

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Myriam Solange Martins Bohana Simões*
Rúbia Pinto de Oliveira**

RESUMO

A Trombose é definida como o processo patológico resultante da ativação e propagação inapropriada da resposta hemostática normal do organismo, podendo envolver tanto o território venoso quanto o arterial, isto é, significa a formação de trombo na luz de um vaso venoso ou arterial. O TEV (Tromboembolismo Venoso) pode ser conceituado como uma doença multigênica, isto é, aquela que pode ser compreendida como consequência da interação heterogênea de elementos de natureza genética, com ambientais. Uma das complicações da TVP consiste no desprendimento dos coágulos levando a uma outra condição chamada de Embolia Pulmonar, que constitui uma causa significativa de morbidade e mortalidade. Essa doença está associada a diversos fatores predisponentes como hereditariedade, hospitalização, cirurgias, terapia estrogênica, idade, anticoncepcionais, etc. A não classificação do risco de Trombose Venosa Profunda nos doentes, pode ocasionar na piora do quadro clínico do paciente levando a complicações, inclusive a morte. Na prevenção da Trombose Venosa Profunda e do Embolismo Pulmonar existem uma ampla variedade de procedimentos que podem ser utilizados sendo classificados com mecânicos ou farmacológicos, ambos são efetivos e devem ser utilizados de acordo com o grau de risco da Trombose Venosa Profunda. O objetivo desse artigo é estudar as condições gerais sobre Trombose, classificando os tipos de Trombose Arterial e Venosa e evidenciando os principais Fatores de Risco da Trombose Venosa Profunda. O procedimento metodológico usado foi unicamente a pesquisa bibliográfica.

Palavras-chave: Trombose. Trombose Venosa Profunda. Tromboembolismo Venoso. Fatores de risco genético. Fatores de risco adquiridos.

* Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal da Bahia - UFBA. Pós-graduanda em Análises Clínicas pela Universidade Castelo Branco (Atualiza).

** Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Tiradentes- UNIT.

Pós-graduanda em Análises Clínicas pela Universidade Castelo Branco (Atualiza).

1 INTRODUÇÃO

O trabalho tem como tema a abordagem teórica sobre os principais fatores de risco para Trombose Venosa Profunda. A Trombose Venosa Profunda é uma patologia caracterizada pela formação de coágulos no interior das veias. Uma das complicações da Trombose Venosa Profunda consiste no desprendimento dos coágulos, levando a uma outra condição chamada de Embolia Pulmonar que constitui uma causa significativa de morbidade e mortalidade. (BARROS, 2008).

Segundo Bandinelli o Tromboembolismo Venoso é considerado uma doença comum com incidência de 1 a 3 casos por 1000 indivíduos/ano no mundo, e no Brasil a prevalência é de 0,6 casos para cada 1000 habitantes justificando assim, a importância deste artigo, que é a grave incidência da doença. A Trombose é definida como o processo patológico resultante da ativação e propagação inapropriada da resposta hemostática normal do organismo, podendo envolver tanto território venoso quanto o arterial, isto é, significa a formação de trombo na luz de um vaso venoso ou arterial. (ZAGO, 2004)

A Trombose Arterial tem como causa a lesão do endotélio vascular. Sobre essa lesão as plaquetas se depositam, formando um coágulo branco inicial que embora pequeno, pode trazer conseqüências graves, dependendo da sua localização (coração, cérebro). O coágulo inicial pode crescer, graças á deposição de eritrócitos nesse local. A deposição de plaquetas no endotélio desnudo libera o fator de crescimento denominado PDGF (platelet-derived growth factor), que está contido nos grânulos alfa. Esse fator é mitogênico, isto é, propicia a proliferação de células musculares lisas na camada íntima dos vasos. Em seguida há a passagem de lipoproteínas na circulação para o local onde se multiplicam as células musculares lisas. Estas necessitam de colesterol para a construção das membranas celulares. Desse modo forma-se a placa aterosclerótica.

