficial, havendo preferência de localização pela veia poplítea e veias da panturrilha. GILLET, ALLAERT e PERRIN (2005) também encontraram TVP em 28,6% de 42 doentes com tromboflebite superficial em veias não varicosas e um caso de embolia pulmonar sintomática.

A análise desses estudos não permite definir um grupo de risco de doentes com tromboflebite superficial que tenha predisposição para desenvolver trombose venosa profunda. Assim, parece plausível recomendar a avaliação ultrassonográfica a todos os doentes portadores de tromboflebite superficial dos membros inferiores.

Segundo relatos de PRANDONI et al. (1996) e EICHINGER et al. (1997), o risco de recorrência do TEV foi bem estudado e varia de 5% a 40% nos primeiros anos após a descontinuação da profilaxia secundária, dependendo de fatores genéticos e ambientais. No entanto, o papel da tromboflebite superficial como fator prognóstico de recorrência do tromboembolismo venoso ainda não foi esclarecido como se, na essência da patologia, representasse uma afecção distinta.

SCHONAUER et al. (2003) relataram 45 (7,3%) episódios subseqüentes de tromboflebite superficial em 615 pacientes que apresentaram quadro de tromboembolismo venoso, e que foram seguidos por até 56 meses. Notaram que a recorrência de TEV foi expressivamente maior nos doentes que tiveram tromboflebite superficial (27%) em comparação com a recorrência nos doentes que não tiveram (12%). Desse modo, a tromboflebite superficial foi considerada fator de risco independente para a recorrência do TEV. Para esse grupo de doentes, o aumento do fator VIII foi considerado fator de risco independente para a ocorrência de tromboflebite superficial.

Na amostra em estudo foram encontrados seis episódios de tromboflebite superficial subsequente (7,14%) no grupo de 84 doentes. Cumpre ressaltar a confirmação de 12 (85,71%) diagnósticos laboratoriais de trombofilias, sendo que o fator V Leiden foi o mais prevalente, diagnosticado em 42,85% dos casos.

A alta prevalência de fator V Leiden e outras trombofilias entre os doentes com tromboflebite superficial encontrada nessa casuística, reforça a tese que, embora do ponto de vista clínico haja diferença quanto ao prognóstico e risco de embolia pulmonar, pode ser oportuno indicar a anticoagulação no período agudo da enfermidade, bem como a prescrição de profilaxia secundária, considerando que a tromboflebite superficial é importante marcador de risco para a recorrência do TEV.

Importância dos fatores de risco

A participação de fatores de risco adquiridos na ocorrência do TEV é conhecida há muitas décadas. Indistintamente, de algum modo, todos interferem na patogênese postulada por Virchow. No entanto, existem diferenças inerentes ao risco desencadeado, que dependem tanto da intensidade do estímulo quanto do tempo pelo qual ele se manifesta. Assim, os fatores de risco podem ser transitórios como, por exemplo, o uso de contraceptivo oral ou período pós-operatório, e persistentes, como o câncer ou a imobilização definitiva provocada pelo trauma raquimedular.

No atual estudo identificou-se em 51 dos 84 doentes (60,71%) pelo menos um fator de risco associado ao TEV. Houve, em 10 casos, a identificação de dois fatores relacionados, sendo que um deles, seja pela natureza ou pelo tempo de relação com o evento trombótico, assumia maior importância. Os fatores de risco mais encontrados foram o uso de contraceptivo oral (9,52%) e pós-operatório de cirurgia ortopédica (8,33%).

Considerando-se que a amostra limitada não permitiria o tratamento estatístico de cada item isoladamente, optou-se pelo agrupamento dos fatores de risco, segundo critério definido por BAGLIN et al. (2003). Utilizando-se essa sistemática, houve certo equilíbrio na distribuição dos grupos, com discreto predomínio das causas não-cirúrgicas

(21,42%) sobre as causas gineco-obstétricas (19,04%), causas pós-operatórias (19,04%) e causas ortopédicas (13,09%), essas últimas reconhecidas pela sua importância e, portanto, consideradas individualmente.

Não foi observada diferença com significado estatístico para a presença de fatores de risco associados em doentes com trombofilia ou sem trombofilia diagnosticada (teste Qui-quadrado – $p = 0,571$). O mesmo se aplica quando avaliada a presença de fatores de risco associados ao fator V Leiden (teste Qui-quadrado – $p = 0,107$) não obstante, nesses casos, tenha se percebido menor participação de fatores de risco, que pode não ter se confirmado por limitações do tamanho amostral.

Os achados desse estudo mostram que o TEV espontâneo não é apanágio de condição trombofílica. A trombose ocorre quando há um número suficiente de fatores de risco simultâneos; isto explica porque a mutação G20210A ou o fator V Leiden podem se manifestar em idades mais avançadas e diante de situações de risco transitório (ROSENDAAL, 1997; ROSENDAAL, 1999).

Causas gineco-obstétricas

As causas de risco gineco-obstétricas ocorreram em 19,04% dos doentes. O uso de contraceptivos hormonais respondeu pela maior frequência entre todas as outras causas de risco (9,52%).

Desde os anos 60, sabe-se que os contraceptivos orais estão associados com o aumento de risco de TEV (JORDAN, 1961). O presente estudo está de acordo com revisões, que indicaram a contracepção hormonal como principal fator de risco transitório para o TEV em mulheres em idade fértil (ROSENDAAL, 1999; MARTINELLI, 2001). O Estudo Leiden observou o efeito multiplicador do contraceptivo sobre o risco de TEV nos portadores do fator V Leiden com *odds ratio* de 34,7 (VANDENBROUCKE et al., 1994). O mesmo se aplica para o aumento de risco de 16 vezes quando existe associação com a mutação G20210A do gen da protrombina (MARTINELLI et al., 1999).

A reposição hormonal estrogênica pós-menopausa aumenta o risco de TEV de duas a quatro vezes (DALY et al., 1996; JICK et al., 1996). A menor dose de estrógenos utilizada para esse fim responde pelo risco atenuado. Houve três doentes (3,57%) que utilizavam a terapia de reposição hormonal por ocasião do TEV. Entretanto, nesses três casos, houve interação com outros fatores de risco que, pela sua natureza, devem ter respondido pelo papel principal. Diferentemente, nos três doentes que manifestaram TEV associado ao uso de Tamoxifeno, apenas um tinha outro fator de risco associado, sugerindo que, o uso prolongado dessa medicação, em média cinco anos, pode contribuir significativamente para a ocorrência de TEV.

Houve duas doentes que manifestaram TEV no período puerperal (2,38%). Em ambos os casos houve associação com trombofilias; uma com mutação do gen da protrombina em homozigose e a outra com anticorpos antifosfolípidos. O risco relativo de TEV durante a gravidez aumenta 10 vezes, e ainda é 10 a 15 vezes maior no período puerperal (TREFFERS et al., 1983; RAY E CHAN, 1999). Estima-se que o risco de TEV relacionado à gravidez em mulher portadora do fator V Leiden em heterozigose seja de 1 para 100 mulheres, e de 1 para 500 mulheres na mutação do gen da protrombina. Nos casos de homozigose, o risco de TEV para o fator V Leiden é de 1 para 25 mulheres (DIZON-TOWNSON et al.; MARTINELLI, 2001).

A importância dos fatores de risco gineco-obstétricos na ocorrência do TEV é o principal argumento para a extensão da pesquisa laboratorial em familiares assintomáticos de doentes com trombofilia diagnosticada.

Causa pós-cirúrgica

Os períodos per e pós-operatório encontram-se entre as principais causas associadas ao TEV, cuja importância estimulou todos os esforços que hoje são direcionados para a profilaxia primária. No presente estudo, houve 16 doentes (19,04%) que apresentaram TEV no período pós-operatório, sendo que em 8 deles foi diagnosticada uma causa de trombofilia.

Houve participação de diversos tipos de operações nessa casuística: abdomino-ginecológica, urológica, plástica, neurológica, vascular e orificial. Esses dados estão de acordo com aqueles revisados por CLAGETT (1994). Embora seja comum a manifestação precoce do TEV no período pós-operatório, sabe-se que o risco pode permanecer por várias semanas (BERGQVIST et al., 1996). Por esse motivo, considerou-se o risco cirúrgico associado ao TEV nos doentes com história de cirurgia nos últimos 35 dias.

A ocorrência de TEV associado a operações supostamente menos agressivas, como cirurgia de varizes, herniorrafia umbilical e hemorroidectomia, encontradas nessa casuística, alertam para o fato de que esses procedimentos podem requerer profilaxia física ou medicamentosa. No entanto, a presença de trombofilia na metade dos casos de TEV pós-operatório agregou um risco desconhecido para esse grupo de doentes. Evidentemente, não há justificativa para a pesquisa laboratorial de trombofilia em todos os doentes que precisam ser operados. Contudo, a história pregressa de TEV ou antecedentes familiares de TEV bem esclarecidos, apontam para a necessidade de atenção especial nessas situações de risco.

