

Trombose venosa profunda e sua relação com trombofilias e neoplasias – estudo retrospectivo

Deep venous thrombosis and its relationship with thrombophilias and malignancies – retrospective study

SERVIÇO DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR
DOS HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

CONTACTO: ANA VIEIRA BAPTISTA
SERVIÇO DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR
HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA, EPE
PRACETA PROF. MOTA PINTO
3000-075 COIMBRA

TELEMÓVEL: +351963616841
E-MAIL: ANABAPTISTA81@GMAIL.COM

Ana Vieira Baptista, Luís Antunes, Joana Moreira, Ricardo Pereira, Anabela Gonçalves, Gabriel Anacleto, João Alegrio, Manuel Fonseca, Óscar Gonçalves, Albuquerque Matos

Trabalho apresentado no “XI Congresso da Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular” – Viseu, 23 a 25 de Junho de 2011

| A b s t r a c t | | R E S U M O |

Objectives: Evaluation of the results obtained with the application of specific protocols established in the Department for screening for thrombophilia and malignancy in patients hospitalized during a period of five years with the diagnosis of deep venous thrombosis (DVT).

Material and methods: A retrospective study was performed through the review of the clinical files of all patients aged 50 or less hospitalized in our Department between January 1st 2006 and December 31st 2010 with that diagnosis, and the results obtained in the protocols were analysed.

Results: From a total of 89 patients, 64 (71,9%) were females and 25 (28,1%) were males, and the mean age was 33,3 ±10,0 years. 14,6% of the patients had already had, at least, one previous episode of deep venous thrombosis and 78,7% had, at least, one risk factor. The protocol for screening for thrombophilia and malignancy was applied to 65 patients (73,0%), being detected congenital thrombophilias in 41 patients (63,1%), two cases of antiphospholipid antibody syndrome

Objectivos: Avaliação dos resultados obtidos através dos protocolos instituídos no Serviço para despiste de trombofilias e/ou neoplasias em doentes internados ao longo de 5 anos com o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP).

Material e métodos: Estudo retrospectivo, através da consulta dos processos hospitalares, de todos os doentes com idade igual ou inferior a 50 anos internados no Serviço entre 01 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2010 com esse diagnóstico, e análise dos resultados obtidos nos protocolos.

Resultados: De um total de 89 doentes, 64 (71,9%) eram do sexo feminino e 25 (28,1%) do masculino, sendo a média de idades de 33,3 ±10,0 anos. 14,6% dos doentes já haviam tido, pelo menos, um episódio prévio de TVP e 78,7% apresentavam, pelo menos, um factor de risco. Em 65 doentes (73,0%) foi aplicado o protocolo de despiste de trombofilias e de neoplasias, tendo sido detectadas trombofilias congénitas em 41 doentes (63,1%), dois casos de síndrome dos anticorpos anti-fosfolipídicos (SAF), um caso de gama-

(APS), one case of monoclonal gammopathy, one of lung cancer and one of sacral chordoma. 49 of the patients subjected to the protocols (75,4%) were referred to the Hematology Clinic for evaluation and in 40 of those patients (81,6%) was suggested keeping oral anticoagulation for more than 12 months.

Conclusions: Given the high prevalence of genetic polymorphisms that confer a higher thrombotic risk and the not rare cases of APS and of occult malignancies present in this population, it is considered that, despite its elevated costs, the screening for these kind of pathologies should continue to be done.

| **Key words** | DEEP VENOUS THROMBOSIS
| THROMBOPHILIA | MALIGNANCY

patia monoclonal, um de neoplasia do pulmão e um de cordoma do sacro. 49 dos doentes que realizaram os protocolos (75,4%) foram orientados para a Consulta de Hematologia, sendo que em 40 deles (81,6%) foi sugerido manter a anticoagulação oral por um período superior a 12 meses.