De acordo com Lorenzi (2006) a Trombose Venosa tem os seguintes fatores predisponentes:

- Fluxo sanguíneo lento (estase venosa);
- Ativação local dos fatores da coagulação;
- Lesão do endotélio

O fator mais importante parece ser a estase venosa, uma vez que esse tipo de trombose é muito freqüente nas veias dos membros inferiores. Embora a lesão endotelial não seja o fator mais importante, ela predispõe á formação de trombos nas veias. Esses trombos podem ter tamanho grande, deles se desprendendo fragmentos que passam para a circulação e vão causar fenômenos de embolia. (LORENZI, 2006)

O TEV (Tromboembolismo Venoso) pode ser conceituado como uma doença multigenica, isto é, aquela que pode ser compreendida como consequência da interação heterogênea de elementos de natureza genética, com eventos ambientais. As complicações provenientes da TVP repercutem negativamente em termos socioeconômicos e na qualidade de vida, sendo causa de morte precoce do indivíduo acometido. A EP é uma das manifestações mais temidas, sendo a terceira causa de morte por doenças cardiovasculares. Outra complicação não-mortal dessa afecção, porém de grande repercussão para a realização de atividades da vida diária, é a insuficiência venosa crônica, nesse caso, denominada síndrome pós-trombótica, decorrente de dano progressivo e permanente do sistema valvular venoso durante o lento processo de lise dos coágulos. Tal síndrome causa sequelas graves, como varizes e úlcera venosa, o que deixa evidente a importância de uma intervenção terapêutica precoce e adequada que reduza a possibilidade de complicações graves e óbito. (PENHA, 2009).

A maior parte das TVP tem início insidioso, com poucas manifestações clínicas ou apresenta-se em caráter assintomático. São sintomas e sinais clínicos clássicos da TVP: dor a palpção muscular, dor espontânea, empastamento da panturrilha, edema subcutâneo e muscular, distensão venosa superficial e aumento da temperatura do membro afetado. As alterações da coloração da pele são mais comuns nas TVP proximais severas, com coloração cianótica pela obstrução do segmento ou palidez pela presença do vasoespasm. (PENHA, 2009).

A Trombose Venosa Profunda é de natureza complexa e silenciosa que pode trazer sérias complicações quando não tratada de forma rápida e adequada. Uma das complicações da TVP consiste no desprendimento dos coágulos levando a uma outra condição chamada de embolia pulmonar causada pela reação inflamatória do vaso podendo esse trombo determinar a obstrução venosa total ou parcial, levando a interrupção do fluxo sanguíneo que constitui uma causa significativa de morbidade e mortalidade. A complicação crônica que surge de dois a cinco anos após a TVP é chamada Síndrome pós-flebítica (insuficiência venosa crônica) que

tem um impacto sobre a qualidade de vida e sobre os custos da assistência médica. (BARROS, 2008).

Esta doença está associada a diversos fatores predisponentes como hereditariedade, hospitalização, cirurgias, terapia estrogênica, idade, uso de anticoncepcionais, etc. O objetivo geral deste artigo é classificar os fatores de risco, segundo critérios variados e o procedimento metodológico utilizado para este trabalho é unicamente a pesquisa bibliográfica de documentos já publicados em livros, artigos, teses, monografias etc. (ROSENDAAL, 1999).

A não classificação do risco de Trombose Venosa Profunda nos doentes pode ocasionar na piora do quadro clínico do paciente, levando a complicação inclusive à morte. Quando um fator de risco é reconhecido como tal, pode ser dito que ele aumenta o risco de trombose em certa extensão ou que ele aumenta a probabilidade de ocorrência da doença em indivíduos expostos ao fator, em comparação com indivíduos não expostos.

Todavia, alguns indivíduos que são expostos a fatores de risco, não apresentam trombose, enquanto que outros não expostos podem desenvolver a doença, isso pode ser explicado como veremos a seguir como resultado de interações entre alguns fatores de risco (genéticos e adquiridos) com subgrupos com risco maior ou menor, fenômeno também conhecido como sinergismo. (LORENZI, 2006).

