

Viviane Alessandra Capelluppi Tófano

*“Avaliação clínica e ultrassonográfica tardia de pacientes
com trombose venosa profunda, portadores de trombofilia”*

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Bases
Gerais da Cirurgia. Área de concentração
em isquemia, reperfusão e trombose -
Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista - UNESP

Orientador: Prof. Dr. Francisco Humberto
de Abreu Maffei

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Capelluppi-Tófano, Viviane Alessandra.

Avaliação clínica e ultrassonográfica tardia de pacientes com trombose venosa profunda, portadores de trombofilia / Viviane Alessandra Capelluppi Tófano . – Botucatu : [s.n.], 2008.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2008.

Orientador: Francisco Humberto de Abreu Maffei

Assunto CAPES: 40102041

1. Trombose - Diagnóstico e tratamento 2. Anticoagulantes 3. Embolia pulmonar

CDD 616.136

Palavras chave: Embolia pulmonar; Epidemiologia; Síndrome pós-trombótica; Trombofilia; Trombose de veia profunda; Ultrassonografia

Dedicatória

Dedico este trabalho,

*À Deus – “Inteligência suprema, causa primeira de
todas as coisas”*

Aos meus pais, Ailton (Ito) e Cristina:

Agradeço pela sabedoria que tiveram ao me mostrar que nem sempre as coisas são como queremos; que as rosas embora lindas, também têm espinhos.

Agradeço por todas as vezes que me disseram NÃO, o que me parecia incompreensível naquele momento, mas que foi crucial para compreender até onde vai o limite das nossas vontades.

Agradeço por tudo que abdicaram para que hoje eu estivesse exatamente, aqui.

Esta TESE também é de vocês.

AMO VOCÊS. SEMPRE...

Ao meu marido Ricardo,

*Acima de tudo, meu companheiro de todas as horas.
Estamos trilhando o mesmo caminho há 15 anos e a cada
minuto, cresce a minha certeza de ter encontrado em você
o sentido da palavra AMOR.
Muito obrigada por tudo.
Te Amo!*

Agradecimento Especial

Ao Prof. Dr. Francisco Humberto de Abreu Maffei,

Professor,

Tantas vezes lhe chamei assim...

Não há palavra melhor para definir toda a sua competência:

Professor!!!

Durante a nossa convivência, ensinou-me: respeito, auto-confiança, tolerância e paciência.

Ensinou-me a pesquisar.

Serei sempre grata por toda a sua atenção e lhe terei como um exemplo a ser seguido em minha vida e em minha profissão.

Muito obrigada, Professor!!!!!!

Agradecimientos

À todos os pacientes que participaram deste trabalho.

À toda a minha família que sempre me acompanhou em minha luta, em especial às minhas avós: Carmella e Angelina (in memorian) e avô João (in memorian) e tias Cida, Noca e Márcia, minhas amigas.

Ao Alberto Santos Capelluppi (Beto), secretário do Comitê de Ética e Pesquisa, por toda a sua atenção profissional. Mas, também tenho o privilégio de lhe chamar de Tio, e de lhe agradecer por todos os momentos de torcida, desde o vestibular, lembra? Muito obrigada, Tio.

Aos meus sogros Norberto e Maria Aparecida por todo o apoio quando precisei estagiar em São Paulo, e pela dedicação que tiveram durante as provas de residência médica, quando me levavam, incansavelmente, até os locais das provas.

À minha cunhada Vanessa, que sofria comigo a cada resultado das provas de residência médica.

Ao Dr. José Mauro Zanini, o primeiro a abrir as portas para o início de minha carreira no Hemocentro – Unesp.

Às amigas da pós-graduação: Fernanda Santos, Fernanda Menegon, Carol Matida e Ana Paula Mórbio, pela convivência agradável e cooperativa.

À amiga Patrícia Garcia (Hemocentro), por toda a força e por todas as dicas.

À amiga Maria Inês Paravani (Hemocentro) e meu amigo Neilson, por me fazerem sentir que ainda existe a verdadeira amizade. Saudades.

À amiga Renata (Farmacêutica Agência Transfusional Hospital Unimar), pelo apoio e pela compreensão por todas as vezes que me ausentei devido esta Tese, podendo sempre contar com sua experiência e bom senso profissional.

Aos amigos Wesley, Edi, Fábio e Mariane, pela ótima convivência em Marília e por todo o apoio.

Às funcionárias do Laboratório Vascular: Neide, Valéria e Keli por toda paciência e boa vontade.

Aos funcionários do Laboratório de Hemostasia: Delane, Iracema, Valter e Izolete, por todo o profissionalismo e competência.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação: Regina, Nathanael, Lilian, Janete e Andréia, por toda a atenção, bom humor e, principalmente, paciência em todos os momentos.

Ao Professor Doutor Carlos Padovani (Bioestatística), pela extrema competência e atenção dispensadas para o meu trabalho.

Aos funcionários da Biblioteca, principalmente, Meire, por toda a sua eficiência e palavras de apoio.

Aos funcionários do Same, por todo o profissionalismo.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Simone, Mari, Eduardo e Douglas pela dedicação.

À secretária do Professor Maffei (Mara), pela paciência em aguardá-lo nas várias reuniões que tínhamos no Departamento.

À funcionária da Quimioterapia Márcia, por todo o apoio dado na fase inicial deste trabalho para confecção de tabelas.

À FAMEMA, que me atribuiu uma ótima graduação em Medicina.

À todos os Docentes do Hemocentro de Botucatu que contribuíram enormemente em minha formação profissional.

Ao Departamento de Cirurgia e, em especial aos Docentes do Departamento de Cirurgia Vascular por toda a atenção.

Ao Dr. Marcone e Dr. Rollo pela participação ativa em meu trabalho através da realização do mapeamento dúplex.

À Unimar e, especialmente, à Márcia Mesquita Serva, por todas as oportunidades que me foram oferecidas.

Aos coordenadores das Disciplinas de Semiologia Médica (Dra. Virgínia) e Clínica Médica (Dr. Heron) da Faculdade de Medicina da Unimar, por toda a compreensão que tiveram quando precisei me ausentar de minhas atividades na Instituição para a realização desta Tese.

Ao Dr. Carlos Bueno e, novamente, ao Dr. Heron, pela confiança depositada em meu trabalho quando retornei à Marília, contribuindo para a minha contratação na Unimar.

Ao coordenador do Curso de Medicina da Unimar, Marcus Matsushita que nestes últimos meses também contribuiu para as minhas dispensas tão necessárias para a finalização desta Tese.

À todos os Docentes que constituem a Banca, pela atenção e disponibilidade.

À todos aqueles que, direta ou indiretamente, foram indispensáveis para a elaboração e execução desta Tese.

E, finalmente, não poderia deixar de agradecer à minha gatinha de estimação, Mel, pela fiel companhia ao meu lado no computador, deitada sobre os meus artigos, durante toda a elaboração desta tese.

Epígrafe

*“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um
novo começo, qualquer um pode começar agora e
fazer um novo fim”.*

(Chico Xavier)

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	19
Lista de Gráficos e Tabelas.....	21
Resumo.....	26
Summary.....	29
1. Introdução.....	32
2. Objetivos.....	63
2.1. Objetivo Geral.....	64
2.2. Objetivos Específicos.....	64
3. Casuísticas e Métodos.....	65
3.1. Seleção dos pacientes.....	66
3.2. Grupo controle.....	68
3.3. Abordagem dos pacientes.....	69
3.4. Variáveis analisadas.....	69
3.5. Perfil trombofílico.....	73
3.6. Mapeamento dúplex (MD).....	73
3.6.1. Técnica de avaliação do sistema venoso dos membros inferiores por meio do mapeamento dúplex (MD).....	73
3.6.2. Técnica de avaliação do sistema venoso dos membros superiores por meio do mapeamento dúplex (MD).....	75
3.7. Realização dos exames laboratoriais.....	75
3.8. Análise estatística.....	77
3.9. Métodos.....	77
4. Resultados.....	80
4.1. Análise do Grupo Trombofílico.....	81
4.2. Análise Comparativa.....	91
5. Discussão.....	111
6. Conclusões.....	128
7. Referências Bibliográficas.....	131
Anexos.....	144

Lista de Abreviaturas

4a -	Hiperpigmentação
4b -	Lipodermatoesclerose
A -	Assintomática
AAF -	Anticorpos Antifosfolípides
AAS -	Acido acetil-salicílico
Ad -	Profundo
An -	Doença Venosa
Ap -	Perfurantes
As -	Sistema Superficial
AT -	Antitrombina
ATP -	Adenosina Trifosfato
AVE -	Acidente Vascular Encefálico
AVK -	Vitamina K
C1 -	Indica a Presença de Teleangiectasias e Veias Reticulares
C2 -	Indica a Presença de Veias Varicosas
C3 -	Edema
C4 -	Alterações Cutâneas devido à Doença Venosa
C5 -	Alterações Cutâneas e Úlcera Cicatrizada
C6 -	Alterações Cutâneas e Úlceras Abertas.
CBS -	Cistationina β -sintase
CEP -	Comitê de Ética em Pesquisa
DDH -	Decúbito Dorsal Horizontal
Ec -	Congênita
Em -	Ausência de causa Identificável
EP -	Embolia Pulmonar
Ep -	Primária
EPCOT -	<i>European Prospective Cohort on Thrombophilia</i>
Es -	Secundária
FMB -	Faculdade de Medicina de Botucatu
GAIT -	Análise Genética da Trombofilia Idiopática
IMC -	Índice de Massa Corporal
ISI -	Índice de Sensibilidade
LES -	Lupus Eritematoso Sistêmico
MEGA -	Multiple Environmental and Genetic Assessment
NNMT -	Nicotinamida N-metiltransferase
OS -	Proteína S
PC -	Proteína C
PLP -	5-fosfato Piridoxal
Pn -	Não Identificação da Fisiopatologia
Po -	Obstrução
Pr -	Refluxo
Pr,o -	Ambos
Q -	Glutamina
R -	Arginina
RNI -	Razão Normalizada Internacional
S -	Sintomática
SAF -	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide
SAH -	S-adenosilhomocisteína
SAM -	S-adenosilmetionina
SPT -	Síndrome Pós-trombótica
TEV -	Tromboembolismo Venoso
TIH -	Trombocitopenia Induzida por Heparina
TP -	Tempo de Protrombina
TTPa -	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
TVP -	Trombose Venosa Profunda
VDRL -	Teste Laboratorial de Pesquisa de Doença Venérea

Lista de Gráficos e Tabelas

GRÁFICO 1 -	Trombofilias (considerar os dados da tabela IId para a construção do gráfico).....	90
GRÁFICO 2 -	Fatores de risco.....	90
GRÁFICO 3 -	Distribuição quanto ao tipo de hemorragias.....	91
TABELA I -	Medidas descritivas da idade e tempo de seguimento (Grupo <i>Trombofílico</i>).....	81
TABELA IIa -	Características do grupo trombofílico (<i>teste do Quiquadrado</i>).....	87
TABELA IIb -	Distribuição do grupo trombofílico conforme classificação CEAP ($3 > CEAP \geq 3$) e variáveis consideradas (TVP proximal, retrombose ipsilateral, IMC, uso de meia-elástica, refluxo).....	87
TABELA IIc -	Distribuição de pacientes do grupo trombofílico conforme classificação CEAP	88
TABELA IId -	Distribuição de pacientes conforme trombofilias	88
TABELA III -	Distribuição quanto à análise do mapeamento dúplex de membros inferiores considerando-se perviedade e a presença ou não de refluxo (tempo e velocidade do refluxo) do sistema venoso superficial	89
TABELA IV -	Distribuição quanto à análise do mapeamento dúplex de membros inferiores considerando-se presença ou não de refluxo (tempo e velocidade do refluxo) do sistema venoso profundo	89
TABELA 1 –	Distribuição do sexo segundo grupo.....	91
TABELA 2 –	Distribuição da Etnia segundo grupo.....	91
TABELA 3 –	Medidas descritivas da idade e tempo de seguimento segundo grupo.....	92
TABELA 4 –	Distribuição da Procedência segundo grupo.....	92
TABELA 5 –	Distribuição quanto à Profissão segundo grupo.....	93
TABELA 6 –	Distribuição quanto à posição ao trabalhar segundo grupo.....	93
TABELA 7 –	Distribuição quanto ao Nº de gestações antes TVP segundo grupo.....	93
TABELA 8 –	Distribuição quanto ao Nº de gestações depois da TVP segundo grupo.....	93
TABELA 9 –	Distribuição quanto ao Nº de abortos antes da TVP segundo grupo.....	94
TABELA 10 –	Distribuição da prevalência de TVP entre os familiares segundo grupo.....	94

TABELA 11 –	Distribuição quanto à presença de fatores de risco associados a TVP segundo grupo.....	94
TABELA 12 –	Distribuição quanto ao membro acometido (superior ou inferior) segundo grupo.....	94
TABELA 13 –	Distribuição quanto ao local da oclusão em membro inferior segundo grupo.....	94
TABELA 14 –	Medidas descritivas do tempo de tratamento no momento da alta (em dias).....	96
TABELA 15 –	Medidas descritivas quanto ao tempo decorrido até o retorno após alta hospitalar (em dias).....	96
TABELA 16 –	Medidas descritivas quanto à frequência de retornos..	96
TABELA 17 –	Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI adequados (1,8-3,0).....	97
TABELA 18 –	Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI abaixo do adequado (1,5-1,8).....	97
TABELA 19 –	Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI abaixo de 1,5.....	97
TABELA 20 –	Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI entre de 3,0 e 5,0.....	97
TABELA 21 –	Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI acima de 5,0.....	97
TABELA 22 –	Distribuição quanto às complicações hemorrágicas secundárias ao tratamento segundo grupo.....	99
TABELA 23 –	Distribuição quanto à ocorrência de hemorragias segundo grupo.....	99
TABELA 24 –	Distribuição quanto à intensidade da hemorragia segundo grupo.....	99
TABELA 25 –	Distribuição quanto ao nível do RNI nos episódios hemorrágicos segundo grupo.....	99
TABELA 26 –	Distribuição quanto à manutenção da anticoagulação segundo grupo.....	100
TABELA 27a –	Distribuição quanto à presença de Dor (Síndrome Pós-Trombótica) segundo grupo.....	101
TABELA 27b –	Distribuição quanto à classificação da intensidade da dor segundo grupo.....	102
TABELA 28 –	Distribuição quanto ao relato de edema (Síndrome Pós-Trombótica) segundo grupo.....	102
TABELA 29 –	Distribuição quanto ao relato de alteração da cor da pele segundo grupo.....	102
TABELA 30 –	Distribuição quanto ao relato de úlcera segundo grupo.....	102
TABELA 31 –	Distribuição quanto à “ vida normal após a TVP ” segundo grupo.....	103
TABELA 32 –	Distribuição quanto ao relato de limitações na qualidade de vida segundo grupo.....	103
TABELA 33 –	Distribuição quanto à necessidade de Aposentadoria segundo grupo.....	104
TABELA 34 –	Distribuição quanto ao uso de meia-elástica no momento da entrevista segundo grupo.....	104

TABELA 35 –	Distribuição quanto ao tempo de uso de meia-elástica no momento da entrevista segundo grupo.....	104
TABELA 36 –	Distribuição quanto à frequência de uso de meia-elástica (5x/semana) no momento da entrevista segundo grupo.....	105
TABELA 37 –	Distribuição quanto ao tempo de uso (h/dia) de meia-elástica no momento da entrevista segundo grupo.....	105
TABELA 38 –	Distribuição quanto ao tipo de meia-elástica (compressão) no momento da entrevista segundo grupo – Análise Descritiva.....	105
TABELA 39 –	Distribuição quanto ao tipo de meia-elástica (tamanho) no momento da entrevista segundo grupo.....	105
TABELA 40 –	Distribuição quanto ao uso de meia-elástica em algum momento segundo grupo.....	106
TABELA 41 –	Distribuição quanto ao tempo de uso de meia-elástica (em anos) em algum momento segundo grupo – Análise Descritiva.....	106
TABELA 42 –	Distribuição quanto à frequência (mínimo 5x/semana) do uso da meia-elástica segundo grupo.....	106
TABELA 43 –	Distribuição quanto ao tempo (h/dia) do uso da meia-elástica segundo grupo – Análise Descritiva.....	106
TABELA 44 –	Distribuição quanto ao tipo de meia-elástica (compressão) segundo grupo – Análise Descritiva.....	106
TABELA 45 –	Distribuição quanto ao tipo de meia-elástica (tamanho) segundo grupo – Análise Descritiva.....	107
TABELA 46 –	Distribuição quanto às justificativas pelo “não uso” da meia-elástica segundo grupo – Análise Descritiva..	107
TABELA 47a –	Distribuição quanto ao IMC segundo grupo.....	107
TABELA 47b –	Distribuição conforme classificação CEAP segundo grupo.....	107
TABELA 47c –	Distribuição conforme classificação 3>CEAP≥3 segundo grupo.....	107
TABELA 48 –	Distribuição conforme classificação CEAP≥3 x Outras Variáveis segundo grupo trombofílico.....	108
TABELA 49 –	Distribuição conforme classificação CEAP<3 x Outras Variáveis segundo grupo.....	108
TABELA 50 –	Distribuição quanto à presença de refluxo venoso superficial ao dúplex segundo grupo.....	109
TABELA 51 –	Distribuição quanto à velocidade do refluxo venoso superficial ao dúplex segundo grupo.....	109
TABELA 52 –	Distribuição quanto ao tempo do refluxo venoso superficial ao dúplex segundo grupo.....	109
TABELA 53 –	Distribuição quanto a perviedade do sistema venoso profundo ao dúplex segundo grupo.....	110

TABELA 54 –	Distribuição quanto à presença de refluxo venoso profundo de membros inferiores ao dúplex segundo grupo.....	110
TABELA 55 –	Distribuição quanto à velocidade de refluxo venoso profundo ao dúplex segundo grupo.....	110
TABELA 56 –	Distribuição quanto ao tempo de refluxo venoso profundo ao dúplex segundo grupo.....	110

Resumo

Capelluppi – Tófano VA. Avaliação clínica e ultrassonográfica tardia de pacientes com trombose venosa profunda (TVP), portadores de trombofilia.

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se pela formação aguda de um trombo no interior das veias profundas. É uma doença de alta incidência e de grande importância clínica e epidemiológica devido à sua morbimortalidade, sendo atualmente, considerada multifatorial. São vários os fatores de risco genéticos e/ou adquiridos relacionados à TVP e a compreensão da interação destes, permite melhor entender esta doença, não só devido aos seus sintomas de fase aguda mas, principalmente, por sua complicação mais temida, a embolia pulmonar e, a longo prazo, a síndrome pós-trombótica (SPT), que apresenta importante morbidade, inclusive com repercussões sócio-econômicas. A avaliação a longo prazo, clínica e ultrassonográfica, de pacientes com diagnóstico de TVP, visando verificar a incidência e gravidade da SPT é necessária para a compreensão da evolução destes pacientes. Desconhecemos a existência de trabalhos em nosso meio, que avaliem a evolução tardia da TVP. **Objetivo:** Determinar a evolução a longo prazo de pacientes com TVP de membros, portadores de trombofilia e verificar se existem diferenças na evolução de pacientes trombofílicos e não trombofílicos. **Método:** Num estudo *coorte* retrospectivo foram avaliados os prontuários de 275 pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, dos quais foram identificados 60 pacientes trombofílicos, sendo possível contactar 40 deles para consulta, dos quais 39 pacientes aceitaram participar do estudo. Foram selecionados 25 pacientes com diagnóstico de TVP, não trombofílicos, pareados para sexo e idade, para comparação com o grupo trombofílico. Durante a consulta foi preenchido um protocolo que continha as seguintes variáveis: dados demográficos, profissão, antecedentes pessoais e antecedentes obstétricos (se mulher), antecedentes familiares com relação à trombose, histórico do episódio da TVP (espontânea ou não; tempo decorrido desde o diagnóstico; mapeamento dúplex; tratamento inicial e ambulatorial com valores de RNI); complicações hemorrágicas, tempo de tratamento anticoagulante, retromboses, embolia pulmonar, sinais e sintomas de SPT, qualidade de vida, uso de meia-elástica, trombofilias

associadas. Nessa consulta era realizado exame físico especial dos membros, baseando-se na classificação CEAP. Foi realizado novo exame ultrassonográfico, verificando perviedade das veias e medidas de tempo e velocidade de refluxos venosos, quando presentes. **Resultados:** A mediana do tempo decorrido entre a trombose e a consulta foi de 60 meses, variando de 12 a 216 meses. A maioria dos pacientes estudados com TVP era do sexo feminino e caucasiana. As trombofilias mais freqüentemente presentes foram a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) e a mutação do fator V Leiden (heterozigose). Profissões mais prevalentes foram aquelas relacionadas às atividades de escritório e do lar. Não houve diferença estatística entre os grupos com relação ao número de gravidezes e abortamentos, sendo que a maioria não engravidou após a TVP. Houve predomínio da TVP não-espontânea (61,5%). O principal fator de risco relacionado foi o uso de anticoncepcionais orais (ACO) (22%). O membro inferior esquerdo foi o mais acometido (64,1%) e a TVP proximal a mais freqüente (82,1%). Todos os pacientes foram tratados com heparina e warfarina. A maioria das complicações hemorrágicas foi considerada leve. A maioria dos pacientes (74,4%) considerou ter “vida normal” após a TVP. A maioria dos pacientes referia o uso de meia-elástica por um período mínimo de 2 anos após a TVP. A freqüência total de SPT considerando-se CEAP ≥ 3 foi de 67,1%, sendo que quando os grupos foram pareados, esta freqüência foi de 69,57% para o grupo não trombofílico e 78,26% para o grupo trombofílico, sem diferença estatística entre os grupos. O refluxo venoso profundo esteve presente mais, freqüentemente, no grupo trombofílico (86,95%). **Conclusão:** Tanto no grupo trombofílico quanto no grupo controle, a maioria dos pacientes desenvolveu algum grau de SPT, não havendo diferença entre os dois grupos e a referência ao uso de meia-elástica parece não ter influenciado nestes resultados.

Palavras-chaves: trombose de veia profunda; trombofilia; síndrome pós-trombótica; embolia pulmonar; epidemiologia; ultrassonografia.

Summary

Capelluppi – Tófano VA. Clinical and late ultrasound evaluation of patients with deep vein thrombosis (DVT), carriers of thrombophilia.

Deep vein thrombosis (DVT) is characterized by the acute formation of a thrombus in the interior of the deep veins. It is a disease of high incidence and great clinical and epidemiological importance due to its morbimortality, being presently considered multifactorial. The genetic and/or acquired risk factors related to DVT are various and understanding their interaction allows a better comprehension of this illness, due to both symptoms of the acute stage and, mainly, its most feared complication, the pulmonary embolism and, in long term, the post-thrombotic syndrome (PTS), which presents important morbidity, inclusively with social and economical repercussions. The long-term clinical and ultrasound evaluation of patients with DVT diagnosis, aiming to verify the incidence and seriousness of PTS, is necessary to understand the evolution of these patients. We are not aware of the existence of works in our area which evaluate the late evolution of DVT. **Objective:** To determine the long-term evolution of patients with DVT of limbs, carriers of thrombophilia, and verify the existence of differences in the evolution of thrombophilic and non-thrombophilic patients. **Method:** In a retrospective cohort study, the medical registers of 275 patients attended at the Clinics Hospital of the School of Medicine of the Paulista State University, in Botucatu, São Paulo, Brazil, were evaluated, from which 60 thrombophilic patients were identified. It was possible to contact 40 of them for appointment, from which 39 patients accepted to participate in the study. 25 non-thrombophilic patients, paired for sex and age, were selected with DVT diagnosis, for comparison with the thrombophilic group. During the appointment, a protocol was filled in, containing the following variables: demographic data, occupation, personal antecedents and obstetric antecedents (if woman), familiar antecedents concerning thrombosis, history of the DVT episode (spontaneous or not; time elapsed since the diagnosis; duplex mapping; initial and ambulatory treatment with RNI values), hemorrhagic complications, duration of anticoagulant treatment, rethromboses, pulmonary embolism, PTS signs and symptoms, quality of life, use of elastic socks and associated thrombophilias. In the appointment, a special physical examination

of the limbs was carried out, based on the CEAP classification. A new ultrasound examination was carried out and veins perviousness and time and speed of venous reflows were found out, when present. **Results:** The median of the time elapsed between the thrombosis and the appointment was 60 months, varying from 12 to 216 months. Most of patients with DVT studied were women and Caucasian. The most frequently present thrombophilias were the antiphospholipid antibody syndrome (APAS) and the mutation of the V Leiden factor (heterozygosis). The most prevailing occupations were the ones related to office and home activities. There was not statistical difference between the groups in relation to the number of pregnancies and abortions, being that most of patients were not pregnant after DVT. Non-spontaneous DVT was predominant (61.5%). The main risk factor related was the use of OAC (22%). The left low limb was the most attacked (64.1%) and the proximal DVT was the most frequent one (82.1%). All patients were treated with heparin and warfarin. Most of the hemorrhagic complications were considered moderate. Most of the patients (74.4%) believed having “normal life” after DVT. Most of the patients mentioned the use of elastic socks for a minimum period of 2 years after DVT. The total frequency of PTS considering CEAP ≥ 3 was 67.1%, being that this frequency was 69.57% for the non-thrombophilic group and 78.26% for thrombophilic group, when groups were paired, without statistical difference between groups. The deep vein reflow was most frequently present in the thrombophilic group (86.95%). **Conclusion:** In both thrombophilic and control group, most of the patients developed some PTS degree, without difference between the two groups, and the reference to the use of elastic socks seems not to have influenced these results.

Keywords: deep vein thrombosis; thrombophilia; post-thrombotic syndrome; pulmonary embolism; epidemiology; ultrasound examination.

1. Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se pela formação aguda de um trombo no interior das veias profundas. Tem sua importância clínica e epidemiológica por tratar-se de uma doença de alta incidência, estimando-se 0,6 casos/1.000 habitantes/ano no Brasil (MAFFEI & ROLLO, 2002) levando a mais de 600.000 admissões hospitalares por ano, sendo que a embolia pulmonar (EP) é a complicação aguda mais temida e a terceira causa de morte hospitalar (McLAFFERTY *et al.*, 2007).

Nos Estados Unidos, baseados em dados de Omsted Couty, Minnesota, estudos estimaram 48 casos de primeiro episódio de TVP por 100.000 habitantes/ano e 69 casos por 100.000 habitantes/ano de EP associados ou não à TVP, perfazendo 117 casos de tromboembolismo venoso (TEV) por 100.000/ano (SILVERSTEIN *et al.*, 1998). Um estudo populacional em uma cidade da Noruega encontrou uma incidência de 93 casos de primeiro episódio de TVP por 100.000 habitantes e 50 casos de EP por 100.000 habitantes, estimando-se uma incidência de TEV de 143 casos por 100.000 habitantes/ano (NAES *et al.*, 2007).

O patologista Rudolf Virchow (1821-1902), postulou a tríade relacionada à trombose: estase venosa, alterações na parede dos vasos e hipercoagulabilidade (VIRCHOW, 1998; ROSENDAAL, 1999; BANK *et al.*, 2000; SELIGSOHN & LUBETSKY, 2001). Atualmente, a TVP é considerada doença multifatorial (ROSENDAAL, 1999; BROWER *et al.*, 2006). Nos últimos 10 anos, o conhecimento com relação à etiologia do TEV tem avançado com a descoberta de vários fatores que contribuem para a maior incidência de trombose venosa, particularmente, as anormalidades da coagulação. A interação entre os fatores de risco genéticos e adquiridos pode ser a chave no entendimento da causa de um fenômeno trombótico em determinado indivíduo naquele momento específico. Dentre os fatores de risco para TVP destacam-se as imobilizações, traumas, pós-operatório, idade avançada, obesidade, gravidez, puerpério, neoplasias malignas, uso de hormônios femininos (estrogênios), trombofilias genéticas (deficiências dos inibidores da coagulação, mutações do fator V Leiden e da protrombina), hiperhomocisteinemia e a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) (D'ANGELO & SELHUB, 1997; CATTANEO, 1999; ROSENDAAL, 1999; FRANCO & REITSMA, 2001; GARCIA

& FRANCO, 2001; MORELLI *et al.*, 2002; BLOM *et al.*, 2005; POMP *et al.*, 2007).

O termo “Doença Molecular” nasceu em torno de 1949, quando alguns estudiosos definiram a anormalidade estrutural da hemoglobina como causa da anemia falciforme. Subseqüentemente, outras mutações foram estabelecidas e pôde-se compreender que defeitos genéticos acarretariam doenças graves. Outros exemplos de desordens monogênicas são as hemofilias, hipercolesterolemia familiar e a fenilcetonúria (FRANCO & REITSMA, 2001). Fenômenos tromboembólicos podem ser considerados os protótipos das doenças multigênicas e multifatoriais, já que estão estabelecidos os fatores de risco genéticos e ambientais para esta entidade (ROSENDAAL *et al.*, 2005). Infelizmente, na prática clínica, não é tão simples estabelecer estes fatores de riscos genéticos, visto que há variabilidade na penetrância da expressão gênica com diferentes manifestações clínicas (DE STEFANO *et al.*, 2006), o que leva a entender porque um indivíduo permanece longo período de sua vida assintomático e, quando exposto a um fator de risco ambiental, torna-se sintomático.

Define-se trombofilia como uma predisposição aumentada para eventos trombóticos que pode ser genética e/ou adquirida. (ROSENDAAL, 1999).

A *trombofilia familiar* foi, primeiramente, referida por Jordan e Nandorff em 1956, baseados em observações clínicas (DE STEFANO *et al.*, 2006). Pacientes com trombofilias genéticas têm predisposição para recorrência de eventos tromboembólicos em idade precoce (45-50 anos) e, em um terço dos casos, identifica-se histórico familiar. Trombofilias genéticas podem ser identificadas em, aproximadamente, 70% dos pacientes que tiveram um episódio de TEV (BANK *et al.*, 2000).

Considerando-se as trombofilias genéticas, a deficiência dos anticoagulantes naturais embora rara na população geral, com incidência de 0,3-0,5% (DAHLBÄCK, 1997; BANK *et al.*, 2000), deve ser investigada, mesmo que em conjunto, sejam responsáveis apenas por até 15% dos casos de TEV (FRANCO & REITSMA, 2001).

Os anticoagulantes naturais são: Antitrombina (AT), Proteína S (PS) e Proteína C (PC).

Durante a ativação do sistema de coagulação são produzidas proteases séricas com atividade procoagulante, o que resulta na formação de um coágulo estável de fibrina. Os anticoagulantes naturais têm a função de inibir a atividade destas proteases com o controle da formação do tampão hemostático. O diagnóstico das deficiências de AT, PS e PC é feito mediante determinação plasmática da atividade e das concentrações do antígeno, usando-se métodos funcionais e imunológicos, respectivamente (FRANCO & REITSMA, 2001).

A AT é o principal inibidor da trombina. Exerce efeitos inibitórios sobre os seguintes fatores da coagulação: FIIa, FIXa, FXa e FXIIa. Além disso, acelera a dissociação do complexo fator VIIa-fator tecidual e impede sua reassociação. Sendo assim, diminuições nos níveis de AT geram menor inibição destas enzimas, o que leva a um aumento da tendência trombótica venosa. Foi a primeira anormalidade genética associada à trombose familiar, descrita por Egeberg em 1965 que notou tendência trombótica numa família norueguesa (PRANDONI *et al.*, 1997; FRANCO & REITSMA, 2001). Homens e mulheres são igualmente afetados. A deficiência em homozigose nunca foi descrita e acredita-se que seja incompatível com a vida (SELIGSOHN & LUBETSKY, 2001). A deficiência em heterozigose está ligada a diferentes mutações no gene que codifica a AT, localizada no cromossomo 1 (1q23-25), com bases moleculares heterogêneas.

Proteínas C e S: Durante a coagulação sangüínea normal, a trombina se liga ao receptor da célula endotelial, trombomodulina, ocorrendo a ativação da PC que, na presença da PS, exercerá a função de clivagem dos fatores Va e VIIIa. A PS atua como cofator não enzimático no processo de ativação da proteína C. O gene da PC localiza-se no cromossomo 2 (2q13-14). As anormalidades genéticas são altamente heterogêneas. A deficiência de PC pode ser classificada em tipo I: baixas concentrações plasmáticas da atividade funcional e do antígeno da PC; tipo II: baixos níveis de atividade funcional com níveis antigênicos normais. O gene ativo responsável pela produção da PS é designado PROS1 e está mapeado no cromossomo 3 (3p11.1-q11). O padrão de herança da deficiência de PS é, geralmente, autossômico dominante. Casos familiares de TVP devido deficiência de PS foram relatados (HARADA *et al.*,

2003). Acredita-se que as deficiências de PC e PS em heterozigose estejam relacionadas aos riscos trombóticos semelhantes com, aproximadamente, dez vezes mais chance de TVP do que em não portadores destas deficiências (FRANCO & REITSMA, 2001). A incidência de tromboembolismo espontâneo em pacientes com estas deficiências é estimada em 0,4% ao ano; já no tromboembolismo secundário, quando associada a outros fatores de risco desencadeantes, esta taxa aumenta para 8,1% a 10% (HARADA *et al.*, 2003). A homozigose relaciona-se ao fenótipo clínico grave conhecido como *púrpura fulminans*, que se caracteriza por trombose maciça da microcirculação manifestando-se logo ao nascimento (SELIGSOHN & LUBETSKY, 2001).

Embora as deficiências da AT, PS e PC sejam consideradas raras (ROSENDAAL, 1999), estas devem ser investigadas na suspeita de trombofilia. Revisões sistemáticas confirmam a relação destas trombofilias com a ocorrência do TEV, sendo que a incidência anual de TEV em portadores assintomáticos de deficiência de AT, PS ou PC é estimada em 9 a 30 por 1000 pacientes por ano (PRANDONI *et al.*, 1997) e a prevalência da deficiência de AT e PC na população geral é de 0,3 e 0,5%, respectivamente; não havendo estimativa para a incidência da deficiência de PS (BANK *et al.*, 2000). Estas deficiências podem ser observadas em torno de 25-30% de crianças com TEV porém, na maioria das vezes, a trombose foi desencadeada devido à associação com outros fatores de risco, principalmente, uso de cateteres (ROSENDAAL, 1999).

Mutação do fator V Leiden: A resistência à ação da PC ativada (RPCA) podia ocorrer em alguns pacientes com antecedentes trombóticos e em vários pacientes dentro de uma mesma família (DAHLBÄCK *et al.*, 1993). Esta alteração foi observada por meio de ensaio de TTPa modificado, onde os autores verificaram que a adição de PC ativada ao plasma de alguns pacientes com TEV não resultava no prolongamento esperado do tempo de coagulação, sendo que esta alteração era encontrada entre 20-60% dos pacientes com TEV. Esta condição era causada por uma mutação de ponto do gene do fator V, demonstrada posteriormente, por Bertina e *cols* em 1994, onde há uma substituição da Arginina(R) pela Glutamina (Q) na posição 1691 do aminoácido 506 (DAHLBÄCK, 1997). O fator V mutado foi denominado fator V Leiden

(FVL), cidade em que foi descrito.