Causas ortopédicas

As operações ortopédicas, especialmente as de grande porte, agregam risco expressivo de TEV. O risco atinge de 45 a 70% dos doentes submetidos a artroplastia de quadril e joelho, quando não utilizada a profilaxia, podendo provocar 1 a 3% de embolia pulmonar fatal (HULL E RASKOB, 1986; TURPIE et al., 1986). O mesmo se aplica à fratura de colo de fêmur e ao trauma, que apresentam prevalência de trombose venosa próxima de 60%, sendo assintomática na maioria das vezes (GEERTS et al., 1994; GEERTS et al., 1996).

O risco de TEV provocado por causas ortopédicas também é prolongado. CAPRINI et al. (1999), estudando 125 doentes submetidos a artroplastia de quadril, encontraram 2,4% de trombose venosa proximal na primeira semana pós-operatória e 8,2% na quarta semana, a despeito da profilaxia mantida com meia elástica e varfarina sódica.

No presente estudo, encontrou-se associação de causas de natureza ortopédica ao TEV em 11 casos (13,09%). Comparando-se a prevalência às outras causas pós-operatórias (19,04%), pode-se considerá-la bem expressiva. No entanto, enquanto houve nos demais doentes cirúrgicos 50% de trombofilia diagnosticada, no grupo de doentes ortopédicos houve somente um diagnóstico de trombofilia. Apesar dessa diferença não ter acusado significado estatístico, sugere que o trauma decorrente dessas operações expõe o doente ao TEV, havendo menor necessidade de participação de outros fatores de risco, especialmente os de origem genética.

A relação do TEV com causas ortopédicas nesta casuística desperta interesse especial. Houve apenas um episódio de TEV associado à artroplastia de joelho; quatro casos estiveram relacionados à fratura de fêmur, de fíbula e um trauma com lesão ligamentar do joelho. Os seis casos restantes ocorreram após artroscopia de joelho (7,14%). Esses dados podem ser considerados atípicos, pois esperava-se que as artroplastias de quadril e joelho tivessem participação mais significativa.

A artroscopia de joelho pode ser considerada, do ponto de vista cirúrgico, um procedimento menos agressivo, tanto pela manipulação mais restrita quanto pelo menor tempo de duração. Todavia, a utilização de garrote pneumático determina um quadro de estase venosa aguda. As diretrizes mais recentes (GEERTS et al. 2004) não indicam a aplicação sistemática de profilaxia medicamentosa para esse tipo de operação, a menos que exista outro fator de risco associado. Nesses doentes, não foram identificadas causas de trombofilia, mas dois deles faziam uso concomitante de hormonioterapia estrogênica. Os achados desse estudo sustentam a tese de que, a artroscopia de joelho é um procedimento que pode desencadear o TEV; a amostra restrita não permite alterar a orientação estabelecida, mas alerta para a necessidade de monitoramento cuidadoso desses doentes no período pós-operatório.

Deve-se também considerar com reserva o diagnóstico ultrassonográfico de TVP distal relacionada às cirurgias ortopédicas. A presença de edema pós-traumático, comum em quase todas as operações desse tipo, pode, no examinador menos atento ou experimentado, induzir a erro de interpretação. Portanto, deve-se considerar a repetição do exame de imagem em situações de edema ou expressivo.

Causas não cirúrgicas

As causas não cirúrgicas relacionadas ao aparecimento do TEV têm merecido importância crescente na literatura. Apesar do conceito de profilaxia física e medicamentosa ter sido inicialmente dirigido para o doente cirúrgico, vários estudos reconheceram a participação dos eventos clínicos associados ao TEV, com prevalência de 10 a 30% (NICOLAIDES, 1997; CLAGETT et al., 1998). Estudos baseados em autópsia identificaram a embolia pulmonar como *causa mortis* em 4 a 11% dos doentes hospitalizados, sendo que, 75% desses doentes eram provenientes de enfermarias clínicas (SANDLER E MARTIN, 1989; LINDBLAD, STERNBY E BERGQVIST, 1991).

Além das doenças clínicas propriamente ditas, o aparelhamento gessado, restrição ao leito, paralisia dos membros e viagens prolongadas fazem parte desse grupo. Todos esses motivos se enquadram no conceito de imobilização que, embora sujeito a definições imprecisas, caracteriza o comprometimento da função muscular da panturrilha e, conseqüentemente, a estase venosa como base etiopatogênica. A imobilidade pode ser considerada fator de risco independente para o TEV (LANE et al., 1996).

As causas não cirúrgicas responderam pelos fatores de risco encontrados em 18 dos 84 casos (21,42%), superando os demais grupos. Situações ligadas à imobilização foram as mais freqüentes, encontradas em 14 casos. Identificou-se uma causa de trombofilia em 12 doentes. Houve cinco casos de TEV que se sucederam à viagem prolongada, sendo que, em quatro casos foi confirmada uma causa de trombofilia. Este achado será oportunamente discutido.

A comparação da prevalência de trombofilias nesse grupo em relação aos demais, mostrou resultado estatisticamente significativo (teste do Qui-quadrado – $p = 0,015$). Os resultados confirmam a importância dos eventos clínicos na gênese do TEV. Além do mais, a ocorrência do TEV vinculada a essas condições pode ser o primeiro indício de uma trombofilia.

A obesidade não foi identificada isoladamente em nenhum desses doentes. A participação da obesidade no TEV é controversa. SAMAMA (2000) comparando 636 doentes com TEV a 636 doentes com infecção de vias aéreas superiores, encontrou relação

causal positiva entre o TEV e o índice de massa corpórea acima de 30 kg/m². A mobilidade comprometida, intercorrências cirúrgicas e co-morbidades frequentes expõem o doente obeso a um risco mais elevado de TEV.

O câncer aumenta seis vezes o risco de TEV (HEIT et al., 2002), tanto em doentes submetidos a tratamento clínico quanto cirúrgico, sendo considerado um dos principais fatores de risco (CLAGETT, 2004). O câncer em atividade responde por quase 20% dos novos episódios de TEV que ocorrem numa comunidade em um ano (HEIT et al., 2000). Apesar do câncer em atividade ter sido considerado critério de exclusão para este estudo, a competição estabelecida entre a pesquisa do câncer e de trombofilias no doente com TEV merece discussão detalhada.

Câncer

Considerando-se a relação bem estabelecida entre a trombose venosa e câncer, descrita inicialmente por Trousseau no século XIX, a comparação entre os objetivos e a pertinência da pesquisa das trombofilias em relação à pesquisa do câncer torna-se inevitável.

HETTIARACHCHI et al. (1998) encontraram prevalência de 7,3% de câncer em doentes com diagnóstico de trombose venosa idiopática em comparação a 1,6% em doentes que apresentavam um fator de risco. Esses resultados são comparáveis ao estudo de PRANDONI et al. (1992) que diagnosticaram 7,6 % de câncer num grupo de 145 pacientes com trombose venosa idiopática, contra 1,9% em 105 pacientes com fator de risco associado. CORNUZ et al. (1996) chamaram a atenção para o fato de que 77% das neoplasias associadas à trombose venosa apresentavam algum tipo de evidência que permitia a suspeita pela anamnese ou exame físico.

O presente estudo não detectou neoplasia nos 84 pacientes estudados, lembrando que o diagnóstico de câncer em atividade nos últimos 6 meses antes do diagnóstico de TEV, fazia parte dos critérios de exclusão. Embora esse seguimento não fizesse parte dos propósitos do estudo, é importante ressaltar que todos os doentes foram

acompanhados por um período mínimo de 6 meses, e nenhuma neoplasia foi confirmada. Estudos de BASTOUNIS et al.(1996) e MONREAL et al.(1991), que tiveram em comum a procura do câncer de modo ostensivo, mostraram associação de 25% e 23% respectivamente, nos doentes que apresentavam trombose venosa idiopática.

SCHULMAN e LINDMARKER (2000) acompanharam 854 doentes randomizados, em estudo que comparou a eficácia da anticoagulação oral por seis semanas com seis meses de tratamento. Dessa população, 111 doentes (13%) desenvolveram câncer num seguimento médio de 8,1 anos. A prevalência de câncer foi particularmente elevada nos dois primeiros anos que se seguiram ao TEV. A idade avançada e o tromboembolismo espontâneo foram considerados indicadores independentes para o diagnóstico futuro de câncer.