Os fatores de risco podem ser classificados de algumas formas segundo critérios variados. Segundo Rosendaal (1999), podem ser classificados como Adquiridos e Medicamentosos. Na verdade eles se relacionam entre si, isto é, como diz Bendinelli (2000), alguns fatores de risco são ao mesmo tempo genéticos e adquiridos.

2 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

A Trombose Venosa Profunda (TVP) é definida como obstrução ao fluxo sanguíneo pela formação de um trombo nas veias do sistema profundo, ocorre mais frequentemente nos membros inferiores, mas, também pode acometer a veia cava, as veias jugulares internas e no seio cavernoso e nos membros superiores. (LORENZI, 2006).

O quadro clínico da doença depende das veias afetadas e da extensão da lesão. As manifestações da TVP mais frequentes são caracterizadas pela dor no membro inferior afetado (normalmente é localizada na panturrilha ou na coxa, cerca de 80 a 90 % dos casos ocorrem nos membros inferiores), edema, distensão venosa e cianose. (ZAGO, 2004).

Também pode ocorrer dilatação das veias superficiais. Porém, o mais grave desta doença não são os sintomas e sim as complicações que podem ocorrer com a evolução da doença, sendo a Tromboembolia Pulmonar, (TEP) a pior delas, a qual é causada decorrente do desprendimento do trombo das veias profundas e sua migração pela corrente sanguínea até atingir a artéria pulmonar, onde causa obstrução da circulação e enfarte pulmonar. A TVP é uma doença de alta prevalência e ocorre principalmente como complicação de outra patologia como, por exemplo, as neoplasias e as infecções, também no pós-operatório de grandes cirurgias, os traumas e as imobilizações prolongadas dos membros inferiores. (ZAGO, 2004).

Segundo Rosendaal (1999), podem ser classificados como Adquiridos e Genéticos. Outros classificam como Fatores Clínicos, Cirúrgicos e Medicamentosos. (MELO, 2006). Na verdade os autores se relacionam entre si, isto é, como diz Bandinelli (2000), alguns fatores de risco são ao mesmo tempo genéticos e adquiridos, por exemplo, níveis elevados de triglicérides aumentam o nível plasmático do fator VII, porém esse aumento é maior nos indivíduos com um determinado genótipo para uma variante do fator VII.

Atualmente a Trombose Venosa Profunda é considerada uma doença multifatorial onde os fatores de risco adquiridos e genéticos podem estar presentes ao mesmo tempo, em um mesmo indivíduo (MELO 2006).

2.1 PRINCIPAIS FATORES DE RISCO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Generalizando, são várias as condições que favorecem o aparecimento de uma trombose arterial ou venosa. Há fatores de ordem geral e alterações hematológicas que predisõem a essas doenças. De acordo com Lorenzi (2006) os fatores gerais são:

- Arteriosclerose - o endotélio lesado facilita a formação de placas ateromatosas, que podem sofrer rupturas que permitem o contato entre o sangue circulante e o subendotélio, formando trombos que podem fragmentar-se originando êmbolos na circulação arterial.

- Hipertensão Arterial - causa lesões arteriais responsáveis por trombozes, tanto no sexo masculino como no feminino, essas trombozes levam ao quadro de enfarte do miocárdio ou de acidente vascular cerebral.
- Idade e Sexo - com o aumento da idade, pode aparecer hipertensão arterial e/ou arteriosclerose, por isso a maior frequência de manifestações de isquemia cerebral ou miocárdica.
- Hábito de fumar - mulheres e homens fumantes tem maior probabilidade de apresentarem acidentes isquêmicos cerebrais e miocárdicos do que os não- fumantes como consequência de trombozes.
- Uso de Anticoncepcionais Orais - aumentam o risco das trombozes arteriais e venosas, estes atuam pela sua composição em estrógenos e progesteronas , os que contêm maior teor em estrógenos são mais trombogênicos do que aqueles com menos quantidade de hormônio.
- Outros fatores: vários outros fatores podem favorecer o aparecimento de trombozes venosas, como doenças malignas, infecções, síndrome nefrótica, e alterações hematológicas de modo especial.