Esta mutação conferia resistência à ação da PC responsável pela clivagem do fator Va, presente em 95% dos casos com RPCA (DAHLBÄCK, 1997), perpetuando-se assim, um estado protrombótico. Além disto, esta mutação determina outras anormalidades da coagulação como aumento da geração da trombina, diminuição da capacidade fibrinolítica e diminuição da proteólise do fator VIIIa mediada pela PC ativada (DONAHUE, 2004). Cerca de 5% dos casos de RPCA não apresentam FLV, caracterizando a resistência adquirida à proteína C ativada, cujos mecanismos ainda não são claros, podendo se manifestar em condições fisiológicas como a gravidez, pós-menopausa ou uso de contraceptivos orais. A descoberta do FVL marca o início do entendimento das trombofilias genéticas (DONAHUE, 2004). A homozigose parece aumentar o risco trombótico em 50 a 100 vezes, enquanto em heterozigose de 3 a 18 vezes e esta mutação é considerada como o defeito genético mais, freqüentemente, envolvido na etiologia do TEV, sendo encontrada em 10 a 50% dos casos (FRANCO, 2001). No entanto, alguns estudos demonstraram que a mutação do FVL apresenta distribuição heterogênea em diferentes populações humanas, fato que pode contribuir para diferenças étnicas e geográficas na prevalência de doenças trombóticas (FRANCO & ZAGO, 1998), sendo presente em 1-15% nos caucaseanos (DAHLBÄCK, 1997). O Estudo Procare, avaliou 85 indivíduos homozigotos para a mutação do fator V Leiden e 481 indivíduos heterozigose relacionando-as a maior incidência de TEV espontânea e em idade mais precoce quando do sexo feminino nos casos de homozigose, reafirmando os resultados observados em outros estudos (TOSETTO *et al.*, 1998; BIRON-ANDRÉANI *et al.*, 2000). Um outro estudo, tipo *coorte*, envolvendo 9253 indivíduos randomizados, estimou os riscos de TEV numa população de acordo com o genótipo da mutação do FVL e a conclusão foi que a razão de risco para TEV em indivíduos heterozigotos e homozigotos comparados com grupo controle não portador desta mutação seria de 3 e 18, respectivamente (JULL *et al.*, 2004). Com relação ao risco trombótico no pós-operatório, os estudos são inconsistentes quanto à necessidade de se pesquisar rotineiramente essa alteração, com exceção talvez, nos casos de transplantes renais,

principalmente se houver antecedentes trombóticos e/ou de trombofilia (DONAHUE, 2004), sendo que a anticoagulação no pós-operatório de transplantes renais pode estar indicada (KUJOVICH, 2004).

Contraditoriamente, há estudos recentes que demonstraram uma menor relação da mutação do FVL com embolia pulmonar; fato este explicado pela menor frequência de TVP iliofemoral em portadores desta mutação, considerando-se que as trombozes localizadas nesta topografia são as que mais cursam com quadro tromboembólico pulmonar (MARTINELLI *et al.*, 2006). Este estudo analisou os sítios de trombose, extensão da trombose e fatores de riscos transitórios associados em 115 pacientes com a mutação do FVL em heterozigose, 87 pacientes com mutação do gene da protrombina G20210A e 200 pacientes no grupo controle com nenhum marcador para trombofilia. Os resultados demonstraram que o tromboembolismo pulmonar foi menos prevalente nos pacientes com a mutação do FVL (6%) comparados com os portadores da mutação no gene da protrombina (21%); pacientes com esta última alteração desenvolveram TEV numa idade mais jovem.

Há relatos de pior prognóstico na Doença de Perthes quando associada ao fator V Leiden em homozigose. Um estudo realizado com 63 pacientes com o diagnóstico da Doença de Perthes comparados com 30 voluntários não portadores desta doença mostrou uma possível associação entre a mutação do fator V Leiden em homozigose e formas mais severas desta doença (SZEPESI *et al.*, 2004).

Um estudo de revisão sistemática analisou também a relação desta mutação com abortos de repetição, sendo que mulheres portadoras teriam o dobro do risco para abortamentos espontâneos comparadas às não portadoras (KOVALEVSKY *et al.*, 2004).

Outras mutações do fator V, fator V Cambridge e fator V Arg 306 [arrow right], já foram descritas mas os trabalhos demonstraram não haver relação com maior incidência de TEV (FRANCO *et al.*, 1998). Neste estudo foram investigadas estas mutações em 104 pacientes jovens que tiveram trombose venosa comparados a 208 indivíduos do grupo controle pareados quanto à idade, sexo e etnia. A conclusão foi que estas mutações não aumentariam os riscos de trombose venosa e sua investigação não estaria preconizada, embora

a mutação do fator V Cambridge tenha sido descrita por Williamson *e cols* em 1998, onde relatou esta mutação em um paciente com trombose venosa que apresentava resistência à ação da PC, porém não foi encontrada em 585 pacientes com TEV nem em 226 doadores de sangue.

A RPCA também pode ser adquirida e a causa estaria relacionada à presença do anticoagulante lúpico, mas não se sabe se haveria maior relação desta alteração a maior risco de eventos trombóticos (DALBÄCK, 1997).

O diagnóstico desta mutação é feito pela análise gênica, baseada na amplificação por PCR do exon 10 do gene do fator V.

Polimorfismo G20210A no gene da protrombina: A protrombina é um precursor da serina protease trombina, enzima-chave no processo da hemostasia e trombose. O gene que a codifica encontra-se no cromossomo 11 (p11-q12) e possui 14 exons. Em 1996, um novo fator de risco genético para TEV foi descrito: transição guanina-adenina (G→A) na posição do nucleotídeo 20210 na região não traduzida a 3' do gene do fator II da coagulação (POORT *et al.*, 1996). Esta alteração (FII G20210A) está associada a níveis plasmáticos elevados de protrombina e maior risco de TEV. Esta mutação, em heterozigose, é encontrada em 2% da população geral dos Estados Unidos, sendo incomum nos americanos de origem africana (0,5%) e rara na Ásia e África; e pode aumentar o risco para a ocorrência de eventos trombóticos em 3 vezes (ROSENDAAL, 1999); a forma homozigótica é considerada incomum e ocorre em, aproximadamente, 1 a cada 10.000 indivíduos e não há diferença na prevalência quanto ao sexo (VARGA & MOLL, 2004). Além desta mutação se relacionar ao TEV, estudos comprovaram maior incidência de trombose arterial. Franco *e cols*, em 1999, estudaram 263 indivíduos de ambos os sexos com idade média de 40 anos com antecedentes de doença aterosclerótica cardíaca ou periférica comprovadas por angiografia, em acompanhamento no Centro Acadêmico de Amsterdam pareados para mesma idade e etnia com grupo controle sem doença aterosclerótica, com o objetivo de se avaliar a prevalência da mutação do gene da protrombina G20210A e a análise da dosagem dos marcadores do metabolismo da trombina. Os resultados demonstraram significância estatística com relação ao risco de trombose arterial associada à mutação da protrombina, além de uma associação desta

mutação com maior geração de trombina (FRANCO *et al.*, 1999). Outros estudos descreveram uma relação desta mutação associada ao tabagismo (ROSENDAAL, 1999), o que pode aumentar ainda mais os riscos de eventos trombóticos arteriais como infarto do miocárdio (VOETSCH & LOSCALZO, 2004), especialmente, em mulheres jovens (VARGA *et al.*, 2004). Um estudo retrospectivo, analisou pacientes com antecedentes trombóticos arteriais antes dos 50 anos, comparados com parentes de primeiro grau. Realizou-se um *screening* de exames laboratoriais para trombofilias e os pacientes foram então, divididos em dois grupos: trombofílicos ou não (sintomáticos e assintomáticos). Concluiu-se que a mutação do gene da protrombina G20210A é um fator de risco para TEV em parentes de pacientes com a mutação e antecedentes trombóticos, com maior risco quando em homozigose, onde 40% dos eventos ocorrem espontaneamente, além de ser importante fator de risco para infarto agudo do miocárdio nos portadores da mutação (BANK *et al.*, 2004). Outros estudos reforçam a idéia de tendência trombótica arterial em adultos (FRANCO *et al.*, 1999) e, inclusive em crianças onde se detectou a mutação do gene da protrombina G20210A em 10% das crianças com trombose, sendo que 32% foram eventos arteriais (YOUNG *et al.*, 2003). Além disso, há estudos onde algumas trombofilias genéticas, como a mutação da protrombina, parecem estar relacionadas com infertilidade (AZEM *et al.*, 2004) ou abortos recorrentes (KOVALEVSKY *et al.*, 2004; VARGA *et al.*, 2004).

Outros polimorfismos relacionados à mutação do gene da protrombina foram relatados. O estudo MEGA, caso-controle, analisou a associação do polimorfismo A19911G da protrombina com a atividade plasmática da protrombina e trombose venosa, onde foram estudados 4365 pacientes com o primeiro episódio trombótico em membros inferiores ou embolia pulmonar, pareados com seus parentes. Estudou-se o efeito deste polimorfismo também em combinação com a mutação do FVL e a conclusão do estudo é que este polimorfismo está relacionado a uma maior atividade da protrombina e é também um fator de risco para trombose venosa (CHINTHAMMITR *et al.*, 2006), porém faltam mais estudos a este respeito.

O diagnóstico da mutação da protrombina baseia-se na análise gênica.

Hiperhomocisteinemia / Mutação Metilenotetrahidrofolato -redutase

(MTHFR): A homocisteína é um aminoácido derivado do metabolismo da metionina e este envolve passos enzimáticos dependentes de algumas vitaminas e/ou de seus substratos (CATTANEO, 1999). A homocisteína é uma formação não protéica do ácido amino sulfúrico e o seu metabolismo envolve dois caminhos: remetilação e transsulfuração. Na remetilação, a homocisteína adquire um grupo metil da MTHF ou da betaína para formar a metionina. A reação com MTHF ocorre em todos os tecidos e é vitamina B12 dependente, enquanto a reação com a betaína é confinada ao fígado e independe desta ação vitamínica. Uma considerável proporção da metionina é ativada em adenosina trifosfato (ATP) e forma a S-adenosilmetionina (SAM). A SAM serve, primariamente, como um reservatório universal do grupo metil contribuindo para a formação de diversas substâncias no organismo como hormônios, ácidos nucleicos, fosfolípidos e neurotransmissores. A S-adenosilhomocisteína (SAH), um subproduto das reações de metilação é, subsequente, hidrolisada levando a regeneração da homocisteína, que reinicia um novo ciclo. Na transsulfuração, a homocisteína condensa-se com a serina e forma a cistationina numa reação irreversível catalisada pela 5-fosfato piridoxal (PLP), a cistationina β -sintase (CBS). A cistationina é hidrolisada pela enzima gamma-cistationase formando-se a cisteína e α -cetobutirato. O excesso de cisteína é oxidado em taurina e sulfatos inorgânicos ou excretado na urina (D'ANGELO & SELHUB, 1997). A hipermocisteinemia é um fator de risco estabelecido para TEV, denominado "misto" (FRANCO, 2001), visto que variáveis genéticas e ambientais podem interagir determinando aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína (D'ANGELO & SELHUB, 1997; CATTANEO, 1999). Além disto, a hiperhomocisteinemia é fator de risco independente para infarto do miocárdio, acidentes vasculares encefálicos, insuficiência cardíaca congestiva, fraturas osteoporóticas e Doença de Alzheimer (SOUTO *et al.*, 2005). A Homocistinúria, Hiperhomocisteinemia Severa, é a causa mais freqüente de hiperhomocisteinemia e deve-se a uma deficiência em homozigose da CBS com uma prevalência na população geral de 1 em 335.000; os indivíduos afetados desenvolvem uma síndrome caracterizada por anormalidades esqueléticas, doença vascular prematura, tromboembolismo e retardo mental. Estudos caso-controle e transversais indicam que níveis moderados a altos de

homocisteína estão associados com maior risco de trombose arterial e/ou venosa, no entanto, os mecanismos pelos quais a hiperhomocisteinemia levaria a aterogênese e trombogênese não são bem compreendidos. Estudos em animais mostram que a hiperhomocisteinemia leva a uma possível ação de “descamação” da célula endotelial com proliferação da camada íntima, além de outras interações da hiperhomocisteinemia com a hemostasia como a ativação do fator V, interferência na ativação da proteína C e na expressão da trombomodulina, inibição do ativador do plasminogênio tecidual, dentre outras (CATTANEO, 1999).

Dentre as causas adquiridas, destacam-se as deficiências nutricionais de vitaminas (B6, B12 ou folato), idade avançada, insuficiência renal crônica e uso de antifólicos (SOUTO *et al.*, 2005). Outras condições patológicas relacionadas com a hiperhomocisteinemia são: hipotireoidismo, artrite reumatóide e desordens linfoproliferativas (CATTANEO, 1999). Quanto às causas genéticas, acreditava-se que defeitos envolvendo as enzimas MTHFR e a CBS, que participam do metabolismo da homocisteína, poderiam estar relacionados a hiperhomocisteinemia. Atualmente, as bases genéticas são ainda pouco conhecidas, desde que os estudos apontam que somente o polimorfismo MTHFR C677T estaria, consistentemente, associado com maiores níveis plasmáticos de homocisteína (SOUTO *et al.*, 2005). Em 1995, as bases moleculares da termolabilidade da enzima MTHFR foram elucidadas por Frosst e *cols*, que é devido à substituição Citosina/Timina no par da base 677 do gene da MTHFR e para alguns autores, esta mutação em homozigose (MTHFR C667T) estaria relacionada ao maior risco de TEV (FROSST *et al.*, 1995; MORELLI *et al.*, 2002). O segundo polimorfismo do gene da MTHFR foi identificado por Van der Put e *cols* (MTHFR A1298C), em 1998 (VAN der PUT *et al.*, 1998; DOGAMALA *et al.*, 2002). Numerosas mutações destas enzimas foram identificadas sendo a maior parte delas raras e com consequência clínica, se em homozigose (FRANCO, 2001). Em contraste com a raridade destes defeitos, estas duas mutações da MTHFR (677 C→T e 1298 A→C) são prevalentes e merecem atenção (FRANCO, 2001). MTHFR 677 C→T, em homozigose, está associada com atividade enzimática reduzida, termolabilidade e hiperhomocisteinemia leve-moderada, mas seu papel como

fator de risco para TEV é ainda controverso (FRANCO, 2001). Um trabalho realizado em nosso meio avaliou 91 pacientes com TEV pareados para sexo e idade com grupo controle. A hiperhomocisteinemia foi encontrada em 12,1% dos pacientes e 2,2% no grupo controle, principalmente no sexo masculino e em indivíduos de maior idade, o que é confirmado pela literatura e a mutação da MTHFR C677T não foi, estatisticamente, significante entre pacientes e controles, concluindo-se que o genótipo desta mutação não estaria diretamente relacionado aos casos de TEV, embora a hiperhomocisteinemia tenha sido observada mais, freqüentemente, nos indivíduos homozigotos para esta mutação (MORELLI *et al.*, 2002). Um outro estudo relacionando a mutação da MTHFR A1298C comparou 190 pacientes com TEV pareados para sexo e etnia com grupo controle e concluiu que não houve significância estatística entre os dois grupos, mesmo quando esta mutação estava associada a outras trombofilias (fator V Leiden, MTHFR C677C ou mutação protrombina G20210A) (FRANCO *et al.*, 1999). Outro estudo avaliou 146 pacientes com TEV comparando-os com 100 indivíduos saudáveis, dosando as mutações da MTHFR C677T e A1298C, concluindo que não houve significância estatística mesmo quando estas mutações estavam presentes, concomitantemente, em um mesmo paciente (DOGAMALA *et al.*, 2002). A prevalência do polimorfismo genético da MTHFR (T/t) no Acidente Vascular Encefálico (AVE) também foi estudada, porém não se pôde comprovar a relação deste polimorfismo com maior risco de AVE (HUGH *et al.*, 1997). Estudos mais recentes tentaram relacionar a mutação da MTHFR C677T com quadros neurológicos demenciais, inclusive a Doença de Alzheimer em pacientes sem doença aterosclerótica; não encontrando significância estatística entre os grupos estudados (POLLAK *et al.*, 2000).

O polimorfismo genético relacionado a níveis aumentados de homocisteína é relevante. O estudo GAIT (Análise Genética da Trombofilia Idiopática) conduziu uma análise gênica relacionada a hiperhomocisteinemia e postulou o cromossomo 11q23 como contendo um gene envolvido no metabolismo da homocisteína, chamado NNMT (nicotinamida N-metiltransferase) o que representou a primeira análise genômica quanto à variação quantitativa dos níveis de homocisteína plasmático (SOUTO *et al.*,

2005). No estudo BRATROS (Brazilian Thrombosis Study), foi estudado o polimorfismo do gene da transcobalamina e o risco de trombose venosa. A transcobalamina é a transportadora plasmática da vitamina B12, importante cofator enzimático no metabolismo da homocisteína. Um polimorfismo no nucleotídeo 776 do gene da transcobalamina (C776G) tem sido descrito e foi observada a sua interferência com os níveis plasmáticos de homocisteína. Esta variação genética tem uma distribuição bialélica na população caucasiana e substituições de aminoácidos afetariam o fenótipo destes indivíduos. O alelo 776C está associado com maior concentração plasmática de transcobalamina do que o alelo 776G. Então, especula-se que o alelo 776C poderia estar associado com aumento de vitamina B12 e baixos níveis de homocisteína. Heterozigotos C/G possuem maiores níveis de homocisteína plasmática. Portanto, este polimorfismo poderia interferir no metabolismo da homocisteína e sua concentração plasmática porém, a associação com maior risco de TEV é incerta (PEREIRA *et al.*, 2007).

A hiperhomocisteinemia é, usualmente, diagnosticada por meio da dosagem plasmática e a pesquisa sistemática das mutações enzimáticas não é realizada como rotina na investigação de casos de TEV devido à falta de dados que confirmem esta relação. O tratamento consiste na suplementação vitamínica com boa resposta nos níveis de hiperhomocisteinemia na maioria dos casos (DÁNGELO & SELHUB, 1997).

Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide: Em 1906, Wassermann identificou uma reação do soro de pacientes com Sífilis que reagiam com amostras de tecidos sífilíticos. Inicialmente, este teste foi atribuído a reação de anticorpos contra o *Treponema pallidum* (teste da reagina). Em 1941, Pangborn isolou a cardiolipina do coração de bovino e constatou-a como um componente antigênico no teste da reagina e, subsequente, a combinação de cardiolipina, lecitina e colesterol formaram a base do teste de floculação (VDRL – teste laboratorial de pesquisa de doença venérea). Em 1952, Moore e Mohr identificaram duas circunstâncias onde haveria resultados falso-positivos do VDRL (infecções virais/vacinação e desordens imunológicas). Ainda neste ano, Conley e Hartman relataram um caso de 2 pacientes portadores de Lupus com manifestações hemorrágicas e que apresentavam

prolongamento do tempo de protrombina associado ao VDRL falso-positivo, designando esta alteração laboratorial como anticoagulante lúpico; porém, posteriormente, evidenciou maior risco trombótico do que hemorrágico *in vivo*, o que confere a denominação *anticoagulante* inadequada a este anticorpo. Em 1983, Harris e cols descreveram um radioimunoensaio para os anticorpos anticardiolipinas, o que evoluiu para o ELISA, teste atualmente utilizado na detecção dos anticorpos anticardiolipinas (HANLY, 2003; WARE BRANCH & GROSVENOR, 2006).

Os anticorpos antifosfolípides (AAF) são compostos por um grupo heterogêneo de imunoglobulinas que incluem, entre outras, o anticorpo anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipinas (GALLI & BARBUI, 2005). Estas imunoglobulinas das classes IgG, IgM, IgA ou mistas auto-imunes, reconhecem e se ligam a complexos de proteínas plasmáticas associadas a fosfolípidos de membrana, em testes laboratoriais *in vitro* (GARCIA & FRANCO, 2001). A SAF é uma trombofilia adquirida e caracteriza-se pela ocorrência de trombose arterial e/ou venosa e/ou abortos recorrentes associados à evidência laboratorial de anticorpos antifosfolípides (WILSON *et al.*, 1999), assim definida em 1998 pelo Comitê Internacional de Sapporo (GALLI & BARBUI, 2005). A SAF pode ser primária quando não há evidência de uma doença de base associada e, quando se evidencia a presença de auto-imunidade, principalmente, Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), caracteriza-se a SAF como secundária (KESWANI & CHAUHAN, 2002; GALLI & BARBUI, 2005). As duas principais proteínas envolvidas que funcionam como alvos antigênicos são a protrombina e a β 2-glicoproteína I (β 2GPI), porém existem outras proteínas que podem servir como antígenos, o que explica a heterogeneidade de manifestações clínicas e laboratoriais. A fisiopatologia não está, totalmente, esclarecida (WILSON *et al.*, 1999) mas evidências demonstram que poderia estar relacionada com a ligação destes anticorpos com superfícies fosfolipídicas, o que levaria a uma lesão de membrana celular provocando a expressão de moléculas de adesão e substâncias protrombóticas que ativariam o sistema complemento, gerando a mobilização de monócitos e plaquetas junto ao endotélio com conseqüente lesão endotelial (WARE BRANCH & GROSVENOR, 2006). Além disto, os AAF atuam inibindo a ação

da proteína C ativada e antitrombina, a fibrinólise e estimulam a atividade do fator tissular (HANLY, 2003). Algumas situações clínicas como a Sífilis, Aids, Mononucleose Infecciosa e alguns medicamentos podem estimular a produção de AAF (anticardiolipinas) que são transitórios e não se relacionam com quadro trombótico porém, a dificuldade está na diferenciação laboratorial destes com os AAF autoimunes ligados ao TEV (HANLY, 2003). Por esse motivo, a repetição dos testes é essencial.

A SAF atinge todas as idades e, aproximadamente, 70% dos eventos trombóticos ocorrem em território venoso, sendo a TVP de membros inferiores a manifestação clínica mais comum. Laboratorialmente, a SAF caracteriza-se pela presença do anticorpo anticoagulante lúpico e/ou anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM. Um estudo de revisão sistemática realizado por Galli e cols, publicado em 2005, analisou a utilidade dos testes laboratoriais no diagnóstico da SAF e destacou as dificuldades quanto à padronização de métodos para a detecção dos AAF, além das dificuldades técnicas devido à heterogeneidade de reagentes utilizados; ainda conclui que a investigação do anticorpo antiprotrombina não é útil para definir maior risco trombótico. Os testes devem se basear na metodologia definida pelo *Sapporo Laboratory* que define a dosagem do antilúpico de acordo com os critérios propostos pelo Subcomitê Científico de Padronização do Anticoagulante lúpico/anticorpos dependentes de fosfolípidos; a anticardiolipina deve ser dosada pelo método ELISA que contenha a β 2- glicoproteína I (GALLI & BARBUI, 2005). A combinação das dosagens do anticoagulante lúpico e da anticardiolipina pode identificar 98,5% dos pacientes com SAF. Um estudo realizado com 664 pacientes da Clínica Mayo em Rochester com diagnóstico provável de trombofilia ou portadores do anticorpo anticoagulante lúpico entre os anos de 1990 e 1991 com o objetivo de determinar a prevalência dos AAF e correlacioná-los com doenças sistêmicas e trombose, concluiu que, quando presentes ambos os AAF (anticorpos anticardiolipinas e antilúpico) o risco trombótico foi maior (PROVEN *et al.*, 2004) e essa frequência ocorre em 38% dos pacientes com SAF (HANLY, 2003).

Bowie e cols relataram a associação de trombose na presença do antilúpico em 1963 (WARE BRANCH & GROSVENOR, 2006), o que também

foi evidenciado no estudo anteriormente citado, realizado por Galli e cols. O risco de trombose associada aos AAF tem sido estudado em pacientes com diagnóstico de LES, sendo este risco de 12% a 30% para os portadores dos anticorpos anticardiolipinas e 15% a 34% para o anticoagulante lúpico; em geral, 50% dos pacientes com diagnóstico de LES portadores da SAF têm história de trombose venosa e/ou arterial (HANLY, 2003). Embora a correlação entre trombose arterial e SAF esteja presente, principalmente, com relação ao sistema nervoso central, um estudo realizado com 1770 pacientes (APASS) entre 1994 e 1998, cujo objetivo era determinar a presença dos AAF em pacientes usuários de warfarina devido acidente vascular encefálico isquêmico e estabelecer a relação quanto à recidiva deste evento com a presença ou não dos AAF. Este estudo não demonstrou correlação da recidiva de eventos trombóticos arteriais e/ou venosos nos primeiros dois anos de seguimento nos indivíduos que apresentavam AAF; nem diferença quanto ao manejo no uso dos anticoagulantes e AAS (ácido acetil-salicílico) (LEVINE *et al.*, 2004).

A SAF pode também levar a complicações obstétricas, destacando-se os abortos recorrentes mesmo em mulheres sem antecedentes trombóticos e parto prematuro devido à pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária secundária à trombose dos vasos espiralados placentários (WARE BRANCH & GROSVENOR, 2006). Os AAF estão presentes em 2% das mulheres grávidas consideradas normais e em 20% das mulheres com história de perdas fetais (KESWANI & CHAUHAN, 2002) e o tratamento com heparina em baixas doses durante a gravidez pode melhorar a evolução com relação às perdas fetais (KESWANI & CHAUHAN, 2002). A trombocitopenia é um achado na SAF e ocorre em 20-45% dos pacientes, supostamente mediada por mecanismos imunológicos, mas não constitui critério diagnóstico. Outras manifestações clínicas incluem o livedo reticular, tromboflebite superficial, úlceras de pernas, anemia hemolítica, doenças valvulares cardíacas, cefaléia e Coréia. (KESWANI & CHAUHAN, 2002; PROVEN *et al.*, 2004), além da *Síndrome Antifosfolípide Catastrófica* que se caracteriza por trombose microvascular rapidamente progressiva, o que leva à falência de múltiplos órgãos (KESWANI & CHAUHAN, 2002)

O diagnóstico da SAF faz-se pela presença de, pelo menos, um critério

clínico associado à presença dos AAF (antilúpico e/ou anticardiolipina), sendo que os testes laboratoriais devem sempre ser confirmados com a repetição dos anticorpos antifosfolípides em, no mínimo, 6 semanas (WILSON *et al.*, 1999; HANLY, 2003; GALLI & BARBUI, 2005) com uma sensibilidade de 71% e especificidade de 98% (HANLY, 2003). Em 2005, foi realizado um *Workshop* na cidade de Sydney, Austrália, que precedeu o Décimo Primeiro Congresso Internacional de SAF, onde foram revistos os critérios internacionais de classificação. Foram feitas modificações consistentes, baseadas em níveis de evidência dos estudos científicos em SAF. A classificação de Sapporo divide critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de SAF, sendo este mantido neste *Workshop*. Os critérios obstétricos foram revistos e, dentre outros, perdas fetais de menos de 10 semanas, recorrentes (mais que 3 abortos), não associadas com patologias obstétricas, ginecológicas ou genéticas, continua sendo considerado. Quanto aos critérios laboratoriais, os anticorpos anticoagulante lúpico e anticardiolipinas IgG/IgM foram mantidos, adicionando-se a pesquisa de anti- β 2 glicoproteína I (IgG e IgM), visto que é o único anticorpo detectado em 3-10% dos casos de SAF (MIYAKIS *et al.*, 2006). O Comitê considerou prematura a introdução de outros anticorpos como critério diagnóstico devido à falta de padronização na realização destes. Quanto aos níveis quantitativos dos anticorpos anticardiolipinas, foi considerado significativo GPL ou MPL > 40 unidades, ou percentil 99th. O tempo mínimo necessário para repetição destes exames foi estendido de 6 para 12 semanas. O Comitê de Sydney considera irrelevante a divisão em SAF primária ou secundária devido ao fato de não existir diferença na evolução clínica destes pacientes, mas considera importante a associação da SAF com LES (MIYAKIS *et al.*, 2006).

Com relação à necessidade de investigação de familiares de pacientes sintomáticos portadores de trombofilia genética, a Organização Mundial de Saúde e o Comitê de Hemostasia e Trombose, em 1996, orientam a investigação destes familiares, resolução esta bastante questionada por especialistas já que o risco de TEV nestes familiares difere de acordo com o tipo de trombofilia observada (DE STEFANO *et al.*, 2006). Estudos prospectivos quanto à incidência de TEV (em porcentagem paciente-ano) têm

sido relatados: 1.7-4.0 para a deficiência de AT, 0.7-2.5 para deficiência de proteína C e 0.7-3.2 para deficiência de proteína S em comparação com 0.1 do grupo controle (DE STEFANO *et al.*, 2006). Uma baixa incidência de TEV foi relatada em dois grandes estudos prospectivos que analisaram a mutação do fator V Leiden e o risco de TEV, sendo que o EPCOT (*European Prospective Cohort on Thrombophilia*), estudou a incidência em portadores assintomáticos desta mutação, não encontrando diferença com relação ao grupo controle e há relatos de baixa incidência de TEV em parentes de pacientes sintomáticos portadores de hiperhomocisteinemia (VOSSEN *et al.*, 2005; DE STEFANO *et al.*, 2006). Alguns autores têm a opinião de que embora o risco pareça ser baixo, a investigação de familiares assintomáticos de pacientes trombofílicos permitiria maior profilaxia em situações de risco (DE STEFANO *et al.*, 2006).

A associação de fatores de risco adquiridos e/ou genéticos pode aumentar drasticamente a susceptibilidade ao TEV (FRANCO & REITSMA, 2001; BROUWER *et al.*, 2006). Rosendaal e *cols* relataram maior risco de infarto agudo do miocárdio não-fatal em mulheres jovens tabagistas quando portadoras da mutação do fator V Leiden ou da mutação do gene da protrombina G20210A; e ainda ressaltou maior risco quando estas mutações estavam associadas (ROSENDAAL *et al.*, 1997a; ROSENDAAL *et al.*, 1997b; VOETSCH & LOSCALZO, 2004). Estudo retrospectivo envolvendo famílias onde 468 parentes assintomáticos de pacientes trombofílicos, foram testados quanto à deficiência de antitrombina, PS, PC, mutação do fator V Leiden, mutação do gene da protrombina G20210A, altos níveis de fator VIII, IX e XI, hiperhomocisteinemia e SAF, sendo analisados também para os fatores de riscos adquiridos para TEV: cirurgias, traumas, imobilizações, uso de contraceptivos orais e gravidez e a conclusão foi que defeitos trombofílicos adicionais associados a fatores de risco adquiridos contribuem para maior chance de TEV (BROUWER *et al.*, 2006).

Em 1868, Trousseau descreveu a relação entre malignidade e trombose venosa e estudos recentes mostraram uma prevalência de 4% a 20% de malignidade em pacientes com trombose venosa profunda ou embolia pulmonar (BLOM *et al.*, 2005). O estudo MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment) avaliou 3220 pacientes com idades entre 18 e 70 anos

com antecedente de TEV (trombose de membros inferiores e/ou embolia pulmonar) nos anos de 1999 a 2002, comparados com grupo controle, demonstrou maior incidência de TEV em pacientes com diagnóstico de neoplasia, principalmente, metastáticas à distância, especialmente, nos primeiros 6 meses do diagnóstico; nos portadores da mutação do fator V Leiden e/ou mutação da protrombina, este risco parece estar aumentado; e dentre as neoplasias avaliadas, as mais freqüentemente relacionadas ao TEV foram as neoplasias hematológicas seguidas pelas neoplasias de pulmão e de trato gastrointestinal (CHINTHAMMITR *et al.*, 2006).

Há uma clara associação do efeito sinérgico para TEV nas mulheres portadoras da mutação do fator V Leiden usuárias de anticoncepcionais orais (TOSETTO *et al.*, 1998). A estimativa para o risco de TEV em mulheres não carreadoras da mutação e não usuárias de contraceptivos é de 0,8 por 10.000 pessoas por ano; o risco anual para TEV numa mulher carreadora desta mutação e que não usa contraceptivos é de 5,7 por 10.000 pessoas por ano (risco relativo de 6,9); nas usuárias de contraceptivos mas não portadoras da mutação, o risco relativo foi de 3,7 e finalmente, para aquelas portadoras da mutação e usuárias de contraceptivos, o risco relativo foi de 34,7 (ROSENDAAAL, 1999). Mulheres portadoras de trombofilias genéticas têm maior risco trombótico com o uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal e, além disto, profilaxia durante puerpério, gravidez ou pós-operatório está indicada (DE STEFANO *et al.*, 2006). Com relação à gravidez e puerpério, o risco de TEV em portadoras da deficiência da PS, PC e AT é, substancialmente, maior. Uma revisão de literatura encontrou que a trombose venosa ocorria em 60% das mulheres com deficiência de antitrombina e em 20% das portadoras da deficiência da PS ou PC e em um estudo caso-controle mostrou que em 129 mulheres assintomáticas parentes de pacientes com estas deficiências apresentaram 8 vezes mais chance de TVP durante gravidez e/ou puerpério quando diagnosticadas como portadoras em relação às não portadoras destas deficiências (SELIGSOHN & LUBETSKY, 2001).

Deve-se atentar às situações de riscos adquiridas para TEV em pacientes trombofílicos, modificando-se ou minimizando-se tais ocorrências: orientar perda de peso aos pacientes obesos, desestimular o tabagismo,

contra-indicar uso de contraceptivos hormonais e terapia de reposição e em caso de repouso prolongado devido doença clínica, pós-operatório, longas viagens ou, simplesmente, gravidez, avaliar a indicação da anticoagulação profilática ou terapêutica.

A associação entre trombofilias genéticas também aumenta o risco para TEV. Um estudo realizado entre famílias portadoras de deficiência de PC, evidenciou maior chance de TEV quando estes indivíduos apresentavam, simultaneamente, a mutação para o fator V Leiden (ROSENDAAL, 1999). Quatro estudos que, juntos reuniram 677 pacientes, membros de famílias portadoras de trombofilia genética, mostraram a prevalência de 13% a 25% de TEV em portadores da mutação do fator V Leiden somente, 19% a 57% nos indivíduos que tinham apenas uma das deficiências entre AT, PC e PS, e 73% a 92% naqueles indivíduos que apresentavam uma das três deficiências anteriormente descritas, associadas à mutação do fator V Leiden. Similarmente, interação entre a mutação do gene da protrombina G20210A e a mutação do fator V Leiden também foi observada, enquanto a hiperhomocisteinemia associada a qualquer outra trombofilia genética também parece aumentar os riscos de TEV (SELIGSOHN & LUBETSKY, 2001).