A despeito do tromboembolismo venoso a partir da sexta década chamar a atenção para a pesquisa do câncer, a ocorrência de TEV acima dos 50 anos não descarta a possibilidade de alguma trombofilia, encontrada em 38,46% na atual casuística. Portanto, a oportunidade da pesquisa conjunta de câncer e de trombofilias não deve ser negligenciada, e poderá ser indicada em casos selecionados. Embora o diagnóstico do câncer possa permitir decisões terapêuticas que viabilizem um melhor prognóstico, a presença prolongada de um fator de risco associado a trombofilia, aumenta consideravelmente o risco de TEV.

A aplicação incondicional de recursos no rastreamento do câncer em doentes portadores de tromboembolismo venoso não parece justificável. No entanto, fica evidente que a trombose venosa idiopática e a idade avançada mostram associação significativa com a presença de câncer insuspeito.

Viagem prolongada

No presente estudo, houve 5 casos de trombose venosa que foram relacionados a viagem prolongada (5,95%). Em três deles, a trombose decorrente da viagem foi recorrente e associada à presença de trombofilia. Nos dois casos restantes, um apresentava

fator de risco combinado, representado pela terapia de reposição hormonal com estrógeno; o outro paciente, de 27 anos, teve o primeiro episódio de tromboflebite superficial extensa após uma viagem aérea. A pesquisa confirmou a presença do fator V Leiden. Portanto, quatro dos cinco doentes (80%) com história de viagem prolongada recente, tiveram confirmação laboratorial para trombofilia.

HOSOI et al. (2002) estudaram prospectivamente 101 pacientes com trombose venosa profunda documentada por duplex scan, que foram comparados a 106 pacientes controle, que se apresentaram com edema ou dor na perna. Ambos os grupos foram questionados sobre história recente de viagem prolongada. Considerou-se viagem prolongada, aquela com duração maior de três horas e que tivesse ocorrido até quinze dias antes do evento clínico. Houve 15 pacientes com história de viagem no grupo de 101 portadores de TVP (15%), enquanto no grupo controle, a ocorrência foi de 13 em 106 casos (12%). Não houve diferença estatística entre os dois grupos. Dos 15 pacientes com história de viagem e TVP, 10 foram submetidos a pesquisa de trombofilia, com sete resultados positivos. Os autores chamaram a atenção para o fato da localização preferencial do trombo em veias da panturrilha e veia poplítea.

Tal achado vem ao encontro dos resultados obtidos por SCHMITT E MIHATSCH (1992), que analisaram 3556 casos de TVP, flebograficamente confirmadas, e encontraram 54 (1,5%) de trombose confinada à veia poplítea, sendo que, 14 (26%) delas estavam associadas à viagem prolongada. Concluíram que, provavelmente, a posição sentada é o mecanismo que determina a estase pela flexão do joelho, determinando dobras ou anéis que comprometem o fluxo na veia poplítea. Recentemente, um estudo sugeriu a possibilidade da hipóxia e a pressurização da cabine participarem da patogenia, uma vez demonstrada a influência desses fatores na ativação da coagulação em seres humanos (BENDZ et al., 2000).

A conceituação de viagem prolongada não é uniforme. No atual estudo considerou-se viagem com tempo superior a 5 horas de duração, independentemente do meio de transporte, uma vez que até congestionamentos urbanos foram relacionados a trombose venosa (ESCHWEGE E ROBERT, 1996). Todavia, o tempo de viagem (que pode ser também interpretado como distância de percurso) parece influenciar o risco de TEV.

LAPOSTOLLE et al. (2001) encontraram risco significativamente maior para viagens aéreas acima de 10.000 km quando comparadas com as de menos de 5.000 km.

No estudo em questão observou-se que, a viagem prolongada pode ser considerada fator de risco para o TEV, sendo de particular importância quando há história pregressa, haja vista que três dos cinco eventos foram recorrentes. A associação com trombofilia, encontrada em quatro dos cinco doentes (dois pacientes com fator V Leiden e dois com deficiência de proteína S), foi muito expressiva. Desse modo, pode-se sugerir a necessidade de profilaxia primária para viagens prolongadas em indivíduos com história pregressa de trombose venosa, especialmente se houver a confirmação laboratorial de uma trombofilia.

Tempo de anticoagulação e recorrência

Determinar o tempo de profilaxia secundária após episódio de TEV tem merecido atenção especial, desde que as medicações anticoagulantes comprovaram eficácia na redução da recorrência.

Não há, até o momento, consenso sobre o tempo ideal de profilaxia após o primeiro episódio de TEV em doentes portadores de algum tipo de trombofilia. O risco de recidiva do TEV deve ser confrontado com o risco de hemorragia grave decorrente do uso prolongado dos anticoagulantes. PALARETI et al. (1996) e KEARON et al. (1999) estimaram esse risco de 1,1% a 3,8% por paciente / ano.

Considerando-se a natureza multifatorial do tromboembolismo venoso, existem circunstâncias distintas de apresentação clínica: aparecimento espontâneo ou associado a fatores de risco, localização do trombo, história pregressa ou familiar, alterações trombofílicas genéticas ou adquiridas; todas essas variáveis interferem na previsão do tempo de anticoagulação.

SIMIONI et al. (1997) estudaram 251 pacientes após o primeiro episódio de TVP sintomática confirmada por flebografia. Os doentes foram acompanhados prospectivamente por período médio de 3,9 anos. A frequência cumulativa de recorrência

foi de 39,7% para os portadores do fator V Leiden, comparada a 18,3% para os que não tinham a mutação. Tal diferença mostrou significado estatístico. Por esse estudo, o risco de recorrência para os portadores do fator V Leiden foi de 2,4 vezes maior. Diante de fator de risco definido, a presença da mutação conferiu índice de recorrência de 0,4. Todavia, não há uniformidade a propósito desses resultados na literatura.

DE STEFANO et al. (1999) compararam 112 doentes heterozigotos para o fator V Leiden com 17 doentes portadores do fator V Leiden em associação com a mutação G20210A do gen da protrombina e com 283 doentes de TEV sem alterações genéticas. Verificaram que a taxa de recorrência, da ordem de 30%, foi similar nos grupos com alteração isolada do fator V e sem trombofilia diagnosticada. O grupo com as mutações combinadas apresentou taxa de recorrência de 65%, com diferença estatística significativa em relação aos outros dois grupos. Mesmo quando consideradas as recorrências de aparecimento espontâneo, manteve-se a diferença de 59% do grupo de trombofilia combinada contra 21% do grupo controle e do grupo com alteração isolada do fator V Leiden.

No atual estudo, 6 dos 13 doentes (46,15%) portadores do fator V Leiden, apresentaram recorrência de TEV, todos após a suspensão da medicação anticoagulante. No grupo de 49 doentes que tiveram trombose venosa sem diagnóstico de trombofilia a recorrência esteve presente em 7 casos (14,28%); a diferença encontrada foi estatisticamente significativa (teste exato de Fischer – $p = 0,021$). Houve outro doente com fator V Leiden, que apresentou recorrência espontânea logo após o término do estudo. Esses dados reforçam a tese de que, as alterações trombofílicas aumentam significativamente o risco de re-trombose e, portanto, esses doentes são candidatos ao prolongamento da anticoagulação oral. A constatação de que 61,53% dos eventos trombóticos nesse grupo de doentes foi de aparecimento espontâneo, mostra que praticar a profilaxia apenas em períodos de risco aumentado pode ser uma opção arriscada.

BAGLIN et al. (2003) estudaram 570 pacientes não selecionados com quadro de TEV, excluindo os portadores de câncer e anticorpos antifosfolípidos. Encontraram taxa de recorrência de 11% nos primeiros dois anos após o evento trombótico. Esse resultado

encontra-se próximo dos obtidos por PABINGER et al. (1992) e HANSON, SORBO E ERIKSSON (2000) que encontraram, em 2 anos, recorrência de 12 e 18% respectivamente.

O fato mais expressivo do estudo de BAGLIN et al. (2003), foi a constatação de que, embora os pacientes portadores de trombose venosa de aparecimento espontâneo tenham apresentado taxa de recorrência da ordem de 20% em 2 anos, contra uma taxa de 8% nos doentes com fator de risco não cirúrgico, não houve influência preditiva dos testes diagnósticos de trombofilia. Os doentes que tiveram trombose venosa relacionada ao período pós-operatório não apresentaram quadro de recorrência, independentemente da presença de trombofilia. Concluíram que, não se justifica a pesquisa de trombofilias em pacientes não selecionados após o primeiro episódio de tromboembolismo venoso, especialmente se a trombose estiver relacionada a procedimento cirúrgico recente.

O estudo atual não permite opinar sobre recorrência, já que alguns doentes foram selecionados para a amostra após o primeiro ou segundo episódio de TEV. Contudo, em 27 situações de TEV relacionadas a cirurgia (causa pós-operatória + causa ortopédica + dois partos) havia história de quatro recorrências, todas em presença de trombofilia.