Conclusões: Dada a elevada prevalência de polimorfismos genéticos que conferem risco trombótico acrescido e os não raros casos de SAF e de neoplasias ocultas presentes nesta população de doentes, considera-se que, apesar dos elevados custos, se deverá continuar a fazer o despiste deste tipo de patologias.

| **Palavras-chave** | TROMBOSE VENOSA PROFUNDA
| TROMBOFILIA | NEOPLASIA

INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda (TVP) é uma patologia com uma elevada incidência e que acarreta uma elevada morbi-mortalidade. Para além da ocorrência frequente de síndrome pós-trombótico, poderá também levar à ocorrência de tromboembolismo pulmonar que, por sua vez, poderá ser fatal ou resultar em hipertensão pulmonar crónica.^{[1] [2]}

Trata-se de uma doença multifactorial, assentando a sua etiologia em factores genéticos, adquiridos e ambientais, e que, frequentemente, co-existem num mesmo indivíduo.^[3]

Por vezes, representam a primeira manifestação de outras doenças, nomeadamente trombofilias ou neoplasias.^{4]}

São conhecidos numerosos factores de risco, nomeadamente a idade avançada, intervenção cirúrgica recente, traumatismo, imobilização prolongada, neoplasia, trombofilias, SAF, história de *pacemaker* ou catéter venoso central (CVC), gravidez, toma de contraceptivos orais, terapêutica hormonal de substituição, doença inflamatória intestinal, entre outros...^[5, 6, 7]

A TVP é, frequentemente, passível de ser prevenida, pelo que, dever-se-à, sempre que possível e justificado, apostar na sua profilaxia.^[8]

Tendo em conta a elevada morbi-mortalidade que acarreta, o seu diagnóstico precoce é também fundamental, assim como a determinação da sua etiologia por forma a prevenir eventos futuros e, como já foi referido, para diagnosticar patologias que até então ainda não haviam sido reconhecidas.

Com a elaboração deste estudo retrospectivo, os autores tiveram como objectivo avaliar os resultados obtidos nos protocolos instituídos no seu Serviço para despiste de trombofilias e neoplasias em doentes com o diagnóstico de TVP. Isto para, por um lado, e dados os elevados custos que implicam, ter noção se se justifica a sua aplicação e, por outro, caso se justificasse a sua aplicação, rever quais os exames incluídos nesses protocolos que são efectivamente relevantes em termos clínicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração deste estudo retrospectivo procedeu-se à consulta dos processos hospitalares de todos os doentes com idade igual ou inferior a 50 anos, internados no Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular dos Hospitais da Universidade

de Coimbra, entre 01 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2010, com o diagnóstico de TVP e, em seguida, analisaram-se, entre outras, variáveis epidemiológicas, factores de risco e os resultados obtidos através dos protocolos para despiste de trombofilias e de neoplasias.

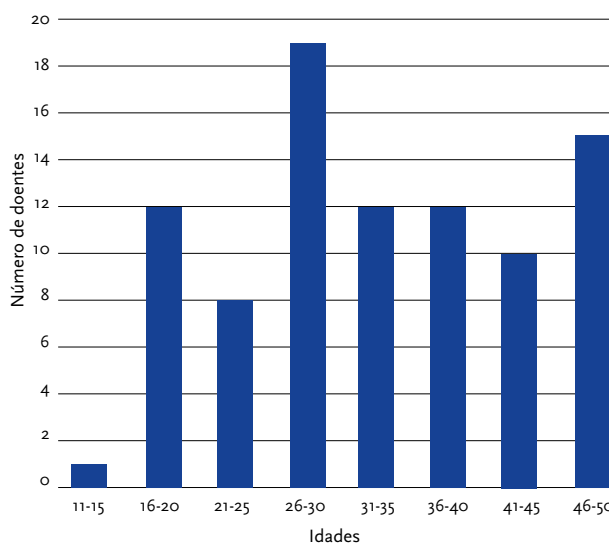
Dos protocolos constava a realização dos seguintes estudos/exames:

