

## 4

Artigo de  
Revisão

## Trombose na mulher

Cláudio Siqueira

*Chefe do Serviço de Patologia Clínica do Hospital da Lagoa - Rio de Janeiro***Introdução**

Considerar que o fenômeno trombótico possa ter maior ou menor predileção por determinado grupo étnico, social ou racial, parecia até a bem pouco tempo, matéria conhecida por todos. Isto foi verdade até meados dos anos 60 quando começaram a serem descritos casos de trombose em mulheres jovens, sem histórico familiar e mais ainda, apresentando fenômenos trombóticos em locais pouco frequentes. Os estudos retrospectivos mostraram então uma grande associação entre vários fatores etiológicos sendo alguns deles específicos de pacientes do sexo feminino. A proposta da leitura que se segue, é estabelecer quais destes fenômenos estão ligados à mulher e em que proporção modificaram os resultados atuais sobre trombose. Na verdade após alguns trabalhos em que se deu ênfase aos aspectos epidemiológicos vemos mais uma vez que Virchow tinha razão...

**Fisiologia / Fisiopatologia**

Temos sempre que considerar que a fisiologia da hemostasia considera três sistemas como os mais importantes para a boa resposta fisiológica, a saber:

- 1 O Vaso Sangüíneo
- 2 Plaquetas
- 3 Fatores da Coagulação

Como o tema principal está relacionado aos fenômenos trombogênicos, cabe apenas mencionar de forma rápida a fisiologia. A interação destes três sistemas funciona em fração de segundos e o mecanismo completo termina em alguns minutos. Assim o nosso tempo de sangramento e coagulação

que grosseiramente, analisam estes sistemas tem um valor de aproximadamente 3 a 5 minutos. Isto quer dizer que se gerou toda a Tromboplastina, houve, portanto ativação dos fatores de coagulação, o vaso sangüíneo participou do fenômeno, com uma contração reflexa e houve liberação de substâncias endoteliais capazes de promover a agregação plaquetária e que secundariamente o sistema fibrinolítico promoveu a dissolução do coágulo. A ativação do sistema de hemostasia poderia, portanto sofrer influências em cada um destes setores de forma isolada ou mesmo ser ativada de múltiplas maneiras

O aparecimento de fenômenos trombogênicos em pacientes considerados assintomáticos e teoricamente sem fatores de risco, fez surgir o termo Trombofilia. Na verdade a possibilidade da interferência da hereditariedade associada a fatores ambientais foi muito estudada a partir da década de 60 quando os primeiros trabalhos começaram a mencionar a presença de deficiências de substâncias como a Anti-Trombina III, a proteína "S" e "C" na gênese da trombose. Assim discutiremos agora sobre os fatores que no curso dos anos fizeram com que a mulher apresentasse fenômenos trombogênicos quase que especificamente ligados ao sexo.

**Fatores Hereditários**

- 1 Deficiência de Antitrombina III
- 2 Deficiência de Proteína "S"
- 3 Deficiência de Proteína "C"
- 4 Resistência a Proteína "C" Ativada (Leiden)
- 5 Cofator II da heparina
- 6 Cofator II 20210
- 7 Homocisteinemia

**Fatores adquiridos/ambientais**

- 1 Fumo
- 2 Obesidade
- 3 Stress
- 4 Sedentarismo
- 5 Anticoncepcionais

**Fatores adquiridos/ligados a doenças**

- 1 Neoplasias
- 2 Diabetes
- 3 Presença de anticoagulante lúpico
- 4 Síndrome do anticorpo antifosfolipidio
- 5 Colagenoses
- 6 Hiperlipemias

Na verdade estes quadros de fatores predisponentes, podem ser preenchidos de várias formas. Chamamos apenas atenção para aqueles episódios de trombose que encontramos com mais frequência na clínica médica e que até há bem pouco tempo não eram esclarecidos. O raciocínio a ser seguido nos casos em que nos deparamos com um fenômeno trombogenicos em mulher deve ser:

- a Local da trombose. Geralmente as tromboses venosas profundas ou mesmo as arteriais sem fatores predisponentes falam a favor de patologia hereditária.
- b Se existe associação de trombose e perda fetal ou mesmo de mais de um episódio de trombose. Se além destes dois fatos a idade do paciente for menor do que 40 anos pensar com mais frequência em anticorpo lúpico e/ou anticorpo antifosfolipidio. Cabe ainda mencionar que nestas duas síndromes poderá haver concomitância de trombose arterial e venosa a um só tempo ou em episódios diferentes
- c Em pacientes de faixa etária de 35 anos ou mais sempre que tivermos um fenômeno de trombose de difícil esclarecimento, pensar em patologia neoplasia. Os marcadores tumorais devem sempre ser solicitados. Sabemos que a trombose pode anteceder o aparecimento de doença neoplasica em pelo menos cinco anos. Estudos realizados em pacientes portadoras de neoplasia de mama referiram um percentual significativo de intercorrências trombogenicas em mulheres que à época eram assintomaticas para seus tumores. O fato de a mulher ser fumante ou mesmo sedentária não afasta a possibilidade de ocorrência de doença de natureza neoplasica maligna.

Não se deve pedir ao laboratório um estudo de hemostasia envolvendo todos os marcadores de

hereditariedade. Sabe-se hoje que a maior frequência de positividade esta na resistência a proteína "C" ativada (considera-se que a sua prevalência seria de 1/200 a 1/300 na população geral) e em segundo lugar a deficiência de proteína "C" e "S" com aproximadamente 5% a 10% dos casos de trombose venosa. A presença de .antitrombina III, chega apenas a 3% dos casos. A pesquisa de anticoagulante lúpico e/ou anticorpo antifosfolipidio deve sempre ser pensada não só quando ocorrer T.V.P. (trombose venosa profunda).

**Trombose venosa profunda**

A incidência atinge hoje perto de 160 casos/100 mil habitantes. As estatísticas mencionam uma média de 398 mil casos/ano nos USA. Após estudos realizados nesta população verificou-se que aproximadamente 28% destes pacientes tinham testes positivos para a Síndrome de anticorpos antifosfolipidio. Mais ainda. Destes pacientes pelo menos 30% tinham alterações de fatores da coagulação e/ou plaquetários de natureza familiar. Assim, vale mais uma vez enfatizar que um bom estudo da hemostasia deve ser solicitado ao laboratório.

**Embolia pulmonar**

Esta parece ser a maior complicação destes casos previamente mencionados. Os dados de literatura chegam a mencionar 347 mil casos/ano nos USA. A complicação de morte em alguns centros chega a atingir 70%. Por isto mesmo devemos cada vez mais ser profiláticos diante destes pacientes. Hoje temos em mãos um excelente arsenal terapêutico e que deve sempre ser usado quando o paciente tiver fatores de risco e for submetido a qualquer cirurgia de médio ou grande porte. Vemos que alguns cirurgiões, poucos felizmente, ainda chegam a mencionar que não tem complicações com seus pacientes. Recentemente estudos de cinética de fibrinogênio mostraram formação de pequenos trombos em circulação profunda de M/I mesmo em pacientes assintomáticos. Por isto mesmo o uso de Heparina de Baixo Peso Molecular deve estar sempre indicado. As doses profiláticas preconizadas variam de 20mg a 40 mg/dia. É surpreendente que em animais de laboratório a estase sanguínea mostrou ser o fator de maior gênese na trombose. Assim a mobilização precoce e o uso de meias elásticas deve sempre estar indicado. A relação custo/benefício não nos permite dizer que esta medicação é de alto custo, quando sabemos que a diária de uma U.T.I. nos casos de Embolia Pulmonar pode em muito ultrapassar a casa de alguns milhares de dólares dia

### **Trombose arterial coronariana / cerebral**

O estudo Framingham que começou a pelo menos 50 anos mostrava à época uma freqüência feminina na doença coronariana de 7/1 com relação aos homens. A Sociedade Americana de Cardiologia em seus recentes consensos mostra que a freqüência de internações nestas unidades nos U.S.A. chega quase a 2/1. Ou seja, a mulher através do fumo, do stress e do uso de anticoncepcionais mostrou um aumento significativo desta patologia. Ainda é de se ressaltar que a sua faixa etária, que antes era bem maior do que a do homem, chega hoje a se igualar.

### **Síndrome antifosfolípidios**

Este defeito adquirido é de maior representatividade em duas situações. A trombose pelo anticoagulante lúpico (LAT) e a Trombose pelo anticorpo anticardiolipina (ACLAT). Embora similares as duas apresentam aspectos clínicos e laboratoriais bem distintos. A ACLAT é pelo menos cinco vezes mais freqüente que a LAT. Ambas podem estar associadas a trombose venosa e/ou arterial sendo acompanhadas de história de perda fetal e trombocitopenia. Chama apenas atenção que a síndrome ACLAT esta mais associada à trombose venosa e arterial a um só tempo e que a sua freqüência clínica é muito mais de trombose em sítios cerebrais, retinianos e coronarianos enquanto que a LAT se acompanha de uma freqüência maior em T.V.P. A síndrome ligada à presença do anticoagulante lúpico descrita em 1952, mostrou na verdade que esta situação não estava ligada somente a esta patologia de base mais sim a várias outras situações, como S. de Sjogren, Púrpura Trombocitopenica, Neoplasias etc.

Como lembrança devemos enfatizar que um teste negativo não afasta o diagnóstico. Muitas vezes o teste deve ser repetido em intervalos de dois a três meses. Isto porque os testes de rotina laboratorial podem ser absolutamente normais em ambas às síndromes. Vemos com freqüência que esta conduta não é muito utilizada e nas habituais seções clínicas os relatores apenas mencionam que os testes foram negativos e pronto. Assim devemos solicitar a pesquisa específica de presença ou ausência do anticoagulante lúpico e do anticorpo anticardiolipina em nossas avaliações. Como o T.T.P. não se mostra sensível em muitos casos, devemos solicitar de imediato o teste do Veneno

de Russel diluído (dRVVT) quando da pesquisa de anticorpo lúpico. Assim teríamos do ponto de vista esquemático:

### **Suspeita de síndrome antifosfolípidio**

- 1 Solicitar testes de Elisa IgG e IgM para a pesquisa de anticorpo anticardiolipina.
- 2 Solicitar o teste de Veneno de Russel (dRVVT) e pesquisa de anticoagulante lúpico. Alguns laboratórios fazem distinção entre os dois testes.

Os testes serão positivos nos casos de Elisa IgM positivo para ACLA e de tempo prolongado no caso do LAT. Caso haja ainda dúvidas quanto ao teste do Veneno de Russel faz-se o teste de neutralização da cefalina. Nos casos de LAT este tempo voltará a diminuir. Caso não haja diminuição estaremos diante de uma deficiência de fator da coagulação.

### **O uso de anticoncepcionais**

Durante toda a década dos anos 70 e 80 houve um número apreciável de publicações mostrando ora que, não havia relação entre a trombose e o uso do anticoncepcional e ora mostrando evidências contundentes a este respeito. Claro esta que um dos grupos tentava defender o produtor dizendo que os desenhos dos estudos misturavam vários fatores etiológicos e que portanto não haveria como definir adequadamente esta situação. Na verdade passadas pelo menos três décadas do uso de anticoncepcionais, não há mais dúvidas que sua utilização é fator de geração trombogênica. Assim é que trabalhos britânicos mostraram que a incidência de trombose chega até a ser três a quatro vezes maior e que quando se associavam mais de um fator como fumo e anticoncepcionais ou sedentarismo a incidência atingia a te dez a quinze vezes mais. Discute-se hoje que a combinação e a dose dos estrogênios poderá se um fator de menor freqüência, já que a terceira geração destas drogas puras ou combinadas, o uso de medicações mensais por via intramuscular tem mostrado menor freqüência de fenômenos trombóticos.

### **Conclusões**

Devemos atualmente lembrar que o diagnóstico de uma trombose deve ser encarado de uma forma tão genérica quanto o de uma anemia. A pergunta que devemos sempre nos fazer é:

### Qual a etiologia da trombose?

Assim como a anemia, uma boa avaliação clínica e laboratorial é fundamental. Infelizmente temos ainda poucos centros dedicados a estes exames porque fica sempre o argumento de que os exames são caros. Na verdade já são bem mais baratos do que há dez anos atrás.

O clínico ou o especialista não pode considerar apenas o fenômeno da trombose como genérico ou mesmo intercorrente. A sua investigação deve sempre ser ampla. Um exemplo simples deste fato é que não poderemos jamais usar heparina ou warfarin numa situação onde a etiologia é plaquetária, quando na verdade apenas um antiagregante poderia ser efetivo. Da mesma forma não poderíamos usar aspirina ou outro antiagregante nos casos em que a patologia de base pode estar associada a uma síndrome antifosfolípido.

### Bibliografia

1. Aadland E, Odegaard R, Roseth A, et al: Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J. gastroenterol*, 1992; 27:957-960.
2. Aillaud MF, Poumayou K, Brunet, et al: New direct assay of free protein S antigen applied to diagnosis of protein S deficiency. *Throm. Haemost*, 1996; 75:283-285.
3. Akhtar MS, Blair Aj, King TC, et al: Whole blood screening test for factor V Leiden using a Russell viper venom time-based assay. *Am J. Clin Pathol*, 1998; 109:387-391.
4. Andrew M, Paes B, Milner R, et al: Development of human coagulation system in the full-term infant. *Blood*, 1987, 70:165-172.
5. Dahlback B: Factor V gene mutation causing inherited resistance to activate protein mutation C as a basis for thromboembolism. *J. Inter. Med*, 1995; 237:221-227.
6. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. Prediction of a cofactor to activate protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 90:1004-1008.
7. De Ronde H, Bertina RM: Laboratory resistance: A critical evaluation of the test and the development of diagnostic criteria. *Tromb and Haemost*. 1994; 72: 880-886.
8. Dizon-Thompson DS, Nelson LM, Jang H et al: The incidence of factor V Leiden mutation in a obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am.J. Obstet. Gynecol*. 1997; 176:883-886.
9. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M et al: Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: A four year prospective study from the Italian Registry. *Am.J.Med* 1996; 100: 530-535.
10. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, et al: Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J. Pediat*, 1996; 128:319-323.
11. Osterud B, Rappaport St, Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor VII additional pathway initiating blood coagulation. *Proc.Natl. AcadSci. USA* 1977; 74:5260-4.
12. Broze GJ Jr, Why do hemophiliacs bleed? *Hosp. Prac*. 1992; 27:71.
13. Nemerson Y, The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol* 1992; 29:170.
14. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factor IX and X plays a role in tissue factor dependent initiation in coagulation. *Blood*, 1995; 86:1784.
15. Rappaport SI. Inhibition of factor VIIa-tissue factor induced blood coagulation with particular emphasis on a factor Xa-dependent inhibitory mechanism. *Blood*, 1989; 73:359.
16. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Factor VIIa activates factors IX and X on the surface of platelets: thoughts on the mechanism of high-dose factor VIIa. *Blood Coag Fibrin*, in press.
17. Rodger L. Bick, Harold Kaplan. Syndromes of Thrombosis and Hypercoagulability: Congenital and Acquired Thrombophilias. *Clin. Applied Thromb. Haemost*. 4 (1), 25-50, 1998.
18. Bick RL, Farel J. Current status of thrombosis: a multidisciplinary medical issue and major American Health problem beyond the year 2000. *Clin Applied Throm Hemost* 1997, 3 (suppl 1):1.
19. Berqvist D, Lundblad B. Incidence of thromboembolism in surgical patients. *London Orion Med. Press*. 1994: 3.
20. Heart and Stroke. 1997. American Heart Association. National headquarters. Dallas, Texas. 1996.
21. Cancer Facts and Figures 1996. American Cancer Society. 1996.
22. Marlar RA, Endres-Brooks J. Recurrent thromboembolic disease due to heterozygous protein C deficiency. *Throm. Haemost*. 1983; 50:351.
23. Mannucci P, Tripodi A, Laboratory screening of inherited thrombotic syndromes. *Throm. Haemost*. 1987; 57:247.

24. Ridker PM, Miletech JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implication of venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; 277:1305.
25. Rosing J. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation oral contraceptive. *Br. J. Haematology* 1997; 97(1):233.
26. Kakkar S, Bentley P, Chan P. Oral contraceptive. ATIII and deep vein thrombosis. *Thromb. And Haemost.* 1979; 42:26.
27. Bick RL, Baker WF. Anticardiolipin autoantibodies and thrombosis. *Haematol Oncol.Clin. North. Am.* 1992; 6:1287.
28. Bick RL. The antiphospholipid syndromes:lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. In. *Advances in pathology and laboratory medicine.* St. Louis, Mosby. 1995, 343.
29. Hinton RC, Neurological syndromes associated with antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb. Haemost.* 1994; 20:46.