As dúvidas a propósito do tempo ideal de profilaxia secundária se acentuam após o segundo episódio de TEV. SCHULMAN et al. (1997), em estudo multicêntrico, compararam seis meses de anticoagulação oral (dicumarol ou varfarina sódica) com o uso por tempo indeterminado, em 227 pacientes que apresentaram o segundo episódio de TEV. O objetivo do estudo era avaliar a recorrência do fenômeno tromboembólico e o risco de sangramento. Após 4 anos de seguimento, dos 111 pacientes randomizados para receber a anticoagulação por 6 meses, 23 apresentaram novo quadro de trombose venosa (20,7%), contra 3 pacientes que fizeram novo quadro de trombose venosa entre os 116 pacientes que receberam a droga por tempo indefinido (2,6%). Houve 10 episódios de hemorragia maior entre os pacientes de uso prolongado (8,6%) e 3 episódios no grupo que recebeu a medicação por 6 meses (2,7%). Esses resultados sugerem que a recorrência do TEV representa risco independente para novos episódios, indicando tempo de profilaxia secundária prolongado, mesmo sem confirmação laboratorial de alguma trombofilia.

Recentemente, AUERBACH, SANDERS E HAMBLETON (2004) avaliaram o custo-benefício da investigação de trombofilias para um modelo hipotético moldado a partir de dados extraídos da literatura. Concluíram que a pesquisa laboratorial seguida de dois anos de anticoagulação ou o prolongamento da anticoagulação por três anos sem investigação mostraram-se efetivos após o primeiro episódio de TVP idiopática.

Considerando as dificuldades de estabelecer condutas a partir de conhecimentos epidemiológicos, despontam estudos com objetivo de definir critérios mais individualizados. PRANDONI et al. (2001), estudando 330 doentes consecutivos de modo prospectivo por até seis anos, mostraram que a persistência da trombose venosa proximal acompanhada por ultra-sonografia, é fator de risco independente para a recorrência de TEV.

PALARETI et al. (2002) estudaram a dosagem do dímero-D como marcador de risco de recorrência. Demonstraram que nos doentes com TEV idiopático e dosagem de dímero-D normalizada, houve recorrência de 3,7% contra 10,2% nos doentes com dímero-D elevado. Acompanhando essa tendência, EICHINGER et al. (2003) estudaram prospectivamente 610 doentes com primeiro episódio de TEV espontâneo após período mínimo de anticoagulação de três meses. Encontraram recorrência de 3,7% entre os doentes com dímero-D abaixo de 250 ng/ml comparada a 11,5% nos doentes com dosagens superiores. Concluíram que o dímero-D pode caracterizar uma resposta individualizada para o risco de recorrência, restringindo a necessidade da investigação laboratorial de trombofilias.

Impacto da investigação laboratorial

O interesse voltado para o estudo das trombofilias aumentou significativamente com a descrição do fator V Leiden e da mutação G20210A do gen da protrombina (BERTINA et al., 1994; POORT et al., 1996). A porcentagem de 5 a 15% de TEV com participação genética, restrita à deficiência dos anticoagulantes naturais (HEIJBOER, et al., 1990), atingiu quase 50% com as novas descobertas.

No entanto, poucos estudos se voltaram para o assunto mais importante diante da situação clínica: há benefício prático na investigação laboratorial das trombofilias? Na introdução desse trabalho foi citada a opinião de VAN COTT, LAPOSATA e PRINS (2002), que classificaram o benefício da pesquisa não somente na mudança de conduta, mas também no direito que o doente tem de conhecer a sua doença, melhor controle nas situações de risco e extensão do conhecimento a familiares assintomáticos. A partir desse enfoque, existem vários pontos de discussão, compartilhados por BAUER (2001), após extensa revisão.

A investigação de trombofilias precisa considerar a seleção adequada dos doentes, os exames que devem ser solicitados e o momento oportuno para a pesquisa. Começando pelo fim, a pesquisa de trombofilias não oferece qualquer subsídio para o tratamento do TEV na fase aguda; o período de heparinização e o tempo de profilaxia secundária devem ser respeitados independentemente de qualquer relação causal.

A metodologia de investigação laboratorial aplicada no atual estudo pode ser seguida. As deficiências dos anticoagulantes naturais foram pesquisadas três semanas após a interrupção da profilaxia, pois é sabido que a trombose na fase aguda, a heparinização (diminuição da antitrombina) e a anticoagulação oral (diminuição de proteína C e S) alteram os resultados desses testes. Os estudos de genética molecular podem ser antecipados. Contudo, mesmo havendo positividade, não se exclui a complementação da pesquisa, haja vista a possibilidade de defeitos genéticos combinados (não encontrados nessa casuística) ou interação com fatores adquiridos (3 em 84 casos – 3,57%).

Os exames que devem ser solicitados, também são aqueles descritos no método e demonstram respaldo na literatura (BAUER, ROSENDAAL E HEIT, 2002). A despeito do interesse despertado pelas alterações ligadas ao fator VIII e a ocorrência de TEV (KOSTER et al., 1995 b; KYRLE et al., 2000), a sua inclusão sistemática ainda não faz parte da investigação das trombofilias.

Estudos acadêmicos valem-se do “Termo de Consentimento” obrigatório assinado pelos participantes. Na atividade assistencial, a investigação laboratorial deve ser autorizada pelo doente. YAN, KINZLER E VOGELSTEIN (2000) alertaram que, a

confirmação de uma mutação genética pode criar discriminações de ordem securitária e trabalhista, além da perda de privacidade. Além disso, existem as implicações éticas de identificar um problema que não depende de intervenção simples para mudar a sua natureza. GREEN (2001) reforça a tese que a investigação laboratorial de trombofilias deve ser discutida pelo médico com o doente e seus familiares. Ambos devem ser informados que, mesmo que uma mutação seja identificada, não mais que 5% dos doentes experimentarão um evento trombótico ao longo da vida (SIMIONI, PRANDONI E GIROLAMI, 1999 b).

A propósito do risco de ocorrência do TEV em portadores assintomáticos de trombofilias, VOSSEN et al. (2005) relataram o estudo conduzido em nove centros Europeus, onde 575 indivíduos com alterações genéticas foram seguidos prospectivamente e comparados a 1118 controles por um período de 5,7 anos. Foram detectados 4,5% episódios de TEV no grupo de portadores assintomáticos contra 0,6% no grupo controle, sendo a maior prevalência entre os portadores de deficiência de antitrombina ou defeitos combinados, e a menor na presença do fator V Leiden. A incidência de 0,8% ao ano do primeiro episódio de TEV entre os portadores assintomáticos está abaixo do risco de sangramento de 1 a 4% ao ano, estimado para o tratamento anticoagulante. Esses dados revelam que a condição trombofílica sem manifestação clínica deve ser entendida de modo individualizado e com cautela, quando se cogita a aplicação da profilaxia primária.

O problema mais desafiador está na população de doentes que deve ser pesquisada. A classificação de doentes com maior ou menor possibilidade trombofílica, baseada na história clínica, foi defendida por BAUER (2001). O autor classificou como forte tendência o doente com menos de 50 anos, história familiar de TEV em familiares de primeiro grau e trombose venosa recorrente. Os doentes com fraca tendência teriam mais de 50 anos, sem história familiar e com primeiro episódio de TEV relacionado a fator de risco bem definido. Os achados do presente estudo concordam parcialmente com essa opinião; recorrência, tromboflebite superficial e o TEV associado a causas não cirúrgicas foram os principais preditivos de trombofilia, independentemente de história familiar e da idade do primeiro evento.

No presente estudo, o benefício da pesquisa laboratorial foi analisado em duas vertentes. Na primeira, considerou-se a “mudança de conduta” representada pelo prolongamento do período de profilaxia secundária. Conjuntamente, avaliou-se o emprego da profilaxia primária em situações de risco ou extensão para familiares assintomáticos – ambas denominadas “atenção especial”. Admitindo-se que a interpretação clínica desse problema é sujeita a divergências (BAUER, ROSENDAAL E HEIT, 2002), foi convidado um segundo examinador, reconhecido pesquisador na área de trombofilias para, baseado nas informações de história disponíveis, determinar a sua conduta para cada doente. Após a investigação laboratorial, ambos os pesquisadores reavaliaram as suas idéias, podendo optar ou não por uma “mudança de conduta” ou por “atenção especial”. A submissão das opiniões de ambos ao estudo estatístico confirmou que elas se assemelhavam e, portanto, as opiniões do pesquisador titular foram validadas na definição dos resultados.