- ▶ Hemograma com Plaquetas
 - ▶ Tempos de Protrombina e de Cefalina Caolino
 - ▶ Fibrinogénio, PDF, Factor V, Factor VIII, Plasminogénio, Antitrombina III, Proteínas C e S
 - ▶ Velocidade de sedimentação
 - ▶ Anticorpos anti-fosfolipídicos
 - ▶ Anticorpos anti-citoplasmáticos e ANCA
 - ▶ Homocisteinémia
 - ▶ Crioglobulinémia
 - ▶ Factor Reumatóide
 - ▶ Risco trombótico
 - Factor V Leiden
 - Factor V H1299R
 - Protrombina GA 20210
 - Factor XIII V34L
 - Fibrinogénio beta G/A-455
 - PAI 4G/5G
 - Glicoproteínas GP3A
 - MTHFR C677T
 - MTHFR A1298C
 - ACE Ins/Del
 - APO B R3500Q
 - Apo E – (alelos 2, 3 e 4)
 - ▶ Estudo do Complemento
 - ▶ Proteinograma Electroforético
 - ▶ Determinação do Grupo Sanguíneo
 - ▶ Bioquímica
 - ▶ Serologias (VIH, hepatites)
 - ▶ Radiografia torácica
 - ▶ Electrocardiograma
-
- ▶ Ecografia (em situações mais específicas)
 - ▶ TAC (em situações mais específicas)

RESULTADOS

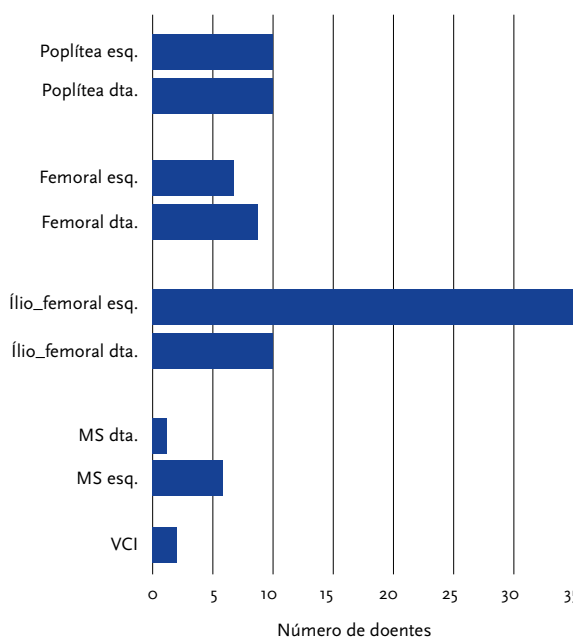
De um total de 89 doentes, 64 (71,9%) eram do sexo feminino e 25 (28,1%) do masculino. A média

de idades foi de $33,3 \pm 10,0$ anos, sendo que a idade mínima foi de 15 anos.



| GRÁFICO 1 | Distribuição etária

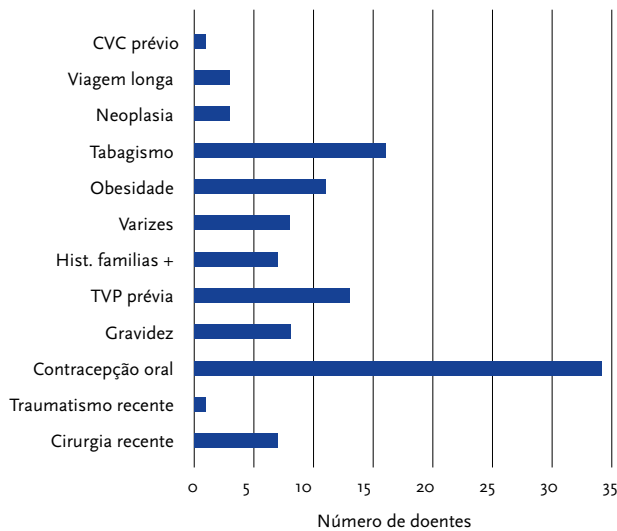
Em termos de localização da TVP, verificou-se um claro predomínio a nível ílio-femoral esquerdo.



| GRÁFICO 2 | Localização da TVP. MS eq – membro superior esquerdo; MS dta – membro superior direito; VCI – veia cava inferior

Relativamente a factores de risco, 78,7% dos doentes apresentavam, pelo menos, um factor de risco, sendo que o mais prevalente foi a toma de contraceptivos orais, seguindo-se o consumo de tabaco. 14,6% dos doentes já haviam tido, pelo

menos, um episódio prévio de trombose venosa profunda e esse havia sido, na maioria dos casos, no mesmo membro. De salientar também que sete doentes (7,9%) apresentavam já história familiar positiva para TVP/TEP e dois (2,2%) tinham pais consanguíneos.