O grupo BRATROS fez um estudo que relacionou variações genéticas das citocinas com maior risco de TEV, considerando-se que, trombose venosa e inflamação são duas entidades intimamente relacionadas. Foram estudados 420 pacientes comparados com 420 controles quanto à frequência de polimorfismos genéticos relacionados às seguintes citocinas: TNF- α -308G/A, LT- α +252 A/G, IL6- 174 G/C, IL1-ra 86 bp VNTR , IL10-1082 A/G e CD-31 125 C/G. Concluiu-se que estes polimorfismos não tiveram influência significativa com o risco de trombose venosa, mesmo quando associadas às mutações do fator V Leiden e do gene da protrombina G20210A (PIERONI *et al.*, 2007).

O tratamento do TEV consiste na terapia anticoagulante com o uso de heparina de 5 a 10 dias seguida de warfarina, no mínimo, por 3 meses (KEARON *et al.*, 2008) ajustando-se a dose de acordo com o tempo de protrombina, com a utilização de tromboplastinas com índice de sensibilidade (ISI) o mais próximo possível da tromboplastina padrão internacional e o resultado deste teste é expresso em RNI (razão normatizada internacional) que

é aceita, internacionalmente, e deverá permanecer entre 2.0 e 3.0 (RIDKER *et al.*, 2003). A monitorização do RNI deve ser feita, no máximo, a cada 4 semanas se este nível estiver estável (ANSELL *et al.*, 2004). Em casos de flegmásia cerúlea e em casos selecionados de flegmásia alba pode ser indicado tratamento fibrinolítico ou a trombectomia (KEARON *et al.*, 2008)

Há mais de 50 anos, os cumarínicos ou antagonistas da vitamina K (AVK) têm sido usados como anticoagulantes orais e sua efetividade está bem estabelecida na prevenção primária e secundária do TEV (ANSELL *et al.*, 2004).

A warfarina é o cumarínico de maior uso clínico. Trata-se de uma mistura de dois isômeros ópticos ativos de forma R e S (LAL *et al.*, 2006). Facilmente absorvida pelo trato gastrointestinal, pode atingir concentrações sangüíneas máximas em torno de 90 minutos e tem meia-vida de 36-42h (ANSELL *et al.*, 2004). O mecanismo de ação com seu efeito anticoagulante envolve a inibição da atividade enzimática do complexo vitamina K 2,3 epóxido redutase, subunidade 1, denominada *VKORC1* que atua na formação da vitamina K reduzida, a qual é um importante cofator na carboxilação de resíduos do ácido glutâmico dos fatores de coagulação II, VII, IX e X e dos anticoagulantes naturais. Recentes estudos têm demonstrado polimorfismos genéticos envolvendo a formação de vitamina K, reduções nos níveis da *VKORC1*, metabolismo da warfarina que envolve o citocromo P450 e mecanismos de carboxilação que influenciam na farmacocinética e farmacodinâmica da warfarina em pacientes de diferentes grupos étnicos, resultando em necessidades variáveis quanto à dose ideal da warfarina para se obter a anticoagulação (LAL *et al.*, 2006). Em resumo, há a diminuição da produção hepática das serino-proteases dependentes de vitamina K, sendo que nas primeiras seis a oito horas após a administração verifica-se menor produção de Fator VII e, em seguida, queda da produção dos fatores IX e X e, finalmente, decréscimo na produção do Fator II que possui vida média de 80 a 100 horas; portanto, seu efeito não é imediato. Preconiza-se uma dose inicial em torno de 5 mg que deve ser reduzida, mantida ou aumentada de acordo com o RNI, dosado após duas ou três doses do medicamento. A relação entre a dose da warfarina e a resposta ao tratamento é diversa, portanto os ajustes

da dose devem ser individualizados considerando-se os fatores genéticos ou ambientais que podem influenciar na absorção, farmacocinética e farmacodinâmica da warfarina (ANSELL *et al.*, 2004). Esta dose inicial pode ser menor em pacientes com mais de 60 anos, pacientes com maior risco de sangramento, doença hepática ou em usuários de medicamentos que potencializam a ação da warfarina (ANSELL *et al.*, 2004). Flutuações do RNI podem ocorrer devido às interações medicamentosas ou alimentares (alimentos ricos em vitamina K) que podem potencializar ou antagonizar o efeito da warfarina. Medicamentos como a eritromicina, fluconazol, isoniazida, alopurinol entre outros podem potencializar a ação do AVK, enquanto o álcool, anti-histamínicos e rifampicina reduzem o seu efeito; além destes fatores, considerando-se a farmacogenética, mutações genéticas que envolvam a produção da enzima hepática microsomal do citocromo P450 2C9, poderiam reduzir as necessidades de warfarina em indivíduos com uma ou mais combinações de polimorfismos deste gene (SANTOS & MAFFEI, 2005; LAL *et al.*, 2006). No caso de descontrole com RNI próximo ou maior que 5.0, com a presença ou não de manifestações hemorrágicas, o manejo clínico deverá se basear nas recomendações do ACCP (ANSELL *et al.*, 2004; KEARON *et al.*, 2008). A duração deste tratamento deve ser individualizada pesando-se os riscos/benefícios com relação a sangramentos e de uma possível recidiva do quadro trombótico com uma tendência de tratamento por um período de, no mínimo, três meses para os casos de TEV com fator desencadeante estabelecido e de seis meses para os casos idiopáticos (KEARON, 2004; POLLI *et al.*, 2004). O estudo PREVENT, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo avaliou 750 pacientes e demonstrou que baixas doses de warfarina (RNI entre 1.5-2.0) resultou em menor recidiva do TEV sem complicações hemorrágicas. Um estudo comparou a taxa de recidiva de TEV na SAF primária comparando-se com algumas trombofilias genéticas, mantendo-se RNI entre 2.0 e 3.0 e observou-se maior tendência de recidiva quando há a presença do anticorpo anticardiolipina IgG em altos títulos (AMES *et al.*, 2004). Alguns estudos postulam manter o nível de RNI entre 2.5 e 3.5 na presença do anticoagulante lúpico devido à possibilidade de aumento no Tempo de Protrombina (TP), embora se observe este quadro mais relacionado

ao TTPa (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado); porém a depender do reagente usado e em caso de presença de anticorpo específico para protrombina, esta alteração laboratorial pode ser observada e além disso, há dados mostrando melhor evolução dos pacientes com TEV portadores de SAF mantidos com níveis superiores de RNI (ANSELL *et al.*, 2004). O último consenso de terapia antitrombótica considera que todos os pacientes devem ser tratados por um período mínimo de 3 meses, e que após este período, deve haver uma avaliação quanto aos riscos de recidiva do quadro trombótico, optando-se ou não à manutenção da terapia anticoagulante a longo prazo, recomendando também que o RNI seja mantido entre 2 e 3 (KEARON *et al.*, 2008).

Quanto aos riscos relacionados ao uso da heparina, destaca-se a possibilidade da trombocitopenia induzida por heparina (TIH) (WARKENTIN & GREINACHER, 2004) onde há a produção de anticorpos IgG ou IgM dirigidos contra o complexo formado pelo fator 4 plaquetário e a heparina, ocorrendo de 4 a 14 dias depois do início do tratamento e este fenômeno se relaciona a eventos trombóticos venosos e/ou arteriais devido à geração de trombina, fato evidenciado *in vivo* pela presença de níveis elevados do complexo trombina-antitrombina (WARKENTIN & GREINACHER, 2004), podendo agravar ainda mais o evento agudo do TEV (BANK *et al.*, 2000) e em caso de uso por tempo prolongado, pode ocasionar a osteoporose. Estima-se um risco de desenvolvimento da TIH de 1% em pacientes que receberam heparina não-fracionada porcina em doses terapêuticas tanto via endovenosa ou subcutânea para tratamento de trombose venosa ou arterial (WARKENTIN & GREINACHER, 2004).

Especificamente, o tratamento preconizado para a SAF que cursa com abortamentos é a heparina na dose de 5000UI duas vezes ao dia associada a baixas doses de AAS. Ressalta-se a necessidade de anticoagulação plena com heparina nos casos de mulheres grávidas com SAF que tiveram abortamentos de repetição e que já tiveram trombose, atentando-se quanto à possibilidade de TIH e osteoporose (HANLY, 2003).

Com relação às outras trombofilias, baseados numa metanálise de nove estudos de caso-controle, preconiza-se a profilaxia primária antenatal em

mulheres portadoras da deficiência de AT, mutações em homozigose e combinações de defeitos porém, alguns especialistas sugerem-na também na deficiência de PC; no entanto, na falta de *trials* controlados, alguns indicam esta profilaxia mesmo nos defeitos heterozigotos (DE STEFANO *et al.*, 2006).

O risco de sangramento na terapia continuada com warfarina mantendo-se RNI entre 2.0-3.0 é de 2% ao ano e, aproximadamente, 10% destes sangramentos são fatais, porém a idade e outras comorbidades podem se relacionar a esta estatística, principalmente, se houver dificuldades no controle da anticoagulação (KEARON, 2004). Estudos observacionais relatam sangramentos importantes relacionados à anticoagulação numa frequência de 5-9% ao ano (RIDKER *et al.*, 2003). Este risco aumenta, consideravelmente, se RNI >5.0 (ANSELL *et al.*, 2004). Um estudo *coorte prospectivo* avaliou as complicações da terapia anticoagulante com warfarina em 136 pacientes com doença vascular periférica que foram acompanhados por um período de 18 meses, detectando-se apenas um caso de hemorragia grave (hematêmese) (SANTOS & MAFFEI, 2005). Conclui-se que o manejo correto da warfarina com relação à dose ideal para cada paciente capaz de atingir RNI entre 2.0 e 3.0 e o acompanhamento rigoroso são os pontos chaves para a efetividade e segurança deste tratamento (ANSELL *et al.*, 2004). A reversão da warfarina pode ser feita com o uso de vitamina K via oral ou subcutânea e, em caso de sangramentos importantes que necessite de uma reversão imediata, pode-se transfundir plasma fresco congelado.

A TVP pode trazer conseqüências agudas ou crônicas, sendo importante causa de morbi-mortalidade.

A embolia pulmonar (EP) é uma complicação aguda que ocorre em, aproximadamente, 20% dos casos de TVP (ROSENDAL, 1999), podendo culminar ao óbito, principalmente, nos casos de recorrência do TEV onde 5% dos pacientes nesta situação correriam este risco (SELIGSOHN & LUBETSKY, 2001).

A síndrome pós-trombótica (SPT) é uma complicação crônica com mortalidade praticamente nula porém, importante do ponto de vista epidemiológico devido à alta morbidade e, conseqüentemente, às repercussões sócio-econômicas. Acomete em torno de 1-2% dos pacientes com TVP

(ROSENDAAL, 1999). Estudos mais recentes relatam o desenvolvimento de SPT em 50% a 100% dos pacientes com trombose venosa profunda dentro de 4 a 10 anos do episódio trombótico (PESAVENTO *et al.*, 2006). A SPT se caracteriza por edema de membros inferiores, dor, estase venosa, endurecimento da pele e úlceras e, geralmente, ocorre nos dois primeiros anos do evento agudo (PRANDONI *et al.*, 2004; PESAVENTO *et al.*, 2006). A SPT severa pode acarretar úlceras de perna de difícil tratamento e, em casos extremos, limitações quanto à mobilidade e função, demandando cuidados de enfermagem e médicos rigorosos, complicações estas consideradas raras ocorrendo em 5-10% dos pacientes com TVP (KAHN *et al.*, 2000; KAHN & GINSBERG, 2004). A fisiopatologia da SPT não é completamente entendida mas acredita-se que um trombo agudo associado a mediadores inflamatórios e ao processo de recanalização da veia, que ocorre durante semanas após um episódio de TVP, induza a um dano das válvulas venosas, o que levaria a uma incompetência valvular e refluxo venoso. A incompetência valvular, obstrução venosa persistente ou ambos causam hipertensão venosa e, conseqüentemente, edema, hipóxia tecidual e, em alguns casos, ulcerações na pele (KAHN & GINSBERG, 2004). Diferentes autores têm definido a SPT baseados nas várias associações de sintomas, sinais clínicos, evidências de obstruções venosas, aumento da pressão venosa ou refluxo valvular por análise ultrassonográfica e pletismográfica. A correlação entre achados clínicos e testes objetivos é pobre. O diagnóstico de SPT não pode ser feito na ausência de sinais clínicos e, embora a maioria dos pacientes sintomáticos tenha incompetência valvular, muitos com essa incompetência valvular não manifestam a SPT clinicamente (KAHN *et al.*, 2000; KAHN & GINSBERG, 2004).

A classificação de CEAP, uma escala que envolve critérios clínicos, etiológicos, anatômicos e fisiopatológicos, estabelecida pela American Venous Forum em 1994 e, revisada em 2004 deve ser utilizada, visando um diagnóstico mais preciso das doenças venosas. Baseia-se na condição clínica, mecanismo etiológico da doença, distribuição anatômica do problema e no mecanismo fisiopatológico para o desenvolvimento da doença. A classificação clínica varia de 0 a 6, onde C0 é ausência de doença venosa visível e palpável;

C1 indica a presença de teleangiectasias e veias reticulares, C2 indica a presença de veias varicosas, C3 edema, C4 mostra alterações cutâneas devido à doença venosa (4a – hiperpigmentação; 4b – lipodermatoesclerose), C5 com alterações cutâneas e úlcera cicatrizada e C6 com alterações cutâneas e úlceras abertas. Esta classificação é suplementada por assintomática (A) ou sintomática (S). A classificação etiológica divide-se em quatro categorias: congênita (Ec), primária (Ep) que ocorre na doença varicosa primária, secundária (Es) onde a causa é conhecida e ausência de causa identificável (En). A classificação anatômica descreve a extensão da doença venosa. Esta pode comprometer o sistema superficial (As), profundo (Ad), perfurantes (Ap) ou combinação destes. Na classificação do CEAP revisada, há também a categoria de não identificação da localização da doença venosa (An). Quanto à classificação fisiopatológica, baseia-se na determinação da disfunção venosa como resultado de refluxo (Pr), obstrução (Po) ou ambos (Pr,o) e também a não identificação da fisiopatologia (Pn) (PESAVENTO *et al.*, 2006).

Alguns fatores, potencialmente, relacionados a SPT seriam idade avançada, obesidade, terapia com anticoagulante oral por tempo insuficiente, trombose ipsilateral recorrente e ausência de recanalização nos primeiros seis meses; enquanto o aparecimento de refluxo venoso transpoplíteo parece não influenciar na SPT (PESAVENTO *et al.*, 2006). Um estudo retrospectivo relacionou como fatores preditivos para SPT a idade avançada, sexo feminino, terapia hormonal, veias varicosas, cirurgia abdominal e aumento do índice de massa corporal (IMC) (KAHN *et al.*, 2004). Outro estudo avaliou 145 pacientes com TVP proximal e que foram anticoagulados por um período mínimo de 3 meses, relacionando fatores preditivos a SPT; os resultados mostraram uma prevalência de SPT em 37% dos pacientes ao longo de 2,2 anos de seguimento, sendo a frequência de SPT severa de 4% e a qualidade de vida considerada pior naqueles com SPT quando comparados aos que não tinham esta síndrome. Este estudo também demonstrou que a presença da mutação do fator V Leiden ou do gene da protrombina foi um preditor independente para baixo risco e menor severidade da SPT e que a intensidade da anticoagulação não influenciou no desenvolvimento da SPT; a trombose residual ao dúplex também não influenciou no desenvolvimento da SPT (KAHN *et al.*, 2005).

Algumas medidas profiláticas como o uso diário de meias - elásticas de compressões graduadas reduzem a hipertensão e o refluxo venoso e, conseqüentemente, melhoram o edema e a microcirculação e, quando usada por um período de dois anos após a TVP, reduz a incidência e a severidade da SPT em 50% (KAHN *et al.*, 2000; PESAVENTO *et al.*, 2006) mas faltam dados consistentes sobre a efetividade desta conduta a longo prazo, por serem os estudos neste sentido ainda recentes (PESAVENTO *et al.*, 2006). A trombopprofilaxia em pacientes de alto risco poderia prevenir trombose ipsilateral recorrente, reduzindo-se assim, o desenvolvimento da SPT (KAHN *et al.*, 2004). O impacto sócio-econômico gerado por estas morbi-mortalidades não é irrelevante (PESAVENTO *et al.*, 2006). A falta de produtividade do indivíduo acometido por TVP durante os quatro primeiros meses do evento contribui para este processo (KAHN *et al.*, 2003). Além disto, estima-se que os custos do tratamento da SPT chegam a US\$ 4700 (KAHN & GINSBERG, 2004). O impacto na qualidade de vida também deve ser considerado. Estudos comprovam que 90% dos pacientes foram afastados de seus trabalhos por, pelo menos, dez anos, devido sintomas nas pernas após TVP iliofemoral e ainda, alguns pacientes referiam alguma limitação para atividades específicas (KAHN *et al.*, 2004). Estudos demonstraram que a recorrência de TVP ipsilateral foi um importante fator de risco para SPT (KAHN *et al.*, 2000) ocorrendo em um terço dos pacientes (SELIGSOHN & LUBETSKY, 2001).

Embora a TVP de membros inferiores seja a manifestação mais freqüente, outros sítios venosos podem ser acometidos como os membros superiores. Estudos demonstram maior freqüência em pacientes submetidos à colocação de cateteres ou portadores de neoplasias e, complicações a longo prazo, principalmente, dor e edema também podem ocorrer. Num estudo realizado na Unesp - Botucatu foram avaliados 52 pacientes com trombose venosa profunda dos membros superiores com idade média de 52,3 anos com o objetivo de rever os fatores predisponentes e a evolução destes pacientes. Doze pacientes morreram antes da alta, em função de causas não relacionadas à embolia pulmonar, um paciente desenvolveu seqüelas pós - trombóticas e seis ficaram com discretos sintomas residuais. Houve maior freqüência de trombose em pacientes submetidos aos cateteres e naqueles

com diagnóstico de neoplasias em atividade (YOSHIDA *et al.*, 2005).

O tromboembolismo venoso (TEV) tem uma taxa de recorrência de 5-10% (RIDKER *et al.*, 2003; EICHINGER *et al.*, 2004) por ano, freqüentemente, entre os primeiros 6 e 12 meses e continua tendo sua importância nos primeiros 10 anos do evento (HEIT *et al.*, 2000). Estima-se que este risco seja de 10% no primeiro ano em pacientes que tiveram trombose idiopática e naqueles pacientes em que os fatores de risco são persistentes ou irreversíveis; este risco seria de 5% ao ano para os casos de trombose desencadeada por fator de risco transitório (KEARON, 2004). Estudo *coorte* retrospectivo realizado em Minesota avaliou a recorrência de TVP e seus preditores. Foram estudados 1719 pacientes no período de 1966 a 1990 avaliados quanto à idade, tipo de evento (TVP e/ou embolia pulmonar), sexo, ano do diagnóstico do evento, índice de massa corporal, doença cardíaca crônica, neoplasias, doenças neurológicas isquêmicas, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos que necessitassem de anestésias, traumas, doenças pulmonares crônicas, doença hepática crônica, doença renal crônica, varizes, uso de cateter venoso central, tabagismo, terapia hormonal ou contraceptivos orais, gravidez, cirurgias ginecológicas ou uso de tamoxifeno. Destacou-se a relação de neoplasias com maior recorrência da TVP (HEIT *et al.*, 2000). O sexo pode estar relacionado com maior recorrência de episódios trombóticos. Um estudo com 826 pacientes que foram seguidos durante 36 meses após o primeiro episódio de TVP e submetidos ao tratamento anticoagulante, descartando-se mulheres grávidas e pacientes portadores de trombofilias genéticas, SAF e portadores de neoplasias, demonstrou recorrência da TVP em 74 dos 373 homens comparados com recorrência em 28 de 453 mulheres, ajustados quantos à idade, com significância estatística. O porquê desta observação permanece obscuro, necessitando de mais estudos (HEIT *et al.*, 2000; EICHINGER *et al.*, 2004; VOSSEN *et al.*, 2005).

Em uma revisão de literatura quanto à recorrência de TEV em pacientes com trombofilia genética (deficiência de PC, PS ou AT), a continuação da terapia com warfarina por mais de um ano e até três anos pode minimizar esta complicação, sendo que a indicação a longo prazo deve pesar risco/benefício devido aos riscos de sangramento inerentes a terapia

anticoagulante de 2-3% ao ano; entretanto, a terapia com warfarina poderia prevenir 1-2 eventos trombóticos em 100 pacientes/ano. (VAN DEN BELT *et al.*, 1997).

A terapia anticoagulante por longo período mostrou-se efetiva contra a recorrência da TVP em pacientes com trombofilia genética: deficiência de PS, PC, AT e, especialmente, com a mutação do fator V Leiden. Blom e cols. (2005), em estudo prospectivo por um período de 5.6 anos em que foram acompanhados 304 pacientes com trombofilia genética comparando-os quanto ao tempo de anticoagulação e taxa de recorrência do TEV, encontraram recorrência de TEV em 44 de 180 pacientes que não fizeram uso por longo prazo da anticoagulação *versus* 7 recorrências de 124 pacientes que usaram anticoagulante por um período de tempo maior, ajustados quanto à idade. A taxa mais alta de recorrência foi descrita em homens com deficiência de um anticoagulante natural ou associações de defeitos e em mulheres com deficiência de AT. Concluíram também que, embora a anticoagulação a longo prazo (maior que o período de um ano) diminua a taxa de recorrência em 80%, resulta em maior risco hemorrágico de 0,8% ao ano (BLOM *et al.*, 2005). A hiperhomocisteinemia está associada a uma taxa de recorrência de trombose em 2.7 vezes (KEARON, 2004).

A dosagem do D-dímero poderia ser um marcador do momento de interrupção da anticoagulação e, conseqüentemente, menor risco de recidiva do TEV; em dois estudos onde foi avaliada a dosagem do D-dímero que estava baixa ou nula, um mês após a suspensão da anticoagulação, associou-se a um menor índice de recorrência por um período de seguimento de 18 a 38 meses, porém é necessária uma validação prospectiva e uma padronização para que este teste seja recomendado como um guia na duração da anticoagulação (KEARON, 2004).

Pacientes que apresentem evento trombótico com as seguintes características: idade menor de 45 anos, eventos recorrentes, história familiar para trombose venosa, trombose cerebral ou visceral e antecedentes de mais de 3 abortos espontâneos são candidatos de alto risco para trombofilias. O tratamento destes na fase aguda não difere e a investigação das trombofilias *a posteriori* é imperativa, mesmo porque influenciará na decisão terapêutica quanto à necessidade de profilaxia secundária. Um outro grupo que deve ser

analisado são os pacientes, possivelmente, portadores de trombofilias com primeiro episódio de trombose espontâneo ou provocado pelo uso de contraceptivos, gravidez e/ou puerpério, trauma, imobilizações ou cirurgias com idade maior 45 anos. Nestes casos, a investigação das trombofilias também é indicada visto que o paciente pode ser portador de uma alteração genética e tornou-se sintomático quando exposto a alguma situação de risco adquirida. Enfim, um último grupo a ser considerado seria aquele com baixa probabilidade de ser portador de trombofilia: TVP distal associada a cirurgias, traumas ou imobilizações mas a decisão quanto à investigação deve ser individualizada (SELIGSOHN & LUBETSKY, 2001).

Poucos estudos avaliaram a evolução clínica a longo prazo com as possíveis complicações agudas ou crônicas inerentes à TVP, relacionando com suas características iniciais e/ou ao tratamento anticoagulante.

Estudo realizado na América do Norte (National Pilot Screening Program for Venous Diseases by the American Venous Forum) avaliou variáveis em um total 476 pacientes de 17 diferentes instituições, estratificados quanto ao risco de TEV (5% - baixo risco; 87% - risco moderado; 39% - alto risco), avaliados quanto a sexo, idade, etnia, doenças associadas (Diabetes, Hipertensão Arterial, Insuficiência Cardíaca), tabagismo, uso de warfarina e antiagregantes plaquetários, SPT e presença ou não de refluxo ao ultra-som. Evidenciou-se a presença de varizes em 32%, edema (11%), alterações da pele atribuídas à doença venosa (8%) e úlcera de estase (1,3%). A finalidade deste estudo era de identificar e aconselhar às pessoas sobre os problemas relacionados ao TEV (McLAFFERTY *et al.*, 2007).

Kahn e *co/s.* fizeram vários estudos levando em conta a qualidade de vida relacionada à SPT, sendo um destes uma revisão bibliográfica (KAHN *et al.*, 2000). Posteriormente, num estudo publicado em 2002, este mesmo autor avaliou 41 pacientes quanto ao desenvolvimento de SPT e a influência na qualidade de vida, demonstrando que aqueles que tinham dificuldades para atividades físicas decorrentes da SPT, apresentavam uma pior percepção de sua qualidade de vida (KAHN *et al.*, 2002). Em 2003, publicou um estudo que avaliou a perda da produtividade do indivíduo acometido por TEV nos primeiros quatro meses do evento (KAHN *et al.*, 2003). Em 2004 publicou um artigo de revisão onde discutiu a relação entre TVP e SPT, enfocando aspectos desde a

fisiopatologia até o seu manejo terapêutico (KAHN & GINSBERG, 2004).

Uma revisão sistemática publicada por Segal e cols. em 2007, estudou o manejo do TEV com a proposta de rever a evidência da eficácia das intervenções no tratamento da TVP e da EP. Incluiu 101 artigos comparando-se o uso da heparina não fracionada com a heparina de baixo peso molecular no tratamento da embolia pulmonar e da TVP, evidenciando-se modesta superioridade da heparina de baixo peso no tratamento da TVP, sem diferenças significativas na EP. Além disto, estudou a eficácia do tratamento trombolítico direcionado por cateter, com bons resultados em casos selecionados. Avaliou também o uso de meias-elásticas e observou uma melhor evolução da SPT nos usuários. O tempo de uso da warfarina também foi avaliado, mostrando maior benefício quando utilizada por um período maior que três meses mesmo nos pacientes com fatores de risco para TEV transitórios e 1 ano para os casos de TEV espontâneo. Uma melhor qualidade de vida foi evidenciada com o uso da heparina de baixo peso molecular, principalmente, nos pacientes portadores de neoplasias e poucos estudos avaliaram o tratamento do TEV durante a gravidez (SEGAL *et al.*, 2007).

Não temos conhecimento de estudo desenvolvido em nosso meio, visando conhecer a evolução a longo prazo de pacientes com TVP e relacionando com dados demográficos, presença de trombofilia e condições de desenvolvimento da TVP e de seu tratamento, o que nos parece importante tendo em vista as características de nossa população e sua situação sócio-econômica. Este fato nos levou à realização do presente trabalho que visou a avaliação clínica e ultrassonográfica a longo prazo dos pacientes com diagnóstico de TVP de membros, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, portadores de trombofilia genética e/ou adquirida.

2. Objetivos

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a evolução a longo prazo de pacientes com TVP, portadores de trombofilia e comparar com a evolução de pacientes não trombofílicos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Avaliação das características dos pacientes trombofílicos e não trombofílicos, com TVP;
 - 2) Avaliação tardia dos pacientes trombofílicos e não trombofílicos quanto a:
 - Existência de síndrome pós trombótica, levando-se em conta a classificação CEAP;
 - Características ultrassonográficas das veias;
 - Qualidade de vida.
-

3. Casuísticas e Métodos

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual Paulista – Faculdade de Medicina de Botucatu, em 08/11/2004, através do ofício 530/2004-CEP.

Trata-se de um estudo tipo *coorte* e caso-controle retrospectivo com análise transversal no momento da entrevista e do mapeamento dúplex.

3.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram estudados 61 pacientes tratados no Ambulatório da Disciplina de Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, portadores de trombofilia genética e/ou adquirida que foram tratados para TVP de membros inferiores ou superiores confirmadas por mapeamento dúplex, com ou sem embolia pulmonar. As trombofilias avaliadas neste estudo foram: deficiência de antitrombina, proteínas S e C, mutação do fator V Leiden, mutação do gene da protrombina G20210A, mutação do gene da MTHFR C677T em homozigose e síndrome do anticorpo antifosfolípide.

A seleção destes pacientes foi realizada da seguinte forma:

a) Revisão das fichas de atendimento e/ou de prontuários, no caso de fichas de atendimento ausentes ou incompletas, de 220 pacientes acompanhados ou que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação da Disciplina de Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, que haviam realizado testes para pesquisa de trombofilia genética (mutação do fator V Leiden, mutação do gene da protrombina G20210A e mutação do gene da MTHFR C677T). Estes pacientes fizeram parte de um projeto de pesquisa prévio, BRATROS (*BRAZILIAN THROMBOSIS STUDY*). Estes exames foram realizados no Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto, no período de 08/1998 a 08/2001, sob supervisão do Dr. Rendrik França Franco. Foram identificados 37 pacientes portadores de, pelo menos, uma destas trombofilias. Nos pacientes com a mutação do gene da MTHFR, só foram considerados para este trabalho, os portadores em homozigose.

Dos 37 pacientes, foram excluídos:

- 2 pacientes portadores da mutação do fator V Leiden em heterozigose com diagnóstico de trombose de seio venoso;
- 2 pacientes portadores da mutação do fator V Leiden em heterozigose e 1 paciente com a mutação do gene da protrombina G20210A que haviam falecido, em cujos prontuários não constaram atestados de óbitos, nem as condições em que os pacientes faleceram.
- 1 paciente com mutação do gene da protrombina que não aceitou participar do estudo.

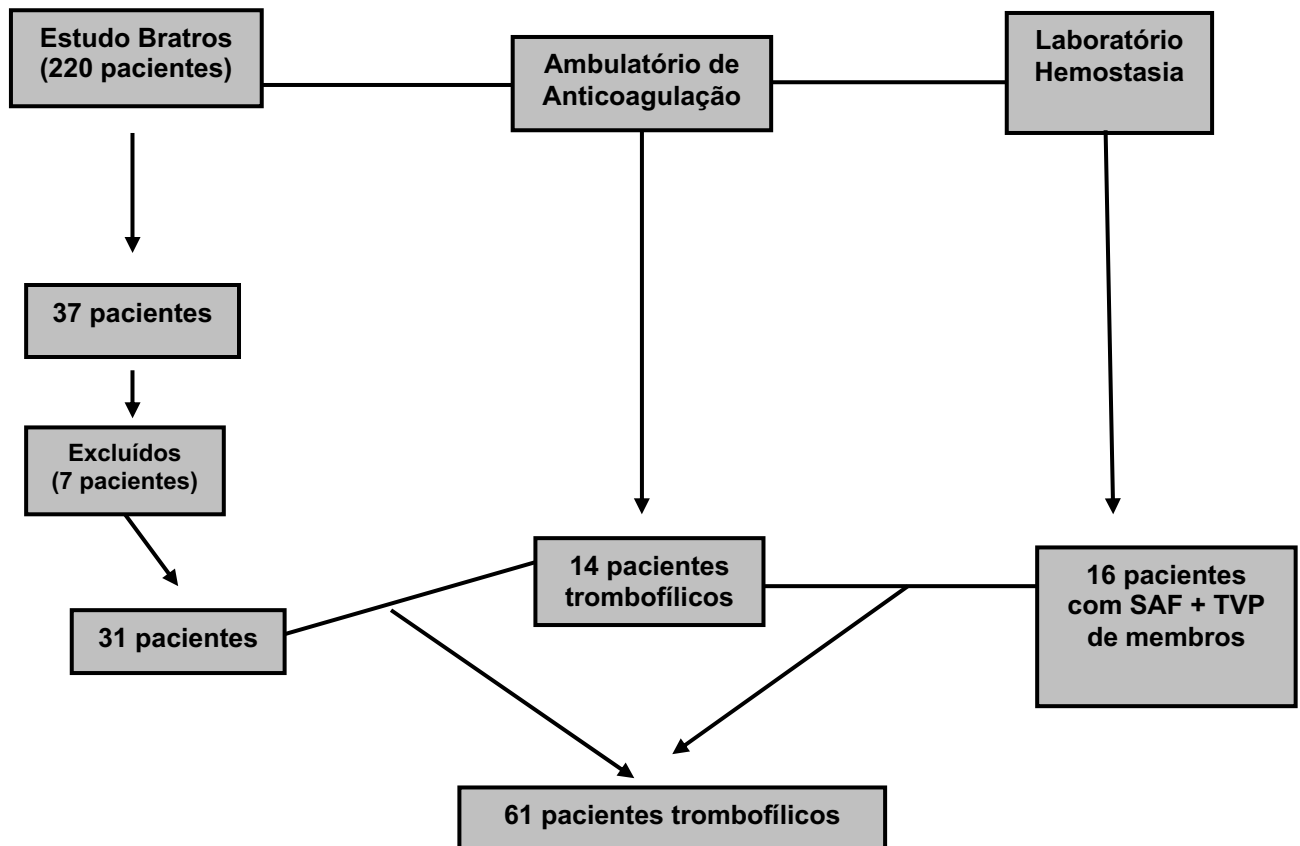
Portanto, foram incluídos no presente estudo, 31 pacientes.

b) Pacientes com diagnóstico de trombose venosa de membros inferior ou superior, confirmado por mapeamento dúplex que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação da Disciplina de Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, portadores de trombofilia genética e/ou adquirida que não participaram do Estudo Bratros, totalizando 14 pacientes:

- Mutação do gene da protrombina G20210A (homozigose): 1;
- Mutação do fator V Leiden (heterozigose): 2 pacientes;
- Síndrome Antifosfolípide: 9 pacientes;
- Deficiência de Proteína C: 2 pacientes.

c) Quatorze pacientes com anticorpos anticardiolipinas positivos e 2 pacientes com anticoagulante lúpico positivos, portadores de trombose venosa profunda de membros inferior ou superior, confirmada por mapeamento dúplex, totalizando 16 pacientes. Estes foram identificados entre os pacientes que haviam realizado pesquisa para SAF no Laboratório de Hemostasia do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Botucatu entre 01/2001 a 12/2003.

Assim, o total de pacientes portadores de trombofilia genética e/ou adquirida com diagnóstico de trombose venosa profunda de membros inferior ou superior foi de 61 pacientes.

FLUXOGRAMA DOS PACIENTES SELECIONADOS

A data limite de inclusão dos pacientes foi dezembro de 2003, já que o objetivo do trabalho era o estudo da evolução destes pacientes a longo prazo.

Os dados coletados nos prontuários e/ou fichas de atendimentos analisados, foram colocados numa ficha especialmente elaborada. (ANEXO I)

3.2. GRUPO CONTROLE

Foram selecionados 25 pacientes do estudo BRATROS, não portadores de trombofilias genéticas e/ou adquiridas, que pudessem ser pareados para sexo e idade (± 5 anos) com 25 pacientes do grupo trombofílico.

3.3. ABORDAGEM DOS PACIENTES

Os pacientes ainda em seguimento ambulatorial foram abordados durante consulta de rotina. Aos pacientes que não estavam em seguimento foi feita tentativa de contato por telefone, carta e/ou via serviço social. Inicialmente, tentava-se contato telefônico quando era explicado o caráter do estudo e agendava-se uma consulta; aos pacientes não contactados por telefone, era enviada uma carta com aviso de recebimento, explicando o estudo e fornecendo um telefone para contato e, por fim, para os pacientes que não responderam, era tentado contato via serviço social da Unesp-Botucatu e Prefeituras das cidades de origem dos pacientes, convocando-os para contato.