Segundo Zago (2005) além de todos esses fatores de risco já enumerados existem fatores genéticos como:

- Deficiência de Antitrombina (AT), Proteína C e Proteína S

Durante a ativação do sistema de coagulação do sangue, diversas serinoproteases com alta capacidade pro - coagulantes são produzidas, formando um coágulo estável de fibrina. A atividade destas proteases é regulada por um conjunto de proteínas conhecidas como anti-coagulantes naturais ou inibidores fisiológicos da coagulação, cujos principais representantes são a Antitrombina (AT), a Proteína C (PC) e a Proteína S (PS). (ZAGO, 2004)

Na década de 80, defeitos genéticos resultando na deficiência de Proteína C e Proteína S foram reconhecidos pela primeira vez como causa de trombofilia familiar. Deficiências heterozigóticas de Proteína C e Proteína S são associadas a risco estimado para ocorrência de Trombose Venosa Profunda aproximadamente dez vezes maior, em comparação a indivíduos normais. (ZAGO, 2004)

Mas vale ressaltar que embora as deficiências de Antitrombina, Proteína C e Proteína S sejam fatores de risco independentes para Tromboembolismo Venoso, em conjunto causam apenas 5 a 15% do total de casos de Tromboembolismo Venoso em diferentes populações até agora estudadas. (ZAGO, 2004)

- Fator V de Leiden (FVL)

O mais freqüente defeito genético envolvido na etiologia das trombofilias é a mutação do Fator de Leiden, sendo encontrado em 10 a 60% dos casos de Tromboembolismo Venoso, cujo é altamente prevalente em diversas populações caucasianas. Essa mutação foi desenvolvida pela primeira vez em 1994 e indica uma resistência á neutralização da Proteína C ativada (RPCA) causando um estado de hiper-coagulabilidade e suscetibilidade aumentada para a ocorrência de Tromboembolismo Venoso em cerca de 3 a 8 vezes em heterozigose e 50 a 100 vezes em homozigose. (ZAGO, 2004).

- Mutação G 20210A da Protombina (Fator II da coagulação)

Esse novo fator genético foi descrito em 1996 e está associado a hipertrombinemia, formação aumentada de trombina e risco aumentado de Tromboembolismo Venoso. Essa mutação é encontrada em 1 a 3 % de indivíduos da população gral, e em 6 a 18 % dos pacientes com Tromboembolismo Venoso. (ZAGO, 2004)

- Toxemia Gravídica

É a causa mais freqüente de mortalidade matura, seguida pela Embolia Pulmonar. O elevado número de cesarianas tem contribuído para o aumento na incidência de fenômenos tromboembolíticos. A TVP na gravidez e no peupério são fatores determinantes para o aumento da morbimortalidade materno fetal. Há relatos de 0,5 a 3 casos de TVP em mulheres grávidas para cada 1.000 gestações. Alguns autores estimam que a TVP em mulheres grávidas, em comparação com mulheres da mesma faixa etária não- grávidas seja cinco vezes mais freqüentes. A gravidez constitui um estado de hipercoagulabilidade preparatório para o parto, através da produção dos inibidores ume dois do plasminogênio pela placenta, diminuindo a atividade fibrinolítica e aumentando a agregação plaquetária. Ocorre também redução dos níveis de proteína S, elevação dos fatores I, VII, VIII , X e resistência progressiva a atividade da proteína C. Além disso, a compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico contribuindo para a estase venosa, favorecendo dessa forma os fenômenos trombolíticos. A trombofilia quando presente favorece os fenômenos trombolíticos já

descritos. A hiper-homocisteinemia é um exemplo de trombofilia tanto hereditária quanto adquirida, ambas proporcionam elevação da homocisteína no plasma e maior possibilidade de trombose (KALIL, 2008).

- Hiper-homocisteinemia

Elevação anormal da concentração plasmática do amino-ácido homocisteína e um outro fator de risco estabelecido para a TVP, e algumas variáveis genéticas e ambientais se juntam para determinar os níveis plasmáticos de homocisteína.