| GRÁFICO 3 | Fatores de risco. CVC – catéter venoso central

No que diz respeito ao tratamento, apenas uma doente não foi submetida a heparinoterapia ab initium (heparina de baixo peso molecular ou heparina não fraccionada) durante o internamento por história recente de cesariana complicada por volumoso hematoma retroperitoneal, tendo-lhe sido colocado um filtro temporário na veia cava inferior. Em nove doentes (10,1%) foi também realizada fibrinólise sistémica com alteplase e numa doente efectuada trombectomia venosa. Setenta e um doentes (79,8%) tiveram alta com indicação para manter anticoagulação oral e a totalidade indicação para manter contenção elástica.

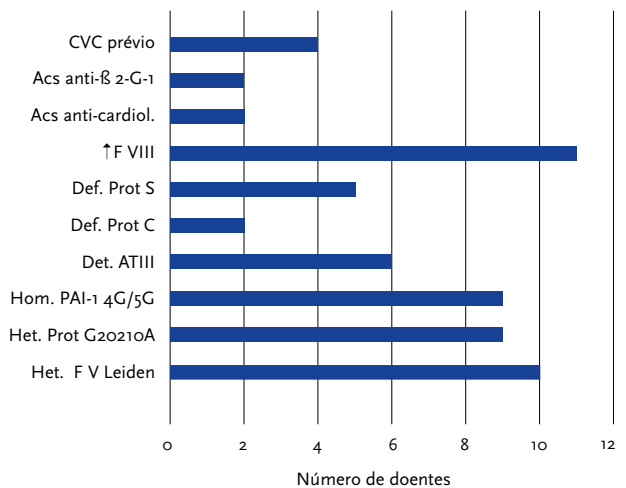
Durante o internamento foram diagnosticados cinco tromboembolismos pulmonares (5,6% dos doentes), um deles com necessidade de realização de fibrinólise.

O protocolo de despiste de trombofilias e de neoplasias foi realizado em 65 doentes (73,0%).

Após revisão de bibliografia actualmente disponível acerca de trombofilias considerou-se que nem todos os estudos realizados no nosso Serviço teriam relevância em termos clínicos, pelo que se consideraram como relevantes apenas os seguintes factores: [3,9-24]

- ▶ Factor V de Leiden
- ▶ Protrombina G20210A
- ▶ PAI 4G/5G (apenas quando em homozigotia e em associação a outro factor)
- ▶ Deficiência de antitrombina III
- ▶ Deficiência de proteína C
- ▶ Deficiência de proteína S
- ▶ Aumento do factor VIII
- ▶ Hiper-homocisteinémia
- ▶ Anticoagulante lúpico
- ▶ Anticorpos anti-cardiolipinas
- ▶ Anticorpos anti-β2-glicoproteína-1

Posto isto, verificou-se que a alteração mais prevalente na nossa população de doentes foi o aumento do factor VIII, seguido da heterozigotia para o factor V de Leiden.



| GRÁFICO 4 | Resultados

Para além das trombofilias congénitas e dos casos de SAF, foram também diagnosticados um caso de gamapatia monoclonal, um de neoplasia do pulmão e outro de cordoma do sacro.

Em resumo, dos 65 doentes a quem foram aplicados os protocolos, em 41 (63,1%) identificou-se uma trombofilia congénita, dois casos de SAF, um de gamapatia monoclonal, um de neoplasia do pulmão e outro de cordoma do sacro. Apenas em 19 doentes (29,2%) não se identificou nenhuma trombofilia congénita, SAF ou neoplasia.

Em termos de orientação ulterior, o doente a quem se diagnosticou a neoplasia do pulmão foi orientado para Consulta de Pneumologia, o doente do cordoma do sacro para Consulta de Ortopedia e

dos restantes doentes, 49 (75,4%) foram orientados para a Consulta de Hematologia. Dos doentes orientados para esta última consulta, 40 (81,6%) tiveram indicação para fazer anticoagulação oral por um período igual ou superior a 12 meses.

DISCUSSÃO

No nosso estudo observou-se um predomínio de doentes do sexo feminino (71,9%) provavelmente porque na faixa etária estudada (doentes com idade igual ou inferior a 50 anos), as mulheres apresentam factores de risco que são exclusivos do género feminino, ie. a toma de contraceptivos orais e a gravidez.^[25]

Em termos de critérios de internamento, foram internados no nosso Serviço todos os doentes com TVPs proximais cuja área de residência pertencia aos então Hospitais da Universidade de Coimbra. Casos de TVPs mais distais, menos graves e, quando assegurado o devido acompanhamento, efectuaram o tratamento em ambulatório. Por este motivo, se justifica que a localização mais frequente da TVP tenha sido a nível ílio-femoral. Dentro das TVPs ílio-femorais, 79,5% destas envolveram o membro inferior esquerdo, o que está de acordo com a literatura onde tem sido descrito que estas são cinco vezes mais frequentes à esquerda do que à direita e que tal se relaciona com a compressão da veia íliaca esquerda pelas artérias íliaca direita e quinta lombar. [26]

Uma elevada percentagem dos doentes (78,7%) apresentava, pelo menos, um factor de risco e em 14,6% havia história de, pelo menos, um episódio prévio de TVP, o que reforça a necessidade de apostar nas prevenções primária e secundária desta entidade que acarreta uma elevada morbi-morbilidade.

Durante o internamento foram diagnosticados cinco tromboembolismos pulmonares, os quais

provavelmente terão já ocorrido sob terapêutica anticoagulante/fibrinolítica já instituída.

Constatou-se que se realizaram estudos que, à luz dos dados actualmente disponíveis na literatura, não têm relevância clínica, o que acarretou custos desnecessários e levou a que, após a elaboração deste estudo, se alterassem os protocolos.

Embora na literatura venha descrito que a trombofilia congénita mais prevalente na raça branca é a mutação do factor V de Leiden, no nosso estudo esta ocupou a segunda posição, precedida pelo aumento dos níveis plasmáticos do factor VIII.

Dos doentes a quem foram aplicados os protocolos, apenas em 29,2% não se identificou nenhuma trombofilia congénita, SAF ou neoplasia. De salientar, mais uma vez, a elevada percentagem de trombofilias congénitas (63,1%), assim como a identificação de dois casos (3,1%) de SAF, um (1,5%) de gamapatia monoclonal, um (1,5%) de neoplasia do pulmão e outro (1,5%) de cordoma do sacro.

Dos doentes estudados, 75,4% foram orientados para a Consulta de Hematologia, sendo que 81,6% deles tiveram indicação para fazer anticoagulação oral por um período igual ou superior a 12 meses e, em alguns casos, foram também convocados os familiares de doentes para realização de estudos para despiste de trombofilias.

CONCLUSÕES

Tendo em conta a elevada prevalência de polimorfismos genéticos que conferem risco trombótico acrescido e os não raros casos de SAF e de neoplasias ocultas presentes nesta população de doentes, considera-se que, apesar dos elevados custos, se deverá continuar a fazer o despiste deste tipo de patologias. No entanto, os protocolos deverão ser actualizados periodicamente por forma a evitar custos desnecessários.

BIBLIOGRAFIA

- [1] PRANDONI P, LENSING AW, COGO A, CUPPINI S, VILLALTA S et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1-7.
- [2] KEARON C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 suppl):I22-I30.

- [3] OLIVEIRA M. C., *Trombofilia hereditária: Contribuição de factores genéticos para a predisposição de Tromboembolismo Venoso na população da região centro de Portugal.* Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra para obtenção do grau de Mestre em Biologia Animal (2008).