Dos 61 pacientes, conseguimos contato com 40 e apenas uma paciente não aceitou participar do estudo. Os outros 20 pacientes não foram localizados por mudanças de endereços e/ou de telefones não atualizados nos registros hospitalares da UNESP, mesmo após todas as tentativas de contato já mencionadas.

Durante a consulta, explicava-se aos pacientes a finalidade do estudo, sendo aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO II) que era preenchido e assinado pelo paciente e pelo pesquisador, sendo fornecida uma cópia para cada paciente. Foi aplicado um questionário, realizado exame físico dos membros e agendado mapeamento dúplex, sendo que todos os dados foram anotados na Ficha de Estudo (ANEXO III).

3.4. VARIÁVEIS ANALISADAS

A ficha referente ao estudo continha itens que incluíam dados do interrogatório e dados coletados dos prontuários e fichas de atendimento, incluindo:

- Identificação: nome, RG, idade, raça, procedência (urbana ou rural), estado civil, profissão e condições de trabalho, endereço e telefone;
- Antecedentes pessoais e familiares: tempo de seguimento, antecedentes obstétricos, doenças de base, uso de medicamentos, internações, familiares com antecedentes trombóticos;

- Tipo de trombofilia;
- Dados da TVP: espontânea ou secundária (pós-operatório, trauma, gravidez, puerpério, repouso, anticoncepcional, reposição hormonal);
- Diagnóstico da TVP: data, realização de exames complementares confirmatórios, nível da TVP;
- Tratamento inicial: internado ou não, qual o tipo de heparina utilizada e por quanto tempo, RNI da alta hospitalar;
- Tratamento no ambulatório: número de retornos, avaliação do RNI;
- Complicações hemorrágicas;
- Tratamento: completo ou incompleto (Por quê?)
- Complicações: retrombose, embolia pulmonar, síndrome pós-trombótica;
- Qualidade de vida: limitações, afastamentos do trabalho, aposentadoria pela doença;
- Uso de meia-elástica: sim ou não (tipo de meia, tempo de utilização em meses/dias/semanas/horas por dia);
- Índice de massa corpórea (IMC): utilizando-se a seguinte fórmula – $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$ e obedecendo a seguinte classificação (TZAMALOUKAS *et al.*, 2003):

IMC	ESTADO NUTRICIONAL
< 18,5	Magreza
18,5 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Obesidade leve
30 a 39,9	Obesidade moderada
> 40	Obesidade grave

- Exame físico dos membros: volume do membro, edema, hiperpigmentação, dermatofibroses, varizes, úlceras abertas ou cicatrizadas;
- CEAP: esta classificação baseia-se em critérios clínicos, etiológicos, anatômicos e fisiopatológicos, estabelecidos pela American Venous Forum em 1994, revisada em 2004. A classificação clínica foi utilizada no presente estudo e sua graduação varia de 0 a 6, onde:

C0 = ausência de doença venosa visível ou palpável;
C1 = presença de teleangiectasias ou veias reticulares;
C2 = presença de veias varicosas;
C3 = edema;
C4 = alterações cutâneas devido à doença venosa;
C5 = alterações cutâneas e úlcera cicatrizada;
C6 = alterações cutâneas e úlceras ativas

- Dados do mapeamento dúplex: avaliação do sistema venoso profundo e superficial, incluindo sinais de recanalização e presença ou não de refluxos venosos, com análise de tempo e velocidade (ANEXO IV).

Definiu-se como:

a) Ao exame físico:

- EDEMA: Aumento de volume do membro e/ou formação de godê ou cacifo visível à compressão digital na face pré-tibial do terço distal dos membros inferiores.
- HIPERPIGMENTAÇÃO: quando o terço distal de membros apresentava coloração acastanhada ou purpúrica.
- ECZEMA: quando a pele periúlceras ou do terço distal dos membros apresentava eritema, vesículas e/ou liquenificação.
- ERISIPELA: quando o paciente apresentava edema, calor, dor e rubor no membro.
- LIPODERMOESCLEROSE: quando os pacientes apresentavam a pele do terço distal dos membros inferiores com atrofia, lisa e endurecida.
- VARIZES: presença de veias dilatadas, tortuosas e alongadas nos membros inferiores.
- ÚLCERA DE ESTASE: presença de úlcera no terço distal de membro inferior acompanhada por uma ou mais das seguintes manifestações – edema, hiperpigmentação, eczema, lipodermoesclerose e varizes.

b) Hemorragia:

- Leve: equimoses e hemorragias nasal ou gengival ao traumatismo;
- Moderada: urinária macroscópica e genital (maior fluxo menstrual e/ou metrorragias);
- Grave: sistema nervoso central, derrame pericárdico, retroperitoneal ou que tenha necessitado de transfusão sangüínea.

c) Tempo de tratamento anticoagulante

Foi considerado como tempo de tratamento anticoagulante adequado:

- 3 meses: TVP desencadeada por fator de risco identificável de veias distais;
- 6 meses: TVP espontânea e/ou acometendo veia proximal e/ou embolia pulmonar;
- Perene (indefinido): pacientes portadores de mais de um episódio trombótico e/ou portador de trombofilias de alto risco para recorrência.

d) Uso regular de meia-elástica

- O paciente deveria usar por, pelo menos, 5 dias na semana.

e) RNI adequado:

- 1,8-3,0.

f) Estado Civil:

- Desconsideramos esta variável e a substituímos por uma pergunta de maior relevância para este estudo, onde se questionava aos pacientes se estes moravam sós ou não, em busca de dificuldades em seu tratamento.
-

3.5. PERFIL TROMBOFÍLICO

O perfil trombofílico dos pacientes do grupo de estudo foi completado sempre que possível. Dos 39 pacientes trombofílicos, 22 pacientes portadores de trombofilias genéticas ou SAF, perenemente anticoagulados, não foram investigados quanto à pesquisa de inibidores e/ou antilúptico devido ao risco de suspensão da anticoagulação para realização destes exames, o que superava o interesse científico e devido à dificuldade de realização de uma ponte de heparina. Destes 22 pacientes, 15 pacientes não foram investigados quanto à presença do antilúptico e quanto à deficiência da AT, PC e PS; 4 pacientes não foram investigados somente quanto à pesquisa dos inibidores e 3 pacientes não foram investigados somente quanto à presença do antilúptico.

Oito pacientes portadores de SAF não haviam sido investigados para as trombofilias genéticas aqui estudadas e foram convocados para coleta de amostras de sangue para realização destes exames. Três pacientes não compareceram para a coleta. Estas amostras encontram-se devidamente armazenadas no Laboratório de Hemostasia do Hemocentro da Unesp de Botucatu para uma posterior pesquisa das trombofilias genéticas nestes pacientes.

Todos os pacientes do grupo controle foram avaliados quanto às trombofilias aqui estudadas e os resultados foram negativos.

3.6. MAPEAMENTO DÚPLEX (MD)

3.6.1. Técnica de avaliação do sistema venoso dos membros inferiores por meio do mapeamento dúplex (MD):

Em todos os pacientes (trombofílicos e controles) foram realizadas avaliações por meio do MD dos sistemas venosos superficial e profundo, com exceção de apenas um paciente do grupo controle que não o realizou alegando problemas pessoais. O MD foi feito no Laboratório Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp por um cirurgião vascular com formação em ultra-som vascular (certificado de habilitação pela

Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular), utilizando-se equipamento LOGIK 7 GE com transdutor linear multifrequencial de 4 a 7MHz.

O exame foi, inicialmente, realizado com o paciente em decúbito dorsal horizontal (DDH) com leve flexão do joelho, com a maca em proclive (20° de inclinação). Posteriormente, o paciente ficava em posição ortostática de frente para o examinador com o membro a ser examinado levemente fletido e em rotação externa, suportando o peso de seu corpo no membro contralateral. Finalmente, ainda em posição ortostática, foi feito o exame da fossa poplíteia e região posterior da coxa e perna.

Na posição DDH, foi avaliado o sistema venoso profundo quanto a sua distribuição anatômica e eventuais alterações ultra-sonográficas que pudessem sugerir TVP pregressa.

Na posição ortostática, inicialmente foi realizada avaliação da competência valvar do sistema venoso profundo (veias femoral comum, femoral superficial, poplíteia e pernas). Em seguida, foram avaliadas as veias superficiais (veias safena magna, safena parva e suas tributárias). Também foram avaliadas as junções safeno-femoral, safeno-poplíteia e a presença ou não de perfurantes insuficientes e sua localização quando presentes.

A avaliação da competência valvar foi realizada na posição ortostática por meio da manobra manual de compressão e descompressão brusca da panturrilha. Foi realizada a medida do tempo e velocidade do refluxo, quando presente, e este foi considerado significativo para o sistema venoso profundo quando a velocidade foi > 30cm/s e/ou tempo de refluxo maior que 1 segundo; e para o sistema venoso superficial quando a velocidade >30cm/s e/ou tempo > 0,5s (LABROPOULOS *et al.*, 2003).

No sistema profundo, quando havia sinais de TVP pregressa, verificou-se se era oclusiva ou recanalizada com seus locais de refluxo, se presentes.

Considerou-se: vaso pérvio aquele com paredes normais, fluxo sangüíneo preservado sem trombos em seu interior; recanalização parcial quando havia sinais de irregularidades na parede do vaso com a presença de trombo em seu interior mas que permitia o fluxo sanguíneo e vaso não pérvio quando não havia a presença de fluxo sangüíneo.

3.6.2. Técnica de avaliação do sistema venoso dos membros superiores por meio do mapeamento dúplex (MD):

O mapeamento dúplex para avaliação dos segmentos venosos nas extremidades superiores pós-episódio trombótico, foi realizado no Laboratório Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – Unesp, utilizando-se aparelho GE modelo Logiq 7, com transdutor linear multifrequencial de 6 – 10 MHz. O paciente foi examinado em posição sentada, de frente para o examinador, sendo investigado:

- Presença de trombo pela compressibilidade venosa parcial ou total (modo B);
- Perviedade dos segmentos pela presença de fluxo (total ou parcial) no modo cor e pela fascicidade respiratória (modo cor e modo *Doppler*);
- Sinais ecogênicos sugestivos de recanalização do trombo.

A presença de refluxo foi pesquisada - após manobra de compressão e descompressão manual da musculatura do antebraço - através do modo cor e modo *Doppler*, sendo considerado refluxo patológico quando o tempo de refluxo fosse maior que 0,5s e/ou a velocidade de pico de refluxo fosse maior que 30cm/s (LABROPOULOS *et al*, 2003), utilizando-se os mesmos critérios para refluxo em membros inferiores, visto que não há parâmetros definidos para as extremidades superiores.

3.7. REALIZAÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS

PESQUISA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO CIRCULANTE

A detecção do anticoagulante lúpico foi feita pela observação do prolongamento do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa), não corrigido com a adição de plasma normal e pelo Tempo do Veneno da Víbora de Russel diluídos. Estes métodos estão descritos no Manual de

Procedimentos Operacionais Padrão do Laboratório de Hemostasia do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Botucatu* com metodologia baseada nos critérios definidos pelo Sapporo Laboratory. (ANEXO V)

DOSAGEM DA PROTEÍNA C

Realizada com Kit comercial: Kit HELENA, método cromogênico, conforme orientações do fabricante (ANEXO V).

DOSAGEM DA ANTITROMBINA

Realizada com Kit comercial: Kit HELENA ou Kit BIOPOOL, método cromogênico, conforme orientação do fabricante (ANEXO V).

DOSAGEM DA PROTEÍNA S LIVRE

Realizada com Kit comercial: Kit HELENA (método ELISA), conforme orientações do fabricante (ANEXO V).

DOSAGEM DO ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA

Foi realizada pelo método ELISA - INOVA QUANTA LIFE TM: IgG – IgM (ANEXO V).

PESQUISA DAS TROMBOFILIAS GENÉTICAS

A pesquisa das trombofilias genéticas foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pelo Prof. Dr. Rendrik França Franco.

- Pesquisa da Mutação do fator V Leiden através da amplificação por PCR do exon 10 do gene do fator V da coagulação, seguida da digestão com a enzima de restrição *MnlI*.

* A cópia deste Manual foi devidamente autorizada pela responsável pelo Laboratório de Hemostasia, Dra. Izoete Aparecida Thomazini-Santos.

- Pesquisa da mutação do gene da protrombina G20210A: amplificação do segmento gênico de interesse e digestão de restrição com a enzima *HindIII*.
- Pesquisa da mutação 677 C→T da MTHFR: amplificação por PCR de fragmento de DNA contendo o sítio da mutação, seguida de digestão com a enzima de restrição *HinfI*.

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

TABULAÇÃO DOS DADOS COLETADOS

Os dados coletados foram codificados por números e colocados numa tabela da planilha Excel para a análise estatística.

Os programas utilizados na aplicação dos testes estatísticos foram:

- MANAP: programa desenvolvido pelo Departamento de Bioestatística da Unesp-Botucatu, utilizado para aplicação do teste de *Goodman*.
- SAEG (para ambiente *Windows*): programa desenvolvido pela Universidade Federal de Viçosa/ MG, utilizado para aplicação do teste de *Mann-Whitney*.

3.9. MÉTODOS

a) Análise Comparativa (grupo trombofílico x grupo controle)

O estudo da associação entre grupos e as seguintes variáveis: sexo, etnia, procedência (urbana/rural), condições de trabalho (posição ao trabalho), número de gestações e abortos antes da TVP, doenças de bases associadas, antecedentes familiares para trombose, fatores de risco associados a TVP, complicações hemorrágicas, manutenção de anticoagulação, qualidade de vida, intensidade da dor no membro acometido pela TVP, necessidade de

apostentadoria, local da oclusão e membros acometidos, refluxo ao ultra-som, velocidade e tempo do refluxo foi realizado pelo teste de *Goodman*, para contrastes entre e dentro de populações multinomiais (GOODMAN, 1964;1965).

O estudo das variáveis: idade, tempo de seguimento, tempo de tratamento no momento da alta, tempo decorrido até o retorno, frequência de retornos, retornos com RNI adequado ou inadequado ($<1,8$ ou $>3,0$) e ($1,8 > \text{RNI} > 1,5$ ou $5,0 > \text{RNI} > 3,0$) foi realizado pela técnica não-paramétrica de *Mann-Whitney* para grupos independentes (ZAR, 1999).

Foram utilizadas letras minúsculas para indicar os resultados das comparações entre grupos (controle x trombofílico), fixada a categoria de resposta e, letras maiúsculas nas comparações de categorias de respostas dentro do grupo. Para a interpretação das letras, deve-se prosseguir da seguinte forma:

- I) Duas proporções seguidas de uma mesma letra minúscula não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração;
- II) Duas proporções seguidas de, pelo menos, uma mesma letra maiúscula não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.
- III) As menores proporções correspondem às letras iniciais do alfabeto de tal forma que: $a < b < c \dots$ e $A < B < C \dots$

Todas as discussões, no presente estudo, foram efetuadas no nível de 5% de significância.

Não foi possível a aplicação de testes estatísticos nas variáveis com mais de três categorias e naquelas com categorias de ocorrência rara.

b) Análise do grupo trombofílico

Para as variáveis apresentadas nas tabelas IIa, III e IV dos resultados, foi aplicado o Teste de Aderência – Quiquadrado (NORMAN & STREINER, 1994).

Com relação às variáveis apresentadas nos gráficos de 1 a 3, foi realizada apenas análise descritiva, sem a aplicação de testes estatísticos, devido ao fato de que estas variáveis continham mais de três categorias de respostas.

4. Resultados

Os resultados foram divididos em duas partes:

- 1) Análise descritiva e estatística do grupo trombofílico
- 2) Análise comparativa (grupo trombofílico x grupo controle)

4.1. Análise do Grupo Trombofílico

O grupo trombofílico foi composto por 39 indivíduos, obtidos conforme descrito na casuística e englobam indivíduos com diagnóstico de TVP de membros inferior ou superior, portadores de trombofilia.

A idade dos pacientes, em anos, bem como o tempo de seguimento, em meses, no momento da entrevista encontra-se na **Tabela I**.

Tabela I. Medidas descritivas da idade e tempo de seguimento (Grupo Trombofílico)

Variável	Trombofílico
Idade (anos)	37,21 ± 13,74 37,00 (10,00; 68,00)
Tempo de Seguimento (em meses)	76,26 ± 45,83 60,00 (12,00; 216,00)

Média ± desvio padrão

Mediana (valor mínimo; valor máximo)

Um maior número de pacientes com TVP neste grupo era do sexo feminino (**tabela IIa**).

Houve predomínio de caucasianos e a maioria dos pacientes residia na zona urbana (**tabela IIa**).

Apenas 4 pacientes moravam sozinhos e não referiram problemas quanto ao seu tratamento.

As trombofilias mais freqüentemente observadas foram a SAF seguida pela mutação do fator V Leiden em heterozigose (**tabela II d e gráfico 1**).

As profissões mais prevalentes foram aquelas relacionadas às atividades de escritório, seguidas pelas pacientes que exerciam trabalhos domésticos (**gráfico 2**).

Com relação à *posição ao trabalhar* houve um predomínio da posição sentada (41%) com relação às outras posições: em pé (28,3%) e andando (30,7%), sem significância estatística ($p > 0,05$).

Quanto ao número de gestações (n=30 mulheres), houve um predomínio de até 2 gestações tanto antes como após o episódio de TVP com significância estatística em relação aos demais números de gestações com $p<0,05$ e $p<0,001$, respectivamente (**tabela IIa**).

Quanto ao número de abortamentos antes da TVP, os relatos foram: nenhum (76,6%); até 2 (13,3%) e maior que 2 (10,1%) com p significativo ($p<0,01$).

Após a TVP, os relatos quanto ao número de abortamentos foram: nenhum (86,6%) e até 1 abortamento (13,4%) com $p<0,001$. (**tabela IIa**)

A maioria dos pacientes negou antecedentes de TVP ou trombose arterial na família (82% e 84,6%, respectivamente) com $p<0,001$ e todos negaram históricos sugestivos de embolia pulmonar em seus familiares. (**tabela IIa**)

A TVP foi não-espontânea em (61,5%) porém com p não significativo ($p>0,05$) (**tabela IIa**), e dentre os fatores de riscos associados destacam-se o uso de anticoncepcionais orais (22%) seguido pelo puerpério (13%) (**gráfico 2**).

Comparando-se a incidência da TVP nos membros superiores com relação aos inferiores, houve maior prevalência deste último (94,9%) com p significativo. O membro inferior esquerdo foi o mais acometido (64,1%), seguido pelo membro inferior direito (30,7%) e pela TVP bilateral (5,2%), com $p<0,01$. Quanto ao nível da TVP, a proximal foi a mais freqüente (82,1%) com $p<0,001$ (**tabela IIa**).

A maioria dos pacientes foi internada para o tratamento inicial da TVP (79,4%), 12,8% foram mantidos em tratamento domiciliar e 7,8% acompanharam, inicialmente, em outro serviço fora da Unesp ($p<0,01$).

Todos os pacientes foram tratados com heparina, principalmente, a não-fracionada (87,2%) e todos foram anticoagulados com warfarina (**tabela IIa**).

O RNI na alta hospitalar foi documentado em 61,4% dos pacientes, sendo que estava adequado em 48,7% destes; 7,6% tiveram RNI menor que 1,8 e 5,1% maior que 3,0. Observou-se faltas de registros nos prontuários do RNI da alta hospitalar em 38,6%.

A maioria dos pacientes teve alta hospitalar após 6 a 12 dias de

internação (48,7%), entre 2 a 5 dias (12,8%) e entre 13 a 24 dias (15,3%). Observaram-se falhas de registros médicos com relação ao dia da alta hospitalar em 23,2% dos prontuários. 51,2% dos retornos ao ambulatório de anticoagulação após a alta hospitalar concentrou-se entre 2 a 7 dias.

Quanto às complicações hemorrágicas inerentes ao tratamento de anticoagulação, a maioria as negou (71,4%), inclusive equimoses, com $p < 0,05$ (**tabela IIa**). A distribuição quanto aos locais de sangramentos relatados podem ser vistas no **gráfico 3**, destacando-se relatos de aumento do fluxo menstrual e metrorragias. Duas pacientes necessitaram de transfusões de hemácias devido a sangramento, uma no pós-parto e outra por um cisto roto de ovário.

A maioria dos pacientes era anticoagulada perenemente (64%), mas não houve significância estatística com relação aos não anticoagulados perenemente com $p > 0,05$.

A maioria dos pacientes negou sintomas sugestivos de embolia pulmonar (92,3%) com $p < 0,001$.

Vinte e três pacientes (58,9%) não apresentaram retrombose; 16 pacientes (41,1%) a apresentaram, sendo que 9 pacientes (23%) apresentaram episódio de retrombose no mesmo membro; 6 pacientes (15,5%) no outro membro e 1 paciente (2,6%) relatou episódios de tromboflebite. Doze pacientes (30,76%), tinham história de retrombose fora da vigência de tratamento anticoagulante e 4 pacientes (10,25%) apresentaram retrombose durante a anticoagulação, sendo que três deles estavam com RNI adequado e em um deles, o RNI não foi documentado.

As trombofilias associadas a estes episódios de retrombose durante o tratamento foram: SAF primária (2 pacientes), SAF secundária (1 paciente) e mutação do fator V Leiden em heterozigose associada à mutação da enzima metilenotetrahidrofolato-redutase em homozigose (1 paciente).

Quando questionados sobre as complicações crônicas relacionadas à Síndrome Pós-Trombótica: (**tabela IIa**)

- 61,6% dos pacientes relatavam alguma dor no membro afetado pela TVP ($p > 0,05$), 20% deles relatavam dor diária;
- 77% dos pacientes relatavam edema ($p < 0,01$);
- 58,9% dos pacientes relatavam alterações de coloração da pele

($p>0,05$);

- 89,7% dos pacientes negavam úlceras abertas ($p<0,001$);
- 92,3% dos pacientes negavam erisipela ($p<0,001$);
- Uma paciente portadora da *Síndrome de Klippel Trenaunay* relatou necessidade de internações devido flebites.

Quando era indagado ao paciente se levava uma vida normal após a TVP, a maioria (74,4%) respondeu que sim ($p<0,01$); 76% diziam trabalhar normalmente ($p<0,01$) e 7 pacientes (17,9%) aposentaram-se devido à doença (**tabela IIa**).

Quanto às limitações físicas, a maioria (66,6%) negou qualquer limitação ($p<0,05$); as queixas mais freqüentes dentre aqueles que relatavam alguma limitação foram referentes às dores nas pernas quando realizavam caminhadas ou atividades físicas esportivas (**tabela IIa**).

Quanto ao uso de meia-elástica, 24 pacientes (64,9%) disseram não usar no momento da entrevista e 13 pacientes (35,1%), referiam o uso desta ($p>0,05$). O total de pacientes analisados para esta variável foi de 37, visto que 2 pacientes haviam tido TVP de membro superior.

Dentre os usuários:

- 100% usavam desde a TVP;
- 11 dos 13 pacientes (84,6%) usavam por mais de 2 anos e dois pacientes entre 1-2 anos;
- 12 dos 13 pacientes (92,3%) usavam regularmente (pelo menos, 5 vezes/semana).
- 8 dos 13 pacientes (61,5%) usavam por um período de 6-12 horas/dia e 5 (38,5%) por mais de 12 horas/dia;
- A maioria usava meia de alta compressão (61,7%), sendo que 7,6% usavam a de baixa compressão e 30,7%, média compressão;
- Quanto ao tipo da meia-elástica: 76,9% usavam meias $\frac{3}{4}$ e 23,1 usavam meia-calça.

Dentre os 24 pacientes que responderam não usar atualmente, ou seja, no momento da entrevista, foi perguntado se já havia usado em algum momento e as respostas obtidas foram:

- 18 pacientes (75%) responderam que sim e 6 pacientes (25%) responderam que nunca a usaram com $p>0,05$;
- Quanto ao tempo de uso:
 1. até 6 meses: 4 (22,3%) dos 18 pacientes,
 2. 6 meses-1ano: 4 (22,3%) dos 18 pacientes,
 3. 1-2 anos: 6 (33,4%) dos 18 pacientes,
 4. > 2 anos: 4 (22,3%) dos 18 pacientes.
- 13 (72,3%) dos 18 pacientes usavam regularmente;
- 4 (22,3%) dos 18 pacientes usavam por apenas 2 horas/dia; 7 (38,8%) usavam entre 6-12 horas/dia e 7 (38,9%) usavam por mais de 12 horas/dia;
- Quanto à compressão: 1 paciente (5,6%) referiu uso de meia de baixa compressão; 8 pacientes (44,4%) de média e 9 pacientes (50%) de alta compressão;
- Quanto ao tipo da meia: $\frac{3}{4} = 8$ pacientes (44,5%) / $\frac{1}{8} = 1$ paciente (5,6%) / meia-calça = 9 pacientes (50%).

As justificativas quanto ao não uso da meia-elástica foram:

1. Dificuldades financeiras para adquirir a meia: 2 pacientes
2. Intolerância/Incômodo: 9 pacientes
3. Falta de orientação médica: 3 pacientes
4. Acharam desnecessário: 2 pacientes
5. Gravidez: 1 paciente
6. Dificuldades para colocar: 2 pacientes
7. Parou de trabalhar em pé: 1 paciente
8. “Meia grande”: 1 paciente (criança)
9. Úlcera aberta: 1 paciente
10. Não soube referir: 2 pacientes

O IMC observado foi normal em 61,5% dos pacientes com $p>0,05$ (tabela IIa).

Dos pacientes com TVP de membro superior, um apresentou membro normal e o outro com discreto aumento de volume quando comparado com membro contralateral.

Dividiu-se o grupo trombofílico com TVP de membro inferior em dois subgrupos de acordo com o CEAP, tendo-se como parâmetro o CEAP 3 ($3 > \text{CEAP} \geq 3$), sendo que 73% apresentaram $\text{CEAP} \geq 3$ e 27% < 3 (**tabela IIb**). Analisamos estes grupos com relação as seguintes variáveis: TVP proximal (femoral e/ou ilíaca), retrombose ipsilateral, IMC, uso de meia-elástica por um período mínimo de dois anos (uso regular) e presença de refluxo venoso profundo significativo, considerando-se alterações do tempo e/ou velocidade ao dúplex.

Pôde-se observar maior tendência ao $\text{CEAP} \geq 3$ para aqueles pacientes que apresentaram TVP proximal, retrombose ipsilateral, obesidade ou sobrepeso, refluxo venoso profundo significativo.

Metade dos pacientes com $\text{CEAP} < 3$ relatou o uso da meia-elástica.

Úlceras cicatrizadas ou abertas foram observadas em 5 pacientes. As características destes eram: os 5 pacientes apresentavam histórico de retrombose ipsilateral, 2 pacientes tinham IMC normais e 3 pacientes eram obesos, 3 deles não usaram a meia-elástica pelo período mínimo de 2 anos, enquanto dois a usaram e os 5 pacientes apresentavam refluxos venosos profundos significativos ao dúplex.

A análise estatística foi realizada baseada no teste de *Goodman*, observando-se significância para a variável refluxo significativo, sendo mais freqüente no subgrupo com $\text{CEAP} \geq 3$. Não houve diferença estatística para as demais variáveis aqui analisadas (tabela IIb).

Houve predomínio do $\text{CEAP} = 3$ quando considerado todo o grupo trombofílico, sendo que 14 pacientes (37,8%) classificaram-se com $\text{CEAP} \geq 4$ e 5 pacientes (13,5%) apresentaram úlceras abertas ou cicatrizadas (tabela IIc).

Tabela IIa - Características do grupo trombofílico (*teste do Quiquadrado*)

Variáveis	Percentual (n=39)		valor de p
Sexo	Masculino: 25%	Feminino: 75%	p<0,01
Etnia	Branca: 97,4%	Afrodescendentes: 2,6%	p<0,001
Procedência	Urbana: 94,8%	Rural: 5,2%	p<0,001
Nº Gravidez (antes TVP)	Até 2: 76,6%	> 2: 23,4% (n=30 mulheres)	p<0,05
Nº Gravidez (depois TVP)	Até 2: 96,6%	> 2: 3,4% (n=30 mulheres)	p<0,001
Nº Abortamentos (depois TVP)	Nenhum: 86,6%	1: 13,4%	p<0,001
Familiares com TVP	Não: 82%	Sim: 18%	p<0,001
Familiares com EP	Não: 100%		p<0,001
Familiares com trombose arterial	Não: 84,6%	Sim: 15,4%	p<0,001
TVP Espontânea	Não: 61,5%	Sim: 38,5%	p>0,05
Membro afetado	Superior: 5,1%	Inferior: 94,9%	p<0,001
Nível TVP	Distal: 17,9%	Proximal: 82,1%	p<0,001
Uso de heparina	Sim: 100%		p<0,001
Tipo de heparina	HBPM: 12,8%	HNF: 87,2%	p<0,001
AVK (Warfarina)	Sim: 100%		p<0,001
Complicações Hemorrágicas	Não: 71,4%	Sim: 28,6%	p<0,05
Anticoagulação Perene	Não: 36%	Sim: 64%	p>0,05
Embolia Pulmonar	Não: 92,3%	Sim: 7,7%	p<0,001
Dor membro afetado	Não: 38,4%	Sim: 61,6%	p>0,05
Relato de edema	Não: 23%	Sim: 77%	p<0,01
Relato de alteração coloração pele	Não: 58,9%	Sim: 41,1%	p>0,05
Relato de úlcera aberta	Não: 89,7%	Sim: 10,3%	p<0,001
Relato de erisipela	Não: 92,3%	Sim: 7,7%	p<0,001
Vida normal pós-TVP?	Não: 25,6%	Sim: 74,4%	p<0,01
Trabalha normalmente?	Não: 24%	Sim: 76%	p<0,01
Aposentou-se pela TVP?	Não: 82,1%	Sim: 17,9%	p<0,01
Tem limitações físicas?	Não: 66,6%	Sim: 33,4%	p<0,05
IMC	Normal: 61,5%	Sobrepeso ou obeso: 35,89%	p>0,05

Tabela IIb - Distribuição do grupo trombofílico conforme classificação **CEAP** (3>CEAP≥3) e variáveis consideradas (TVP proximal, retrombose ipsilateral, IMC, uso de meia-elástica, refluxo)

	TVP Proximal (Fe/IF)*	Retrombose Ipsilateral	IMC (sobrepeso/ obeso)	Meia – elástica (> 2 anos)	Refluxo (t/v)**
Trombofílico (37 pacientes)					
CEAP< 3 (10 pacientes) 27%	5 (50,00%)	2 (20,00%)	1 (10,00%)	5 50,00%)	3 30,00%)
CEAP≥3 (27 pacientes) 73%	16 (59,25%)	10 (37,00%)	11 (40,74%)	12 (44,44%)	20 (74,07%)
P valor***	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,05

* Fe/IF – Femoral/Iliofemoral

** t/v – tempo/velocidade

*** Teste de Goodman

Tabela IIc - Distribuição de pacientes do grupo trombofílico conforme classificação CEAP.

	CEAP 0	CEAP 1	CEAP 2	CEAP 3	CEAP 4a	CEAP 4b	CEAP 5	CEAP 6	Total
Pacientes	6	0	4	13	8	1	3	2	37
	(16,20%)	(0%)	(10,81%)	(35,13%)	(21,62%)	(2,70%)	(8,10%)	(5,40%)	(100%)

Tabela IIId - Distribuição de pacientes conforme trombofilias.

TROMBOFILIAS									
SAF 1a	SAF 2 a	FVL het.	FVL ho	Prot het	Prot ho	PC	MTHFR homo	Associação de trombofilias	Total
12	6	10	1	2	1	1	4	2	39
(30,76%)	(15,38%)	(25,64%)	(2,56%)	(5,12%)	(2,56%)	(2,56%)	(10,25%)	(5,12%)	(100%)

SAF 1: síndrome anticorpo antifosfolípide primária

SAF 2: síndrome anticorpo antifosfolípide secundária

FVL het: fator V Leiden em heterozigose

FVL ho: fator V Leiden em homozigose

Prot het: protrombina heterozigose

Prot ho: protrombina homozigose

PC: proteína C

MTHFR homo: metilenotetrahidrofolato-redutase homozigose

Associação de trombofilias = FVL het + MTHFR ho

Quanto ao dúplex de reavaliação, dois pacientes deste grupo tiveram TVP de membro superior esquerdo e os achados ultrassonográficos mostraram sinais de recanalização em ambos.

Os principais achados ultrassonográficos dos membros inferiores foram: apenas 1 paciente não apresentou recanalização total ou parcial do membro e a maioria dos pacientes apresentava refluxo do sistema venoso profundo embora com p não significativo, com tempo e velocidade de refluxos consideráveis (**tabelas III e IV**).

Tabela III - Distribuição quanto à análise do **mapeamento dúplex** de membros inferiores considerando-se perviedade e a presença ou não de refluxo (tempo e velocidade do refluxo) do **sistema venoso superficial**.

Variável	Percentual (n=37)
DÚPLEX	Perviedade: Não: 5,1% Sim: 94,4%
	Presença Refluxo: Não: 26 (70,2%) Sim: 11 (29,8%) p<0,01
	Tempo Refluxo (tr): tr ≥ 0,5 segundos = 10 dos 11 pacientes que apresentavam refluxo (90,9%)
	Velocidade do refluxo: v ≥ 30cm/s = 7 dos 11 pacientes que apresentavam refluxo (63,6%)

Tabela IV - Distribuição quanto à análise do **mapeamento dúplex** de membros inferiores considerando-se presença ou não de refluxo (tempo e velocidade do refluxo) do **sistema venoso profundo**.

Variável	Percentual (n=37)
DÚPLEX	Perviedade: • Recanalização total: 9 (24,3%) • Sinais recanalização: 27 (73,0%) p<0,01 • Não recanalizou: 1 (2,7%) *
	Presença Refluxo: Não: 11 (29,8%) Sim: 26 (70,2%) p<0,05
	Tempo Refluxo (tr): tr ≥ 1 segundo = 15 dos 26 pacientes que apresentavam refluxo (57,6%)
	Velocidade do refluxo: v ≥ 30cm/s = 20 dos 26 pacientes que apresentavam refluxo (76,9%)

* Paciente com associação de trombofilias (fator V Leiden heterozigose + MTHFR homozigose):

- Teve 3 episódios de retrombose, uma delas em vigência de anticoagulação (TVP distal e proximal de membro inferior esquerdo).
- CEAP = 4 a
- IMC normal
- Usuário de meia-elástica há mais de dois anos do primeiro episódio trombótico, regular, meia de alta compressão do tipo ¾.
- Presença de refluxos venosos profundos ao dúplex significativos quanto à velocidade com veias tibiais posteriores ocluídas.