As causas adquiridas para esse aumento incluem deficiências nutricionais de:

- _ Vitamina B6;
- _ Vitamina B12 ou folato;
- _ Idade avançada;
- _ Insuficiência renal crônica;
- _ Uso de antifólicos, etc.

Defeitos genéticos envolvendo as enzimas MTHFR (metileno-tetra iodofosfato redutase) e CBS (cistationina sintase) que participam do metabolismo intra celular da homocisteína, também podem resultar em deficiência enzimática e hiper-homocisteinemia.

A hiper-homocisteinemia é usualmente diagnosticada pela dosagem plasmática de homocisteína basal, e após sobrecarga e metionina, pela técnica de HPLC. (ZAGO, 2004).

- Anticorpo Anti- Fosfolípides (AAF)

A síndrome anti-fosfolípide é uma desordem sistêmica, auto-imune, caracterizada por trombose arterial e/ou venosa, morte fetal e abortos espontâneos recorrentes, e trombocitopenia, acompanhada de títulos elevados de Anticorpos anti-fosfolípides (AAF): anticoagulante lúpico e/ou anti-cardiolipina. A frequência da SAF na população em geral é desconhecida, mas a AAFs podem ser encontrados em 50% dos pacientes com LES (lupus eritematoso sistêmico) e, tendem a ocorrer mais frequentemente em indivíduos idosos. Em um estudo com 100 pacientes com trombose venosa sem história de LES, 24% tinham anticorpos anti-cardiolipina e 4% anti-coagulante lúpico. A manifestação clínica mais comum da SAF é a trombose, podendo afetar vasos arteriais e venosos de qualquer órgão. A trombose venosa, particularmente em membros inferiores ocorre em mais de 55% dos pacientes com SAF. Os outros locais acometidos incluem as veias renais, retinianas e hepáticas. A trombose arterial envolve o cérebro em mais de 50% dos casos, causando acidentes isquêmicos transitórios (AIT) e acidentes vasculares cerebrais (AVC). Outros locais de trombose arterial

incluem o coração, olhos, rins e artérias periféricas. Na SAF os episódios de trombose podem ocorrer em leitos vasculares infrequentemente afetados por outros estados pró-trombóticos. O diagnóstico diferencial da SAF deve ser realizado com pacientes que apresentem distúrbios tromboembólicos, infecções, vasculites e KPTT(tempo de tromboplastina parcial caolim) prolongado. No tratamento da SAF devem ser considerados a profilaxia primária, a prevenção de tromboembolismos de repetição, o tratamento da trombose aguda e o manejo durante a gravidez. (SANTAMARIA, 2005).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo assim, a finalidade deste artigo foi abordar sobre as Tromboembolismos Venosas e Arteriais, evidenciar os fatores de risco que podem desencadear-las. Esses fatores de risco são provenientes tanto de causas genéticas quanto adquiridas e podem ocorrer tanto em homens quanto em mulheres, em faixas etárias variadas e a junção de dois ou mais desses fatores aumenta consideravelmente a probabilidade do aparecimento da doença. A Trombose Venosa de membros inferiores e a embolia pulmonar são complicações graves que podem ocorrer no pós-operatório de qualquer operação.

Vale ainda ressaltar a importância do diagnóstico diferencial entre a Trombose Venosa e a Arterial, já que a fisiopatologia é diferente nos dois casos e a conduta terapêutica também. Enquanto que na trombose arterial existe o estímulo para as plaquetas se agregarem, daí a indicação de tratamento com antiagregantes plaquetários, nas tromboembolismos venosas indica-se o uso de anticoagulantes.