Os resultados foram comparados levando-se em conta o grupo etário, a recorrência e a natureza do fator de risco, quando presente. No conjunto da amostra houve “mudança de conduta” em 6 dos 84 doentes (7,14%) e “atenção especial” para 33 dos 84 doentes (39,28%). Observou-se que a “mudança de conduta” foi estatisticamente significativa no grupo de doentes com recorrência (teste exato de Fischer – $p = 0,008$). A avaliação quanto ao grupo etário ou tipo de fator de risco não mostrou diferença estatisticamente significativa

Ressalta-se que, se consideradas as opiniões do pesquisador auxiliar referentes à “mudança de conduta” nos grupos de um episódio ou com recorrência, a diferença não seria estatisticamente significativa. Explica-se pelo fato de que, na opinião do pesquisador titular, a “mudança de conduta” representou a confirmação da necessidade de estender-se a profilaxia secundária em doentes que já seguiam essa orientação, mas sem definição precisa.

Pela semelhança percentual, pode-se admitir que o grupo de “atenção especial” representa a população de doentes trombofílicos. Admitindo-se que o TEV progresso esteja relacionado a novos eventos independentemente da investigação laboratorial, esses doentes já necessitariam uma vigilância intensiva diante de situações de risco.

Os resultados mostraram que os benefícios da pesquisa de trombofilia têm alcance limitado. A proposta do estudo no âmbito acadêmico eliminou um dos maiores problemas na realização dessa investigação na prática diária: a qualidade dos exames laboratoriais. As provas funcionais que investigam a deficiência dos anticoagulantes naturais, muitas vezes sugerem defeitos combinados, que precisam ser confirmados. Diante de resultados “confusos”, o profissional menos avisado poderá aceitar resultados improváveis que, além de estigmatizar, poderão condenar o doente à anticoagulação permanente, provocando o risco desnecessário de complicações hemorrágicas ao longo dos anos.

Embora os dados obtidos nesse estudo não permitam tal afirmação, é possível que a extensão da investigação a familiares assintomáticos de primeiro grau expostos a situações de risco seja o benefício mais consistente da pesquisa laboratorial das trombofilias.

6- CONCLUSÕES

- O estudo confirma que o TEV pode ter relação com quadros de trombofilia num número significativo de casos.
- A história de recorrência, a tromboflebite superficial e o TEV associado às causas não cirúrgicas sugerem a presença de algum tipo de trombofilia.
- O tromboembolismo venoso de aparecimento espontâneo, idade inferior a 50 anos e história familiar não são indicadores isolados da presença de algum tipo de trombofilia.
- A pesquisa de trombofilias pode implicar em revisão da decisão clínica e mudança de conduta. Tal fato é mais evidente em casos de recorrência.
- A pesquisa de trombofilias pode definir uma estratégia de atenção especial, aconselhando a profilaxia primária para doentes assintomáticos em situações de risco.
- Considerando-se que o TEV progressivo é risco independente para recorrência e que o conhecimento de alterações genéticas ou adquiridas de nada altera o tratamento do TEV na fase aguda, é possível que, a extensão da pesquisa para identificar os familiares portadores assintomáticos seja o benefício mais consistente da investigação laboratorial das trombofilias.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALARCON-SEGOVIA, D.; DELEZE, M.; ORIA, C.V.; SANCHEZ-GUERRERO, J.; GOMEZ-PACHECO, L. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in SLE. A prospective analysis of 500 consecutive patients. **Medicine**, 68: 353-365, 1989.

ANDERSON, F.A.; WHEELER, H.B.; GOLDBERG, R.J. A population based perspective of the incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. **Arch Intern Med**, 151: 933-38, 1991.

ARRUDA, V.R.; ANNICHINO-BIZZACCHI, J.M.; COSTA, F.F.; REISTMA, P.H. Factor V Leiden (FVQ 506) is common in a brazilian population. **Am J Hematol**, 49: 242-43, 1995.

ASHERSON, R.A.; KHAMASHTA, M.A.; ORDI-RIOS, J. et al. The “primary” antiphospholipid syndrome; major clinical and serological features. **Medicine**, 68: 366-374, 1989.

AUERBACH, A.D.; SANDERS,G.D.; HAMBLETON, J. Cost-effectiveness of testing for hypercoagulability and effects on treatment strategies in patients with deep vein thrombosis. **Am J Med**, 116: 816-28, 2004.

BAGLIN, T.; LUDDINGTON, R.; BROWN, K.; BAGLIN, C. Incidence of recurrent thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. **Lancet**, 362: 523-6, 2003.

BARRACH, F.H.; PARDINI, M.I.M.C.; SALES, M.M.; MAFFEI, F.H.A.; MACHADO, P.E.A. Detecção de mutação no gene do fator V (Fator V Leiden) em pacientes com trombose venosa. **J Bras Patol**, 37(2): 88-92, 2001.

BASTOUNIS, E.A.; KARAYIANNAKIS, A.J.; MAKRI, G.G.; PAPALAMBROS, E.L. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. **J Intern Med**, 239:153-6,1996.

BAUER, K.A. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. **Ann Intern Med**, 135:367-73, 2001.

BAUER, K.A.; ROSENDAAL, F.R.; HEIT, J.A. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. **HEMATOLOGY**, (1):353-68, 2002.

BENDZ, B.; ROSTRUP, M.; SEVRE, K.; ANDERSEN, T.O.; SANDSET, P.M. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. **Lancet**, 356: 1657-58, 2000.

BEN-TAL, O.; ZIVELIN, A.; SELIGSOHN, U. The relative frequency of hereditary thrombotic disorders among 107 patients with thrombophilia in Israel. **Thromb Haemost**, 61: 50-54, 1989.

BERGQVIST, D.; JAROSZEWSKI, H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. **BMJ**, 292: 658-9, 1986

BERGQVIST, D.; BENONI, G.; BJORGELL, O.; FREDIN, H.; HEDLUNDH, U.; NICOLAS, S. Low-molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. **N Engl J Med**, 335: 696-70, 1996.

BERTINA, R.M.; KOELEMAN, B.; KOSTER, T.; ROSENDAAL, F.R.; DIRVEN, R.J.; DE RONDE, H., et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. **Nature**, 369: 64-7, 1994.

BERTINA, R.M. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. **Clin Chemistry**, 43:9 1678-83, 1997.

BOSTOM, A.G.; JACQUES, P.F.; NADEAU, M.R.; WILLIAMS, R.R.; ELLISON, R.C.; SELHUB, J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal total fast plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. **Atherosclerosis**, 116: 147-51, 1995.

BRANDJES, D.P.; BÜLLER, H.R.; HEIJBOER, H. et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. **Lancet**, 349: 759-62, 1997.

BRATTSTROM, L.; WILCKEN, D.E.; OHRVIK, J.; BRUDIN, L. Common methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. **Circulation**, 98: 2520-26, 1998.

BROEKMANS, A.W.; BERTINA, R.M.; REINALDA-POOT, J.; ENGESSER, L.; MULLER, H.P.; LEEUW, J.A. et al. Hereditary protein S deficiency and venous thromboembolism. A study in three Dutch families. **Thromb Haemost**, 53: 273, 1985.

BROWN, K.; WILLIAMSON, D.; LUDDINGTON, R.; BAKER, P.; BAGLIN, T. Risk of venous thromboembolism associated with G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. **Br J Haematol**, 98: 907-09, 1997.

CAPRINI, J.A.; ARCELUS, J.I.; MOTYKIE, G. The influence of oral anticoagulant therapy on deep vein thrombosis rates four weeks after total hip replacement. **J Vasc Surg**, 30: 813-20, 1999.

CATTANEO, M.; MARTINELLI, I.; MANNUCCI, P.M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. **N Engl J Med**, 335: 974-75, 1996.

CATTANEO, M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. **Thromb Haemost**, 81: 165-76, 1999.

CLAGETT, G.P. Prevention of postoperative venous thromboembolism: an update. **Am J Surg**, 168: 515-22, 1994.

CLAGETT, G.P.; ANDERSON, F.A. Jr.; GEERTS, W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism. **Chest**, 114(suppl):531S-560S, 1998.

COMP, P.C., ESMON, C. T. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. **N Engl J Med**, 311: 1525-28, 1984.

CONARD, J.; HORELLOU, M.H.; SAMAMA, M. Incidence of thromboembolism in association with congenital disorders in coagulation and fibrinolysis. **Acta Chir Scand**, 543: 15-25, 1988.

CORNUZ, J.; PEARSON, S.D.; CREAGER, M.A.; COOK, E.F.; GOLDMAN, L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. **Ann Intern Med**, 125:785-93,1996.

COUTO, E.; BARINI, R.; ZACCARIA, R.; ANNICCHINO-BIZZACCHI, J.M.; PASSINI JUNIOR, R.; PEREIRA, B.G. et al. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? **São Paulo Med J**, 123(1): 15-20, 2005.

DAHLBÄCK, B.; CARLSSON, M.; SVENSSON, P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. **Proc Natl Acad Sci USA**, 90: 1004-8, 1993.

DE STEFANO, V.; LEONE, G.; MASTRANGELO, S.; TRIPODI, A.; RODEGHIERO, F.; CASTAMAN, G. et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analyses and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. **Thromb Haemost**, 72: 352-58, 1994.

DE STEFANO, V.; MARTINELLI, I.; MANNUCCI, P.M.; PACIARONI, K.; CHIUSOLO, P.; CASORELLI, I.; et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. **N Engl J Med**, 341: 801-6, 1999.

den HEIJER, M.; ROSENDAAL, F.R.; BLOM, H.J.; GERRITS, W.B. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. **Thromb Haemost**, 80: 874-7, 1998.

DIZON-TOWNSON, D.S.; NELSON, L.M.; JANG, H.; VARNER, M.W.; WARD, K. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep venous thrombosis. **Am J Obstet Gynecol**, 176: 883-6, 1997.

EGBER, G.O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. **Thromb Diath Haemorrh**, 13: 516-30, 1965.

EGERTON, W.; SILBERBERG, J.; CROOKS, R.; RAY, C.; XIE, L.; DUDMAN, N. Serial measures of plasma homocysteine after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, 77:759-61, 1996.

EICHINGER, S.; PABINGER, I.; STUMPFLER, A.; HIRSCHL, M.; BIALONCZYK, C.; SCHNEIDER, B., et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. **Thromb Haemost**, 77:624-8, 1997.

EICHINGER, S.; STUMPFLER, A.; HIRSCHL, M., et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. **Thromb Haemost**, 80: 566-69, 1998.

EICHINGER, S.; BIALONCZYK, C.; HIRSCHL, M.; QUEHENBERGER, P.; SCHNEIDER, B.; WELTERMANN, A. et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. **JAMA**, 290:8: 1071-74, 2003.

ESCHWEGE, V.; ROBERT, A. Strikes in French public transport and resistance to activated protein C. **Lancet**, 347:206, 1996.

FAIONI, E.M.; VALSECCHI, C.; PALLA, A.; TAIOLI, E.; RAZZARI, C.; MANNUCCI, P.M. Free protein S deficiency is a risk factor for venous thrombosis. **Thromb Haemost**, 78: 1343-6, 1997.

FALCON, C.R.; CATTANEO, M.; PANZERI, D.; MARTINELLI, I.; MANNUCCI, P.M. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. **Arterioscler Thromb**, 14: 1080-83, 1994.

FOKKEMA, M.R.; WEIJER, J.M.; DIJCK-BROUWER, D.A.; van DOORMAAL, J.J.; MUSKIET, F.A. Influence of vitamin-optimized plasma homocysteine cutoff values on the prevalence of hyperhomocysteinemia in healthy adults. **Clin Chem**, 47: 1001-07, 2001.

FRANCO, R.F.; REITSMA, P.H.; LOURENÇO, D.; MAFFEI, F.H.; MORELLI, V.; TAVELLA, M.H., et al. Factor XIII Val34Leu is a genetic factor involved in the etiology of venous thrombosis. **Thromb Haemost**, 81: 676-79, 1999.

FRANCO, R.F.; FAGUNDES, M.G.; MEIJERS, J.C.; REITSMA, P.H.; LOURENÇO, D.; MORELLI, V. et al. Identification of polymorphisms in the 5'- untranslated region of the TAFI gene: relationship with plasma TAFI levels and risk of venous thrombosis. **Haematologica**, 86(5): 510-7, 2001.

GALLI, M.; LUCIANI, D.; BERTOLINI, G.; BARBUI, T. Lupus anticoagulants are strong risk factors than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. **Blood**, 101(5): 1827-1832, 2003.

GARTLER, S.M.; HORNUNG, S.K.; MOTULSKY, A.G. Effect of chronologic age on induction of cystathionine synthase, uroporphyrinogen I synthase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in lymphocytes. **Proc Natl Acad Sci**, 78: 1916-19, 1981.

GEERTS, W.H.; CODE, K.I.; JAY, R.M.; CHEN, E.; SZALAI, J.P. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. **N Engl J Med**, 331: 1601-6, 1994.

GEERTS, W.H.; JAY, R.M.; CODE, K.I.; CHEN, E.; SZALAI, J.P.; SAIBIL, E.A. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. **N Engl J Med**, 335: 701-7, 1996.

GEERTS, W.H.; PINEO, G.F.; HEIT, J.A.; BERGQVIST, D.; LASSEN, M.R.; COLWELL, C.W. et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Prevention of Venous Thromboembolism. **Chest**, 126:338S-400S, 2004.

GILLET, J.L.; ALLAERT, F.A.; PERRIN, M. Superficial thrombophlebitis in non varicose veins of the lower limbs. A prospective analysis in 42 patients. **J Mal Vasc**, 29(5): 263-72, 2005.

GILLUM, R.F. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States. **Am Heart J**, 114: 1262-4, 1987.

GINSBERG, J.S.; WELLS, P.S.; BRILL-EDWARDS, P.; DONOVAN, D.; MOFFAT, K.; JOHNSTON, M. et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. **Blood**, 86: 3685-91, 1995.

GLADSON, C. L.; SCHARRER, I.; HACH, V.; BECK, K.H.; GRIFFIN, J.H. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. **Thromb Haemost**, 59: 18-22, 1988.

GREAVES, M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. **Lancet**, 353: 1348-53, 1999.

GREEN, D. Genetic hypercoagulability: screening should be an informed choice. **Blood**, 98:20-20, 2001.

GRIFFIN, J.H.; EVATT, B.; ZIMMERMAN, T.S. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. **J Clin Invest**, 68: 1370-73, 1981.

HANSSON, P-O; SORBO, J.; ERICKSSON, H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. **Arch Intern Med**, 160: 769-74, 2000.

HEIJBOER, H.; BRANDJES, D.P.M.; BÜLLER, H.; STURK, A.; TEN CATE, J.W. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. **N Engl J Med**, 323: 1512-6, 1990.

HEIT, J.A.; O'FALLON, W.M.; PETTERSON, T.M. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. **Arch Intern Med**, 162: 1245-8, 2002.

HEIT, J.A.; SILVERSTEIN, M.D.; MOHR, D.N. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. **Arch Intern Med**, 160: 809-15, 2000.

HENKENS, C.M.A.; BOM, V.J.J., VAN DER SCHAAF, W.; PELSMA, P.M.; SMIT SIBINGA, C.T.; DE KAM, P.J., et al. Plasma levels of protein S, protein C, and factor X: effects of sex, hormonal state and age. **Thromb Haemost**, 74: 1271-5, 1995.

HETTIARACHCHI, R.J.K.; LOK, J.; PRINS, M.H.; BULLER, H.R.; PRANDONI, P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis. **Cancer**, 83:180-5, 1998.

HULL, R.D.; RASKOB, G.E. Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. **J Bone Joint Surg**, 68: 146-50, 1986.

HYNDMAN, M.E.; MANNS, B.J.; SNYDER, F.F.; SCOTT-DOUGLAS, N.W.; FUNG, E.; PARSONS, H.G. et al. Vitamin B12 decreases, but does not normalize, homocysteine and methylmalonic acid in end-stage renal disease: a link with glycine metabolism and possible explanation of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. **Metabolism**, 52(2): 168-72, 2003.

HILLARP, A.; ZÖLLER, B.; SVENSSON, P.J.; DAHLBÄCK, B. The 20210A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. **Thromb Haemost**, 78: 990-92, 1997.

HIRSH, J.; KEARON, C.; GINSBERG, J. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. **Arch Intern Med**, 157(19): 2174-77, 1997.

HOSOI, Y.;GEROULAKOS, G.; BELCARO, G.; SUTTON, S. Characteristics of deep vein thrombosis associated with prolonged travel. **Eur J Endovasc Surg**, 24: 235-38, 2002.

HULL, R.D.; HIRSCH, J.; CARTER, L.J. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep vein thrombosis: a randomized trial. **Ann Intern Med**, 102:21-8, 1985

JACQUES, P.F.; ROSENBERG, I.H.; ROGERS, G.; SELHUB, J.; BOWMAN, B.A.; GUNTER, E.W. et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Clin Nutr**, 69: 482-89, 1999.

JORDAN, F.L.J.; NANDORFF, A. The familial tendency in thromboembolic disease. **Acta Med Scand**, 156: 267-75, 1956.

JORDAN, W.M. Pulmonary embolism. **Lancet**, ii: 1146-7, 1961.

JORGENSEN, J.O.; HANEL, K.C.; MORGAN, A.M.; HUNT, JM. The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. **J Vasc Surg**, 18:70-3,1993

KHAMASHTA, M.A.; CUDTRADO, M.J.; MUJIC, F.; TAUB, N.A.; HUNT, B.J.; HUGHES, G.R.V. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. **N Engl J Med**, 332:993-7, 1995.

KEARON, C.; GENT, M.; HIRSCH, J.; WEITZ, J.; KOVACS, M.J.; ANDERSON, D.R. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. **N Engl J Med**, 340: 901-7,1999.

KEY, N.S.; McGLENNEN, R.C. Hyperhomocyst(e)inemia and thrombosis. **Arch Pathol Lab Med**, 126:1367-1375, 2002.

KOELEMAN, B.P.C.; REITSMA, P.H.; ALLAART, C.F.; BERTINA, R.M. APC-resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. **Blood**, 84: 1031-35, 1994.

KOSTER, T; ROSENDAAL, F.R.; BRIET, E.; VAN DER MEER, F.J.M.; COLLY, L.P.;TRIENEKENS, P.H., et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). **Blood**, 85: 2756 – 2761, 1995.

KOSTER, T.; BLANN, A.; BRIËT, E.; VANDENBROUCKE, J.P.; ROSENDAAL, F.R. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. **Lancet**, 345:152-5, 1995.

KYRLE, P.A.; MINAR, E.; HIRSCHL, M.; BIALONCZYK, C.; STAIN, M.; SCHNEIDER, B. et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. **N Engl J Med**, 343:457-62, 2000.

LANE, A.D.; MANNUCCI, P.M.; BAUER, A.K.; BERTINA, R.M.; BOCHKOV, P.N.; BOULYJENKOV, V. et al. Inherited thrombophilia: part 2. **Thromb Haemost**, 76:824-34, 1996.

LAPOSTOLLE, F.; SURGET, V.; BORRON, S.W. Severe pulmonary embolism associated with air travel. **N Engl J Med**, 345:779-83, 2001.

LENSING, A.W.A.; PRINS, M.H. Recurrent deep vein thrombosis and two coagulations factor gene mutations: quo vadis? **Thromb Haemost**, 82: 1564-6, 1999.

LINDBLAD, B; ERICKSON, A; BERGQVIST, D. Autopsy verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. **Br J Surg**, 78: 849-52, 1991.

LINDBLAD, B.; STERNBY, N.; BERGQVIST, D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. **BMJ**, 302: 709-11, 1991.

LINDGREN, A.; BRATTSTROM, L.; NORRVING, B.; HULTBERG, B.; JOHANSSON, B.B. Plasma homocysteine in the acute and convalescence phases after stroke. **Stroke**, 26:795-800, 1995.

MAFFEI, F.H.A.; FALLEIROS, A.T.S.; VENEZIAN, L.A.; FRANCO, M.F. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. **Rev Ass Med Bras**, 26: 7-10, 1980.

MAFFEI, F.H.A. Epidemiologia do tromboembolismo venoso no Brasil. **Anais do XXXII Congresso Brasileiro de Angiologia e Cirurgia Vascular**, 283, 1987.

MAFFEI, F.H.A.; CAIAFA, J.S.; RAMACCIOTTI, E.; CASTRO, A.A. para o Grupo de Elaboração de Normas de Normas de Orientação Clínica em Trombose Venosa da SBACV. Normas de orientação clínica para prevenção, diagnóstico, e tratamento da trombose venosa profunda. **J Vasc Br**, 4(Supl.3), 2005.

MAKRIS, M.; PRESTON, F.E.; BEAUCHAMP, N.J.; COOPER, P.C.; DALY, M.E.; HAMPTON, K.K. et al. Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. **Thromb Haemost**, 78: 1426-29, 1997.

MARTINELLI, I.; TAIOLI, E.; BUCCIARELLI, P.; AKHAVAN, S.; MANNUCCI, P.M. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 19: 700-3, 1999.

MARTINELLI, I. Risk factors in venous thromboembolism. **Thromb Haemost**, 86: 395-403, 2001.

MATEO, J.; OLIVER, A.; BORRELL, M.; SALA, N.; FONTCUBERTA, J.; and the EMET GROUP. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism – results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia. **Thromb Haemost**, 77: 444-451, 1997.

MONREAL, M.; LAFOZ, E.; CASALS, A.; INARAJA, L.; MONTSERRAT, E.; CALLEJAS, J. et al. Occult cancer in patients with venous thrombosis. A systematic approach. **Cancer**, 67:541-5,1991.

MORELLI, V. M. Avaliação da prevalência de algumas causas de trombofilia hereditária e de hiperhomocisteinemia em pacientes com trombose venosa. **Tese – UNIFESP** (Escola Paulista de Medicina), 2000.

NICOLAIDES, A.N. Prevention of venous thromboembolism: European Consensus Statement. **Int Angiol**, 16: 3-38, 1997

NORDSTRÖM, M.; LINDBLAD, B.; BERGQVIST, D.; KJELLSTRÖM, T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. **J Intern Med**, 232:155-60, 1992.

PABINGER, I.; BRUCKER, S.; KYRLE, P. Hereditary deficiency of antithrombin, protein C and protein S: prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. **Blood Coagul Fibrinolysis**, 3: 547-53, 1992.

PALARETI, G.; LEALI, N.; COCHERI, S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception – cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). **Lancet**, 348:423-8,1996.

PALARETI, G.; LEGNANI, C.; COSMI, B.; GUAZZALOCA, G.; PANCANI, C.; COCCHERI, S. Risk of venous thromboembolic recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. **Thromb Haemost**, 87: 7-12, 2002.

POORT, S.; ROSENDAAL, F.R.; REISTIMA, P.H.; BERTINA, R.M. A common genetic variation in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. **Blood**, 88: 3698-3703, 1996.

PRANDONI, P.; LENSING, A.W.A.; BULLER, H.R.; COGO, A.; PRINS, M.H.; CATTELAN, A.M. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. **N Engl J Med**, 327:1128-33,1992.

PRANDONI, P.; LENSING, A.W.; COGO, A.; CUPPINI, S.; VILLALTA, S.; CARTA, M. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. **Ann Intern Med**, 125:1-7,1996.

PRANDONI, P.; LENSING, A.W.; PRINS, M.H.; SIMIONI, P.; BAGATELLA, P.; TORMENE, D. et al. Residual vein thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. **Thromb Haemost**, 86 Suppl. OC 851, 2001.

RAY, J.G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. **Arch Int Med**, 158: 2101-06, 1998.

RAY, J.G.; CHAN, W.S. Deep vein thrombosis during pregnancy and puerperium: a meta-analysis of the period the risk and the leg of presentation. **Obstet Gynecol Surv**, 54: 265-71, 1999.

REBER, G.; ARVIEUX, J.; COMBY, E. Multicenter evaluation of nine commercial kits for the quantification of anticardiolipin antibodies. **Thromb Haemost**, 73: 444-52, 1995.

- REES, D.C.; COX, M.; CLEGG, J.B. World distribution of factor V Leiden. **Lancet**, 346: 1133-1134, 1995.
- RIDKER, P.M.; MILETICH, J.P.; HENNEKENS, C.H.; BURING, J.E. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. **JAMA**, 277: 1305-1307, 1997.
- RIGHETTI, M.; TOMMASI, A.; LAGONA, C.; LA ROSA, L.; UCCELLINI, M.; SESSA, A. Effective homocysteine-lowering vitamin B treatment in peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int**, 24(4): 373-7, 2004.
- ROSENDAAL, F.R. Thrombosis in the young: epidemiology and the risk factors, a focus on venous thrombosis. **Thromb Haemost**, 78: 1-6, 1997.
- ROSENDAAL, F.R.; DOGGEN, C.J.M.; ZIVELIN, A.; ARRUDA, V.R.; AIACH, M.; SISCOVICK, D.S. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. **Thromb Haemost**, 79: 706-8, 1998.
- ROSENDAAL, F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. **Lancet**, 353:1167-73, 1999.
- ROSNER, B. **Fundamentals of Biostatistics** - Boston, PWS Publishers, 2° edition, 584pp., 1986.
- SAMAMA, M-M.; COHEN, A.T.; DARMON, J.Y.; DESJARDINS, L.; ELDOR, A.; JANBON, C., et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. **N Engl J Med**, 341: 793-800, 1999.
- SAMAMA, M-M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The Sirius Study. **Arch Intern Med**, 160:3415-20, 2000.
- SANDLER, D.A.; MARTIN, J.F. Autopsy proven pulmonar embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? **J R Soc Med**, 82:198-200, 1989.
- SCHMITT, H.E.; MIHATSCH, M.J. Thrombosis of the popliteal vein. **Cardiovasc Intervent Radiol**, 15:234-39,1992.
- SCHONAUER, V.; KYRLE, P.A.; WELTERMANN, A.; MINAR, E.; BIALONCZYK, C.; HIRSCHL, M. et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. **J Vasc Surg**, 37:834-8,2003.

SCHULMAN, S.; RHEDIN, A.S.; LINDMARKER, P.; CARLSSON, A.; LÄRFARS, G.; NICOL, P. et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. **N Engl J Med**, 332(25): 1661-65, 1995.

SCHULMAN, S.; GRANQVIST, S.; HOLMSTROM, M.; CARLSSON, A.; LINDMARKER, P.; NICOL, P. et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. **N Engl J Med**, 336: 393-98, 1997.

SCHULMAN, S.; LINDMARKER, P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. **N Engl J Med**, 342: 1953-58, 2000.

SCHWARZ, H.P.; FISCHNER, M.; HOPMEIER, P.; BATARD, M. A.; GRIFFIN, J. H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. **Blood**, 64: 1297-1300, 1984.

SELHUB, J.; JACQUES, P.F.; WILSON, P.W.; RUSH, D.; ROSENBERG, I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. **JAMA**, 270: 39-44, 1993.

SHEN, M.C.; HEIT, J.A.; MOHR, D.N.; PETTERSON, T.M.; O'FALLON, W.M.; MELTON III, L.J. High prevalence of antithrombin III, protein C and protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. **Thromb Res**, 87: 377-85, 1997.

SILVERSTEIN, M.C.; HEIT, J.A.; MOHR, D.N.; PETTERSON, T.M.; O'FALLON, W.M.; MELTON III, L.J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25 year population-based study. **Arch Intern Med**, 158: 585-93, 1998.

SIMIONI, P.; PRANDONI, P.; ZANON, E. SARACINO, M.A.; SUDELLER, A.; VILLALTA, S. et al. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. **Thromb Haemost**, 76: 187-9, 1996.

SIMIONI, P.; PRANDONI, P.; LENSING, A.W.A.; SCUDELLER, A.; SARDELLA, C.; PRINS, M.H. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg 506 --- Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). **N Engl J Med**, 336: 399-403, 1997.

SIMIONI, P.; SANSON, B.-J.; PRANDONI, P.; TORMENE, D.; FRIEDERICH, P.W.; GIROLAMI, B. et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. **Thromb Haemost**, 81: 198-202, 1999.

SIMIONI, P.; PRANDONI, P.; GIROLAMI, A. Low rate of venous thromboembolism in asymptomatic relatives of probands with factor V Leiden mutation (letter). **Ann Intern Med**, 130:538, 1999.

SKILLMAN, J.J.; KENT, K.C.; PORTER, D.H.; KIM, D. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. **J Vasc Surg**, 11:818-23, 1990.

TABERNERO, M.D.; TOMAS, J.F.; ALBERCA, I.; ORFAO, A.; LOPEZ-BORRASCAS, A.; VICENTE, V. Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. **Am J Hematol**, 36: 249-54, 1991.

TREFFERS, P.E.; HUIDEKOPER, B.L.; WEENINK, G.H.; KLOOSTERMAN, G.J. Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and the puerperium in 56,022 women. **Int J Gynaecol Obstet**, 21: 327-31, 1983.

TSAI, A.W.; CUSHMAN, M.; TSAI, M. Y.; HECKBERT, S.R.; ROSAMOND, W.D.; ALEKSIC, N. et al. Serum homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotype, and risk of venous thromboembolism: the LITE study. **Thromb Haemost**, 85(suppl): 324a, 2001.

TSUDA, H.; HATTORI, S; TANABE, S.; LIDA, H.; NAKAHARA, M.; NISHIOKA, S. et al. Screening for etiology of thrombophilia: a high prevalence of protein S abnormality. **Ann Clin Biochem**, 36: 423-32, 1999.

TURPIE, A.G.; LEVINE, M.N.; HIRSH, J.; CARTER, C.J.; JAY, R.M.; POWERS, P.J. et al. A randomized controlled trial of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. **N Engl J Med**, 315: 925-9, 1986.

VAN BOVEN, H.H.; VANDENBROUCKE, J.P.; ROSENDAAL, F.R. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. **Blood**, 94:2590-94, 1999.

VAN COTT, E.; LAPOSATA, M.; PRINS, M.H. Laboratory evaluation of hypercoagulability with venous or arterial thrombosis. **Arch Pathol Lab Med**, 126:1281-95, 2002.

VAN DEN BELT, A.G.M.; HUTTEN, B.A.; PRINS, M.H.; BOSSUYT, P.M.M. Duration of oral anticoagulant treatment in patients with venous thromboembolism and a deficiency of antithrombin, protein C or protein S – a decision analysis. **Thromb Haemost**, 84: 758-63, 2000.

VANDENBROUCKE, J.P.; KOSTER, T.; BRIËT, E. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. **Lancet**, 344: 1453-7, 1994.

VOSSEN, C.Y.; CONARD, J.; FONTCUBERTA, J.; MAKRIS, M.; VAN DER MEER, F.J.; PABINGER, I et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). **J Thromb Haemost** 3(3): 459-64, 2005.

WAHL, D.G.; GUILLEMIN, F.; de MAISTRE, E.; PERRET, C.; LECOMPTE, T.; THIBAUT, G. Risk of venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erithematosus. **Lupus**, 6: 467-73, 1997.

WAHL, D.G.; GUILLEMIN, F.; de MAISTRE, E.; PERRET-GUILLAUME, C.; LECOMPTE, T.; THIBAUT, G. Meta-analyses of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis **Lupus**, 7: 15-22, 1998.

WAHLANDER, K.; LARSON, G.; LINDAHL, T.L.; ANDERSSON, C.; FRISON, L.; GUSTAFSSON, D. et al. Factor V Leiden (G1991A) and prothrombin gene G20210A mutations as potential risk factors of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement surgery. **Thromb Haemost**, 87: 580-5, 2002.

WILLEMS, H.P.; den HEIJER, M.; BOS, G.M. Homocysteine and venous thrombosis: outline of a vitamin intervention trial. **Semin Thromb Hemost**, 26: 297-304, 2000.

YAN, H.; KINZLER, K.W.; VOGELSTEIN, B. Genetic testing: present and future. **Science**, 289:1890-92, 2000.

8- ANEXOS

Termo de Consentimento Informado

“PESQUISA DE TROMBOFILIAS EM DOENTES COM TROMBOSE VENOSA”

A trombose venosa é uma doença que pode ter várias causas até recentemente pouco conhecidas. Nos últimos 40 anos, mas principalmente na última década, foram reconhecidas alterações genéticas muitas vezes silenciosas que, em determinada época da vida, em decorrência de situações específicas como uma cirurgia, uma fratura ou até espontaneamente, passam a se manifestar, favorecendo a formação de um coágulo dentro de uma veia, ao que chamamos tecnicamente de trombose venosa.

A identificação dessas alterações tem duas finalidades:

- a) Por tratar-se de uma modificação genética ela permanece e não pode ser eliminada com medicamentos. Portanto, o paciente portador desse “defeito” corre o risco de ter uma nova trombose. Esse conhecimento dá condição ao médico de proteger o paciente através de medicamentos e outras atitudes muito bem estabelecidas em estudos mundiais.
- b) As alterações genéticas de qualquer natureza têm o risco de serem transmitidas aos descendentes diretos, risco este variável de acordo com o tipo de herança. Portanto, o reconhecimento da alteração pode motivar a pesquisa familiar, com o intuito de identificar o grupo de pessoas que pode ter o risco de trombose sem qualquer conhecimento.

Para que o estudo seja realizado, será necessária uma coleta de sangue (coleta de sangue feita em laboratório indicado, obtida do mesmo modo que em qualquer “exame de sangue” habitual). Nessa amostra de sangue colhida serão investigados os seguintes fatores:

- Fator V Leiden
- Mutação do gen da protrombina
- Antitrombina
- Proteína C
- Proteína S
- Homocisteína
- Anticoagulante lúpico
- Anticorpos anticardiolipina

Nos pacientes que já tiveram a trombose, e se encontram livres do uso de anticoagulantes, a pesquisa poderá ser feita de imediato. Para aqueles que estão na vigência do tratamento anticoagulante, os exames poderão ser colhidos somente três semanas após a suspensão da medicação. A realização desses exames não deverá acarretar ônus desnecessário ao paciente ou à entidade mantenedora do seu convênio ou seguro saúde.

Deixo claro que, independentemente do motivo alegado, qualquer paciente está desobrigado de participar desta pesquisa, e que tal atitude não acarretará qualquer prejuízo ao seu atendimento. Por outro lado, o consentimento do paciente permitirá ao pesquisador incluir o resultado dos seus exames no banco de dados da pesquisa, e liberdade para publicação desses dados em Tese de Pós-Graduação e revistas médicas especializadas. A despeito da publicação dos dados, fica garantido o sigilo de todos os participantes, de modo que não será possível identificar o paciente individualmente.

São Paulo, Setembro de 2002

Dr. Adilson Ferraz Paschôa

Declaro ter entendido todas as informações que me foram prestadas a respeito dessa pesquisa e dou o meu consentimento para ser incluído no estudo.

Paciente

Pesquisador