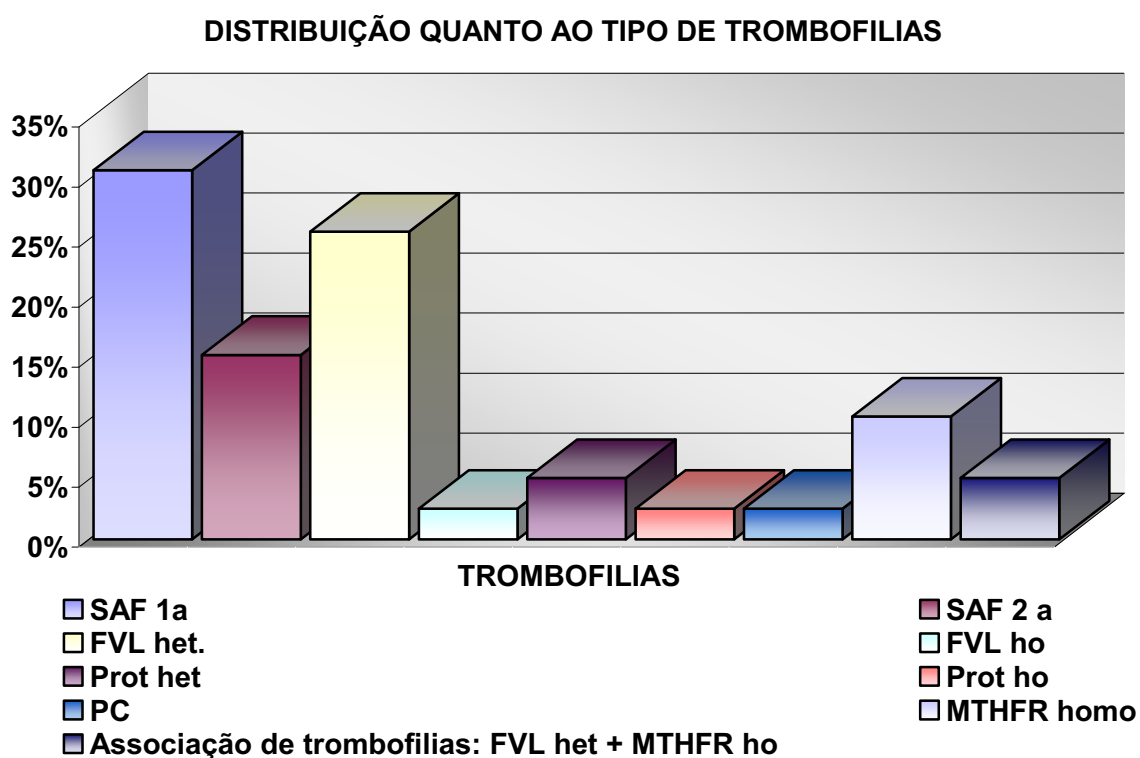


Gráfico 1 - Trombofilias (considerar os dados da tabela IId para a construção do gráfico)

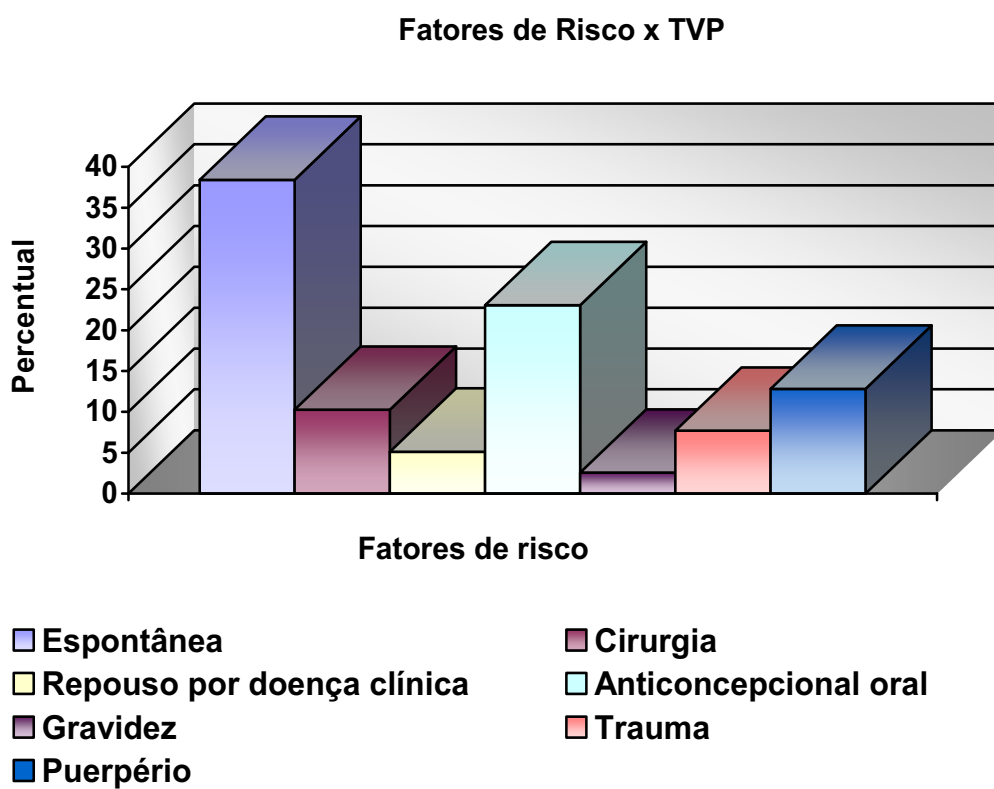


Gráfico 2 - Fatores de risco

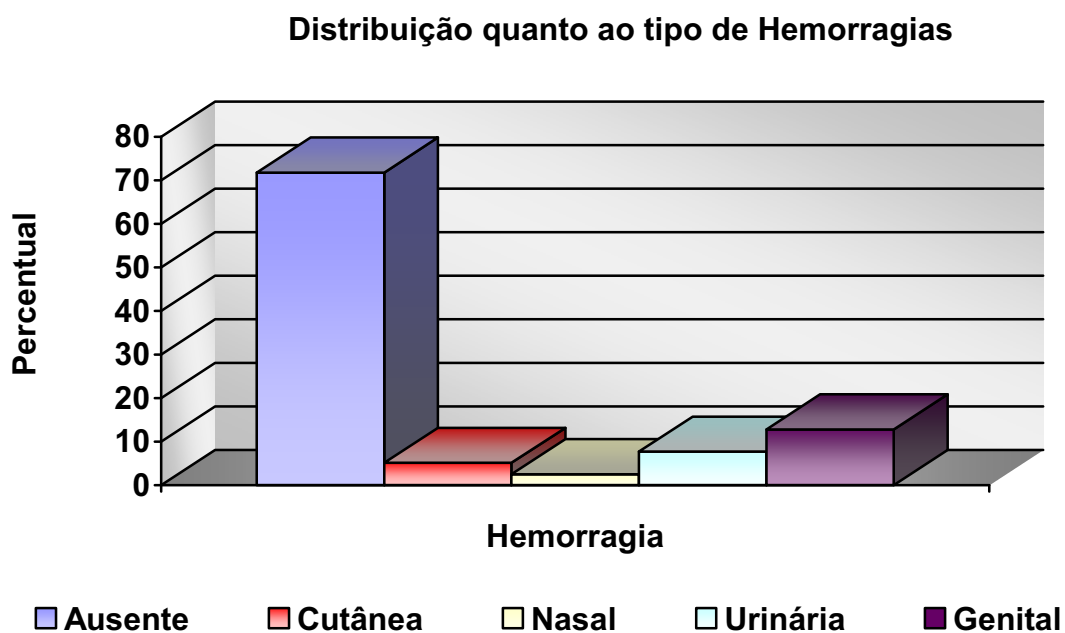


Gráfico 3 - Distribuição quanto ao tipo de hemorragias

4.2. Análise Comparativa

Foram pareados quanto ao sexo e idade: 25 pacientes *trombofílicos* com 25 pacientes do grupo controle (pacientes com diagnóstico de TVP de membro inferior ou superior não portadores de trombofilia).

Não houve diferença estatística entre os grupos considerando-se a variável **sexo**, com predomínio do sexo feminino em ambos os grupos (**tabela 1**).

Tabela 1 - Distribuição do sexo segundo grupo.

Grupo	Feminino	Masculino	Total
Controle	19 (76,00) ^{aB}	6 (24,00) ^{aA}	25
Trombofílico	19 (76,00) ^{aB}	6 (24,00) ^{aA}	25

Não houve diferença estatística entre os grupos considerando-se a variável **etnia**, com predomínio de caucaseanos em ambos os grupos (**tabela 2**).

Tabela 2 - Distribuição da **Etnia** segundo grupo.

Grupo	Caucaseanos	Afrodescendentes	Total
Controle	22 (88,00) ^{aB}	3 (12,00) ^{aA}	25
Trombofílico	24 (96,00) ^{aB}	1 (4,00) ^{aA}	25

Não houve diferença estatística quanto à idade em ambos os grupos, já que foram pareados quanto ao sexo e a esta variável, comprovando-se homogeneidade entre os grupos; não houve diferença estatística quanto ao tempo de seguimento (em meses) no momento da entrevista, sendo que o tempo mínimo em que os pacientes estavam em seguimento ambulatorial após o diagnóstico da TVP foi de 12 meses (**tabela 3**).

Tabela 3 - Medidas descritivas da idade e tempo de seguimento segundo grupo.

Variável	Controle	Trombofílico	Resultado do teste estatístico (P-valor)
Idade	38,92 ± 13,84 40,50 (17,00; 69,00)	37,77 ± 12,43 40,00 (18,00; 68,00)	P > 0,05
Tempo de seguimento (em meses)	71,62 ± 19,68 72,00 (36,00; 120,00)	67,62 ± 34,45 60,00 (12,00; 180,00)	P > 0,05

Média ± desvio padrão

Mediana (valor mínimo; valor máximo)

Não houve diferença estatística entre os grupos considerando-se a variável **procedência**, com predomínio da zona urbana em ambos os grupos (**tabela 4**).

Tabela 4 - Distribuição da **Procedência** segundo grupo.

Grupo	Urbana	Rural	Total
Controle	22 (88,00) ^{aB}	3 (12,00) ^{aA}	25
Trombofílico	23 (92,00) ^{aB}	2 (8,00) ^{aA}	25

Os resultados mostraram que apenas 2 pacientes em cada grupo moravam sós, sem dificuldades aparentes com relação ao tratamento.

Quanto à **profissão**, 11 pacientes (44%) do grupo controle e 5 pacientes (20%) no grupo trombofílico eram domésticas, não havendo maiores diferenças considerando-se as demais profissões (**tabela 5**).

Tabela 5 - Distribuição quanto à **Profissão** segundo grupo.

Grupo	Profissão								Total
	Aposentado	Lavrador	Doméstica	Escritório	Operário	Motorista	Estudante	Outras	
			*						
Controle	0	0	11(44,00)	0	6(24,00)	1 (4,00)	2 (8,00)	5 (20,00)	25
Trombofílico	1 (4,00)	2 (8,00)	5 (20,00)	3 (12,00)	6 (24,00)	1 (4,00)	1 (4,00)	6 (24,00)	25

* Doméstica = Do lar ou empregadas domésticas ou diaristas.

Não houve diferença estatística entre os grupos considerando-se a variável **Posição ao trabalhar**, mas com predomínio da posição “sentado” em ambos os grupos e “andando” dentro no grupo trombofílico (**tabela 6**).

Tabela 6 - Distribuição quanto à **posição ao trabalhar** segundo grupo.

Grupo	Em pé	Sentado	Andando	Total
Controle	4 (16,00) ^{aA}	9 (36,00) ^{aB}	12 (48,00) ^{aB}	25
Trombofílico	6 (24,00) ^{aA}	10 (40,00) ^{aB}	9 (36,00) ^{aAB}	25

Houve um predomínio estatístico quanto ao **número de gestações antes da TVP** (uma a três) dentro do grupo controle e em relação ao grupo trombofílico (**tabela 7**).

Com relação às gestações após a TVP, 16 pacientes em ambos os grupos não engravidaram e não houve diferenças significativas para as demais pacientes (**tabela 8**).

Tabela 7 - Distribuição quanto ao **Nº de gestações antes TVP** segundo grupo.

Grupo	Nenhuma	Uma a três	Quatro ou mais	Total
Controle	5 (26,32) ^{aB}	12 (63,16) ^{bC}	2 (10,52) ^{aA}	19
Trombofílico	7 (36,84) ^{aA}	7 (36,84) ^{aA}	5 (26,32) ^{aA}	19

Tabela 8 - Distribuição quanto ao **Nº de gestações depois da TVP** segundo grupo.

Nº de gestações depois da TVP						
Grupo	Nenhuma	Uma	Duas	Três	Quatro	Total
Controle	16 (64,00)	1 (4,00)	1 (4,00)	1 (4,00)	0	19
Trombofílico	16 (64,00)	2 (8,00)	0	0	1 (4,00)**	19

** Paciente portadora de SAF primária.

Observou-se um predomínio de abortamentos no grupo trombofílico em relação ao controle antes da TVP. Houve também predomínio estatístico para o item “nenhum aborto” dentro do grupo controle (**tabela 9**).

As trombofilias associadas aos abortamentos foram: SAF primária (3 pacientes), SAF secundária (1 paciente), deficiência de proteína C (1 paciente) e mutação do fator V Leiden em heterozigose (2 pacientes).

Não houve diferenças entre os grupos quanto aos abortamentos após a TVP, sendo que houve um abortamento para o grupo controle e dois abortamentos para o grupo trombofílico.

Tabela 9 - Distribuição quanto ao **Nº de abortos antes da TVP** segundo grupo.

Grupo	Nenhum	Um ou mais	Total
Controle	18 (94,74) BB	1 (5,26) AA	19
Trombofílico	12 (63,16) aA	7 (36,84) bA	19

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos considerando-se histórico de **TVP em familiares**, com predomínio da resposta **não** em ambos os grupos (**tabela 10**).

Todos os pacientes em ambos os grupos negaram que tivessem familiares com sintomas sugestivos de embolia pulmonar.

Não houve diferença significativa quanto à trombose arterial em seus familiares, sendo que 19 pacientes (76%) do grupo controle e 20 pacientes (80%) do grupo trombofílico negavam esta ocorrência.

Tabela 10 - Distribuição da prevalência de **TVP entre os familiares** segundo grupo.

Grupo	Não	Sim	Total
Controle	19 (76,00) aB	6 (24,00) aA	25
Trombofílico	22 (88,00) aB	3 (12,00) aA	25

Não houve diferença estatística entre os grupos quanto aos **fatores de risco** relacionados à TVP porém, com predomínio da **TVP não-espontânea** dentro do grupo controle (**tabela 11**).

Tabela 11 - Distribuição quanto à presença de **fatores de risco** associados a TVP segundo grupo.

Grupo	Espontânea	Não-Espontânea	Total
Controle	10 (40,00) ^{aA}	15 (60,00) ^{aB}	25
Trombofílico	13 (52,00) ^{aA}	12 (48,00) ^{aA}	25

Não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao **membro acometido** pela TVP, sendo que 14 pacientes (56%) tiveram acometimento do membro inferior esquerdo em ambos os grupos.

Houve predomínio da TVP de membros inferiores com relação aos membros superiores em ambos os grupos (**tabela 12**).

Com relação ao **nível da TVP** (distal ou proximal), não houve diferença estatística entre os grupos mas predomínio da TVP proximal em ambos os grupos e, estatisticamente, significante dentro do grupo controle (**tabela 13**).

Tabela 12 - Distribuição quanto ao **membro acometido** (superior ou inferior) segundo grupo.

Grupo	Membro inferior	Membro superior (D+E)	Total
Controle	23 (92,00) ^{aB}	2 (8,00) ^{aA}	25
Trombofílico	23 (92,00) ^{aB}	2 (8,00) ^{aA}	25

Tabela 13 - Distribuição quanto ao **local da oclusão** em membro inferior segundo grupo.

Grupo	Distal	Proximal	Total
Controle	7 (30,42) ^{aA}	16 (69,56) ^{aB}	23
Trombofílico	8 (34,78) ^{aA}	15 (65,22) ^{aA}	23

Com relação ao tratamento inicial instituído, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tipo de heparina utilizada, sendo que 15 pacientes (60%) do grupo controle e 16 pacientes (64%) do grupo trombofílico utilizaram heparina não-fracionada. Todos os pacientes foram tratados com warfarina.

Não houve diferença estatística quanto ao tempo de tratamento (em dias) no momento da alta hospitalar entre os grupos, nem do tempo decorrido (em dias) entre a alta hospitalar e o primeiro retorno ambulatorial (**tabelas 14 e 15**).

Tabela 14 - Medidas descritivas do tempo de tratamento no momento da alta (em dias).

Medida Descritiva	Controle	Trombofílico	Resultado do teste estatístico (P-valor)
Valor Mínimo (vm)	2	5	P > 0,05
Primeiro Quartil (Q1)	5	6	
Mediana (me)	7	9	
Terceiro Quartil (Q3)	10	10	
Valor Máximo (VM)	24	19	
Média (x)	8,05	8,75	
Desvio Padrão (s)	5,12	3,44	

Tabela 15 - Medidas descritivas quanto ao tempo decorrido até o retorno após alta hospitalar (em dias).

Medida Descritiva	Controle	Trombofílico	Resultado do teste estatístico (P-valor)
Valor Mínimo	2	4	P > 0,05
Primeiro Quartil	4	5	
Mediana	7	7	
Terceiro Quartil	9	8	
Valor Máximo	16	16	
Média	7,11	7,17	
Desvio Padrão	3,63	2,88	

Observou-se uma maior frequência de retornos no grupo trombofílico (tabela 16).

Tabela 16 - Medidas descritivas quanto à frequência de retornos.

Medida Descritiva	Controle	Trombofílico	Resultado do teste estatístico (P-valor)
Valor Mínimo	4	1	P < 0,05
Primeiro Quartil	5	8	
Mediana	6	20	
Terceiro Quartil	9	33	
Valor Máximo	44	68	
Média	9,56	23,64	
Desvio Padrão	9,70	18,35	

Com relação ao valor do RNI, observou-se um maior número de retornos com RNI adequados no grupo trombofílico, porém deve-se considerar

aqui que o número de retornos deste grupo é maior que do grupo controle (tabela 17).

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos ao se considerar o valor do RNI abaixo ou acima do adequado (tabelas 18, 19, 20, 21).

Tabela 17 - Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI adequados (1,8-3,0).

Medida Descritiva	Controle	Trombofílico	Resultado do teste estatístico (P-valor)
Valor Mínimo	2	1	P < 0,05
Primeiro Quartil	3	5	
Mediana	5	14	
Terceiro Quartil	6	23	
Valor Máximo	36	52	
Média	6,80	16,16	
Desvio Padrão	7,72	13,65	

Tabela 18 - Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI abaixo do adequado (1,5-1,8).

Medida Descritiva	Controle	Trombofílico	Resultado do teste estatístico (P-valor)
Valor Mínimo	0	0	P > 0,05
Primeiro Quartil	0	1	
Mediana	1	2	
Terceiro Quartil	2	4	
Valor Máximo	7	11	
Média	1,68	2,88	
Desvio Padrão	1,97	3,15	

Tabela 19 - Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI abaixo de 1,5.

Medida Descritiva	Controle	Trombofílico	Resultado do teste estatístico (P-valor)
Valor Mínimo	0	0	P > 0,05
Primeiro Quartil	0	0	
Mediana	0	1	
Terceiro Quartil	1	1	
Valor Máximo	5	5	
Média	0,80	0,80	
Desvio Padrão	1,19	0,87	

Tabela 20 - Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI entre de 3,0 e 5,0.

Medida Descritiva	Controle	Trombofílico	Resultado do teste estatístico (P-valor)
Valor Mínimo	0	0	P > 0,05
Primeiro Quartil	0	0	
Mediana	1	1	
Terceiro Quartil	2	3	
Valor Máximo	5	7	
Média	1,08	2,20	
Desvio Padrão	1,41	2,45	

Tabela 21 - Medidas descritivas quanto aos retornos com RNI acima de 5,0.

Medida Descritiva	Controle	Trombofílico	Resultado do teste estatístico (P-valor)
Valor Mínimo	0	0	P > 0,05
Primeiro Quartil	0	0	
Mediana	0	1	
Terceiro Quartil	1	3	
Valor Máximo	4	5	
Média	0,64	1,40	
Desvio Padrão	1,15	1,77	

Com relação às complicações hemorrágicas inerentes ao tratamento, não houve diferença estatística entre os grupos, porém com predomínio de ausência de complicações hemorrágicas em ambos os grupos (**tabela 22**).

Dentre aqueles que apresentaram sangramentos, destacaram-se quadros leves sendo que a equimose esteve presente em 4 pacientes (16%) do grupo controle e as genitais, presentes em mesmo número no grupo trombofílico (**tabela 23 e 24**).

Considerando-se quadros hemorrágicos moderados/graves, observou-se o relato de derrame pericárdico em uma paciente do grupo controle. No grupo trombofílico, foram relatadas hemorragias importantes em uma paciente no pós-parto e outra que apresentou rotura de cisto ovariano. Estas pacientes necessitaram de transfusões de hemácias. Não houve nenhum óbito.

Tabela 22 - Distribuição quanto às **complicações hemorrágicas** secundárias ao tratamento segundo grupo

Grupo	Ausente	Presente	Total
Controle	15 (60,00) ^{aB}	10 (40,00) ^{aA}	25
Trombofílico	18 (72,00) ^{aB}	7 (28,00) ^{aA}	25

Tabela 23 - Distribuição quanto à **ocorrência de hemorragias** segundo grupo.

Hemorragias							
Grupo	ausente	cutânea	nasal	derrame pericárdico	urinária	genital	Total
Controle	15 (60,00)	4 (16,00)	1 (4,00)	1 (4,00)	2 (8,00)	2 (8,00)	25
Trombofílico	18 (72,00)	1 (4,00)	0	0	2 (8,00)	4 (16,00)	25

Tabela 24 - Distribuição quanto à **intensidade da hemorragia** segundo grupo.

Grupo	pequena	moderada	grave	Missing*	Total
Controle	8 (32,00)	1 (4,00)	1 (4,00)	15 (60,00)	25
Trombofílico	3 (12,00)	3 (12,00)	1 (4,00)	18 (72,00)	25

* Pacientes que não tiveram hemorragia.

Com relação ao valor do RNI associados aos quadros hemorrágicos, 3 pacientes (12%) em ambos os grupos apresentavam RNI adequado; 5 pacientes (20%) do grupo controle e 1 paciente (4%) do grupo trombofílico não realizaram o exame (**tabela 25**).

Tabela 25 - Distribuição quanto ao nível do **RNI** nos episódios hemorrágicos segundo grupo.

RNI adequado no momento das hemorragias					
Grupo	Não	Sim	Não fez exame	Missing*	Total
Controle	2 (8,00)	3 (12,00)	5 (20,00)	15 (60,00)	25
Trombofílico	3 (12,00)	3 (12,00)	1 (4,00)	18 (72,00)	25

* Pacientes que não tiveram hemorragias.

A maioria dos pacientes foi tratada pelo período de tempo adequado em ambos os grupos; observou-se que 2 pacientes no grupo controle e 3 pacientes no grupo trombofílico abandonaram o seguimento antes de completar o tratamento.

Foi observado maior número de pacientes mantidos anticoagulados no momento da entrevista no grupo trombofílico em relação ao controle, indicando indiretamente, maior número de pacientes tratados por um período superior a 12 meses (**tabela 26**).

Tabela 26 - Distribuição quanto à **manutenção da anticoagulação** segundo grupo.

Grupo	Ausente	Presente	Total
Controle	23 (92,00) ^{bB}	2 (8,00) ^{aA}	25
Trombofílico	7 (28,00) ^{aA}	18 (72,00) ^{bB}	25

Oito pacientes (32%) do grupo controle tiveram retrombose e 9 pacientes (36%) do grupo trombofílico. Em 2 pacientes (8%) do grupo trombofílico, esta ocorreu durante o tratamento anticoagulante. O RNI nesta ocasião estava adequado em um dos pacientes e o outro não foi documentado. Uma paciente do grupo trombofílico que apresentou retromboses era portadora da mutação do fator V Leiden em heterozigose e teve três episódios de retrombose (sendo 2 episódios de TVP proximal em membro inferior direito e 1 episódio de TVP proximal em membro inferior esquerdo), associadas ao uso de anticoncepcional oral.

A embolia pulmonar foi documentada em 6 pacientes (24%) do grupo controle e 2 pacientes (8%) do grupo trombofílico, sendo que esta ocorreu como recidiva em 4 pacientes do grupo controle e em 1 paciente do grupo trombofílico após a suspensão do anticoagulante oral.

Com relação à Síndrome Pós-Trombótica, observou-se os seguintes relatos:

- Dor: 12 pacientes (48%) do grupo controle e 10 pacientes (40%) do grupo trombofílico negavam esta alteração. O restante relatava alguma dor diária ou, principalmente, associada às atividades físicas esportivas ou caminhadas. Não houve diferenças entre os grupos com relação à presença ou ausência de dor, porém houve predomínio de dor leve dentro do grupo controle (tabelas 27 a/b).

- Edema: 14 pacientes (56%) do grupo controle e 8 pacientes (32%) do grupo trombofílico relatavam edema diário; 6 pacientes (24%) do grupo controle e 12 pacientes (48%) do grupo trombofílico relatavam edema esporádico; 5 pacientes (20%) de ambos os grupos não o relatavam (**tabela 28**).
- Escurecimento da pele: 7 pacientes (28%) do grupo controle e 10 pacientes (40%) do grupo trombofílico relatavam escurecimento; 18 pacientes (72%) do grupo controle e 15 pacientes (60%) do grupo trombofílico a negavam (**tabela 29**).
- Úlceras: 2 pacientes (8%) de cada grupo relataram a presença de úlcera aberta ou cicatrizada. Um paciente de cada grupo apresentou cicatrização em até 6 meses. Um paciente do grupo controle relatava úlcera aberta, fato este não relacionado à retrombose e 1 paciente do grupo trombofílico com diagnóstico de SAF secundária com antecedente de retrombose relatava cicatrização após um ano. Vinte e três pacientes (92%) em ambos os grupos negavam a presença de úlceras (**tabela 30**).
- Erisipela: 2 pacientes (8%) em ambos os grupos tiveram erisipela.

Internações devido complicações relacionadas à Síndrome Pós-Trombótica foi relatada por uma paciente do grupo controle devido tromboflebites de repetição, portadora da *Síndrome de Klippel Trenaunay*.

Tabela 27a - Distribuição quanto à presença de Dor (Síndrome Pós-Trombótica) segundo grupo

Grupo	Relato de Dor			
	Não	Esporádica	Diária	Total
Controle	12 (48,00)	9 (36,00)	4 (16,00)	25
Trombofílico	10 (40,00)	10 (40,00)	5 (20,00)	25

Tabela 27b - Distribuição quanto à classificação da **intensidade da dor** segundo grupo.

Intensidade da Dor				
Grupo	Leve	Moderada	Importante	Total
Controle	8 (61,54) ^{aB}	3 (23,08) ^{aA}	2 (15,38) ^{aA}	13
Trombofílico	6 (40,00) ^{aA}	6 (40,00) ^{aA}	3 (20,00) ^{aA}	15

Tabela 28 - Distribuição quanto ao relato de **edema** (Síndrome Pós-Trombótica) segundo grupo.

Relato de Edema				
Grupo	Não	Esporádico	Diário	Total
Controle	5 (20,00)	6 (24,00)	14 (56,00)	25
Trombofílico	5 (20,00)	12 (48,00)	8 (32,00)	25

Tabela 29 - Distribuição quanto ao relato de **alteração da cor** da pele segundo grupo.

Relato de alteração da cor da pele (escurecimento)			
Grupo	Não	Sim	Total
Controle	18 (72,00)	7 (28,00)	25
Trombofílico	15 (60,00)	10 (40,00)	25

Tabela 30 - Distribuição quanto ao **relato de úlcera** segundo grupo.

Relato de Úlceras			
Grupo	Não	Sim	Total
Controle	23 (92,00)	2 (8,00)	25
Trombofílico	23 (92,00)	2 (8,00)	25

Quando os pacientes foram questionados se levavam uma vida normal após a TVP, observou-se um predomínio da resposta “sim” em ambos os grupos (**tabela 31**).

Também foi perguntado aos pacientes se eles tinham alguma limitação decorrente da TVP: 9 pacientes (36%) do grupo controle e 11 pacientes (44%) do grupo trombofílico relatavam alguma limitação devido à dor ou edema (**tabela 32**).

Tabela 31 - Distribuição quanto à “vida normal após a TVP” segundo grupo.

Grupo	Não	Sim	Total
Controle	3 (12,00) ^{aA}	22 (80,00) ^{aB}	25
Trombofílico	7 (28,00) ^{aA}	18 (72,00) ^{aB}	25

Tabela 32 - Distribuição quanto ao relato de limitações na qualidade de vida segundo grupo.

Grupo	Relato quanto à Limitação		Total
	Não	Sim	
Controle	16 (64,00)	9 (36,00)	25
Trombofílico	14 (56,00)	11 (44,00)	25

As limitações referidas foram:

Controle:

- Uma paciente referia dificuldades para realizar cirurgia, já que era médica ginecologista devido dor na perna quando em pé;
- Dois pacientes referiam dificuldades para praticar esportes;
- Um paciente referia limitações devido dor ao caminhar médias distâncias (3 quarteirões);
- Cinco pacientes relatavam dores nas pernas quando muito tempo em pé (> 1 hora).

Trombofílico:

- Um paciente referia limitações em suas atividades do lar devido dor;
- Dois pacientes referiam limitações na prática de esportes;
- Um paciente referia dificuldades de retornar ao trabalho (dor): motorista;
- Um paciente referia incômodo na perna;
- Um paciente relatava dificuldades quanto a adaptação à anticoagulação (retornos, cuidados gerais);
- Cinco pacientes referiam dor (ao caminhar ou ao ficar mais que uma hora em pé).

Não houve diferença estatística entre os grupos com relação à **aposentadoria** devido à TVP e/ou suas complicações, com predomínio da resposta **não** em ambos os grupos (**tabela 33**).

No grupo controle: 3 pacientes que se aposentaram apresentaram retrombose e 1 paciente aposentou-se devido Insuficiência Renal Crônica em diálise (glomerulopatia).

No grupo trombofílico: 4 pacientes que se aposentaram apresentaram retrombose e 2 pacientes eram portadores de SAF secundária (LES).

Tabela 33 - Distribuição quanto à necessidade de **Aposentadoria** segundo grupo.

Grupo	Não	Sim	Total
Controle	21 (84,00) ^{aB}	4 (16,00) ^{aA}	25
Trombofílico	19 (76,00) ^{aB}	6 (24,00) ^{aA}	25

Quanto ao uso da meia-elástica, quando perguntamos se usavam-na atualmente, ou seja, no momento da entrevista, não houve diferenças estatísticas quanto às respostas tanto dentro dos grupos como na comparação dos grupos controle e trombofílico (**tabela 34**).

Todos os pacientes que responderam “sim”, usavam meia-elástica desde a época do diagnóstico da TVP.

Tabela 34 - Distribuição quanto ao **uso de meia-elástica** no momento da entrevista segundo grupo.

Grupo	Sim	Não	Total
Controle	8 (34,70) ^{aB}	15 (65,30) ^{aA}	23
Trombofílico	9 (39,10) ^{aA}	14 (60,90) ^{aA}	23

Dentre os usuários da meia-elástica no momento da entrevista:

Quanto ao tempo de uso (em anos), não houve diferenças entre os grupos, sendo que se observou um predomínio do tempo de uso igual ou maior a dois anos em ambos os grupos (**tabela 35**).

Tabela 35 - Distribuição quanto ao **tempo de uso de meia-elástica** no momento da entrevista segundo grupo.

Grupo	1-2 anos	≥ 2 anos	Total
Controle	1 (12,50) ^{aA}	7 (87,50) ^{aB}	8
Trombofílico	2 (22,20) ^{aA}	7 (77,80) ^{aB}	9

Ambos os grupos usavam a meia-elástica regularmente e o tempo de uso (horas/dia) prevaleceu entre 6-12 horas em ambos os grupos embora não se tenha observado diferença estatística (**tabelas 36 e 37**).

Tabela 36 - Distribuição quanto à **frequência de uso de meia-elástica (5x/semana)** no momento da entrevista segundo grupo.

Grupo	Sim	Não	Total
Controle	7 (87,50) ^{aB}	1 (12,50) ^{aA}	8
Trombofílico	8 (88,90) ^{aB}	1 (11,10) ^{aA}	9

Tabela 37 - Distribuição quanto ao **tempo de uso (h/dia) de meia-elástica** no momento da entrevista segundo grupo.

Grupo	6-12h	> 12h	Total
Controle	5 (62,50) ^{aA}	3 (37,50) ^{aA}	8
Trombofílico	6 (66,70) ^{aA}	3 (33,30) ^{aA}	9

Quanto ao tipo de meia-elástica considerando-se tamanho e compressão, observou-se uma tendência ao uso de meias de média compressão no grupo controle e alta compressão no grupo trombofílico. Ambos os grupos usavam meias $\frac{3}{4}$ ou meias-calça, sem diferença estatística (**tabelas 38 e 39**).

Tabela 38 - Distribuição quanto ao **tipo de meia-elástica (compressão)** no momento da entrevista segundo grupo – Análise Descritiva.

Grupo	Baixa	Média	Alta/Extra	Total
Controle	0	7 (87,50)	1 (12,50)	8
Trombofílico	1 (11,20)	2 (22,20)	6 (66,60)	9

Tabela 39 - Distribuição quanto ao **tipo de meia-elástica (tamanho)** no momento da entrevista segundo grupo.

Grupo	$\frac{3}{4}$	calça	Total
Controle	5 (62,50) ^{aA}	3 (37,50) ^{aA}	8
Trombofílico	6 (66,70) ^{aA}	3 (33,30) ^{aA}	9

Para aqueles que responderam não usar meia-elástica atualmente, perguntava-se se já haviam usado em algum período. Não foi observada diferença estatística entre os grupos (**tabela 40**).

Quanto ao tempo de uso em anos, as respostas variaram de 6 meses a 2 anos (**tabela 41**).

Quanto ao uso regular, houve predomínio estatístico ao grupo controle (**tabela 42**) e quanto ao tempo em horas por dia, as respostas variaram de 2 horas a mais que 12 horas (**tabela 43**).

Quanto ao tipo de meia, houve um predomínio do uso de média compressão no grupo controle e alta compressão no grupo trombofílico sendo que a maioria em ambos os grupos usavam meias $\frac{3}{4}$ (**tabelas 44 e 45**).

As justificativas quanto ao “não uso” da meia-elástica foram várias, sendo a principal delas a Intolerância (**tabela 46**).

Tabela 40 - Distribuição quanto ao **uso de meia-elástica** em algum momento segundo grupo.

Grupo	Sim	Não	Total
Controle	10 (66,60) ^{aA}	5 (33,40) ^{aA}	15
Trombofílico	10 (71,40) ^{aA}	4 (28,60) ^{aA}	14

Tabela 41 - Distribuição quanto ao **tempo de uso de meia-elástica** (em anos) em algum momento segundo grupo – Análise Descritiva.