MAJOR RISK FACTORS FOR DEEP VEIN THROMBOSIS

ABSTRACT

Thrombosis is defined as the pathological process resulting from the activation and spread inappropriate body's normal hemostatic response and may involve both the venous blood as that is, means the formation of thrombus in the lumen of a vessel or venous blood. VTE (venous thromboembolism) can be considered as a multigenic disease, ie one that can be understood as a consequence of the interaction of elements of nature heterogeneity genetics, with environmental factors. A complication of DVT is the shedding of blood clots leading to another condition called pulmonary embolism, which is a significant cause of morbidity and mortality. This disease is associated with several predisposing factors such as heredity,

hospitalization, surgery, estrogen therapy, age, birth control, etc.. The non-classifying the risk of deep vein thrombosis in patients, may result in worsening of the patient's condition which lead to complications, including death. In the prevention of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism exist a wide variety of procedures that can be used and graded with mechanical or pharmacological, both are effective and should be used according to the degree of risk of deep vein thrombosis. The aim of this paper is to study the general conditions on Thrombosis and classifies types of arterial and venous thrombosis and highlighting the main Risk Factors for Deep Vein Thrombosis. The methodological procedure was only a literature search.

Keywords: thrombosis. deep vein thrombosis. Venous thromboembolism. risk factors and genetic risk factors acquired.

REFERÊNCIAS

BANDINELLI, Eliane. **Variantes genéticas como fatores de risco para trombose venosa.** 2002.120.f Tese (Doutorado)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Bio-ciências, Porto Alegre, 2000.Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/8565>. Acesso em: 15 mar. 2010

ENGELHORN, Ana Luiza Valente. Profilaxia da trombose profunda: estudo epidemiológico em um hospital escola, **J. Vasc. Br**, v.1, n.2, 2002. Disponível em: <http://www.jvascbr.com.br/02-01-02/02-01-02-97/02-01-02-97.pdf>. Acesso em: 21 mar.2010

FIGUEREDO, N.M. **Método e metodologia na pesquisa científica.** 3. ed. São Paulo: Yendis 2009

LICHTENFELS Eduardo.et al. Diagnóstico etiológico da tvp de repetição nos membros inferiores, **J Vasc Brás**, v.5, n.2 p 157-9, 2006.Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbv/v5n2/v5n2a14.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2010

LORENZI, Terezinha Ferreira. **Manual de hematologia:** procedência e clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006

MARCHI, Carolina et al. Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital escola, **J Vasc. Br**, v.4 n.2,2005. Disponível em: <http://www.jvascbr.com.br/05-04-02/05-04-02-171/05-04-02-171.pdf>. Acesso em 18 mar. 2010

MELO, Ricardo Eugênio Varela Ayres. Trombose venosa profunda. **International journal of Dentristy**, Recife, v 5, n.1 , p.89 , 2009 . Disponível em: <http://www.ufpe.br/ijd/index.php/Exemplo/article/viewArticle/16>> Acesso: 15 mar. 2010

OLIVEIRA, F. M. et al. Um toque de exercício:prevenindo a trombose venosa profunda **Rev. Cienc. Ext.** v . 5 , n.1 , p.89, 2009. Disponível em: <http://ojs.unesp.br/index.php/revista_proex/article/viewArticle/16> Acesso: 15 mar. 2010

ORRA, Hussein Amin. **Trombose venosa profunda**. 2002. Trabalho para obtenção de título de membro titular do colégio brasileiro de cirurgiões. Disponível em: <http://www.clinicadrhussein.com.br/pdf/trombose.pdf> . Acesso em : 15 mar. 2010

SEIDEL, Amélia Cristina. **Diagnóstico Clínico e exames subsidiários da trombose venosa profunda**. Disponível em: <http://www.bapbaptista.com/tvp.pdf>. Acesso em 15 mar. 2010.

PENHA, Eliane et al. Mobilização precoce na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores. **J.vasc.bras.** v.8, n.1, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962005000300002. Acesso em : 6 abr.2011.

SANTAMARIA, Jesus Rodrigues et al. Síndrome antifosfolípide. **An. Brasil.Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 80, n 3, maio-jun. 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962005000300002&lang=pt&ting=pt. Acesso em: 10 jan.2010.

ZAGO, Marco Antonio et al. **Hematologia: fundamento e prática**. 3 ed. Rio de Janeiro: Ateneu Rio, 2004.