- [4] NORDSTROM M, LINDBLAD B, ANDERSON H, BERGQVIST D, KJELLSTROM T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *British Medical Journal*. 1994; 308: 891-894.
- [5] ROSENDAAL FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997;78:1-6.
- [6] HEIT JA, SILVERSTEIN MD, MOHR DN, PETTERSON TM, O'FALLON WM, MELTON LJ, 3RD. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-815.
- [7] RODRIGUES HL, BRANDÃO ES, SILVA LIMA B. Risk Factors associated with Deep Vein Thrombosis and its Importance on the Diagnosis. *Boletim Hemorreologia*. 2002; 1: 1-19.
- [8] GEERTS WH, HEIT JA, CLAGETT GP, PINEO GF, COLWELL CW, ANDERSON FA JR, WHEELER HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119:132S-175S.
- [9] MANSILHA A, ARAUJO F, SAMPAIO S, CUNHA RIBEIRO LM, BRAGA A. The PORTromb Project: prothrombin G20210A mutation and venous thromboembolism in young people. *Cardiovascular Surgery*. 2002; 10: 45-48
- [10] MANSILHA A, ARAÚJO F, SEVERO M, SAMPAIO SM, TOLEDO T, ALBUQUERQUE R. Combined Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin G20210A genotyping in young patients presenting with deep venous thrombosis. *Phlebology*. 2006; 21: 24-27.
- [11] MANSILHA A, ARAÚJO F, SEVERO M, SAMPAIO S, TOLEDO T, HENRIQUES I *et al*. The association between the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and deep venous thrombosis in young people. *Phlebology* 2005;20(1):48-52.
- [12] MANSILHA A, ARAÚJO F, SEVERO M, SAMPAIO SM, TOLEDO T, ALBUQUERQUE R. Genetic Polymorphisms and Risk of Recurrent Deep Venous Thrombosis in Young People: Prospective Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30, 545-549.
- [13] MARGAGLIONE M, BRANCACCIO V, DE LUCIA D, MARTINELLI I, CIAMPA A, GRANDONE E. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest*; 118: 1405-1411(2000).
- [14] ANGELOPOULOU K, NICOLAIDES A, CONSTANTINOUC DC. Prevalence of genetic mutations that predispose to thrombophilia in a Greek Cypriot population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*; 6: 104-7 (2000).
- [15] DE STEFANO V, FINAZZI G, MANNUCCI PM. Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management. *Blood*. 1996;87(9): 3531-3544.
- [16] DJORDJEVIC V, RAKICVIC LJ, MIKOVIC D, KOVAC M, MILJIC P, RADOJKOVIC D, SAVIC A. Prevalence of factor V Leiden, factor V Cambridge, factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation in healthy and thrombophilic Serbian populations. *Acta Haematologica*. 2004; 112: 227-229).
- [17] HEYBOER H, BRANJES D, BÜLLER HR, *et al*. Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1990; 323: 1512-1516.
- [18] LANE DA, GRANT PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease *Blood*. 2000; 95(5): 1517-1532.
- [19] MARTINELLI I, MANNUCCI PM, DE STEFANO V, TAIOLI E, ROSSI V, CROSTI F, PACIARONI K, LEONE G, FAIONI EM. Different Risks of Thrombosis in Four Coagulation Defects Associated With Inherited Thrombophilia: A Study of 150 Families. *Blood*. 1998;92(7): 2353-2358.
- [20] MATEO J, OLIVER A, BORRELL M, SALA N, FONTCUBERTA J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism. Results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMETStudy). *Thrombosis and Haemostasis*; 77: 444-451.
- [21] SOUTO JC, COLL I, LLOBET D, DEL RÍO E, OLIVER A, MATEO J, BORRELL M, FONTCUBERTA J. The Prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998;80: 366-369.
- [22] AKAR N, YILMAZ E, AKAR E, AVCU F, YALCIN A, S. CIN S. Effect of Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism in Turkish Deep Vein Thrombotic Patients with and without FV1691 G-A. *Thrombosis Research*. 2000; 97: 227-230.
- [23] LEVINE JS, BRANCH DW, RAUCH J. The antiphospholipid syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 752-763.
- [24] The British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *Journal of Clinical Pathology*. 1990; 43(9): 703-709.
- [25] ZOTZ RB, GERHARDT A, SCHARF RE. Thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2007; 119(1): 1-96.
- [26] May R, Thurner J. The cause of the predominately sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology* 1957; 8:419-427