Grupo	<6m	6m-1 ano	1-2 a	>2 a	Total
Controle	2 (20,00)	5 (50,00)	2 (20,00)	1 (10,00)	10
Trombofílico	4 (40,00)	2 (20,00)	3 (30,00)	1 (10,00)	10

Tabela 42 - Distribuição quanto à **frequência (mínimo 5x/semana)** do uso da meia-elástica segundo grupo.

Grupo	Sim	Não	Total
Controle	9 (90,00) ^{bB}	1 (10,00) ^{aA}	10
Trombofílico	5 (50,00) ^{aA}	5 (50,00) ^{bA}	10

Tabela 43 - Distribuição quanto ao **tempo (h/dia)** do uso da meia-elástica segundo grupo – Análise Descritiva

Grupo	Até 2h	6-12h	>12h	Total
Controle	1 (10,00)	9 (90,00)	0	10
Trombofílico	4 (40,00)	4 (40,00)	2 (20,00)	10

Tabela 44 - Distribuição quanto ao **tipo de meia-elástica (compressão)** segundo grupo – Análise Descritiva

Grupo	Baixa	Média	Alta/Extra	Total
Controle	0	10 (100,00)	0	10
Trombofílico	1 (10,00)	4 (40,00)	5 (50,00)	10

Tabela 45 - Distribuição quanto ao **tipo de meia-elástica (tamanho)** segundo grupo – Análise Descritiva

Grupo	¾	7/8	Calça	Total
Controle	6 (60,00)	1 (10,00)	3 (30,00)	10
Trombofílico	6 (60,00)	1 (10,00)	3 (30,00)	10

Tabela 46 - Distribuição quanto às **justificativas pelo “não uso”** da meia-elástica segundo grupo – Análise Descritiva

Justificativas pelo “não uso” da meia-elástica						
Grupo	Intolerância	Econômico	Falta recomendação	Dificuldade de colocar	Não sabia referir	Total
Controle	7 (46,60)	2 (13,30)	2 (13,30)	1 (6,66)	3 (20,14)	15
Trombofílico	7 (50,00)	1 (7,16)	2 (14,28)	2 (14,28)	2 (14,28)	14

A obesidade pôde ser observada em alguns pacientes, sendo que 7 pacientes (28%) eram do grupo controle e 3 pacientes (12%) eram do grupo trombofílico (**tabela 47 a**).

Quanto à classificação CEAP, houve uma tendência do CEAP=3 em ambos os grupos (**tabela 47b**).

Subdividimos ambos os grupos considerando-se o $3 > \text{CEAP} \geq 3$. Não foi observada diferença estatística entre os grupos mas com predomínio do $\text{CEAP} \geq 3$ tanto no grupo trombofílico quanto no controle (**tabela 47c**).

Tabela 47a - Distribuição quanto ao **IMC** segundo grupo

IMC					
Grupo	Normal	Baixo Peso	Sobrepeso	Obeso	Total
Controle	11 (44,00)	1 (4,00)	6 (24,00)	7 (28,00)	25
Trombofílico	13 (52,00)	1 (4,00)	8 (32,00)	3 (12,00)	25

Tabela 47b - Distribuição conforme classificação **CEAP** segundo grupo.

CEAP									
Grupo	0	1	2	3	4a	4b	5	6	Total
Controle	4 (17,39%)	0	3 (13,04%)	10 (43,47%)	5 (21,73%)	0	0	1 (4,34%)	23
Trombofílico	2 (8,69%)	0	3 (13,04%)	8 (34,78%)	6 (26,08%)	1 (4,34%)	3 (13,04%)	0	23

Tabela 47c - Distribuição conforme classificação **3 > CEAP ≥ 3** segundo grupo.

Grupo	CEAP < 3	CEAP ≥ 3	Total
Controle	7 (30,42%) ^{aA}	16 (69,58%) ^{aB}	23
Trombofílico	5 (21,74%) ^{aA}	18 (78,26%) ^{aB}	23

Relacionamos o CEAP, estabelecendo-se como parâmetro o CEAP 3 ($3 > \text{CEAP} \geq 3$), e relacionamos variáveis preditivas para síndrome pós-trombótica em ambos os grupos.

Foi realizada análise estatística que demonstrou:

- Para as quatro variáveis relacionadas (TVP proximal, retrombose ipsilateral, IMC, uso de meia-elástica por um período mínimo de 2 anos, presença de refluxo venoso profundo significativo ao dúplex), considerando-se $\text{CEAP} \geq 3$, o resultado do teste de associação de Goodman foi não significativo ($p > 0,05$); foi observado maior tendência de refluxo significativo ao dúplex no grupo trombofílico em relação ao controle, com significância estatística (**tabela 48**).
- Considerando-se $\text{CEAP} < 3$ e relacionando-se as mesmas variáveis, o resultado do teste exato de Fisher foi não significativo ($p > 0,05$) (**tabela 49**).

Tabela 48 - Distribuição conforme classificação **CEAP ≥ 3 x Outras Variáveis** segundo grupo trombofílico.

CEAP ≥ 3	TVP Proximal (Fe/IF)	Retrombose Ipsilateral	IMC (sobrepeso/obeso)	Meia – elástica (> 2 anos)	Refluxo (t/v)
Controle (16 pacientes)	7 (43,75%)	9 (56,25%)	10 (62,50%)	7 (43,75%)	7 (43,75%)
Trombofílico (18 pacientes)	9 (50,00%)	6 (33,33%)	10 (55,55%)	8 (44,44%)	14 (77,77%)
p valor *	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

* Teste de Goodman

Tabela 49 - Distribuição conforme classificação **CEAP < 3 x Outras Variáveis** segundo grupo.

CEAP < 3	TVP Proximal (Fe/IF)	Retrombose Ipsilateral	IMC (sobrepeso/obeso)	Meia – elástica (> 2 anos)	Refluxo (t/v)
Controle (7 pacientes)	2 (28,57%)	0%	3 (42,85%)	2 (28,57%)	2 (28,57%)
Trombofílico (5 pacientes)	1 (20,00%)	2 (40,00%)	1 (20,00%)	3 (60,00%)	1 (20,00%)
p valor *	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

* Teste de Fischer

Ainda com relação à classificação CEAP, considerando-se o número total de pacientes com TVP de membro inferior (37 pacientes trombofílicos e 23 pacientes no grupo controle), totalizando 60 pacientes, observamos que 27 pacientes do grupo trombofílico e 16 pacientes do grupo controle desenvolveram CEAP ≥ 3 , o que corresponde a 71,60% do total.

Com relação ao mapeamento dúplex de reavaliação de membros inferiores, considerando-se o sistema venoso superficial, foi observada a presença de refluxo em ambos os grupos sem diferença estatística entre eles. Cabe lembrar que um paciente do grupo controle não realizou o dúplex de reavaliação. Dois pacientes em cada grupo tiveram TVP de membros superiores, e embora tenham realizado o dúplex, não foram incluídos na análise de membros inferiores, justificando-se assim a análise realizada com um número menor de pacientes, totalizando-se 22 pacientes no grupo controle e 23 pacientes no grupo trombofílico (**tabela 50**).

Dentre os pacientes que apresentaram refluxo, a medida da velocidade do refluxo em ambos os grupos não foi importante ($<30\text{cm/s}$), porém a maioria apresentava um tempo de refluxo significativo ($>0,5$ segundo) (**tabelas 51 e 52**).

Tabela 50 - Distribuição quanto à **presença de refluxo venoso superficial** ao dúplex segundo grupo.

Grupo	Sim	Não	Total
Controle	12 (54,54) ^{aA}	10 (45,46) ^{aA}	22
Trombofílico	8 (34,78) ^{aA}	15 (65,22) ^{aA}	23

Tabela 51 - Distribuição quanto à **velocidade do refluxo venoso superficial** ao dúplex segundo grupo.

Grupo	$< 30\text{cm/s}$	$\geq 30\text{cm/s}$	Total
Controle	9 (75,00) ^{aB}	3 (25,00) ^{aA}	12
Trombofílico	5 (62,50) ^{aA}	3 (37,50) ^{aA}	8

Tabela 52 - Distribuição quanto ao **tempo do refluxo venoso superficial** ao dúplex segundo grupo.

Grupo	Até 0,5s	$>0,5\text{s}$	Total
Controle	1 (8,34) ^{aA}	11 (91,66) ^{aB}	12
Trombofílico	0 ^{aA}	8 (100,00) ^{aB}	8

Com relação ao sistema venoso profundo, foram avaliados: perviedade, presença e locais de refluxos, medidas de tempo e velocidades dos refluxos. A maioria dos pacientes em ambos os grupos apresentaram sinais de recanalização (**tabela 53**).

Houve um predomínio de refluxo do sistema venoso profundo ao ultrassom no grupo trombofílico tanto em comparação ao grupo controle como dentro do próprio grupo trombofílico (**tabela 54**).

Não houve diferença estatística entre os grupos ao se considerar a velocidade do refluxo porém, com predomínio de uma velocidade maior ou igual a 30cm/s em ambos os grupos (**tabela 55**).

Houve um predomínio quanto ao tempo do refluxo maior que 1 segundo dentro do grupo controle porém, sem diferenças significativas entre os grupos (**tabela 56**).

Tabela 53 - Distribuição quanto a **perviedade do sistema venoso profundo** ao dúplex segundo grupo.

Grupo	Recanalização Completa	Recanalização Parcial	Total
Controle	4 (18,18) aA	18 (81,82) aB	22
Trombofílico	7 (30,43) aA	16 (69,57) aB	23

Tabela 54 - Distribuição quanto à presença de **refluxo venoso profundo** de membros inferiores ao dúplex segundo grupo.

Grupo	Sim	Não	Total
Controle*	10 (45,45) aA	12 (54,55) bA	22
Trombofílico	20 (86,95) bB	3 (13,05) aA	23

Tabela 55 - Distribuição quanto à **velocidade de refluxo venoso profundo** ao dúplex segundo grupo.

Grupo	< 30cm/s	≥ 30cm/s	Total
Controle	2 (20,00) aA	8 (80,00) aB	10
Trombofílico	5 (25,00) aA	15 (75,00) aB	20

Tabela 56 - Distribuição quanto ao **tempo de refluxo venoso profundo** ao dúplex segundo grupo.

Grupo	0,5-1,0s	> 1s	Total
Controle	2 (20,00) aA	8 (80,00) aB	10
Trombofílico	8 (40,00) aA	12 (60,00) aA	20

5. Discussão

A inexistência de dados em nosso meio sobre a evolução de pacientes com TVP nos levou ao presente trabalho, em que esta evolução foi estudada em pacientes portadores de TVP de membros com diferentes trombofilias, comparando parte destes pacientes com um grupo controle de pacientes não portadores de trombofilias, tratados no Ambulatório de Anticoagulação da Disciplina de Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

O tempo de evolução dos pacientes no momento da entrevista variou de 12 a 216 meses no grupo trombofílico e de 72 a 120 meses no grupo controle, o que permitiu a observação do desenvolvimento de complicações crônicas relacionadas à TVP, como a SPT e a influência destas complicações na qualidade de vida dos pacientes. No grupo trombofílico, encontramos uma frequência de 73% de pacientes com CEAP ≥ 3 e quando comparados ao grupo controle, esta frequência foi de 78,26% e 69,58%, respectivamente. A frequência de desenvolvimento de SPT é controversa; podendo as taxas variar de 20 a 100%. (PESAVENTO *et al.*, 2006). Estudos coorte prospectivos que analisaram o curso clínico de pacientes com primeiro episódio de TVP, demonstraram uma incidência de SPT de 22,8% já nos dois primeiros anos (PRANDONI *et al.*, 1996; BRANDJES *et al.*, 1997).

Considerando-se o grupo trombofílico, composto por 39 indivíduos com diagnóstico de TVP de membros, observamos maior prevalência no sexo feminino (75%) com p significativo. Os estudos demonstram incidências similares de primeiro episódio trombótico em homens e mulheres, embora se considerarmos mulheres mais jovens, quando comparadas com um grupo de homens de mesma idade, a chance de ocorrência de TVP é maior nas mulheres e este fato poderia ser explicado devido à maior probabilidade da associação de fatores de risco, como uso de anticoncepcionais e/ou gravidez (EICHINGER *et al.*, 2004; BLOM *et al.*, 2005). Nas retromboses, foi descrita maior frequência no sexo masculino (EICHINGER *et al.*, 2004). Por outro lado, não podemos afastar a hipótese de que o maior número de mulheres com TVP fosse devido a um maior número de mulheres atendidas neste serviço. Fizemos uma revisão quanto aos atendimentos em relação ao sexo neste ambulatório, verificando que no ano de 2002, foram atendidos 80 novos pacientes sendo que 42 eram do sexo feminino (52,5%); no ano de 2003, foram

atendidos 53 novos pacientes sendo que 38 destes (71,6%) eram do sexo feminino, contabilizando então, 60% de mulheres em dois anos de atendimento.

A idade dos pacientes do grupo trombofílico do presente trabalho variou de 10 a 68 anos (média=37,21), podendo a TVP em idades tão precoces ser explicada pela presença das trombofilias. Este fato dificultou o pareamento de todos os pacientes deste grupo, visto que não encontramos paciente no grupo controle com TVP em idades tão precoces quando comparados ao grupo trombofílico.

Houve um predomínio de caucaseanos em comparação aos afrodescendentes, tanto no grupo trombofílico quanto no controle, o que pode ser explicado pelas características da população, na qual existiria maior número de caucaseanos. Infelizmente, o último Censo realizado em 2004, não apresenta dados com relação à etnia da população da região que é atendida pelo HC-Unesp. Aspectos interessantes relacionados à etnia foram relatados no estudo GATE (*The Genetic Attributes and Thrombosis Epidemiology*) que demonstrou menor incidência de mutações genéticas, como fator V Leiden e do gene da protrombina G20210A, em afrodescendentes nos EUA, embora tenha demonstrado maior número de casos de TVP idiopática nessa população. Este estudo analisou 370 pacientes com diagnóstico confirmado de TEV pareados quanto ao sexo, idade e etnia com grupo controle constituído de visitantes dos pacientes. Concluiu-se ser necessário pesquisar novos polimorfismos genéticos associados aos afrodescendentes (DOWLING *et al.*, 2003). Não pudemos fazer nenhuma análise neste sentido devido ao pequeno número de pacientes afrodescendentes em nosso estudo.

Dentre as trombofilias analisadas no presente estudo, a mais freqüente foi a SAF primária seguida pela mutação do fator V Leiden em heterozigose. Nosso estudo coincide com a literatura em relação à trombofilia genética que cita esta mutação como a condição genética mais freqüentemente encontrada (20-60% dos pacientes com TEV), aumentando o risco para fenômenos trombóticos em 5 a 10 vezes em indivíduos heterozigotos e mais de 10 vezes para os homozigotos (DAHLBÄCK, 1997; GENOUD *et al.*, 2000), principalmente se houver associação de outros fatores de risco como idade avançada (maior que 65 anos) ou uso de anticoncepcional oral (TOSETTO *et al.*, 1998;

CHRISTIANSEN *et al.*, 2005; VOSSEN *et al.*, 2005).

Considerando a existência de estudos que relacionaram complicações gestacionais, incluindo abortamentos à presença de trombofilias, possivelmente, devido a mecanismos relacionados com hipercoagulabilidade no sítio de implantação do ovo ou trombose dos vasos espiralados da placenta (SOUZA *et al.*, 1999; AZEM *et al.*, 2004; BANK *et al.*, 2004; KOVALEVSKY *et al.*, 2004; PABINGER & VORMITTAG, 2005; MIYAKIS *et al.*, 2006), analisamos o número de gestações e abortamentos antes e após o episódio de TVP, comparando os grupos trombofílico e controle. Houve um predomínio estatístico quanto ao número de gestações antes da TVP (uma a três) no grupo controle em relação ao trombofílico. Com relação ao número de gestações após a TVP, 16 de 19 pacientes de ambos os grupos não engravidaram, o que pode ser atribuído às orientações médicas quanto aos riscos de retrombose durante as gestações.

Observou-se um predomínio de abortamentos no grupo trombofílico em relação ao controle e as trombofilias associadas foram: SAF primária (3 pacientes), SAF secundária (2 pacientes), deficiência de Proteína C (1 paciente) e mutação do fator V Leiden em heterozigose (2 pacientes). Não houve diferenças entre os grupos com relação aos abortamentos após a TVP, resultados estes, provavelmente, influenciado pelo menor número de gestações observadas em ambos os grupos. Dentre os estudos citados anteriormente, destacamos o trabalho de Souza e cols.(1999), devido ao fato de ter sido realizado com pacientes brasileiras. Este estudo avaliou a relação entre abortamentos de repetição e trombofilia genética (mutação do fator V Leiden e do gene da protrombina G20210A) e confirmou os dados obtidos dos demais estudos citados que consideram possível esta relação.

Não foi observada maior incidência de fenômenos trombóticos arteriais e/ou venosos, inclusive embolia pulmonar, em familiares dos pacientes deste estudo. Ainda não se concluiu sobre a necessidade de uma investigação em parentes de pacientes portadores de trombofilias genéticas. Faltam estudos prospectivos a respeito. Estudo retrospectivo envolvendo 437 parentes em primeiro grau de 112 pacientes portadores da mutação do fator V Leiden em heterozigose e 30 parentes de 6 pacientes com esta mutação em homozigose, avaliou a relação das trombofilias com os riscos relativos de desenvolvimento

de TEV. A incidência anual de TEV em parentes de indivíduos heterozigotos também portadores desta mutação foi de 0,45% e naqueles não portadores da mutação foi de 0,10% com risco relativo de 4,2. Esta incidência foi maior para os indivíduos com mais de 60 anos de idade. Metade dos episódios ocorreram espontaneamente, 20% estavam relacionados às cirurgias e 30% relacionavam-se com gravidez ou uso de contraceptivos orais. Os autores concluíram que, em um ano, o risco de desenvolvimento de TEV em parentes de primeiro grau de pacientes portadores da mutação parece ser baixo, não justificando a investigação rotineira desta mutação nesses parentes, e também que não se deve desencorajar o uso de contraceptivos orais em parentes de primeiro grau assintomáticos. Os autores sugerem ainda que estes dados sejam confirmados por estudos prospectivos (MIDDELDORP *et al.*, 1998).

A TVP é considerada doença multicausal (ROSENDAL, 1999). Nos últimos anos, o conhecimento a respeito da etiologia do TEV têm avançado com a descoberta de vários fatores que contribuem para maior incidência de trombose, particularmente, as anormalidades da coagulação. Estas alterações são encontradas na população geral e a compreensão da interação entre os fatores de risco genéticos e fatores de risco ambientais pode ser a chave no entendimento do TEV. Sendo assim, no presente trabalho, tentou-se sempre identificar os diferentes fatores de risco presentes nos pacientes. A maioria dos pacientes do grupo trombofílico relatou TVP não-espontânea (61,5%), porém não estatisticamente significativo quando comparada com TVP espontânea ($p > 0,05$). Nestes pacientes, os fatores de risco mais comuns foram o uso de contraceptivos orais (22%) seguidos pelo puerpério (13%). A maior frequência destes fatores de risco no presente estudo pode representar um viés já que a maioria dos pacientes era do sexo feminino. Quando comparados aos pacientes do grupo controle, não houve diferença estatística entre os grupos, permanecendo um maior número de pacientes com TVP não-espontânea também no grupo controle. Um estudo tipo *coorte*, em que foram analisados fatores de risco adicionais relacionados à mutação do fator V Leiden, mostrou que 42% dos portadores sintomáticos com idade em torno de 65 anos, apresentavam algum fator de risco adicional, demonstrando mais uma vez que a interação entre fatores de risco genéticos e/ou adquiridos pode, realmente, ser a chave no entendimento do TEV (TOSETTO *et al.*, 1998).

Desde a década de 60, observações clínicas apontavam uma associação entre o uso de contraceptivos orais combinados e o risco de TEV e estudos posteriores revelaram que o uso desse método de contracepção aumenta em até 4 vezes esse risco quando comparado ao não uso e de 30 vezes quando associado à mutação do fator V Leiden (ROSENDAAL *et al.*, 1999). Estudos realizados com formulações mais recentes indicaram que os contraceptivos orais contendo doses menores de estrógeno diminuem a incidência de TVP e a magnitude das alterações pró-coagulantes (aumento do fibrinogênio e dos fatores da coagulação II, VII, IX, X e XII) e aumentam a atividade fibrinolítica (FERREIRA *et al.*, 2000).

O IMC observado nos pacientes trombofílicos foi, em sua maioria, normal sem diferença estatística com relação àqueles com IMC alterado; 44% dos pacientes do grupo controle tinham IMC normal, sendo 52% dos pacientes classificados como sobrepeso ou obeso. Um estudo avaliou 3834 pacientes do sexo feminino com primeiro episódio trombótico, comparadas com grupo controle, excluindo mulheres grávidas ou portadoras de neoplasias e avaliando o IMC, observou maior tendência a TVP em obesas, principalmente, quando se considerava o uso de contraceptivos orais e mutações protrombóticas (POMP *et al.*, 2007). Não foi possível a aplicação de testes estatísticos para esta variável embora pareça não haver diferenças entre os grupos.

Comparando-se a incidência de TVP nos membros superiores com relação aos inferiores, houve maior prevalência destes últimos em ambos os grupos, destacando-se maior acometimento do membro inferior esquerdo. Estes resultados assemelham-se aos dados de literatura, onde se estima que as trombooses venosas de membros superiores sejam responsáveis por 1-4% de todas as trombooses venosas profundas e estão intimamente relacionadas ao uso de cateteres, embora não tenhamos observado esta relação em nosso estudo (YOSHIDA *et al.*, 2005).

Quanto ao nível da TVP, observou-se maior prevalência da TVP proximal em ambos os grupos. Talvez, isto se deve ao fato de que as trombooses proximais são as mais sintomáticas, o que leva o paciente a procurar o serviço médico. No presente estudo, não foram observadas diferenças relevantes com relação ao membro acometido e nível da TVP nos portadores de trombofilia comparados ao grupo controle. Um estudo que

analisou 115 pacientes com a mutação do fator V Leiden em heterozigose, 87 pacientes com a mutação do gene da protrombina G20210A e 200 pacientes não portadores de trombofilias, encontrou maior prevalência de TVP distal nos pacientes não-trombofílicos (MARTINELLI *et al.*, 2006).

Quanto à embolia pulmonar, nossos resultados mostraram que esta foi baixa nos pacientes trombofílicos (5,1%). Quando comparados os grupos, esta incidência foi de 8% para o grupo trombofílico e de 16% para o grupo controle sendo documentada como recidiva em 4 pacientes do grupo controle e 1 paciente do grupo trombofílico, que estavam fora de tratamento anticoagulante. A menor incidência de embolia pulmonar observada no grupo trombofílico pode ser devida ao fato de que um maior número destes pacientes permaneceram anticoagulados perenemente quando comparados ao grupo controle, diminuindo assim este risco. Em estudo citado anteriormente, realizado por Martinelli e cols.(2006), os resultados mostraram que não houve diferença quanto ao desenvolvimento de EP considerando o nível da TVP e que a EP sintomática foi menos freqüente em pacientes com a mutação do fator V Leiden (6%), do que em pacientes portadores da mutação da protrombina (21%) e em não trombofílicos (23%).

No momento da entrevista, 71,4% dos pacientes trombofílicos negaram qualquer manifestação hemorrágica, inclusive equimoses e, mesmo naqueles que relatavam algum sangramento, foram caracterizados, em sua maioria, como quadros leves. Também não foi observada diferença significativa quando em comparação com o grupo controle. Dois pacientes (5,1%) do grupo trombofílico necessitaram de transfusão de hemácias devido a sangramento no pós-parto e cisto roto de ovário em vigência de anticoagulação com RNI adequados; no grupo controle observamos um paciente (4%) com episódio de sangramento grave (derrame pericárdico), porém com RNI não documentado, necessitando também de transfusões. Em um estudo *coorte* prospectivo realizado em nosso ambulatório de anticoagulação em que se analisou a complicação da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica, incluindo pacientes com doenças arteriais, foram estudados 136 pacientes por 18 meses sendo identificadas 21 ocorrências de sangramentos no período, com predomínio de hemorragias não graves. Neste mesmo estudo discutiu-se sobre as diferentes incidências de complicações

hemorrágicas na literatura e o fato de que não há uniformidade nos critérios de definição dos graus de hemorragia. A maioria dos autores define como sangramento maior quando há hemorragia intracraniana, retroperitoneal, quando leva diretamente a morte ou internação hospitalar, ou ainda, quando necessita de transfusões sangüíneas, incluindo os demais como “qualquer sangramento” (SANTOS & MAFFEI, 2005). Em nosso estudo, preferimos classificar os fenômenos hemorrágicos de maneira mais clara conforme definido na metodologia, a fim de analisar todas as intercorrências hemorrágicas e suas complicações. Estudo brasileiro conduzido por Lourenço e cols.(1998), demonstrou a ocorrência de sangramento em 0,3% de 4600 consultas (LOURENÇO *et al.*, 1998). A literatura relata que, após 3 a 6 meses de anticoagulação, mantendo-se RNI entre 2.0 e 3.0, haveria relação com maior incidência de sangramentos na ordem de 2% ao ano e que 10% destes sangramentos seriam considerados graves e, potencialmente, fatais; lembrando-se sempre que os riscos de sangramento diferem quanto à idade e condições mórbidas de cada paciente (KEARON, 2004; KEARON *et al.*, 2008). Nossos resultados são similares aos da literatura em que a baixa incidência de sangramentos moderados/graves poderia ser explicada devido ao fato destes pacientes terem sido periodicamente avaliados em ambulatório especializado para anticoagulação com correção da dosagem da warfarina no mesmo dia de realização deste exame. Uma revisão sistemática avaliou 33 estudos prospectivos e randomizados envolvendo 4374 pacientes, analisando o impacto de sangramento em pacientes em terapia anticoagulante oral para tromboembolismo venoso. Para todos os pacientes, a taxa de caso-fatalidade por sangramento grave foi de 13,4% e a incidência de sangramento intracraniano foi de 1,15 por 100 pacientes ano. Para os pacientes que receberam terapia anticoagulante por mais de 3 meses, a taxa de caso-fatalidade por sangramento maior foi de 9,1% e de sangramento intracraniano 0,65 por 100 pacientes ano. Este estudo considerou um importante impacto clínico com relação aos riscos hemorrágicos, fato que deve ser pesado para a decisão da manutenção da anticoagulação (LINKINS *et al.*, 2003).

As complicações a longo prazo relacionadas à TVP são a retrombose e a síndrome pós-trombótica, que podem interferir na qualidade de vida dos pacientes e que podem estar diretamente relacionadas ao tempo de tratamento

anticoagulante e outras condutas terapêuticas. A frequência de recorrência da TVP é de 3% a 13% no primeiro ano e 12% a 28% após 5 anos (VOSSSEN *et al.*, 2005). Em nosso trabalho, houve recorrência do TVP em 41,1% dos pacientes trombofílicos, sendo que em 23% dos pacientes ocorreram no mesmo membro e 15,5% no membro contralateral; 2,6% dos pacientes relataram tromboflebitis e 4 pacientes apresentaram a retrombose em vigência de anticoagulação sendo que em 3 deles, o RNI estava adequado e em 1 paciente, o RNI não foi documentado. As trombofilias associadas aos episódios de retrombose durante o tratamento foram: SAF primária (2 pacientes), SAF secundária (1 paciente), mutação do fator V Leiden em heterozigose associada à mutação da enzima MTHFR em homozigose (1 paciente). É possível que se níveis maiores de RNI tivessem sido mantidos nestes pacientes que retrombosaram em vigência de anticoagulação, essa retrombose não ocorresse, embora a utilização de maiores níveis de anticoagulação não seja a recomendação dos Consensos Internacionais (KEARON *et al.*, 2008). Comparando-se os grupos trombofílico e controle, não foi observada diferença estatística entre os grupos com relação a retrombose, fato que poderia ser justificado pelo tempo de tratamento anticoagulante adequado para cada grupo. Três pacientes (12%) do grupo trombofílico abandonaram o seguimento, 4 pacientes (16%) foram tratados por um período de tempo considerado adequado e 18 (72%) estavam peremente anticoagulados. Portanto, 88% dos pacientes trombofílicos foram tratados por período de tempo adequado. Todos os pacientes do grupo controle foram tratados por período de tempo considerado adequado, sendo que apenas 2 pacientes (8%) estavam peremente anticoagulados devido retromboses. Há estudos que consideram a necessidade da dosagem de marcadores de risco de recorrência, como o D-dímero, para guiar a decisão de suspensão ou não da anticoagulação (KEARON, 2004).

O risco de desenvolvimento de recorrência do TEV e a incidência e severidade da síndrome pós-trombótica a longo prazo não estão bem documentados (PRANDONI *et al.*, 1996) e a maior dificuldade encontra-se nos resultados contraditórios, devido aos diferentes desenhos de estudos, incomparabilidade da terapêutica anticoagulante instituída, diferenças na qualidade de documentação dos eventos ou diferenças na interpretação de

exames clínicos e testes laboratoriais (CHRISTIANSEN *et al.*, 2005). Estima-se uma incidência acumulativa de recorrência de fenômenos trombóticos de 25% em 5 anos (CHRISTIANSEN *et al.*, 2005). Em um estudo *coorte* prospectivo envolvendo 355 pacientes com primeiro episódio de TVP, que foram acompanhados durante 8 anos, foi observada uma recorrência de TVP em 17,5% em dois anos de seguimento; 24,6% aos 5 anos e 30,3% aos 8 anos, concluindo que os pacientes com TVP sintomática têm alto risco para recorrência, que persiste ao longo dos anos, principalmente naqueles portadores de neoplasias ou de defeitos relacionados aos inibidores da coagulação (PRANDONI *et al.*, 1996). Um braço do Estudo LETS (The Leiden Thrombophilia Study), que avaliou as trombofilias, fatores clínicos e recorrência de eventos trombóticos, analisou 474 pacientes entre 18 e 70 anos não portadores de neoplasias que foram tratados para o primeiro episódio de TVP sintomática e documentada de 1988 a 2000. Foi observada maior taxa de recorrência nos primeiros dois anos, principalmente em indivíduos do sexo masculino, nas trombooses idiopáticas e em mulheres usuárias de contraceptivos orais. Foram avaliadas também a presença de trombofilias como: altos níveis de fatores VIII, IX e XI, aumento do fibrinogênio, hiperhomocisteinemia, deficiência dos anticoagulantes naturais, mutação do fator V Leiden e protrombina G20210A. Este estudo concluiu que a análise de fatores de riscos adquiridos pode ter maior significado clínico na recorrência do TEV do que a análise laboratorial das anormalidades protrombóticas (CHRISTIANSEN *et al.*, 2005). Outro estudo de revisão sistemática avaliou risco de recorrência de TEV com as mutações do fator V Leiden e protrombina G20210A, concluindo que a mutação do fator V Leiden quando em heterozigose e a mutação do gene do protrombina G20210A até demonstraram associação com maior risco de recorrência do TEV porém, a magnitude deste aumento foi discreta, não merecendo manutenção do tratamento anticoagulante. Esse estudo também questionou o custo-efetividade de testes rotineiros na investigação destas mutações (KHOON HO *et al.*, 2006).

A associação de defeitos genéticos e/ou adquiridos implica em maior risco de recorrência do TEV (DAHLBÄCK, 1997). Um estudo *coorte* que avaliou a taxa de recorrência do TEV em 1719 pacientes, observou recorrências mais freqüentes entre 6 meses e 1 ano do episódio agudo, especialmente naqueles

pacientes portadores de neoplasias malignas em quimioterapia e em pacientes acamados por seqüelas devido acidentes vasculares encefálicos, havendo ainda menor tendência de recidiva naqueles com fatores de risco transitórios (HEIT *et al.*, 2000). Estudo de revisão de literatura que avaliou a freqüência de recorrência do TEV em portadores de trombofilia genética (deficiências de AT, PC ou PS), observou uma maior tendência de recidiva, principalmente quando havia fatores de riscos adquiridos associados o que implicaria em um tempo mais prolongado de anticoagulação destes pacientes (VAN DEN BELT *et al.*, 1997). Um braço do estudo EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia) que estudou 304 pacientes entre março de 1994 e janeiro de 2001, analisou o risco de recorrência dos pacientes com antecedente de um episódio trombótico com relação aos defeitos trombofílicos hereditários (deficiência de AT, PS e PC, fator V Leiden e protrombina G20210A). As conclusões foram que um maior cuidado deve ser dispensado para homens com deficiência dos inibidores ou múltiplos defeitos e mulheres com deficiência de AT (CHRISTIANSEN *et al.*, 2005). Resultados semelhantes foram observados em outro estudo que analisou estas mesmas trombofilias porém, relacionando-as também aos fatores de risco adquiridos (BROWER *et al.*, 2006). Um outro estudo prospectivo envolvendo 1626 pacientes analisou os riscos de recorrência do TEV depois da suspensão da anticoagulação em pacientes com TVP proximal ou embolia pulmonar. Os resultados foram semelhantes aos estudos citados anteriormente onde há maior risco de recorrência nos casos de trombose idiopática. Não foram observadas diferenças entre os sexos. Foi observado que o *screening* para trombofilias nos pacientes deste estudo só foi realizado para menos de 60% deles e o autor sugere que seus dados referentes a isto sejam interpretados com cautela e concluí sugerindo estudos que avaliem as trombofilias como fatores de riscos isolados para a recorrência do TEV (PRANDONI *et al.*, 2007). Outro estudo prospectivo que envolveu 436 pacientes com primeiro episódio de TVP tratados por 3 meses com terapia anticoagulante, excluindo-se aqueles portadores de trombofilias adquiridas ou genéticas; estes foram seguidos por um período de 30 meses após a suspensão da anticoagulação em que verificou a recorrência do TEV, incluindo-se a embolia pulmonar confirmada por cintilografia ou tomografia. Observou-se uma taxa de 5% de conseqüências fatais

relacionadas à recorrência e o desenvolvimento de síndrome pós-trombótica em um terço dos casos; conclui a necessidade de novos estudos que avaliem o tempo ótimo de trombopprofilaxia nos pacientes com primeiro episódio de TVP (KYRLE *et al.*, 2004). Embora o número de pacientes do presente estudo seja muito menor do que os artigos citados, pôde-se observar semelhanças em seus resultados, não havendo diferença significativa quanto a retrombose no grupo trombofílico quando comparado ao controle. Porém, seriam necessários mais estudos em nosso meio, inclusive com maior número de pacientes para que tenhamos um melhor perfil destes pacientes.

A SPT é uma complicação crônica associada a TVP. Acredita-se que seja o resultado da combinação da hipertensão venosa, devido à obstrução de fluxo sanguíneo e/ou incompetência valvular, associada à alteração da microvasculatura e dos vasos linfáticos. A hipertensão venosa resultaria em um aumento da permeabilidade vascular e, conseqüente edema, varizes, hiperpigmentação e alterações tróficas da pele, inclusive a formação de úlceras (PRANDONI *et al.*, 1996; KAHN *et al.*, 2000; PESAVENTO *et al.*, 2006). O acompanhamento a longo prazo de pacientes para avaliar o desenvolvimento desta síndrome é necessário e tem tido pouca atenção na literatura (KAHN *et al.*, 2000). Os estudos realizados têm demonstrado que essas manifestações se iniciam, geralmente, dentro dos primeiros dois anos após o episódio de TVP (PRANDONI *et al.*, 1996; KAHN *et al.*, 2000), podendo levar a situações mais graves, demandando maiores cuidados assistenciais ligados à saúde, com implicações relacionadas à qualidade de vida e maiores custos com a saúde do país. Foi demonstrado que a recorrência de TVP ipsilateral é um forte preditor para a síndrome pós-trombótica e que longos períodos de anticoagulação e uso de meia-elástica parecem prevenir o aparecimento desta (PRANDONI *et al.*, 1996; KAHN *et al.*, 2000; KAHN & GINSBERG, 2004). Em nosso trabalho, no grupo trombofílico houve maior número de pacientes com trombose ipsilateral entre aqueles que apresentaram CEAP $\geq$ 3 do que entre os pacientes trombofílicos com CEAP $<$ 3, mas sem significância estatística (tabela 48). Alguns estudos retrospectivos consideram como fatores preditivos para a SPT: idade avançada, sexo feminino, terapia hormonal, varizes, cirurgia abdominal e obesidade (KAHN & GINSBERG, 2004). A persistência de sinais e sintomas venosos dentro de um mês após a TVP também foi sugerida como fator

preditivo para o desenvolvimento subsequente de SPT (KAHN *et al.*, 2007).

No presente estudo, observou-se que 61,6% dos pacientes trombofílicos relatavam alguma dor no membro afetado pela TVP e 20% destes diziam ser esta dor diária, principalmente, associada a caminhadas ou outras atividades físicas. Ainda neste grupo, pôde-se observar queixas relativas a edema e alterações da coloração da pele na maioria dos pacientes; 13,5% apresentaram úlceras abertas ou cicatrizadas ao exame físico, sendo que, similarmente o que se verifica na literatura, todos tinham retrombose ipsilateral.

Comparando-se os grupos trombofílicos e controle, não houve diferença estatística com relação às queixas referentes a SPT. Também ao exame físico, não houve diferença entre os grupos considerando-se a classificação CEAP, sendo que a maioria dos pacientes (69,51% do grupo controle e 78,26% do grupo trombofílico) tiveram CEAP $\geq$ 3, embora sem significância estatística com relação ao CEAP $<$ 3, talvez pelo tamanho da amostra. Estudo realizado por Kahn e cols. (KANH *et al.*, 2005), mostrou menor incidência da SPT em pacientes com trombofilia genética, porém apenas 18% dos pacientes deste estudo eram portadores de trombofilia.

Com relação ao uso da meia-elástica, 35,1% dos pacientes trombofílicos relataram usá-la desde o episódio da TVP até o momento da entrevista e dentre aqueles que relataram não usar a meia-elástica no momento da entrevista, 22,3% referiram tê-la usado por um período superior a dois anos. Portanto, um pouco mais da metade dos pacientes do grupo trombofílico referia o uso da meia-elástica por um período mínimo preconizado para a prevenção da SPT (PRANDONI *et al.*, 1996; BRANDJES *et al.*, 1997; KAHN *et al.*, 2000). A frequência da SPT encontrada em nosso trabalho foi similar a dos grupos controles que não utilizaram meias-elásticas nos trabalhos que estudaram sua eficácia na prevenção da SPT (PRANDONI *et al.*, 1996; BRANDJES *et al.*, 1997). Como esses trabalhos foram prospectivos e randomizados visando a utilização da meia-elástica e os nossos resultados foram baseados apenas na informação dos pacientes, essa diferença talvez possa ser devida a uma informação incorreta por parte dos mesmos e não a uma ineficácia da meia-elástica na prevenção da SPT.

Questionamos àqueles que nunca a usaram ou a deixaram de usar, o porquê, e as respostas obtidas com maior frequência foram relativas à

intolerância. Curiosamente, apenas dois pacientes relataram dificuldades financeiras para obtê-la, fato este que poderia ser interpretado como um possível constrangimento em relatar esta dificuldade como causa do não uso da meia, visto que a população atendida neste serviço é de baixa renda, embora não tenhamos desenvolvido um questionário específico para tal análise. Três pacientes relataram não ter sido orientados pelos seus médicos, fato este preocupante considerando-se que estes pacientes são acompanhados em um hospital escola e deveriam ter sido orientados. Quando comparamos este grupo com o controle, não foi observada diferença estatística quanto à informação sobre o tempo de uso da meia-elástica, regularidade, horas/dia e comprimento da meia. Apenas notou-se uma maior referência ao uso de meias de alta/extra compressão no grupo trombofílico, o que pode demonstrar um maior cuidado médico quanto à orientação do tipo de meia aos pacientes trombofílicos.

A qualidade de vida dos pacientes pode ser afetada após um episódio de TVP, desde pequenas limitações até a necessidade de aposentadoria precoce devido à SPT. Tentamos avaliar estas variáveis através de um questionário simples, perguntando aos pacientes se estes consideravam “levar uma vida normal” após a TVP. Dentre os pacientes trombofílicos, a maioria (74,4%) respondeu que sim. Quanto às limitações físicas, a maioria (66,6%) negou qualquer limitação enquanto 33,4% dos pacientes referiam alguma queixa. As queixas mais, freqüentemente, relatadas foram dores nas pernas quando realizavam caminhadas ou atividades físicas esportivas. Quando este grupo foi comparado ao controle, não foi observada diferença estatística entre os grupos quanto ao conceito de “vida normal” após a TVP, sendo que prevaleceu em ambos a resposta *sim*. Talvez, a evolução destes pacientes considerando-se as questões relativas à qualidade de vida seja, aparentemente, favorável devido ao fato de que a grande maioria não evoluiu para síndrome pós-trombótica grave. Nossos resultados assemelham-se àqueles apresentados em um estudo que avaliou o impacto da SPT na realização de caminhadas e outros sintomas limitantes à qualidade de vida. Neste estudo foram avaliados 39 pacientes com TVP iliofemoral que foram seguidos durante 5 anos e observou-se que 43,6% desenvolveram claudicação venosa, o que em 15,4% dos pacientes, impedia a caminhada. (DELIS *et al*,

2004).

Em nosso estudo, em relação ao prejuízo no trabalho, 34% dos pacientes do grupo trombofílico diziam ter apresentado dificuldades para retornar ao trabalho. Quando comparado ao grupo controle, 4 pacientes (16%) do grupo trombofílico relataram necessidade de aposentadoria, sendo que 2 deles tiveram retrombose e 2 eram portadores de SAF secundária ao LES; no grupo controle, 3 pacientes relataram a necessidade de aposentadoria e estes haviam apresentado retrombose, não havendo diferença estatística entre os grupos controle e trombofílico, o que pode demonstrar que o fato de ser portador de alguma trombofilia não determinou diferença na evolução dos pacientes quanto à qualidade de vida ou necessidade de aposentadoria.

Poucos estudos têm avaliado a qualidade de vida de pacientes com diagnóstico de TVP a longo prazo. Um estudo onde foram entrevistados 52 pacientes que sobreviveram após a TVP por um período de 6 a 8 anos, encontrou uma percepção mais pessimista de suas vidas e menor frequência de realização de atividades físicas nos portadores de SPT (KAHN *et al.*, 2000). O efeito da SPT na qualidade de vida considerando-se as questões referentes às limitações diárias, interferência em atividades sociais ou no trabalho e mudança de percepção do que seria ser saudável foram avaliados em outro estudo que analisou 41 pacientes e mostrou que os pacientes com SPT tinham uma percepção de uma pior qualidade de vida, deixando a mensagem de que este aspecto deve ser sempre lembrado e avaliado durante a realização de estudos científicos (KAHN *et al.*, 2002). No estudo VETO (the Venous Thrombosis Outcomes Study) foi avaliada a perda de produtividade durante 4 meses de seguimento após TVP em 153 pacientes e os resultados mostraram que, embora a TVP seja considerada uma condição aguda, associa-se à utilização de recursos financeiros significantes e perda de produtividade no período avaliado e que estes custos deveriam ser quantificados à médio e longo prazo para se criar estratégias de prevenção ou de melhor tratamento da TVP (KAHN *et al.*, 2003). Outros estudos demonstraram que, quase 90% dos pacientes tornam-se incapazes para o trabalho dentro de 10 anos do diagnóstico de TVP iliofemoral. Recentemente, o estudo VEINES (Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Study) que possui um questionário referente à qualidade de vida, mostrou que há um impacto para uma pior

qualidade de vida após dois anos do episódio trombótico (SHRIER & KAHN, 2004). Além disto, o impacto econômico deve ser considerado devido à incapacidade do paciente para voltar ao trabalho, além dos custos inerentes ao seu tratamento. No Brasil, somente nos últimos anos é que a importância socioeconômica da insuficiência venosa crônica (IVC) tem sido considerada. Relatório publicado pelo Ministério da Previdência Social relacionou a incidência, em ordem decrescente de frequência, das 50 principais causas que provocaram o afastamento do trabalho de segurados. A IVC foi a 14^a causa de afastamento temporário e a 32^a de afastamento definitivo (SILVA, 2002). Os achados destes estudos são similares aos nossos resultados.

A presença de refluxo venoso proximal ao dúplex, pode ser um fator predisponente para o desenvolvimento da SPT (PESAVENTO *et al.*, 2006). A análise ultrassonográfica (mapeamento dúplex) foi realizada com o intuito de avaliar a perviedade das veias e a presença de refluxos venosos, com medidas de velocidade e tempo, tanto no sistema venoso superficial quanto no profundo (LAPROPOULOS *et al.*, 2003) e tentar correlacionar estas alterações com o desenvolvimento da SPT. Sabe-se que a combinação de incompetência valvular e obstrução de fluxo sanguíneo pode ocasionar alterações hemodinâmicas que, freqüentemente, levariam à SPT (DELIS *et al.*, 2004). Considerando-se o grupo trombofílico e analisando-se os resultados obtidos quanto à análise ultrassonográfica do sistema venoso superficial, observou-se perviedade na quase totalidade dos casos com presença de refluxo venoso superficial significativo em 11 pacientes (29,8%). Analisando-se o sistema venoso profundo, apenas um paciente (2,7%) não apresentou perviedade, sendo que a maioria (73%) apresentou sinais de recanalização parcial e 9 pacientes (24,3%), recanalização total. Estas recanalizações ocorreram apenas com o tratamento heparínico e nenhum paciente foi submetido a tratamento fibrinolítico ou cirúrgico. Com relação ao refluxo superficial, 26 pacientes trombofílicos o apresentaram e destes, 57,6% apresentaram tempo de refluxo significativo e 76,9%, velocidade de refluxo significativa, sem diferença estatística quando comparado ao grupo controle. No sistema profundo, com relação à recanalização da veia, não foi observada diferença estatística entre os grupos com predomínio de recanalização em ambos. Já a presença de refluxo venoso profundo foi mais evidente no grupo trombofílico. Em ambos os

grupos, houve maior tendência de uma velocidade de refluxo significativa porém, sem diferenças estatísticas com relação ao tempo. Podemos concluir que a presença de refluxo venoso profundo significativo tanto no grupo trombofílico como no grupo controle, pode ter influenciado ao desenvolvimento de SPT clinicamente significativa (CEAP $\geq$ 3), embora a grande maioria dos pacientes tenha apresentado recanalização total ou parcial do vaso. Estudo que avaliou 180 pacientes que foram seguidos por, pelo menos, 3 anos depois do episódio agudo da TVP e em que foi aplicada a escala de Villalta mostrou anormalidades venosas nos primeiros 6 meses de seguimento em 60% dos pacientes, sendo que a SPT se desenvolveu em 18 pacientes (24%) de 76 pacientes sem alterações da parede venosa; em 49 (47%) de 104 pacientes com, pelo menos, uma anormalidade; em 25 pacientes (48%) de 52 pacientes com trombose residual apenas e em 9 pacientes (37,5%) de 24 pacientes com incompetência valvular somente. O risco relativo foi 1.0 nestes pacientes com incompetência valvular e, em pacientes com refluxo transpoplíteo associado à obstrução venosa persistente, o risco relativo foi de 1.6. (PESAVENTO *et al.*, 2006). Outro estudo avaliou o desenvolvimento da SPT em 93 pacientes que foram acompanhados durante 6 anos; a incidência da SPT foi de 49% depois de um ano, 55% depois de 2 anos, sem aumento significativo nos outros anos de seguimento e, a presença de refluxo foi considerada um fator preditivo para o desenvolvimento da síndrome (PESAVENTO *et al.*, 2006). Em varizes primárias, estudo realizado na Unesp-Botucatu, também demonstrou relação entre a velocidade de pico do refluxo e gravidade clínica da classificação CEAP, (MORBIO & ROLLO, 2007). No entanto, outro estudo que comparou o desenvolvimento de SPT baseado nas escala de Villalta e de Ginbersg não encontrou a correlação de refluxo venoso com o desenvolvimento da SPT (KAHN *et al.*, 2006).

6. Conclusões

Nos pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu por TVP, avaliados tardiamente durante o presente trabalho:

1. Houve maior frequência de TVP no sexo feminino, sendo os principais fatores de risco associados o uso de anticoncepcionais orais e o puerpério;
 2. As trombofilias mais frequentemente observadas foram a SAF e FVL em heterozigose;
 3. Não houve diferença quanto aos fatores de risco entre pacientes trombofílicos e não trombofílicos, embora tenha predominado a TVP não-espontânea.
 4. Houve predomínio da TVP de membro inferior e esquerdo, sendo que a TVP proximal foi a mais frequente;
 5. Houve maior tendência de EP nos pacientes não trombofílicos;
 6. A recorrência do TEV foi alta no grupo trombofílico (41,1%), não havendo diferença quando foram comparados os grupos com e sem trombofilia;
 7. Não foi observada maior tendência para TEV em familiares dos pacientes estudados, tanto no grupo trombofílico como no não trombofílico;
 8. As complicações hemorrágicas foram raras e, prevaleceram quadros leves;
 9. Houve menor tendência à gestação em ambos os grupos após a TVP e não houve diferenças com relação aos abortamentos entre os grupos;
 10. A maioria dos pacientes trombofílicos relatou usar a meia-elástica pelo período mínimo de 2 anos após o evento trombótico e não houve diferença com relação ao grupo controle, entretanto nestes pacientes, não houve menor frequência de SPT.
-

11. Após uma mediana de 60 meses (12-216 meses) do episódio trombótico, a maioria dos pacientes com TVP, analisados no presente estudo, apresentava algum grau de SPT, com predomínio do CEAP $\geq$ 3, não havendo diferença entre os portadores ou não de trombofilia (tabela 47c);
 12. A única variável associada com a presença de CEAP $\geq$ 3 foi a presença de refluxo venoso profundo ao dúplex;
 13. A maioria dos pacientes trombofílicos (74,4%) considerava ter uma “vida normal” após a TVP e não houve diferença entre os grupos trombofílico e controle com relação a esta variável.
-

7. Referências Bibliográficas

-
1. Ames PRJ, Ciampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V. A comparison of bleeding and rethrombosis rate in primary antiphospholipid syndrome and inherited thrombophilia at a target INR of 2.0-3.0. *Br J Haematol Suppl.* 2004; 125: 2004-36.
 2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin k antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004; 126(3): 204S-33S.
 3. Azem F, Many A, Yovel I, Amit A, Lessing JB, Kupfermine MJ. Increase rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod.* 2004; 19: 368-70.
 4. Bank I, Middeldorp S, Büller HR. Hereditary and acquired thrombophilia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2000; 21: 483-91.
 5. Bank I, Libourel E, Middeldorp S, van Pampus E, Koopman MMW, Hamulyák K, *et al.* Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1932-7.
 6. Biron-Andréani (Procare Group). Comparison of thrombotic risk between 85 homozygotes and 481 heterozygotes carriers of the factor V Leiden mutation: retrospective analysis from the Procare Study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000; 11: 511-8.
 7. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005; 293: 715-22.
 8. Brandjes DP, Baller HR, Heijboer H, Hulsman MV, de Rijk M, Jagt H, *et al.* Randomised trial of effect of compression stocking in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997; 349: 759-62.
-

-
9. Brower JL, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 807-15.
 10. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 165-76.
 11. Chinthammitr Y, Vos HL, Rosendaal FR, Doggen CJM. The association of prothrombin A19911G polymorphism with plasma prothrombin activity and venous thrombosis: results of MEGA study, a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2587-92.
 12. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005; 293: 2352-61.
 13. D Ángelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood.* 1997; 90: 1-11.
 14. 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.* 1993; 90: 1004-8.
 15. Dahlbäck B. Resistance to activated protein C caused by the R 506 Q mutation in the gene for factor V is a common risk factor for venous thrombosis. *J Intern Med Suppl.* 1997; 242(740): 1-8.
 16. Dellis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis. *Ann Surg.* 2004; 239: 118-26.
 17. De Stefano V, Rossi E, Tommaso Z, Giuseppe L. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32: 767-80.
-

-
18. Dogamala TB, Adamek L, Nizankowska L, Sanak M, Szezeklik A. Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood*. 2002; 13: 423-31.
 19. Donahue B. Factor V Leiden and perioperative risk. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1623-34.
 20. Dowling NF, Austin H, Dilley A, Whitsett C, Evatt BL, Hooper WC. The epidemiology of venous thromboembolism in caucasians and african-americans: the GATE study. *J Thromb Haemost*. 2005; 1: 80-7.
 21. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schönauer V, Schneider B, *et al*. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 92-6.
 22. Ferreira ACP, Montes MBA, Franceschini SA, Toloi MRT. Efeitos do contraceptivo oral contendo 20µg de etinilestradiol e 150µg de desogestrel sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000; 22: 77-87.
 23. Franco RF, Maffei FH, Lourenço D, Morelli V, Thomazini IA, Piccinato CE, *et al*. Factor V Arg 306 [arrow right] Thr (factor V Cambridge) and the factor V Arg 306 [arrow right] Gly mutations in venous thrombotic disease. *Br J Haematol*. 1998; 103: 888-90.
 24. Franco RF, Zago MA. Contribuição de fatores genéticos para a trombose arterial [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 1998.
 25. Franco RF, Morelli V, Lourenço DM, Maffei FH, Tavela MH, Piccinato CE, *et al*. A second mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thrombotic disease. *Br J Haematol*. 1999; 105: 556-9.
-

26. Franco RF, Trip MD, Cate H, van den Ende A, Prins MH, Kastelein JJP, *et al.* The 20210G [arrow right] A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol.* 1999; 104: 50-4.
 27. Franco RF. Trombofilias hereditárias. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editores. *Hematologia: fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu; 2001. p.1387-95.
 28. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001; 109: 369-84.
 29. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, *et al.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995; 10: 111-3.
 30. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnosis utility of laboratory tests. *Semin Thromb Haemost.* 2005; 31: 17-24.
 31. Garcia AA, Franco RF. Trombofilias Adquiridas. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editors. *Hematologia: fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu; 2001. p1397-405.
 32. Genoud V, Castañon M, Annichino-Bizzacchi J, Korin J, Kordich L. Prevalence of three prothrombotic polymorphisms: fator V G1691A, fator II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in Argentina. *Thromb Res.* 2000; 100: 127-31.
 33. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann Math Stat.* 1964; 35: 716-25.
 34. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics.* 1965; 7: 247-54.
 35. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *Can Med Assoc J.* 2003; 168: 1675-82.
-

-
36. Harada T, Morita H, Imai Y, Hayashi D, Takeda N, Maemura K. Deficiency of protein S-mediated familial venous thrombophilia - A case report. *Angiology*. 2003; 54: 377-81.
 37. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrent after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 761-68.
 38. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 729-36.
 39. Hugh M, Nadira A, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powel JD. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*. 1997; 28: 1739-43.
 40. Jull K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish Population. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 330-7.
 41. Kahn SR, Solymoss S, Lamping DL, Abenhaim L. Long-term outcomes after deep vein thrombosis: postphlebotic syndrome and quality of life. *J Gen Intern Med*. 2000; 15: 425-9.
 42. Kahn S, Hirsch A, Shrier I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1144-8.
 43. Kahn SR, Ducruet T, Johri M, Arsenault L, Desjardins L, Desmarais S, *et al*. Resource utilization and loss of productivity during the 4 months following a diagnosis of deep venous thrombosis. *Supplement J Thromb Haemost*. 2003; 1: 12-8.
-

-
44. Kahn S, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 17-24.
 45. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, Mackinnon B, Kovacs MJ, Wells P, *et al.* Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 718-23.
 46. Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnoses the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-report disease burden and venous valvular reflux. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 907-8.
 47. Kahn SR, Ducruet T, Shrier I, Miron M, Roussin A, Desmarais S, *et al.* Persistent venous symptoms and signs 1 month after a first diagnosis of DVT predict development of the post-thrombotic syndrome (PTS) during 2 years follow-up. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: O-T- 059.
 48. Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation.* 2004; 110: 10-8.
 49. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2008; 133: 454S-545S.
 50. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. *J R Soc Med.* 2002; 95: 336-42.
 51. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 558-63.
 52. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2558-63.
-

-
53. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 558-63.
 54. Kujovich J. Thrombophilia and thrombotic problems in renal transplant patients. *Transplantation.* 2004; 77: 959-64.
 55. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassipoulos AK, Kang SS, Mansour A, *et al.* Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vasc Surg.* 2003; 38: 793-8.
 56. Lal S, Rao Jada S, Xiang X, Lim WT, Lee EJD, Chowbay B. Pharmacogenetics of target genes across the warfarin pharmacological pathway. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45: 1189-200.
 57. Levine SR, Brey RL, Tilley B, Thompson JLP, Sacco RL, Sciacca RR, *et al.* Atiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004; 291: 576-84.
 58. Linkins LA, Choi P, Douketis D. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 893-900.
 59. Lourenço DM, Morelli VM, Vignal CV. Tratamento da superdosagem de anticoagulantes orais. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 70: 9-13.
 60. Maffei FHA, Rollo HA. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: incidência, patologia, fisiopatologia e diagnóstico. In: Maffei FHA, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA, editores. *Doenças vasculares periféricas.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p.1363-86.
 61. Martinelli I, Battaglion T, Razzari C, Mannucci M. Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia. *J Throm Haemost.* 2006; 5: 98-101.
-

-
62. McLafferty RB, Lohr JM, Caprini JA, Passman MA, Padberg FT, Rooke TW, *et al.* Results of the national pilot screening program for venous disease by the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2007; 45: 142-8.
 63. Middeldorp S, Henkens CMA, Koopman MMW, van Pumps E, Hamulyak K, van der Meer J, *et al.* The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 15-20.
 64. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295-306.
 65. Morbio AP, Rollo HA. Correlação entre a intensidade do refluxo venoso na junção safeno-femoral e alterações morfológicas da veia safena magna ao mapeamento dúplex em pacientes portadores de varizes primárias [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2007.
 66. Morelli V, Lourenço DM, D'Almeida V, Franco RF, Miranda F, Zago MA, *et al.* Hyperhomocysteinemia increases the risk of venous thrombosis independent of the C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in selected Brazilian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002; 13: 271-5.
 67. Naes IA, Christiansen SC, Romundstad P. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population based-study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:692-9.
 68. Norman GR, Streiner DL. Bioestatistics – the bare essentials. St Louis: Mosby Year Book; 1994.
 69. Pabinger R, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1603-10.
-

-
70. Pereira AC, Lourenço DM, Maffei FH, Morelli VM, Rollo HA, Zago MA, *et al.* A transcobalamin gene polymorphism and the risk of venous thrombosis. The BRATROS (Brazilian Thrombosis Study). *Thromb Res.* 2007; 119: 183-88.
 71. Pesavento R, Bernardi E, Concolato A, Dalla Vale F, Pagnan A, Prandoni P. Postthrombotic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32: 744-751.
 72. Pieroni F, Lourenço DM, Morelli VM, Maffei FA, Zago MA, Franco RF. Cytokine gene variants and venous thrombotic risk in the BRATROS (Brazilian Thrombosis Study). *Thromb Res.* 2007; 120: 221-9.
 73. Pollak RD, Pollak A, Idelson M, Bejarano-Achache I, Doron D, Blumenfeld A. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and vascular dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48: 664-8.
 74. Polli D, Antonucci E, Cecchi E, Betti I, Lapini I, Gazzini A, *et al.* Clotting activation after oral anticoagulant therapy discontinuation: a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004; 15: 221-5.
 75. Pomp ER, Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol.* 2007; 139: 289-96.
 76. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-Untranslated region of prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increases in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88: 3698-703.
 77. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, *et al.* The long-term clinical course of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 1-7.
 78. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, *et al.* Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 249-56.
-

-
79. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, *et al.* The risk of recurrent thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica*. 2007; 92: 199-205.
 80. Proven A, Barlett RP, Moder KG, Chang-Miller A, Cardel LK, Heit J, *et al.* Clinical importance of positive test results for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 467-75.
 81. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, *et al.* Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 348:1-10.
 82. Rosendaal F, Siscovick D, Schwartz S, Beverly R, Psaty B, Longstret W, *et al.* Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997a; 89: 2817-21.
 83. Rosendaal F, Doggen C, Zivelin A, Arruda V, Aiach M, Siscovick D, *et al.* Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1997b; 79: 706-9.
 84. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; 353(9159): 1167-73.
 85. Santos FC, Maffei FHA. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2005.
 86. Segal JB, Streiff MB, Hoffman LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 211-22.
 87. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1222-9.
-

-
88. Silva MC. Insuficiência venosa profunda de membros inferiores: diagnóstico e tratamento clínico. In: Maffei FHA, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA, editores. Doenças vasculares periféricas. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 1804-14.
 89. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN. Trends in the incidence of deep veins thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 585-93.
 90. Souto JC, Blanco-Vaca F, Soria JM, Buil A, Almasy L, Ordoñez-Llanos J, *et al.* A genomewide exploration suggest a new candidate gene at chromosome 11q23 as the major determinant of plasma homocysteine levels: results from the GAIT Project. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 925-33.
 91. Souza SS, Ferriani RA, Pontes AG, Zago MA, Franco RF. Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2448-50.
 92. Szepesi K, Pósán E, Hársfalvi J, Ajzner É, Szücs G, Gáspár L, *et al.* The most severe forms of Perthes' disease associated with the homozygous factor V Leiden mutation. *J Bone Surg Br.* 2004; 86-B: 426-9.
 93. Tosetto A, Rodeghiero F, Martinelli I, De Stefano V, Missiaglia E, Chiusolo P, *et al.* Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V Leiden mutation. *Br J Haematol.* 1998; 103: 871-6.
 94. Tzamaloukas AH, Murata GH, Hoffman RM. Classification of the degree of obesity by body mass index or by deviation from ideal weight. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27: 340-8.
 95. Van den Belt AGM, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Büller HR, Girolami A, *et al.* *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2227-32.
 96. Van der Put NMJ, Gabreels F, Stevens EMB, Smeitink JAM, Trijbels FJM, Eskes TKA, *et al.* A second mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 1044-51.
-

-
97. Varga EA, Moll S. Prothrombin 20210 mutation (factor II mutation). *Circulation*. 2004; 110: 15-8.
 98. Virchow R. *Thrombosis and Emboli (1846-1856)*. Canton: Science History Publications; 1998.
 99. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 216-29.
 100. Vossen C, Walker I, Svensson P, Souto J, Scharrer I, Preston E, *et al*. Recurrence rate after venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *J Vasc Biol*. 2005; 25:1992-97.
 101. Ware Branch D, Grosvenor EA. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49: 861-74.
 102. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126: 311S-37S.
 103. Wilson W, Guaravi AE, Koike T, Lockshin M, Branch DW, Piette JC, *et al*. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an International Workshop. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 1309-11.
 104. Yoshida RA, Sobreira ML, Giannini M, Moura R, Rollo HA, Yoshida WB, *et al*. Trombose venosa profunda de membros superiores. Estudo coorte retrospectivo de 52 casos. *J Vasc Bras*. 2005; 4:275-82.
 105. Young G, Manco-Johnson M, Gill JC, Dimichele DM, Tarantino MD, Abshire T, *et al*. Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a pediatric coagulation consortium study. *J Thromb Haemost*. 2002; 1: 958-62.
 106. Zar JH. *Bioestatistical analysis*. 4 ed. New Jersey: Prentice Hall; 1999
-

Anexos

ANEXO I**FICHA DE COLETA**

1 - Nome: _____

2 – RG Hospitalar: _____

3 - Procedência: _____

4 - Sexo:

() Masculino

() Feminino

5 - Idade: _____ Anos

6 - Data da TVP: ____ / ____ / ____

7 - Tratamento: _____

8 - Complicações: _____

9 - Antecedentes Pessoais: _____

10 - Antecedentes Familiares: _____

11 - Fatores de Risco: _____

12 - Tipo de Trombofilia: _____

ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: Evolução tardia dos pacientes tratados de trombose venosa profunda (TVP) de membros, portadores de trombofilia genética e ou adquirida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Sr^(a) teve uma doença, chamada de trombose venosa profunda, conhecida como TVP, que levou a formação de um trombo (coágulo) em uma veia. O Sr ^(a) foi tratado (ou ainda está sendo tratado) neste Hospital com uma medicação anticoagulante por injeção (heparina) e depois por via oral, (varfarina), que necessitou (a) de acompanhamento especializado, para ajuste das doses do remédio, no Ambulatório de Anticoagulação, para que seu sangue não ficasse muito fino (anticoagulado), com risco de sangramento, ou então que ficasse grosso (coagulável), com risco de uma nova trombose.

Nós estamos realizando um estudo para verificar o que aconteceu com os doentes que tiveram trombose: se têm ou tiveram dor ou outra alteração na perna que tiveram trombose; se tiveram uma nova trombose ou flebite no mesmo membro ou em outro; se tiveram sintomas de embolia pulmonar; se o fato de ter tido trombose ou se as alterações na perna com trombose levaram a alguma limitação em seu trabalho ou nas atividades diárias. O estudo tem também a finalidade de verificar se as veias que tiveram trombose estão ainda alteradas ou não.

Para isto será preenchida uma ficha com seus dados pessoais, suas atividades diárias e queixas de doença e com os tratamentos feitos durante esses anos. Será realizado também, um exame físico e um novo exame de ultra-som das veias (duplex venoso).

Caso não tenhamos feito um exame de sangue para determinar se o Sr^(a) tem alguma alteração hereditária ou adquirida do sangue que facilite o aparecimento de trombose (trombofilia) colheremos 20ml de seu sangue para essa determinação.

Em caso do não comparecimento ao exame, os responsáveis pelo estudo estarão entrando em contato por telefone para saber o motivo da ausência, se houver qualquer complicação durante este tempo, agendar nova consulta e anotar na ficha de acompanhamento.

Não deixe de perguntar se tiver qualquer dúvida sobre o estudo, podendo também o Sr ^(a) recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase do estudo, sem qualquer penalização ou prejuízo ao tratamento.

Seus dados são confidenciais e serão identificados por um número. O seu nome não aparecerá quando os resultados do estudo forem apresentados em congressos ou publicados em artigos científicos.

Botucatu, _____ de _____ de 200____.

Pesquisador que informou ao paciente: _____

Assinatura:

Médicos responsáveis pelo estudo:

Prof. Dr. Francisco Humberto de Abreu Maffei

Dr^a. Viviane Alessandra Capelluppi

Médicos colaboradores:

Dr. Hamilton de Almeida Rollo

Dr. Marcone Sobreira

Telefones para contato:

Departamento de Cirurgia e Ortopedia: (14) 3811 6269

Hemocentro da Faculdade de Medicina de Botucatu:

(14) 3811 6041 – Ramal 213

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE:
ESTUDO: EVOLUÇÃO TARDIA DOS PACIENTES TRATADOS DE
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP) DE MEMBROS, PORTADORES
DE TROMBOFILIA GENÉTICA E OU ADQUIRIDA NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNESP**

Eu
após ter sido devidamente informado pelo
sobre o Estudo **Evolução tardia dos pacientes tratados de trombose
venosa profunda (TVP) de membros, portadores de trombofilia genética e
ou adquirida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Botucatu - UNESP**, aceito participar do mesmo, sabendo que posso retirar
minha autorização de participação em qualquer momento, sem prejuízo de meu
atendimento neste Hospital.

Paciente:RG
RHC

Pesquisador:RG

Assinatura:

Testemunha:.....RG

ANEXO III

Estudo: Evolução tardia dos pacientes tratados de trombose venosa profunda (TVP) de membros, portadores de trombofilia genética e ou adquirida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Ficha número:

1. Identificação

Nome:RG:

Idade: anos

Raça: Branca () Negra () Mulato () Amarela () Outra ()

Procedência atual: Zona: Urbana () Rural ()

Na época do 1º episódio de TVP: Zona: Urbana () Rural ()

Estado civil:

Mora com:

Profissão:

Ocupações desde o 1º episódio:

Trabalha a maior parte do tempo: em pé (), sentado (), andando ()

Endereço atual:

Telefone de contato: ()..... recados ().....com:

2. Antecedentes Pessoais

Tempo de seguimento:

Número de gravidezes antes da TVP :

Número de gravidezes depois da TVP:

Número de partos antes:

Número de partos depois:

Outras doenças antes da TVP:

Outras doenças depois da TVP:

Toma algum remédio continuamente?

Antes: Sim () Não () Qual:

Depois: Sim () Não () Qual:

Esteve internado outras vezes por essas doenças?

Antes: Sim () Não () Qual:

Depois: Sim () Não () Qual:

Familiares com: TVP Sim () Não () EP Sim () Não ()
Trombose arterial: Sim () Não () parentesco:

3. Episódio de TVP: nº

Tipo: Espontânea () Desencadeante () qual:
Cirurgia:
Repouso por doença clínica: Trauma:
Anticoncepcional: Reposição Hormonal:
Gravidez: Puerpério:
Outra:

4. Diagnóstico da TVP

Data: / /
Mapeamento duplex: Sim () Não () Flebografia: Sim () Não ()
Unilateral: () Bilateral: () lado: direito () esquerdo () bilateral ()
Nível: Distal () : tíbias posteriores () fibulares () veias musculares ()
Proximal () : ilíaca () cava () fem. comum () poplítea () fem. superficial () fem.
profunda () Outro:

5. Tratamento Inicial

Data início: / / Internado: Sim () Não ()
Tratamento com heparina: Sim () Não () SC () EV ()
HBPM () qual:
AVK: Sim () Não () Marevan () Outros:
RNI da alta: dia de tratamento no momento da alta:
1º retorno: (dias após alta) Complicações:
Outras observações:

6. Tratamento no Ambulatório de Anticoagulação

Nº de tratamentos: Nº total de retornos:
Nº retornos com nível adequado (RNI 1,8 – 40,0): (%)
Nº retornos abaixo do nível: (%) abaixo de 1,5 (%)
Nº retornos acima do nível: (%) abaixo de 5,0 (%)
Complicações do tratamento:
Hemorragias: Sim () Não (); Número de episódios:
Qual:
Com nível adequado: Sim () Não () Nível:
Intens.: peq. () média () grave ()
Tomou sangue: Sim () Não ()
Motivo conhecido: Sim () Não () Qual:
Outras:
Continua em tratamento atualmente? Sim () Não ()
Por que?

Tratamento completo: Sim () Não ()

Data do término..... / /

Tempo adequado: Sim () Não ()

Motivos da suspensão:

1. Não aderência ao tratamento ()

2. Complicações ()

3. Difícil controle dos níveis adequados ()

Outra () Qual:

1. Complicações

Retrombose: Sim () Não () Durante tratamento: Sim () Não ()

Quantas vezes? Datas:

Com nível adequado: Sim () Não () Qual:

Motivo: conhecido () Não () Qual:

Embolia Pulmonar: Sim () Não () Não sabe ()

2. Complicações Crônicas

Dor: Sim () Não () esporádico () diário () raro ()

Local: Intensidade: Desencadeante:

Tipo da dor:

Inchaço: Sim () Não () esporádico () diário () raro ()

A perna ficou escura? Sim () Não ()

Tem úlcera (ferida) aberta? Sim () Não ()

Há quanto tempo: Quantas vezes abriu:

Teve úlcera na perna? Sim () Não () Quantas vezes:.....

Tempo de cicatrização:.....

Teve erisipela/celulite? Sim () Não () Quantas vezes:.....

Ficou internado pelas alt. na perna? Sim () Não ()

Quantas vezes: Por quanto tempo:

3. Qualidade de Vida

Leva vida normalmente após a TVP: Sim () Não ()

Trabalha normalmente: Sim () Não ()

Em que?.....

Ficou afastado do trabalho por algum período: Sim () Não ()

Quantas vezes: Porque:

Tempo:

Aposentou-se por causa da trombose ou complicações:.....

Tem limitações: Sim () Não () Quais?

.....

10. Uso de Meia Elástica

Usa atualmente: Sim () Não () Porque?

Nunca usou: Sim () Não ()

Porque não usou: alergia () intolerância () condições financeiras ()
outra:
Uso: regular () esporádico () raro ()
Quantas vezes/semana: 1 vez () 2 vezes () 3 vezes () diário ()
Tempo por dia: até 2 horas () entre 2 e 6 horas () entre 6 e 12 horas ()
maior ()
Tipo de meia: baixa compressão () média compressão () alta compressão ()
extra forte compressão ()
Tipo: $\frac{3}{4}$ () $\frac{7}{8}$ () meia calça () Outra:
Com uso da meia, houve alteração dos sintomas: Sim () Não ()
Melhora () Piora ()
Tolerância da meia elástica:
.....
.....
Observações:
.....
Trombofilia: Sim () Não () Não pesquisada ()
Qual?

11. Exame físico especial

Peso Altura IMC
Membro esquerdo
Volume do membro:
Edema: Sim () Não () Intensidade: 1 – 4+
Hiperpigmentação: Sim () Não () localizada () extensa ()
Dermatofibrose: Sim () Não ()
Varizes: Sim () Não () moderadas () intensas ()
Úlcera cicatricial: Sim () Não ()
Úlcera aberta: Sim () Não ()
CEAP:
Membro direito
Volume do membro:
Edema: Sim () Não () Intensidade: 1 – 4+
Hiperpigmentação: Sim () Não () localizada () extensa ()
Dermatofibrose: Sim () Não ()
Varizes: Sim () Não () moderadas () intensas ()
Úlcera cicatricial: Sim () Não ()
Úlcera aberta: Sim () Não ()
CEAP:

12. Mapeamento Duplex 1

1. Sistema venoso profundo:
1.1 Pérvio: Sim () Não ()
Local da oclusão:

- 1.2 Recanalização: Sim () Não () nível:
1.3 Refluxo: Sim () Não () intensidade: .. (cm/seg)
1.4 Outras:
.....

2. Sistema venoso superficial:

- 2.1 Pérvio: Sim () Não ()
2.2 Refluxo: Sim () Não ()
2.3 Local refluxo: VSM () VSP () Vv.Perfurantes ()
2.4 Intensidade do refluxo: (cm/seg)
2.5 Tempo de refluxo: seg.
2.6 Outras:
.....

13. Mapeamento Duplex 2

1. Sistema venoso profundo:

- 1.1 Pérvio: Sim () Não ()
Local da oclusão:
1.2 Recanalização: Sim () Não () nível:
1.3. Refluxo: Sim () Não () intensidade: (cm/seg)
1.4. Outras:
.....

2. Sistema venoso superficial:

- 2.1 Pérvio: Sim () Não ()
2.2 Refluxo: Sim () Não ()
2.3 Local refluxo: VSM () VSP () Vv.Perfurantes ()
2.4 Intensidade do refluxo: (cm/seg)
2.5 Tempo de refluxo: seg.
2.6 Outras:
.....

Anexo IV**MAPEAMENTO DÚPLEX (MEMBRO:.....)****Sistema Venoso Profundo**

1) Pérvue () sim () não () sinais recanalização

2) Local

3) Refluxo () sim () não

4) Local do refluxo:

() Fe Comum

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

() Fe sup.

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

() Poplítea

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

() TP

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

() Fi

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

() Outras

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

Sistema Venoso Superficial

1) Pérvéo ☐ sim ☐ não ☐ sinais recanalização

2) Local

3) Refluxo ☐ sim ☐ não

4) Local do refluxo:

☐ Veia Safena Magna

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

☐ Veia Safena Parva

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

☐ Veias Perfurantes

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

☐ Outras

Extensão (grau):.....

Tempo:.....

Volume do refluxo:.....

Velocidade:.....

ANEXO V

PRINCÍPIO: O anticoagulante circulante ou inibidor da coagulação é representado por um anticorpo, geralmente da classe IgG, que interfere no processo da coagulação, podendo ser detectado nos testes *in vitro*. A natureza deste inibidor é variável, podendo aparecer em pacientes portadores de deficiências congênitas de algum fator como a hemofilia A por exemplo, onde a presença do anticorpo é secundária à exposição do indivíduo a uma proteína que ele não produz. O anticorpo pode ser também de natureza autoimune, como é o caso do anticorpo antifosfolípide, também conhecido como anticoagulante lúpico. Este anticorpo é dirigido contra fosfolípidios, o que faz com que ele interfira com o agente utilizado nos testes *in vitro*, como a cefalina e a tromboplastina, prolongando os tempos de coagulação, embora não haja inibição da coagulação *in vivo*.

A detecção destes inibidores obedece ao mesmo princípio geral: existe prolongamento do tempo de coagulação pela presença do inibidor, o que não é corrigido pela adição do plasma normal. Isto serve para diferenciar um prolongamento do tempo de coagulação por causa da deficiência de um determinado fator, pois neste caso o tempo seria plenamente corrigido pela adição de um plasma normal.

Os inibidores contra fatores da via intrínseca ou comum são melhores avaliados pelo TTPA. A pesquisa deve ser feita sempre que houver prolongamento do TTPA, isto é, quando a relação P/N for > que 1,25. Faz-se então uma mistura em partes iguais do plasma do paciente com o plasma normal, repetindo-se o TTPA. No caso de deficiência de fator, o TTPA da mistura deve ser totalmente corrigido, caindo para um valor < que 1,25. No caso da presença de um inibidor, o TTPA da mistura permanecerá > 1,25.

Existem alguns inibidores, como é o caso do inibidor de fator VIII, que ocorre após imunização em hemofílicos ou como autoanticorpo em algumas doenças autoimunes, que têm uma ação lenta e progressiva. Nestes casos, pode ocorrer a correção imediata de TTPA, a despeito da presença do inibidor.

Por este motivo é importante a realização do TTPA, imediatamente, após se fazer a mistura do plasma do paciente com o plasma normal em partes iguais (M1), e também após a incubação desta mistura 1 ou 2 horas a 37°C (M2), o que permitirá que a ação inibidora seja evidenciada.

PROCEDIMENTO:

1 – Coletar 2 tubos de 5 ml

Centrifugar a 2500 rpm, por 15 minutos, em seguida separar o plasma.

Centrifugar novamente e separar o plasma.

2 – Fazer TP, TTPA e TT, realizando primeiro o TTPA.

O TP e o TT devem estar normais.

3 – Se o TTPA estiver acima de 1,25 - partir para a pesquisa do anticoagulante lúpico, fazendo-se uma mistura 1:1 com plasma normal.

✚ Se corrigir – indica presença de inibidor.

✚ Se não corrigir – indica deficiência de fator da via intrínseca.

Pode-se diferenciar o anticoagulante lúpico de inibidor do Fator VIII, incubando por 2 horas a mistura e realizando o TTPA.

O inibidor do Fator VIII é tempo dependente, portanto irá apresentar um TTPA mais prolongado.

4 – Após 2 horas de incubação, realizar novamente o TTPA: se for anticoagulante lúpico o resultado permanecerá o mesmo ou pouco modificado.

Continuar com outras técnicas a seguir:

TEMPO DE VENENO DA VÍBORA DE RUSSEL DILUÍDO (dRVVT)

PRINCÍPIO: O teste baseia-se no fato de que o veneno da víbora de Russel ativa o fator X convertendo-o em Xa e o complexo protrombinase, gerando trombina e por último a fibrina.

PROCEDIMENTO:

Viperquik™ LA-Test

Viperquik™ LA- Check

1. Obtenção da amostra:

Tubo de polipropileno com tampa rosqueável e graduado contendo 9 partes de sangue para 1 parte de anticoagulante (citrato de sódio 3,2%).

Centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos, para obtenção do plasma pobre em plaquetas (PPP).

Em seguida, registrar os dados do paciente no aparelho e colocar o próprio tubo de coleta no equipamento para ser realizado o exame.

Centrifugar novamente, para se obter um o PPP totalmente livre de plaquetas.

Conservar a amostra em banho de gelo.

2. Técnica:

1ª Etapa:

Reconstituir o reagente: **LA- Test (Manual)**

Pré-aquecer em banho-maria a 37°C uma quantidade para o uso e em seguida, colocar em um tubo:

- 200 µl de plasma (pool ou paciente). Aguardar 1 minuto no banho-maria a 37°C.

- 200 µl de reagente LA- Test: disparar o cronômetro e observar o tempo de coagulação.

RESULTADO: Se a relação paciente/pool for **menor ou igual a 1,2** – o teste é negativo para LA.

Se a relação paciente /pool for **maior que 1,2** – realizar o teste LA-Check.

Reconstituir o reagente: **LA- Check**

Pré-aquecer em banho-maria a 37°C uma quantidade para o uso e em seguida, realizar o mesmo procedimento do LA- Test.

RESULTADO: Se a relação paciente/pool **for menor ou igual a 1,3** – deve-se realizar o teste de mistura tanto para o LA- Test, como para o LA-Check.

2ª Etapa:

Realizar o mesmo procedimento do LA- Test, porém com a mistura de plasma do paciente + pool normal na proporção 1:1.

Realizar o mesmo procedimento do LA- Check, porém com a mistura de plasma do paciente + pool normal na proporção 1:1.

Calcular a razão da seguinte maneira: R =

$$\frac{\frac{\text{Viperquick LA- Test (mistura/ = pac.+ normal)}}{\text{Viperquick LA- Test (pool normal)}}}{\frac{\text{Viperquick LA- Check (mistura/ = pac.+ normal)}}{\text{Viperquick LA- Check (pool normal)}}}$$

- ➡ Se a razão, Viperquick LA- Test/Viperquick LA –Check for **maior que 2**, LA está altamente presente.
- ➡ Se a razão, Viperquick LA- Test/Viperquick LA –Check for **entre 1,5 e 2**, LA está moderadamente presente.
- ➡ Se a razão, Viperquick LA- Test/Viperquick LA –Check for **entre 1,2 e 1,5**, LA está fracamente presente.

DOSAGEM DA PROTEÍNA C – KIT HELENA

PRINCÍPIO: A proteína C no plasma é ativada por uma fração específica de veneno de cobra Agkistrodon contortrix (ativador). A quantidade de proteína C ativada é determinada pelo monitoramento da hidrólise de uma proteína C substrato cromogênico específico. A liberação da pNA pode ser determinada pela medida em absorbância de 405nm.

REAGENTES:

- 1) Substrato Proteína C
- 2) Ativador
- 3) Substrato Aditivo

PROCEDIMENTO**1. Obtenção da amostra:**

Tubo de polipropileno com tampa rosqueável e graduado contendo 9 partes de sangue para 1 parte de anticoagulante (citrato de sódio 3,8%).

Centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos, para obtenção do plasma pobre em plaquetas. Separar o sobrenadante com pipeta plástica tipo Pasteur, aspirando apenas $\frac{3}{4}$ do sobrenadante.

Conservar a amostra em banho de gelo e realizar o teste o mais breve possível ou então aliquotar e conservar em freezer –20°C.

Execução no equipamento Packs 4

Ligar o aparelho, verificar temperatura e calibrar os canais.

Em seguida entrar no menu substrato cromogênico e fornecer dados necessários, primeiro para a curva padrão, se o kit for novo, e depois com os dados dos pacientes.

Na realização de uma curva padrão (referência) o aparelho solicita alguns dados: Novo nome da curva, nº do lote e onde aparecer valor de referência, esta deve ser feita com plasma de referência SARP e na bula que acompanha o SARP têm o valor de referência que deverá ser colocado para o Kit Helena, por ex: para Proteína C o valor de referência é de 126.2% .

Curva padrão:

Preparar as seguintes diluições com pool de plasma normal ou com plasma de referência comercial.

% de Proteína C	Plasma normal	Salina
100%	100 l plasma normal	+ 300 l
50%	50 l padrão 100%	+ 350 l
0%	-----	somente salina
paciente	100 l plasma paciente	+ 300 l

Teste:

Adicionar nas cubetas 75 l da diluição padrão ou do plasma do paciente.

Incubar por 3 minutos,

Adicionar 75 l do reagente ativador,

Incubar por 5 minutos,

Adicionar 75 l do substrato proteína C; em seguida o aparelho mostra o registro da curva.

2. Resultado: Expresso em porcentagem.

3. Valores normais: 65 a 145 %.

DOSAGEM DA ANTITROMBINA – KIT HELENA

PRINCÍPIO: Neste método – substrato cromogênico, a trombina é adicionado no plasma diluído contendo AT na presença de excesso de heparina. Após incubação inicial, a trombina residual é determinada com um substrato cromogênico específico para trombina. A atividade trombina residual é inversamente proporcional a concentração de antitrombina.

REAGENTES:

1) Reagente trombina

2) Substrato Antitrombina

3) Tampão Antitrombina

PROCEDIMENTO

1. Obtenção da amostra:

Tubo de polipropileno com tampa rosqueável e graduado contendo 9 partes de sangue para 1 parte de anticoagulante (citrato de sódio 3,8%).

Centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos para obtenção do plasma pobre em plaquetas. Separar o sobrenadante com pipeta plástica tipo Pasteur, aspirando apenas $\frac{3}{4}$ do sobrenadante.

Conservar a amostra em banho de gelo e realizar o teste o mais breve possível ou então aliquotar e conservar em freezer -20°C .

Execução no equipamento Packs 4

Ligar o aparelho, verificar temperatura e calibrar os canais.

Em seguida entrar no menu substrato cromogênico e entrar com os dados, primeiro para a curva padrão, se o kit for novo, e depois com os dados dos pacientes.

Na realização de uma curva padrão (referência) o aparelho solicita alguns dados: novo nome da curva, nº do lote e onde aparecer valor de referência, esta deve ser feita com plasma de referência SARP e na bula que acompanha o SARP têm o valor de referência que deverá ser colocado, para o Kit Helena, por ex: para Proteína C o valor de referência é de 126.2% .

Curva padrão:

Preparar as seguintes diluições com pool de plasma normal ou com plasma de referência comercial.

Porcentagem de AT III	Plasma normal	Tampão de diluição
100%	25 l plasma normal	+ 1000 l
50%	500 l padrão 100%	+ 500 l
0%	-----	somente salina
paciente	25 l plasma paciente	+ 1000 l

Teste:

Adicionar nas cubetas 75 l da diluição padrão ou do plasma do paciente.

Incubar por 3 minutos,

Adicionar 75 l do reagente trombina,

Incubar por 1 minuto,

Adicionar 75 l do substrato antitrombina; em seguida o aparelho mostra o registro da curva.

2. Resultado: Expresso em porcentagem.

3. Valores normais: 75 a 125 %.

DOSAGEM DA ANTITROMBINA – KIT BIOPOOL

PRINCÍPIO: Neste método – substrato cromogênico, o fator Xa é adicionado no plasma diluído contendo AT e em presença de excesso de heparina. Após incubação inicial, o fator Xa é determinado com um substrato cromogênico específico fator Xa. A atividade do fator Xa residual é inversamente proporcional à concentração de antitrombina.

REAGENTES:

- 1) Reagente Fator Xa
- 2) Substrato Fator Xa
- 3) Tampão concentrado 10xs

PROCEDIMENTO

1. Obtenção da amostra:

Tubo de polipropileno com tampa rosqueável e graduado contendo 9 partes de sangue para 1 parte de anticoagulante (citrato de sódio 3,8%).

Centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos, para obtenção do plasma pobre em plaquetas. Separar o sobrenadante com pipeta plástica tipo Pasteur, aspirando apenas $\frac{3}{4}$ do sobrenadante.

Conservar a amostra em banho de gelo e realizar o teste o mais breve possível ou então aliquotar e conservar em freezer -20°C .

Execução no equipamento Packs 4

Ligar o aparelho, verificar temperatura e calibrar os canais.

Em seguida entrar no menu substrato cromogênico e entrar com os dados, primeiro para a curva padrão, se o kit for novo, e depois com os dados dos pacientes.

Teste:

Adicionar nas cubetas 100 μL da diluição padrão ou do plasma do paciente,

Incubar por 3 minutos,

Adicionar 100 μL do reagente trombina,

Incubar por 1 minuto,

Adicionar 100 μL do substrato antitrombina, em seguida o aparelho mostra o registro da curva.

2. Resultado: Expresso em porcentagem.

3. Valores normais: 75 a 125 %.

DOSAGEM DE PROTEÍNA S LIVRE- MÉTODO ELISA (KIT- HELENA)

1. Um micropoço deve ser usado como branco de reagente, sofrendo adição do diluente de amostras somente, e tendo tratamento subsequente normal (veja tópico 8 nesta seção).

2. Um outro micropoço deve ser usado para zerar o equipamento de leitura com a adição de água deionizada em um micropoço sem uso e, imediatamente, antes da leitura.

3. Pré-tratamento da amostra para determinação da Proteína S livre: Todas as amostras onde será necessário fazer a quantificação da Proteína S livre deverão ser submetidas a este tratamento antes do ensaio. As amostras a tratar não devem ser diluídas. Adicione 45 µL de Free Protein S Reagent a 255 µL de Plasma Referência, para ter sobrenadante suficiente para proceder a Curva de Referência. Vortex e a mistura e deixe repousar no gelo por 30 minutos. Centrifugue a 3000 rpm por 10 minutos e use o sobrenadante (livre de proteína S ligada) para preparar as diluições das amostras e o plasma referência, como descrito abaixo.

4. Pré-diluição do plasma de Referência para ensaios de Proteína S Total: Para cada Plasma de Referência, plasma controle ou plasma amostra, que vão ser testado para Proteína S Total, use a seguinte diluição: 1:2 em Sample Diluent (100 µL de plasma e 100 µL de Sample Diluent). Esta diluição 1:2 será então utilizada na preparação das diluições de trabalho para quantificação da Proteína S Total (passos 5 e 6).

5. Usando o Plasma de Referência fornecido no Kit, prepare seis diluições usando o Sample Diluent (prepare dois conjuntos de diluições, um usando o Plasma de Referência com a Proteína S total e o outro usando o Plasma de Referência tratado com o PEG, para obter a Proteína S livre somente):

Plasma de Referência/ I	Diluyente/ I	% Atividade
30	500	150
20	500	100
15	500	75
10	500	50
5	1000	25
1	2000	12,5

*Os valores apontados acima devem ter emprego somente na construção da Curva de Referência.

6. Prepare uma diluição de 1:26 do plasma do paciente e do plasma de controle. Por exemplo, 1:2 diluição inicial dos plasmas e dilua a seguir 20 µL de plasma diluído (1:2) adicionados a 500 µL de Sample Diluent = 1:26. Agite suavemente.

7. Adicione 100 µL de plasma diluído (6X Plasma de Referência, amostra e plasma controle) aos micropoços previamente identificados para Proteína S Total e Livre.

8. Adicione 100 µL de Sample Diluent ao micropoço Branco de Reagente. Deixe o micropoço destinado ao Branco de Água vazio!

9. Incube à temperatura ambiente por 40 minutos. Uma vez terminada a incubação, drene com cuidado os micropoços, observando que o líquido drenado **não atinja outros micropoços**.

10. Lave os micropoços completa e cuidadosamente com o PBS (o PBS não influi na leitura final do poço de branco de água) por 4 vezes consecutivas. Inverta os micropoços ao final de cada drenagem e bata, delicadamente, contra um papel absorvente, para retirar ao máximo o PBS de cada lavagem. Cuidado com a retenção das tiras de micropoços: segure o suporte prendendo as tiras de micropoços e sacuda com movimentos breves

para promover a remoção das proteínas plasmáticas não retidas na parede do micropoço pelos anticorpos.

11. Adicione 100 μL de Proteína S Conjugate Solution (vermelho) em cada micropoço destinado ao branco de água.

12. Incube por 10 minutos em temperatura ambiente. Decorrida a incubação, inverte cuidadosamente o suporte com os micropoços drenando a Solução de Conjugado.

13. Lave por quatro vezes consecutivas com o PBS, como no passo 10. Use uma bomba para esvaziar os micropoços e comprima-os contra um papel absorvente para total eliminação do conjugado. Não deixe que os micropoços sequem entre as operações.

14. Adicione 100 μL de Substrato aos micropoços, excetuando o branco de água e incube por 10 minutos a temperatura ambiente. Procure fazer a adição do Substrato com a maior rapidez possível. Os micropoços com as amostras positivas assumirão a cor azul.

15. Adicione 100 μL de Stopping Solution (Solução de parada) cada micropoço (exceto o branco de água) para parar a reação enzimática. Procure obedecer a mesma ordem e tempo empregado na adição do Substrato. Azuis se converterão em amarelos e os incolores (negativos) permanecerão incolores. Depois, adicione ao branco de água 200 μL de água deionizada. Zere ou Blanck o leitor usando a leitura do micropoço de branco de água. Leia a D.O. de cada micropoço em 450 nm. Resultados apresentam maior precisão quando lidos imediatamente.

FAIXA DE REFERÊNCIA

A proteína S livre e Total são expressas através de valores de percentual (%) sobre a normalidade de um pool de plasmas normais.

Proteína S Total = 60-150%

Proteína S Livre = 50-130%

DOSAGEM DE ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA INOVA QUANTA LIFE™ (IgM- IgG)

PRINCÍPIO: É um teste de ELISA para detecção de anticorpos anticardiolipinas em soro humano empregando a técnica de sanduíche ELISA. Antígeno de cardiolipina purificado é ligado aos poços da placa de polietireno, sob condições que vão preservar o antígeno em seu estado nativo. Controles pré-diluídos e soros de pacientes diluídos são adicionados em separados poços permitindo que qualquer anticorpo anticardiolipina presente se ligue ao antígeno imobilizado. Amostras não ligadas são lavadas e uma enzima marcada com IgG anti-humano/ IgM anti- humano são adicionados a cada poço. Uma segunda incubação permite que a enzima marcada com IgG/ IgM anti-humano se ligue a qualquer anticorpo do paciente que tenha se ligado aos poços. Após lavagem para retirada do restante da enzima, é colocado um substrato de peroxidase que sofre uma mudança de cor em presença da enzima conjugada. Depois do término da produção enzimática do produto colorido, a presença ou ausência de anticorpos anticardiolipinas é determinado pela comparação da densidade ótica da amostra com uma curva de calibração de 5 pontos. Os resultados são semiquantitativos em unidades padrão de anticardiolipina IgG (GPL)/ anticardiolipina IgM (GMP).

MÉTODO

1. Colocar todos os reativos e amostras para temperatura ambiente de (20- 26) e misture bem.

2. Dilua o ACA PBS concentrado 1:40 adicionando o conteúdo de ACA PBS concentrado em 975 ml de água destilada ou deionizada. Se não forem realizados os ensaios da placa inteira, uma pequena quantidade pode ser preparada adicionando 2,0 ml de concentrado a 78 ml de água destilada ou deionizada para cada 16 poços utilizados. O tampão ACA PBS deve ser preparado diariamente. As partes não utilizadas devem ser desprezadas ao final da jornada de trabalho.

3. Prepare uma diluição 1:101 de cada amostra de pacientes adicionando 5 microlitros de amostra com 500 microlitros de diluente de amostras ACA. As amostras diluídas devem ser utilizadas dentro de 8 horas. Não dilua calibradores controles e controle negativo.

4. A determinação da presença ou ausência de anticorpos anticardiolipinas utilizando unidades arbitrárias requer 2 poços para cada calibrador e controle em um ou dois poços para cada amostra de paciente. Recomenda-se que as amostras sejam rodadas em duplicata.

Preparação da curva padrão: Para os pontos de A até E dos 5 pontos da curva padrão, utilize os calibradores ACA HRP A até E diretamente do frasco. Os 5 valores da curva possuem os seguintes valores:

Ponto	Diluição	Unidade fosfolípide (GPL/MPL)
A	Calibrador A pré-dil. ACA HRP IgG/IgM	150
B	Calibrador B pré-dil. ACA HRP IgG/IgM	75
C	Calibrador C pré-dil. ACA HRP IgG/IgM	37,5
D	Calibrador D pré-dil. ACA HRP IgG/IgM	18,8
E	Calibrador E pré-dil. ACA HRP IgG/IgM	9,4

PROCEDIMENTO:

1. Todos os reagentes devem ser colocados à temperatura ambiente, antes de começar o ensaio. Retire o número apropriado de micropoços necessários para rodar o ensaio. Imediatamente, retorne as tiras não utilizadas na bolsa contendo dessecante para minimizar a exposição ao vapor d água.

2. Coloque 100 microlitros de cada um dos cinco calibradores , as amostras de pacientes diluídas, o controle negativo e o controle nos poços de acordo com a sugestão do protocolo.

Calibrador, controle e amostra do paciente usando todas as 12 faixas.

	Tira Nº 1 e 2	Tira Nº 3 e 4	Tira Nº 5 e 6	Tira Nº 7 e 8	Tira Nº 9 e 10	Tira Nº 11 e 12
A	EM	P2	P10	P18	P26	P34
B	Cal A	P3	P11	P19	P27	P35
C	Cal B	P4	P12	P20	P28	P36
D	Cal C	P5	P13	P21	P29	P37
E	Cal D	P6	P14	P22	P30	P38
F	Cal E	P7	P15	P23	P31	P39
G	PC	P8	P16	P24	P32	P40
H	P1	P9	P17	P25	P33	P41

EN = Controle Negativo ACA
PC = Controle Positivo IgM

Cal. A – Cal. E = Calibradores
P1 – P41 = diluente de amostra

Nota: Ambos os controles ACA HRP IgG/IgM e controle negativo são pré-diluídos e pronto para o uso. Os valores aceitáveis do controle ACA HRP IgG/IgM estão impressas na bula do frasco. Caso o controle não fique dentro da faixa aceitável impressa no rótulo, repita a corrida. Se uma vez repetido o teste o controle se mantenha fora dos limites contate a assistência técnica INOVA. É recomendado fazer o teste em duplicata.

3. Cubra os poços e incube por 30 min a temperatura ambiente. O tempo de incubação começa após pipetar a última amostra.

4. Lavagem: Aspire fortemente o conteúdo de cada poço. Adicione 200-300 microlitros do tampão PBS ACA diluído em todos os poços e então, aspire novamente. Repita esta seqüência 2 vezes para um total de três lavagens. Inverta a placa e golpeie levemente sobre o material absorvente para remover qualquer resíduo após a última lavagem.

Nota: É importante esvaziar cada poço completamente depois de cada poço da lavagem. Mantenha a mesma seqüência para a aspiração como era usado para a adição de amostra.

5. Adicione 100 microlitros do Conjugado HRP IgG/IgM em cada poço. O conjugado deve ser retirado dos frascos utilizando condições padrões de assepsia e boas técnicas de laboratório. Retire do frasco apenas a quantidade que for utilizar para o ensaio. Para prevenir contaminações microbiológicas e/ou químicas, nunca retorne conjugado não utilizado para o frasco. Incube os poços durante 30 minutos como na etapa 3.

6. Etapa de Lavagem: Repita etapa 4.

7. Coloque 100 microlitros de TMB Cromógeno em cada poço e incube por 30 min à temperatura ambiente.

8. Coloque 100 microlitros de solução de parada HRP em cada poço. Mantenha a mesma seqüência e cronometre a adição da solução de parada como foi feito na adição do TMB Cromógeno. Homogeneíze a placa com leves batidas com os dedos, para auxiliar na mistura dos poços.

9. Leia a absorbância (OD) de cada poço a 450 nm dentro de uma hora do término da reação.

Controle de qualidade

1. O calibrador, controle e controle negativo ACA HRP IgG/IgM devem ser corridos em cada bateria de amostras para ter certeza de que os reagentes e procedimentos funcionaram a contento.

2. Desde que calibrador, controle e controle negativo ACA HRP IgG/IgM são prediluídos, não são controlados os métodos associados com as diluições.

3. Controles adicionais podem ser testados de acordo com as normas do local, estado e/ou regulamentos federais ou organizações de acreditação. Controles adicionais de soro podem ser preparados aliquotando soro humano em um pool e estocando a menor ou igual -20°C.

4. Para os resultados dos testes serem considerados válidos, todos os critérios listados abaixo devem ser seguidos. Caso contrário, o teste deve ser considerado inválido e o ensaio repetido.

a- A absorbância do calibrador pré-diluído ACA HRP IgG/IgM deve ser maior do que a absorbância do controle pré-diluído ACA HRP IgG/IgM que

deve ser maior do que a absorbância do controle pré-diluído negativo ACA.

b- O calibrador pré-diluído ACA HRP IgG/IgM deve ter absorbância maior do que 1,0 enquanto que a absorbância do controle pré-diluído negativo ACA não pode ser maior do que 0,2.

c- A concentração do controle ACA HRP IgG/IgM deverá estar dentro dos valores considerados no rótulo.

d- O usuário deve referir NCCLS documento C24-A como um guia adicional das boas práticas de controle de qualidade.

Cálculo dos Resultados

1. Determine uma média para todas as leituras de duplicatas.

2. Projetar a absorbância média do calibrador para o ACA IgG/IgM do ensaio contra o log das concentrações deles.

Use uma linha que melhor projete a curva. Como alternativa uma curva log/log pode ser utilizada. As unidades GPL/MPL asseguram que os calibradores foram encontrados no frasco do calibrador.

3. Determine a concentração padrão desconhecida de ACA GPL/MPL para o “eixo do X” lendo a absorbância correspondente no “eixo do Y”. Exemplo de curva padrão típica:

Padrão	Médias D.O.	Coeficiente	Variação %	Concentração GPL
A	1,628	1,1		150
B	0,964	7,9		75
C	0,45	3,1		37,5
D	0,219	1		18,75
E	0,096	0,7		9,375

Padrão	Médias D.O.	Coeficiente	Variação %	Concentração MPL
A	1,503	1		150
B	0,747	3,6		75
C	0,39	7,3		37,5
D	0,182	1,6		18,75
E	0,095	0		9,375

Interpretação dos Resultados

O ensaio de ELISA é uma técnica muito sensível e é capaz de detectar mesmo pequenas diferenças em populações de pacientes. Cada laboratório deve ter seus próprios valores normais baseados em sua própria técnica, controles equipamentos e população de pacientes de acordo com seus próprios procedimentos estabelecidos.

1. Um resultado positivo indica a presença de anticorpos anticardiolipina IgG/IgM e podem ser usados em conjunção com outros testes sorológicos e achados clínicos para auxiliar no controle do risco de trombose em indivíduos com LES ou distúrbios tipos lúpicos.

2. Os resultados devem ser expressos em unidades GPL/MPL. Baseados em 224 amostras normais e 65 pacientes com LES a sugestão de um cutoff de 15 GPL/ 12,5 MPL é referida. Sugerimos que cada laboratório

tenha seus próprios valores. Mesmo quando é usada uma curva de calibração existe uma variação nos resultados nos baixos níveis e resultados falsos positivos são freqüentes. Por essa razão nos sugerimos os valores de 15 a 20 GPL/ 12,5 a 20 MPL inclusive, para serem considerados indeterminados, e considerados resultados positivos amostras maiores que 20 GPL/ 20 MPL. Harris e Pierangeli sugerem um método semiquantitativo alternativo de expressar os resultados. Nós sugerimos que valores de 20-80 GPL/MPL sejam considerados como baixos para médios positivos e acima de 80 GPL como resultado positivo alto.

3. O resultado negativo indica ausência de anticorpos anticardiolipina IgG/IgM ou abaixo do limite de detecção do teste.

4. É sugerido que os resultados do laboratório incluam no seu laudo: “os seguintes resultados foram obtidos com o INOVA QUANTA Life™ ACA (HRP) ELISA. Valores de cardiolipina IgG/IgM obtidos por diferentes métodos não são intercambiáveis. A magnitude dos níveis de IgG/IgM podem não ser correlacionados com outras titulações de ponto final”.

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 08 de novembro de 2.004

OF 530/2004-CEP
MACAH/asc

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Francisco Humberto de Abreu Maffei
Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Maffei

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Evolução tardia dos pacientes tratados de trombose venosa profunda (TVP), no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, portadores de trombofilia genética e ou adquirida", de autoria de Viviane Alessandra Capelluppi, sob sua orientação, com a colaboração dos Profs. Hamilton de Alemida Rollo, Mariângela Gianini, Marcone Sobrera, e dos alunos de graduação Daniel Costa e Flávia Jorge, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 08/11/2004.

Situação do projeto perante o CEP: **APROVADO**

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP



Botucatu, 01 de agosto de 2.005

OF. 236/2005-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Francisco Humberto de Abreu Maffei
Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Prof. Maffei,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que em reunião de 01 de agosto de 2.005, foi autorizado a "inclusão de grupo controle", ao Projeto de Pesquisa "Evolução tardia dos pacientes tratados de trombose venosa profunda (TVP) no HC-FMB -UNESP, portadores de trombofilia genética ou adquirida" (aprovado pelo CEP em 08/11/2004, através do ofício 530/2004-CEP), de autoria da Dr^a Viviane Alessandra Capelluppi, orientada por Vossa Senhoria, com a colaboração do Prof. Dr. Hamilton de Almeida Rollo, Mariângela Gianini, Marcone Sobreira e dos alunos de graduação Daniel Costa e Flávia Jorge.

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP