

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA CIRÚRGICA  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA VASCULAR**



**GISLAINE BIAZATTI**

***TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EXTENSA POR  
CAUSA INCOMUM:  
relato de caso e revisão bibliográfica etiológica***

**Vitória - ES  
2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA CIRÚRGICA  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA VASCULAR**

GISLAINE BIAZATTI

***TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EXTENSA POR  
CAUSA INCOMUM:  
relato de caso e revisão bibliográfica etiológica***

ORIENTADOR: PROF. ANTÔNIO AUGUSTO BARBOSA DE MENEZES  
COORIENTADOR: MS. PROF. SERGIO LISBOA JUNIOR

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião Vascular.

**Vitória - ES  
2017**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Biazatti , Gislaine

Trombose venosa profunda extensa por causa incomum: relato de caso e revisão bibliográfica etiológica / Gislaine Biazatti. – 2017

Monografia (Especialização) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Clínica Cirúrgica, Cirurgia Vasculuar, 2017.

Orientação: Prof. Antônio Augusto Barbosa de Menezes, Departamento de Clínica Cirúrgica, Cirurgia Vasculuar.

1. Trombose Venosa Profunda 2. Etiologia 3. Causas incomuns. I. Título

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES**

**Prof. Dr. REINALDO CENTODUCATTE**

Reitor da Universidade Federal do Espírito Santo UFES

**Profª. Dra. GLAUCIA RODRIGUES ABREU**

Diretora do Centro de Ciências da Saúde CCS/UFES

**Prof. DR LUIS ALBERTO SOBRAL VIEIRA JUNIOR**

Diretor Superintendente do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes HUCAM/CCS/UFES

**Profª. Dra. MARIA DA PENHA ZAGO GOMES**

Coordenadora Geral da Comissão de Residência Médica do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes HUCAM/CCS/UFES

**Prof. DR. GUSTAVO PEIXOTO SOARES MIGUEL**

Chefe do Departamento de Clínica Cirúrgica do Centro de Ciências da Saúde CCS/UFES

**Prof. ANTÔNIO AUGUSTO BARBOSA DE MENEZES**

Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular do HUCAM/UFES

Professor Adjunto do Serviço de Cirurgia Vascular HUCAM/UFES

Coordenador do Programa de Residência Médica em Cirurgia Vascular do HUCAM/CCS/UFES

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES**  
**RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA VASCULAR**

**GISLAINE BIAZATTI**

**ORIENTADOR: PROF. ANTONIO AUGUSTO BARBOSA MENEZES**

**COORIENTADOR: MS. PROF. SERGIO LISBOA JUNIOR**

***TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EXTENSA POR  
CAUSA INCOMUM:  
relato de caso e revisão bibliográfica etiológica***

**Avaliadores**

---

**Prof. José Maria Gomes Perez**

Professor Adjunto do Serviço de Cirurgia Vascular HUCAM/UFES  
Coordenador do Serviço de Hemodinâmica HUCAM/UFES

---

**Prof. Leonard Hermman Roelke**

Professor Adjunto do Serviço de Cirurgia Vascular HUCAM/UFES

---

**Prof. Cleilson Almeida Marquesi**

Professor Auxiliar da Residência Médica de Cirurgia Vascular – Subárea Ecografia Vascular com Doppler  
Especialista em Cirurgia Vascular e Ecografia Vascular com Doppler pela SBACV

**A Deus e a Nossa Senhora**, por me manterem firme e com fé na tarefa de fazer o bem, aliviar a dor e curar.

**Em especial a meu pai e minha mãe**, meus maiores incentivadores, meus pilares que me fizeram chegar até aqui e a cada dia me ensinam a ser uma pessoa melhor e dedicada.

**A meus irmãos, Jerles e Jirlan**, meus companheiros fiéis, pela força e apoio incondicional, pelas broncas e alegrias que me tornaram teimosa e confiante.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor **Antônio Augusto Barboza de Menezes**, por seu imenso conhecimento e dedicação a nós residentes, levarei comigo cada palavra, cada gesto e detalhe ao me dirigir aos pacientes, pela incansável busca do saber, dedicação e carinho. Um mestre que sempre estará presente comigo na forma que me direcionarei a cura e tratamento dos que buscarão em mim alívio e conforto.

Ao professor **Sérgio Lisboa Júnior**, pelas horas de ensinamentos e conselhos, pela disponibilidade e paciência no centro cirúrgico, e broncas também, principalmente pelo incentivo de me tornar uma profissional sempre em busca de novas conquistas.

Ao professor **Leonard Herрман Roelke**, por sua orientação direta e firme, pelas horas dedicadas a mim na arte da ultrassonografia vascular, um grande amigo que sempre estará me fazendo crescer e aprimorar minha formação. Nossos transdutores agradecem!

Ao professor **José Maria Gomes Perez**, pelo incansável estímulo ao desenvolvimento científico e inovador, pela contribuição no ensino em hemodinâmica vascular. O mestrado me aguarda!

Aos chefes queridos: **Ricardo Ferreira Moura, Felipe Machado, Marcio Vieira, Rodrigo França e Cleilson Marquesi**, pelo apoio, pelos ensinamentos e amizade, além do mais importante, pela disponibilidade no atendimento a nossas emergências e dúvidas, fundamentais em minha formação.

Aos médicos e colegas de residência, e amigos, **Rafael Coimbra Clara, Maria Carolina Effgen Rizzi, Petterson Ferraz, Diego Franco e Angelica Segóvia** pelo companheirismo, apoio, paciência e, obrigada por dividir comigo todos os momentos de alegria e apreensão que passamos. Contem sempre comigo!

Aos enfermeiros, técnicos e secretários de todos os setores, Centro Cirúrgico, Hemodinâmica, Enfermarias e Setor de Internação, pela paciência, disponibilidade e cooperação do bem-estar de nossos pacientes. Vocês foram fundamentais.

## RESUMO

Houve um avanço no conhecimento da etiologia da trombose venosa profunda porque mais determinantes foram descritos e os conceitos subjacentes receberam uma compreensão mais nova e ampla. A trombose venosa profunda (TVP) é uma doença multicausal comum que ocorre como resultado da interação genética, fatores de risco ambientais e comportamentais. Os mecanismos potenciais de risco de trombose, em diferentes cenários clínicos, estão associados a diversificadas condições clínicas. O risco de um indivíduo para TVP seria determinado pela combinação da sua propensão a desenvolver trombose e a magnitude do evento agudo. Trombose venosa em outros 'locais incomuns' está documentado, uma compressão crônica acaba por causar a formação de trombo intraluminal com impedimento de fluxo e subsequente trombose. A compressão venosa extrínseca ocorre por artérias adjacentes, tumores, estruturas ligamentares, musculares ou ósseas. Embora ocorra com pouca frequência (menos de 1% da população geral são afetados), pode causar doença significativa, incluindo isquemia arterial, embolia, estase venosa, trombose e hematúria em pacientes jovens e saudáveis, levando a sintomas clínicos e morbidade associada. A anticoagulação por si só produz elevação das taxas de morbidade e mortalidade. Por esse motivo, a terapia com anticoagulantes durante longo prazo é reservada na maioria das vezes para pacientes com doença tromboembólica comprovada. As pesquisas futuras serão dirigidas aos efeitos mais interativos porque isso vai ajudar a identificar um indivíduo com alto risco de trombose, e esclarecer os mecanismos biológicos subjacentes.

Palavras-chave: Trombose venosa profunda. Fatores etiológicos. Causas incomuns.

## **ABSTRACT**

There was an advance in the knowledge of the etiology, because more determinants were described and the underlying concepts received a new and broader understanding. Deep vein thrombosis (DVT) is a common multicausal disease that occurs as a result of genetic interaction, environmental and behavioral risk factors. Potential risk mechanisms for thrombosis in different clinical settings are associated with a variety of clinical conditions. The risk of an individual for DVT would be determined by the combination of their propensity to develop thrombosis and the magnitude of the acute event. Venous thrombosis in other 'uncommon sites' is documented, this chronic compression eventually causes the formation of intraluminal thrombus with impaired flow and subsequent thrombosis. Extrinsic venous compression occurs by adjacent arteries, ligamentous, muscular or bony structures. Although it occurs infrequently (less than 1% of the general population is affected), it can cause significant disease, including arterial ischemia, embolism, venous stasis, thrombosis and hematuria in young and healthy patients, leading to clinical symptoms and associated morbidity. Anticoagulation alone increases morbidity and mortality rates. For this reason, long-term anticoagulant therapy should be reserved for patients with proven thromboembolic disease. Future research will be directed to a more interactive effects because this will help to identify an individual at high risk for thrombosis, and to clarify the underlying biological mechanisms.

**Key words:** Deep vein thrombosis. Etiologic factors. Unusual causes.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 – RX de coluna lombossacra com acentuada lordose e extensos osteófitos</b>	<b>17</b>
<b>Figura 2 – TC sem contraste</b>	<b>17</b>
<b>Figura 3 – TC, fase arterial</b>	<b>17</b>
<b>Figura 4 – TC , 02 imagens na fase portal</b>	<b>18</b>
<b>Figura 5 – TC, fase tardia de contraste</b>	<b>18</b>
<b>Figura 6 – Flebografia evidenciando trombose venosa profunda (TVP) extensa de veias cava inferior e ilíaca esquerdas</b>	<b>18</b>
<b>Figura 7 – Flebografia mostrando inicio da fibrinólise com cateter multiperfurado</b>	<b>19</b>
<b>Figura 8 – Flebografia evidenciando angioplastia com stents 14x80 mm</b>	<b>19</b>
<b>Figura 9 – Distribuição etária dos pacientes com trombose venosa. Percentual de pacientes por faixa etária: 20-39 anos, 7,5%; 40-59 anos, 21,5%; 60-79 anos, 45,9%; 80 +, 23,6%</b>	<b>28</b>
<b>Figura 10 – Metanálise por contraceptivo traçado em uma escala logarítmica</b>	<b>33</b>
<b>Figura 11 – Obesidade, dislipidemia e trombose: como a obesidade e os efeitos do metabolismo dos lipídeos podem contribuir para trombose</b>	<b>39</b>
<b>Figura 12 – Prevenção da trombose venosa profunda (doentes cirúrgicos)</b>	<b>44</b>
<b>Figura 13 – Algoritmo proposto para profilaxia de TEV</b>	<b>50</b>
<b>Figura 14 – Uma tomografia computadorizada com contraste do abdome que mostra agenesia do segmento infra-renal da veia cava inferior</b>	<b>71</b>
<b>Figura 15 – Flebografia de compressão da veia femoral comum por um pseudocisto linfático: estenose de alto grau</b>	<b>73</b>
<b>Figura 16 – Estenose de veia ilíaca comum por esporões ósseos. A: imagem mostra a compressão extrínseca de veia ilíaca comum esquerda por um esporão degenerativo (seta superior); B: imagem mostra uma veia ilíaca comum direita comprimida localizada no espaço estreito (seta).</b>	<b>74</b>
<b>Figura 17 – A: Imagem de pré-operatório mostra compressão venosa poplíteia (setas) no nível da fossa poplíteia, o músculo gastrocnêmio é visto(*). B: imagem pós-operatória mostra liberação cirúrgica da cabeça medial do gastrocnêmio com resolução da compressão</b>	<b>75</b>

- Figura 18 – Eco-Dopplervenoso colorido demonstrando massa cística em corte transversal, em topografia inguinal esquerda, demonstrando compressão de veia femoral comum** **76**
- Figura 19 – Exame físico com edema unilateral das pernas acompanhado de ligeira vermelhidão e calor em MIE** **77**

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1 – Fatores de risco inerentes e adquiridos para o aparecimento de trombose</b>	<b>25</b>
<b>Quadro 2 – Doses profiláticas pré-natais recomendadas de heparina de baixo peso molecular de acordo com o peso corporal e risco</b>	<b>36</b>
<b>Quadro 3 – Biomarcadores preditivos e seletivos de trombose associada ao câncer</b>	<b>53</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 – Fatores de risco para trombose venosa profunda em grupo etário jovem e grupo controle</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 2 – História Familiar de Primeira Grau de Trombose Venosa</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 3 – Neoplasias malignas para pacientes seguidos de 2 a 17 anos após hospitalização para TVP e TEP</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 4 – Resumo das constatações: As meias de compressão devem ser comparadas com as meias de compressão usadas por pessoas que tomam voos longos</b>	<b>66</b>
<b>Tabela 5 – Incidência de TEV associada à gravidez com trombofilia hereditária.</b>	<b>68</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP	American College of Chest Physicians
ACO	Anticoncepcionais orais
ACS	American College of Surgeons
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CATS	Vienna Cancer and Thrombosis Study
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
CP	Pró-coagulante neoplásico
DB	Doença de Behçet
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FT	Fator tecidual
FS	Fosfatidil serina
GBD Study	Fardo global das doenças, lesões e estudo dos fatores de risco
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HUCAM	Hospital Universitário Antônio Cassiano de Moraes
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice de massa corpórea
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LETS	Leiden Thrombophilia Study
MEGA	Multiple Environmental and Genetic Assessment
MIE	Membro inferior esquerdo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTDB	National Trauma Data Bank
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
RCOG	Royal College de Obstetras e Ginecologistas
RX	Radiografia
SBACV	Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular
t-PA	Ativador do plasminogênio tecidual
TC	Tomografia computadorizada

TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TNF	Fator de necrose tumoral
TRH	Terapia de reposição hormonal
TVP	Trombose venosa profunda
u-PA	Urokinase, ativadora do plasminogênio
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
V/Q	Cintilografia ventilatória e perfusional
VCI	Veia cava inferior
VEGF	Fator de crescimento de endotélio vascular

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CASO CLÍNICO .....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
2.1	TVP - IMPORTÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA .....	20
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ETIOLÓGICA.....</b>	<b>23</b>
3.1	MOBILIDADE REDUZIDA .....	25
3.2	IDADE.....	27
3.3	HISTÓRIA FAMILIAR DE TVP .....	30
3.4	ANTICONCEPÇÃO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL .....	31
3.5	GRAVIDEZ E PUERPÉRIO .....	34
3.6	INSUFICIÊNCIA VENOSA PERIFÉRICA .....	37
3.7	OBESIDADE .....	37
3.8	CIRURGIA .....	40
3.9	CIRURGIAS ORTOPÉDICAS .....	44
3.10	LESÃO MEDULAR .....	47
3.11	TRAUMAS GRAVES.....	48
3.12	CÂNCER.....	50
3.13	QUIMIOTERAPIA .....	56
3.14	ATEROSCLEROSE.....	57
3.15	TVP E SÍNDROME METABÓLICA .....	59
3.16	TABAGISMO .....	60
3.17	GRUPO SANGUÍNEO .....	62
3.18	VIAGENS PROLONGADAS .....	64
3.19	TVP E SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL.....	66
3.20	TROMBOFILIAS.....	67
<b>3.20.1</b>	<b>Doença de Behçet.....</b>	<b>69</b>
3.21	MALFORMAÇÃO DE VEIA CAVA INFERIOR E TVP .....	70
3.22	SÍNDROME DA COMPRESSÃO VENOSA.....	71
<b>3.22.1</b>	<b>Compressão venosa poplíteia.....</b>	<b>74</b>
<b>3.22.2</b>	<b>Cisto sinovial coxofemoral .....</b>	<b>75</b>
<b>3.22.3</b>	<b>Cisto poplíteo .....</b>	<b>76</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>78</b>

## 1 CASO CLÍNICO

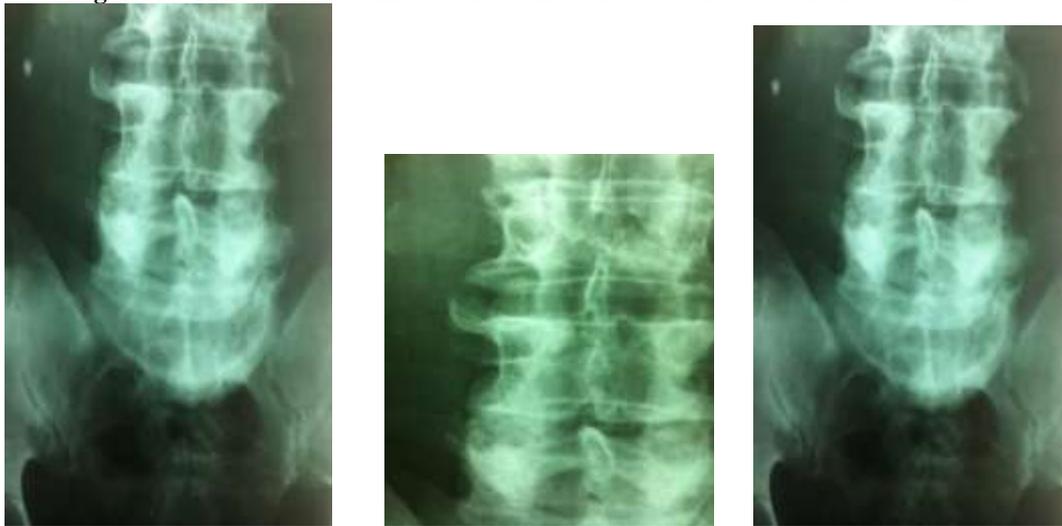
Pela raridade do tema, o presente trabalho relata o caso único de trombose venosa profunda extensa por compressão externa de osteófito de corpo vertebral de coluna lombar tratado e submetido a angioplastia no Hospital Universitário Antônio Cassiano de Moraes (HUCAM), em Maio/2014.

Em 21/05/2014, o paciente J.P., 81 anos, sexo masculino, aposentado, foi avaliado no ambulatório de Cirurgia Vascular do HUCAM, queixando-se de “inchaço na perna”, associado a dor e queimação, com piora progressiva. O paciente referia história de queda há 05 dias, momento no qual iniciou percepção do edema e dor importante em membro inferior esquerdo (MIE), melhorada quando elevação da perna. Como comorbidades apresentava hipertensão arterial leve e hiperplasia prostática benigna.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, lúcido e orientado, eupneico em ar ambiente, MIE com edema ++++/4+, quente com eritrocianose marcante desde coxa até tornozelo, com empastamento em todo membro, pulsos femoral e poplíteo presentes e ausência de pulsos tibial posterior e pedioso.

Foi realizado Ecodoppler Venoso de veia cava inferior, veias ilíacas e MIE, o qual constatou trombose venosa profunda oclusiva de veias ilíaca, femoral comum e femoral esquerdas. Também foi realizado Tomografia Computadorizada (TC) de pelve e abdome que evidenciou trombo denso ocupando a veia ilíaca externa esquerda, estendendo-se distalmente, associado a marcado edema/aumento de partes moles no MIE, espondilose lombar e presença de osteófito de grande dimensão próximo a território de veias ilíacas. Além disso, na consulta de admissão trouxe radiografia (RX) de coluna lombossacra com acentuada lordose lombar, formações osteofitárias e sindesmofitárias marginais nos corpos vertebrais dorsais inferiores e lombares.

**Figura 1 – RX de coluna lombossacra com acentuada lordose e extensos osteófitos**



Fonte: caso clínico.

**Figura 2 – TC sem contraste**



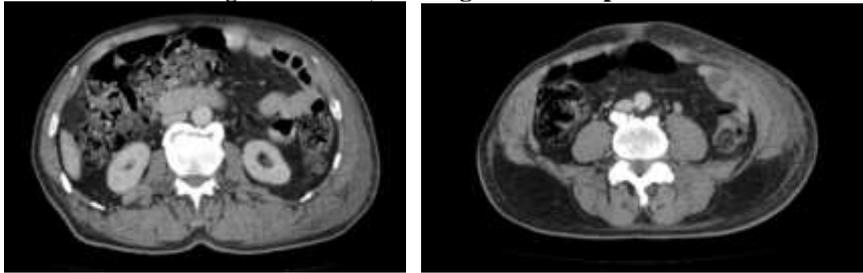
Fonte: caso clínico.

**Figura 3 – TC, fase arterial**



Fonte: caso clínico.

**Figura 4 – TC , 02 imagens na fase portal**



Fonte: caso clínico.

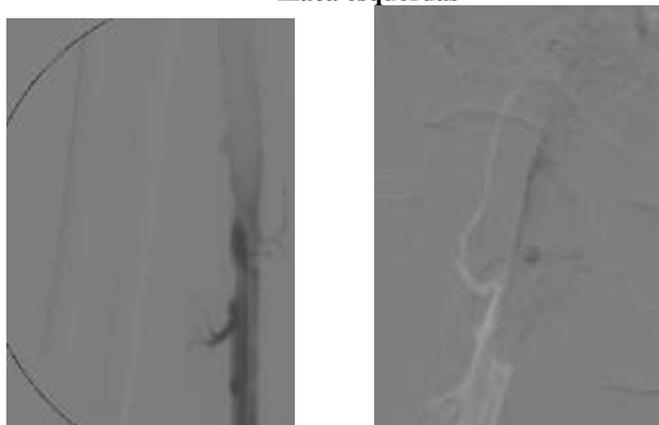
**Figura 5 – TC, fase tardia de contraste**



Fonte: caso clínico.

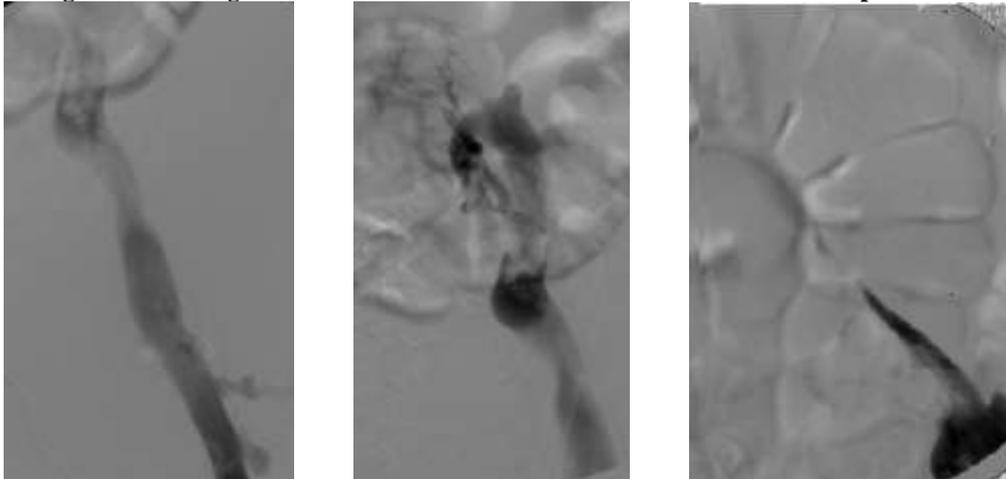
O paciente foi submetido a flebografia e fibrinólise com Actilyse por cateter multiperfurado, através de punção de veia safena parva em MIE em 23/05/2014 e mantido com a punção sob fibrinólise contínua em bomba de infusão sob cuidados intensivos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), em monitorização e realização de exames de coagulograma e dosagem de fibrinogênio de 4/4 horas.

**Figura 6 – Flebografia evidenciando trombose venosa profunda (TVP) extensa de veias cava inferior e ilíaca esquerdas**



Fonte: caso clínico.

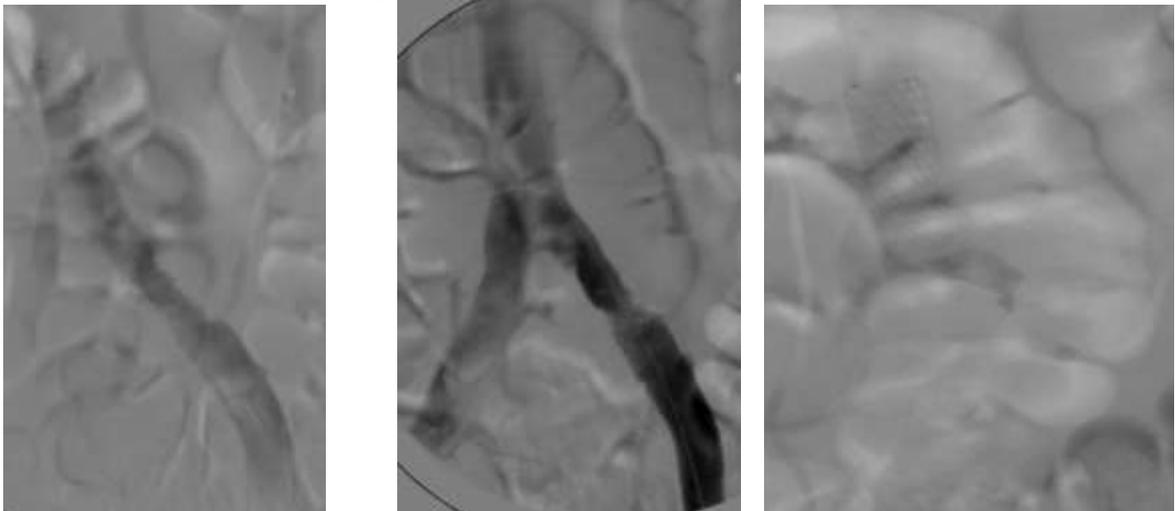
**Figura 7 – Flebografia mostrando início da fibrinólise com cateter multiperfurado**



Fonte: caso clínico.

No dia 24/05/2014 o paciente realizou nova flebografia de MIE que evidenciou quase totalidade de desobstrução dos trombos e a seguir feita angioplastia com stent e balão sem intercorrências. Foram utilizado 02 stents 14x80 mm em veias cava inferior, ilíaca comum externa e femoral, ainda, realizado balonamento com balão 14x40 mm em toda extensão dos stents. Todo procedimento ocorreu sem intercorrências e a última flebografia evidenciou sucesso cirúrgico com recanalização completa venosa.

**Figura 8 – Flebografia evidenciando angioplastia com stents 14x80 mm**



Fonte: caso clínico.

O paciente permaneceu na UTI até o 3º dia de pós-operatório mantendo prescrita dose plena de anticoagulação com heparina e warfarin.

Houve alta hospitalar com 04 dias em recuperação em enfermaria cirúrgica.

## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 TVP - IMPORTÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA

A incidência de trombose venosa é de 1-3 indivíduos por 1000/ano. As manifestações mais comuns de trombose são o tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda dos membros inferiores, embora também ocorra em outras veias, mais raramente. As sequelas crônicas da TVP podem ser altamente incapacitantes, como a síndrome pós-trombótica, que ocorre em até 20% dos pacientes. A taxa de letalidade da trombose venosa profunda, varia entre 1% em pacientes jovens e 10% em pacientes idosos, e é a mais elevada naqueles com doenças malignas subjacentes; ocorre na mesma frequência em homens e mulheres, com maiores taxas entre as mulheres no grupos etários mais jovens, e entre homens nos grupos etários mais velhos. A incidência de TVP é fortemente dependente da idade: é extremamente incomum (1 em 100.000 por ano) na infância, e sobe para cerca de 1% por ano em idade (ROSENDAAL, 2005).

O tromboembolismo venoso, que compreende a trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com várias condições clínicas e cirúrgicas, e em pacientes previamente saudáveis. É a terceira causa mais comum de doença cardiovascular após infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (MARTINEZ et al., 2014).

O fardo global das doenças, lesões e estudo dos fatores de risco (GBD Study), que foi iniciado pela Organização Mundial de Saúde e o Banco Mundial, é uma investigação científica sistemática como objetivo de quantificar a magnitude comparativa da perda de saúde devido a doenças, lesões e fatores de risco por idade, sexo e região geográfica em todo o mundo. A versão mais recente desse esforço, GBD 2010, documenta o número de mortes por 235 causas de 1990 a 2010, usando dados de 187 países e 21 regiões. O GBD 2010 documentou 52,8 milhões de mortes a nível mundial em 2010. Doenças não transmissíveis foram responsáveis por 34,5 milhões de mortes. Doença isquêmica do coração (7,0 milhões de mortes) e acidente vascular cerebral (5,9 milhões de mortes) causaram coletivamente um em cada quatro mortes no mundo (RASKOB et al., 2014).

O número de tromboembolismo venoso (TEV), relacionada a mortes em toda a União Europeia em 2004 (população 454.400.000) produziram estimativas de 684.019 eventos TVP, 434.723 de TEP e um total de 543.454. Se TEV provoca uma carga proporcional da doença em todas as outras regiões do mundo, seria altamente classificado nas causas de morte no

mundo inteiro, esses dados são importantes para os sistemas de saúde e formuladores de políticas para o planejamento e alocação de recursos, tanto para a prestação de cuidados de saúde e para a investigação de definição das prioridades (RASKOB et al., 2014).

A trombose venosa em mulheres tem uma incidência de 1,6 por 1000 anos-pessoa. As taxas de incidência aumentam com a idade: as mulheres com idade entre 30 a 34 anos mostram uma incidência de 0,25 por 1000 pessoas-ano e mulheres com idade entre 60 a 64 anos, 0,93 por 1000 pessoas-ano. Outros estimam a incidência em mulheres durante a anos reprodutivos em 0,5 a 1,0 por 1.000 pessoas/ano (DE BASTOS et al., 2014).

A hemostasia é um dos processos fundamentais da biologia humana. É certo que o seu desequilíbrio coloca todo o mecanismo homeostático em risco. São inúmeras as condições clínicas que levam a ocorrência de trombose no sistema venoso. Sendo assim, é preciso identificar os fatores desencadeantes para permitir a interferência a tempo de controlar os possíveis danos. Uma vez ocorrido o evento clínico, demanda-se uma intervenção complexa para o tratamento da fase aguda e das complicações (BRITO; SILVA, 2014).

A TVP e TEP estão ligados de maneira inseparável como uma progressão do processo de uma doença. A maioria dos êmbolos pulmonares se origina nas veias profundas das extremidades inferiores ou da pelve. Se a suspeita de TEP e TVP é confirmada, nenhuma investigação adicional é necessária. Embora a anticoagulação diminua consideravelmente a taxa de mortalidade por doença tromboembólica recorrente nos pacientes devidamente tratados, a anticoagulação por si só produz elevação das taxas de morbidade e mortalidade (BRITO; SILVA, 2014).

O TEP é a mais prevenível causa de mortes hospitalares e é uma condição prevalente com uma taxa de incidência, em pacientes sem câncer ativo, de cerca de 100 por 100.000/ ano (MARTINEZ et al., 2014). Como não há sinais e sintomas específicos de TEP, o diagnóstico recai sobre os exames de imagem. Até recentemente, os principais métodos de imagem utilizados para diagnóstico de TEP eram a cintilografia ventilatória e perfusional (V/Q), a ultrassonografia de veias de membro inferior e a angiografia pulmonar. Apesar do desenvolvimento de vários algoritmos diagnósticos, em muitos casos um diagnóstico definitivo não pode ser feito devido às limitações desses testes. No início dos anos 90, a introdução da tomografia computadorizada helicoidal modificou dramaticamente a avaliação das artérias pulmonares, tornando possível o acesso a anormalidades endovasculares e a detecção de trombos intraluminais.

Como o tratamento da TVP (anticoagulação em longo prazo) é o mesmo do TEP na maioria dos casos, a demonstração de TVP freqüentemente torna desnecessário o diagnóstico

de TEP. Aproximadamente 40% dos pacientes com doença tromboembólica, mas sem sintomas de TEP, apresentam achados positivos na cintilografia de V/Q e na radiografia de tórax. Outros autores acharam resultados semelhantes. Pacientes com TVP comprovada têm TEP assintomático em 25% a 50% das vezes (LOPEZ; KEARON; LEE, 2004).

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ETIOLÓGICA

Na última década, tem-se presenciado uma avalanche de recém identificados fatores de risco para trombose venosa. Houve um avanço no conhecimento da etiologia, porque mais determinantes foram descritos e os conceitos subjacentes receberam uma compreensão mais nova e ampla. A TVP é uma doença multicausal comum que ocorre como resultado da interação genética, fatores de risco ambientais e comportamentais. Alguns destes fatores foram conhecidos desde os tempos medievais, tais como o aumento do risco de trombose durante a imobilização, a gravidez e após o parto (chamada de “perna de leite”). Gravidez e puerpério ainda causam trombose, assim como uso de hormônios em contraceptivos orais e terapia de reposição. Além disso, a imobilização no puerpério dos velhos tempos se traduz diretamente em situações de imobilização, nos tempos atuais, tais como viagens prolongadas em aviões. A primeira causa de trombofilia hereditária (deficiência de antitrombina) foi descoberta em 1965, com a posterior identificação de deficiências de proteína C e proteína S no início de 1980 (ROSENDAAL, 2005).

Pelo menos 25% dos episódios de trombose venosa ocorrem em pessoas que tiveram um episódio prévio. Além disso, história de trombose recorrente é geralmente identificada como o mais forte preditor único para TVP em situações de alto risco, tais como após cirurgia de grande porte. Claramente, portanto, um episódio único de TVP identifica pacientes que têm risco muito maior do que a população em geral (MEIS; LEVY, 2007).

No ano de 1856, o patologista alemão Rudolph Virchow, propôs pela primeira vez que a trombose venosa era resultante da ocorrência isolada, ou combinada, de três situações distintas: o dano endotelial, a estase do sangue e o estado de hipercoagulabilidade. Essa visão pioneira e intuitiva foi confirmada ao longo do último século, a ponto de se considerar que todos os fatores de risco relacionados com o aparecimento de tromboembolismo têm a sua interferência modificando pelo menos um dos três elementos da tríade (BRITO; SILVA, 2014).

Os mecanismos potenciais de risco de trombose, em diferentes cenários clínicos, estão associados a diversificadas condições clínicas. O risco de um indivíduo para TVP seria determinado pela combinação da sua propensão a desenvolver TVP e a magnitude do evento agudo (MAFFEI et al., 2005). A seqüela crônica pode ser altamente incapacitante devido a síndrome pós-trombótica, que ocorre em até 20% dos pacientes. A taxa de letalidade da TVP, principalmente devido à embolia pulmonar fatal, varia entre 1% em pacientes jovens e 10%

em pacientes idosos, e é maior naqueles com doenças malignas subjacentes (ROSENDAAL, 2005).

A TVP aguda é um fenômeno comum, haja vista a alta prevalência observada nas cirurgias ortopédicas de grande porte. O trombo formado inicialmente no recesso da cúspide valvar pode-se tornar mais complexo, ocupando a luz do vaso e provocando a obstrução mecânica responsável pelos sinais e sintomas de trombose venosa aguda (BRITO; SILVA, 2014).

O tromboembolismo venoso é uma doença multifatorial. Acredita-se que a convergência de situações favoráveis para o seu desencadeamento seja a associação de uma situação basal, estimulada por um fator de risco, que pode ser persistente ou temporário, evidentemente que se mais fatores concorrem ao mesmo tempo maior será a probabilidade de TVP. É importante reconhecer que o valor preditor desses fatores não é igual, diante da suspeita clínica ou da decisão para uma conduta preventiva, e a importância do fator de risco deve ser avaliada. Fatores associados com a institucionalização da trombose representam mais de 50% de todos os casos de tromboembolismo venoso na comunidade. Outros fatores de risco reconhecidos representam cerca de 25% de todas as causas de TVP, enquanto os restantes 25% dos casos são idiopáticos (BRITO; SILVA, 2014).

O estado de hipercoagulabilidade, responsável pelo aumento na frequência dos eventos trombóticos, pode ser hereditário ou adquirido (MAFFEI et al., 2005) (Quadro 1).

**Quadro 1 – Fatores de risco inerentes e adquiridos para o aparecimento de trombose**

<b>Características</b>	<b>Fatores de risco</b>
Adquiridas e possíveis de interferência	Cirurgia Trauma Imobilização prolongada Uso de anticoncepcionais Reposição hormonal Tabagismo Gravidez e pós-parto
Adquiridas e impossíveis de interferência	Idade avançada Doenças mieloproliferativas Trombose prévia Resistência à proteína C não relacionada à mutação do gene Anticorpos antifosfolípidos Homocistenuria leve à moderada
Hereditários freqüentes	Mutação no gene do fator V (Fator V de Leiden) Mutação no gene da protrombina (fator II) Mutação homocigótica no gene da metileno-tetra-hidrofolato redutase
Hereditários pouco freqüentes	Deficiência de antitrombina III Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S
Hereditários muito raros	Disfibrinogemias Homocistenuria homocigótica
Hereditários ou adquiridos	Aumento nos níveis de fatores VIII e IX fibrinogênio

Fonte: Seligsohn et al. (2001).

Os fatores de risco a considerar são: idade, imobilização, cirurgias, história anterior de TEV, câncer, trombofilia, varizes, obesidade, infecção, trauma, gravidez e puerpério, tempo de cirurgia, anestesia com duração maior que 30 minutos, anestesia geral, uso de estrógenos, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, paralisia, doença respiratória grave, doença inflamatória intestinal, infarto do miocárdio, insuficiência arterial, quimioterapia, síndrome nefrótica e cateteres centrais (ROSENDAAL, 1997a).

As probabilidades anteriores de doença são mais elevadas naqueles com o fator de risco que naqueles sem ele. Pode-se argumentar que as diferenças entre estes eventos reais, e as probabilidades anteriores, são o resultado de interação. As pesquisas futuras serão dirigidas aos efeitos mais interativos porque isso vai ajudar a identificar um indivíduo com alto risco de trombose, e esclarecer os mecanismos biológicos subjacentes (ROSENDAAL; HYLCKAMA; DOGGEN, 2007).

### 3.1 MOBILIDADE REDUZIDA

A mobilidade reduzida é o denominador comum de várias situações relacionadas com a trombose venosa, tanto dos doentes clínicos quanto cirúrgicos. Em pacientes internados e

com idade acima de 65 anos, identificou-se esse fator como risco independente para o desenvolvimento de TVP. Outras causas de paralisia, repouso no leito, gesso ou viagens prolongadas, leva a um aumento do risco de trombose. A imobilização dos membros inferiores interfere com a função da musculatura funcional, em conjunto com as válvulas venosas, de bombear o sangue contra a gravidade, e o risco é maior para posição sentada do que para imobilização supina (BEASLEY et al., 2003).

A ligação entre a imobilidade prolongada e o tromboembolismo venoso foi reconhecida pela primeira vez durante a Segunda Guerra Mundial, em Londres, quando embolia pulmonar fatal foi relatada em pessoas que haviam sentado por períodos prolongados em cadeiras ao tomarem refúgio em abrigos antiaéreos. Em 1954, Homans relatou que a TEV pode ocorrer após longos períodos de estase, tais como em viagens de avião, de carro e até mesmo a participação em shows e teatro. Mais recentemente o interesse centrou-se sobre trombose associada à viagem aérea prolongada, devido, em parte para a frequência de trombose relatada em até 10% dos viajantes de alto risco (PENHA et al., 2009). Outro padrão de estilo de vida sedentário que tem-se desenvolvido nas últimas décadas é o uso extensivo de computadores em relação ao trabalho, recreação e comunicação pessoal.

Neste relato, Beasley et al. (apud PENHA et al., 2009) apresentam um caso em que a imobilidade associada a longos períodos sentados a frente do computador representava um importante fator de risco para TVP. Os autores propõem o termo "eThrombosis" para descrever essa variante do século 21 de tromboembolismo venoso associado com a imobilidade da sessão prolongada. A incidência desta condição pode ser substancial quando se considera o uso generalizado de computadores em tantos aspectos da vida moderna. Por exemplo, nos EUA, metade de todos os adultos empregam o uso do computador no trabalho, pouco mais de metade de todas as famílias têm um computador e uso de internet em casa duplicou nos anos de 1997-2000. Esta tendência representa um importante aumento da exposição a um fator de risco para trombose (PENHA et al., 2009).

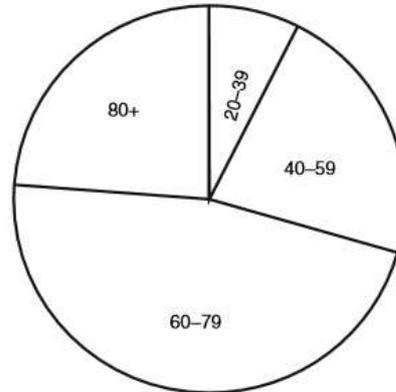
Pode-se acrescentar que, sobre a mobilização precoce de pacientes portadores de trombose venosa profunda de membros inferiores na fase aguda, durante muito tempo, preconizou-se repouso absoluto no leito como tratamento. O protocolo comumente utilizado na prática hospitalar consiste em repouso, elevação de membros inferiores e anticoagulantes até que se obtenha a estabilidade do trombo. Entretanto, muitos estudos sugerem ser a deambulação precoce recomendada para a maioria dos pacientes com TVP, devendo haver maior precaução com indivíduos com histórico de TEP prévia.

Pesquisas têm demonstrado que a prescrição de repouso no leito para pacientes com TVP não reduziu a incidência de TEP a ponto de influenciar significativamente a evolução clínica. Do ponto de vista fisiopatológico, a imobilização produz consequências decorrentes da estase venosa, revelando-se como um dos mais importantes fatores discriminados por Virchow como sendo responsáveis pela trombogênese. A inatividade do mecanismo de bombeamento do sistema venoso proporcionado pelos músculos dos membros inferiores (“bomba muscular”) e a atividade fibrinolítica deprimida são outros fatores que contribuem para a formação e propagação do trombo, com sequelas pós-trombóticas graves. A deambulação precoce pode ser um aspecto protetor, uma vez que reduz a estase venosa, um dos fatores de risco para TVP recorrente ou progressiva e em combinação com anticoagulação e compressão da perna em pacientes com TVP na fase aguda conduz a uma regressão mais rápida de sintomas e sinais clínicos, como dor, edema, hiperemia e aumento de temperatura (ROSENDAAL, 1997b).

### 3.2 IDADE

Vários estudos indicam a associação entre idade e TVP. Os pacientes acima de 40 anos apresentam o risco de trombose significativamente maior do que nos indivíduos mais jovens e o risco praticamente dobra a cada década subsequente. Ainda, há um aumento considerável de risco agregado a partir da 6ª década (Figura 9). Uma vez que em adultos jovens os fatores de risco que desempenham um papel importante são qualitativamente os mesmos que os em adultos mais velhos e nos idosos, os fatores de risco que são específicos e preocupantes para jovens adultos são os contraceptivos orais, gestação, puerpério e trombofilias (KREIDY; SALAMEH; WAKED, 2012).

**Figura 9 – Distribuição etária dos pacientes com trombose venosa. Percentual de pacientes por faixa etária: 20-39 anos, 7,5%; 40-59 anos, 21,5%; 60-79 anos, 45,9%; 80 +, 23,6%**



Fonte: Rosendaal, Hylckama e Doggen (2007).

A incidência de TVP aumenta exponencialmente com a idade, tanto para trombose idiopática ou secundária, subindo quase 90 vezes entre os 15 e os 80 anos de idade. É rara em adultos jovens e muito rara antes dos 20 anos. A gestão adequada da trombose venosa requer um conhecimento profundo da epidemiologia, fisiopatologia e dos fatores de risco associados entre os adultos jovens e variam consideravelmente em comparação com os descritos para a população em geral (COUTURAUD et al., 2014).

Trombofilia congênita é o fator de risco mais comumente observado para trombose venosa em pacientes jovens, que deve ser investigado em doentes com idade inferior a 50 anos, mesmo na presença de um outro fator de risco. Jovens adultos geralmente que se apresentam com formas graves de trombose venosa, devem ser avaliados fatores genéticos, além disso, sugere-se estender a duração da terapia anticoagulante em pacientes de alto risco, para redução da reincidência e incidência de síndrome pós-trombótica. Gravidez e tratamento com contraceptivos orais ou reposição hormonal, especialmente quando associado a trombofilia, representam uma causa frequente de TVP entre pacientes jovens do sexo feminino. Deve-se realizar pesquisa para trombofilia entre mulheres jovens com forte histórico familiar de trombose antes iniciar a terapia com estrogênio. Também, anomalias congênitas da veia cava inferior e das veias ilíacas devem ser excluídas em pacientes jovens com TVP proximal espontânea, essencialmente quando há resistência a terapia anticoagulante ou trombose venosa recorrente é observada (Tabela 1) (COUTURAUD et al., 2014).

**Tabela 1 – Fatores de risco para trombose venosa profunda em grupo etário jovem e grupo controle**

Risk factors	Young patients N = 66	Older patients N = 217	P-value	Total N = 283
Thrombophilia	<b>46.9%</b>	<b>13.8%</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>61 (21.5%)</b>
Thrombophilia testing*	33 (94.3%)	30 (100%)	0.495	63 (96.9%)
Pregnancy/postpartum	<b>12 (18.2%)</b>	<b>1 (0.5%)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>13 (4.6%)</b>
Obesity	10 (15.2%)	55 (25.3%)	0.085	65 (23.0%)
Family history of VTE	<b>6 (9.1%)</b>	<b>7 (3.2%)</b>	<b>0.084</b>	<b>13 (4.6%)</b>
Varicose veins	8 (12.1%)	24 (11.1%)	0.812	32 (11.3%)
Malignancy	6 (9.1%)	29 (13.4%)	0.356	35 (12.4%)
Personal history of VTE	10 (15.2%)	44 (20.3%)	0.353	54 (19.1%)
Long-haul air travel	3 (4.5%)	3 (1.4%)	0.142	6 (2.1%)
IVC congenital abnormalities	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0.552	4 (1.4%)
Chronic obstructive pulmonary disease	0%	3 (1.4%)	1.000	3 (1.1%)
Alzheimer disease	0%	2 (0.9%)	1.000	2 (0.7%)
Chronic renal failure/dialysis	0%	6 (2.8%)	0.342	6 (2.1%)
Inflammatory bowel disease	2 (3.0%)	1 (0.5%)	0.137	3 (1.1%)
Hormonal/estrogen treatment	<b>9 (13.6%)</b>	<b>5 (2.3%)</b>	<b>0.001</b>	<b>14 (4.9%)</b>
Hip fracture	2 (3.0%)	15 (6.9%)	0.245	17 (6.0%)
Heart failure	0%	24 (11.1%)	0.005	24 (8.5%)
Post-operation/surgery	12 (18.2%)	39 (18.0%)	0.969	51 (18.0%)
Immobilization	5 (7.6%)	43 (19.8%)	0.020	48 (17.0%)
Trauma	1 (1.5%)	6 (2.8%)	0.567	7 (2.5%)
Mean number of risk factors (SD)	<b>1.83 (1.03%)</b>	<b>1.56 (1.01%)</b>	<b>0.058</b>	<b>1.63 (1.02)</b>
≥3 risk factors	13 (19.7%)	39 (18.0%)	0.751	52 (18.5%)

Notes: \*Thrombophilia was tested in 35 young and 30 older individuals. Bold indicates results that are statistically significant or very suggestive.

Abbreviations: IVC, inferior vena cava; SD, standard deviation; VTE, venous thromboembolism.

Fonte: Kreidy, Salameh, e Waked (2012).

A TVP é rara em crianças, acontece em apenas 0,22% do pacientes pediátricos hospitalizados. Quando ocorre, é decorrente de uma doença de base grave, como câncer, ou pela associação de múltiplos fatores (BRITO; SILVA, 2014). No primeiro ano de vida, trombose venosa ocorre tanto em associação com cateteres venosos de longa permanência ou trombose venosa central. A associação com dispositivos de acesso venoso implica que o local da trombose ocorre na maioria das vezes nos membros superiores. Embora de etiologia obscura, presume-se que a trombose da veia renal tem início antes do nascimento. Em contraste com outras formas de trombose na infância, a trombose da veia renal afeta recém-nascidos do sexo masculino duas vezes mais que no sexo feminino. Uma forma extremamente rara e grave de trombose no recém-nascido é causada por deficiências de proteína C ou S; essas crianças desenvolvem trombose extensa com púrpura fulminante logo após o nascimento (KREIDY; SALAMEH; WAKED, 2012).

Outro fatores de risco frequentemente encontrados para tromboembolismo na infância são cirurgia e trauma, malignidade, doenças auto-imunes (lúpus sistêmico eritematoso e lúpus anticoagulante) e infecções. Raramente, um erro inato do metabolismo leva a uma tendência trombótica, por exemplo, a homocisteinúria, que tem uma prevalência de 1:335.000 nascimentos. Em quase metade das crianças três ou quatro fatores de risco estão presentes simultaneamente. Um número substancial de crianças com distúrbios de hemostasia pode ser

encontrado (deficiências hereditárias de antitrombina, proteína C, proteína S) foi relatado em 25-30% das crianças com trombose venosa (KREIDY; SALAMEH; WAKED, 2012).

### 3.3 HISTÓRIA FAMILIAR DE TVP

Em um estudo, Bezemer et al. (2009) identificou história familiar como fator de risco para TVP independente ou não de alterações genéticas. O risco é tanto maior quanto mais jovem for o indivíduo e quanto maior o número de parentes com história de trombose venosa (EIKELBOOM; WEITZ, 2011) (Tabela 2). Noboda et al. (apud BRITO; SILVA, 2014) em um estudo caso-controle analisaram 698 pacientes e concluíram que há risco de 2,7% de desenvolvimento de TVP em pacientes com história familiar, independentemente da presença de alterações genéticas da coagulação (mutação Fator V Leiden, mutação gene G20210A da protrombina) (BRITO; SILVA, 2014).

**Tabela 2 – História Familiar de Primeira Grau de Trombose Venosa**

Family History	No. (%) of Participants		Odds Ratio (95% Confidence Interval)
	Patients With Venous Thrombosis (n=1605)	Control Subjects (n=2159)	
Negative	1100 (68.5)	1786 (82.7)	1 [Reference]
Positive			
Any relative	505 (31.5)	373 (17.3)	2.2 (1.9-2.6)
Relative <50 y	240 (15.0)	144 (6.7)	2.7 (2.2-3.4)
>1 Relative	97 (6.0)	40 (1.9)	3.9 (2.7-5.7)

Fonte: Noboda et al. apud Brito e Silva (2014).

Muitas vezes há um componente hereditário para a ocorrência de trombose com mais frequência nos parentes de primeiro grau (pais, irmãos, filhos) de pacientes com TVP que na população em geral. Couturaud et al. (2014) em um estudo com 727 pacientes que sofreram tromboembolismo venoso (530 pacientes sem fator de risco conhecido e 197 pacientes com fator de risco conhecido) constatou que o aumento do risco de trombose em parentes não é completamente explicado pela presença de trombofilias conhecidas, mas tende a ser maior se o paciente tem o factor V de Leiden, ou o gene da protrombina 20210A variante em comparação com nenhuma outra anormalidade (BEZEMER et al., 2009).

Fatores de risco ambientais em conjunto com história familiar positiva aumentam fortemente o risco de trombose venosa, um episódio de TVP pode refletir a presença de fatores de risco genéticos em uma família. Portadores de um fatores risco genético estão em

maior risco de um primeiro evento de trombose venosa, particularmente quando exposto à contribuições ambientais. Por exemplo, fator V Leiden sinergicamente aumenta o risco de trombose venosa entre usuárias de contraceptivos orais. Além disso, presença de fatores de risco genéticos adicionados a história familiar positiva aumenta o risco de trombose mais de 2 vezes, independentemente dos fatores precipitantes da trombose. Baixos níveis de antitrombina, proteína C, proteína S, a mutação do factor V de Leiden e mutação da protrombina 20210A são fatores de risco genéticos e freqüentes para trombose, uma vez que é de valor adicional em predizer o risco individual de trombose venosa (EIKELBOOM; WEITZ, 2011).

Pode-se questionar se o teste genético fornece valor prognóstico adicional uma vez que a história familiar foi determinada. Isso poderia orientar as decisões para o início de uso de contraceptivos orais ou tomar medidas preventivas durante a imobilização. Quando o fator familiar é negativo, um fator de risco ambiental aumentaria o risco de trombose cerca de 10 a 20 vezes (EIKELBOOM; WEITZ, 2011). Os mais altos índices de trombose com história familiar ocorreram em muito mais jovem e diminuíram com o aumento da idade, refletindo o impacto cada vez menor de história familiar como fator de risco para TVP em idades mais avançadas (GOMES; DEITCHER, 2004).

### 3.4 ANTICONCEPÇÃO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

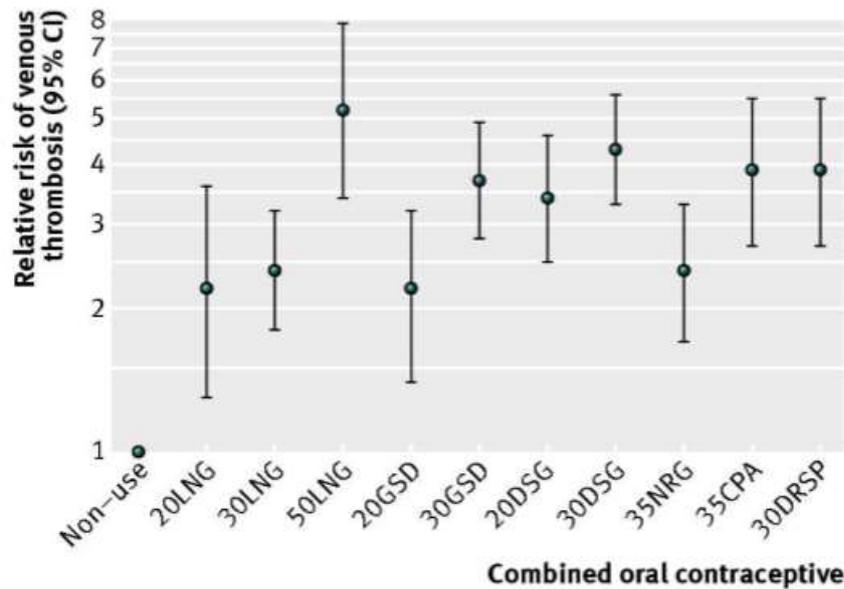
Os anticoncepcionais orais (ACO) com conteúdo estrogênico tornaram-se populares na década de 1960, e não demorou muito para se estabelecer a correlação com a ocorrência de TVP em mulheres supostamente saudáveis que faziam o uso da pílula (BRITO; SILVA, 2014). Tromboembolismo venoso está entre as complicações mais temidas associados com a pílula anticoncepcional oral e a terapia de reposição hormonal (TRH) pois a trombose tem substancial morbidade e fatalidade (REID et al., 2010). Os contraceptivos hormonais aumentam o risco de trombose venosa em 9-10/10 000 mulheres ao ano em usuárias e para 5 / 10 000 em não-usuárias (CANONICO et al., 2006). Apesar da baixa incidência de TVP entre as mulheres em idade reprodutiva, o impacto dos ACO sobre o risco é grande, uma vez que se estima que mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo usam um contraceptivo oral (DE BASTOS et al., 2014).

A dose de etinilestradiol foi reduzido a partir de 150-100µg nas primeiras marcas a 50 µg na década de 1960, e 30-35µg e 20µg em 1970. Uma redução da dose de estrogénio 30-40 µg a 20µg em ACO contendo desogestrel ou gestodeno reduziu o risco de tromboembolismo

venoso em 18% (STEGEMAN et al., 2013). A dose reduzida de etinilestradiol em contraceptivos foi realmente associado com um redução do risco de trombose venosa. A partir dos ajustes na dose de etinilestradiol a do progestógeno foi também alterada em um esforço para reduzir os efeitos secundários. Não está claro por que o efeito da dose de etinilestradiol pode depender do progestógeno. A possibilidade é que não haja uma diferença nos efeitos inibitórios do progestógeno no efeito procoagulante do etinilestradiol. Sabe-se que o uso de anticoncepcionais orais aumentam os níveis de fatores II, VII, VIII, proteína C, e diminui os níveis de antitrombina, fator inibidor tecidual e proteína S. Os estudos clínicos mostraram que esse efeito sobre os fatores de coagulação foi mais pronunciado nas usuárias de desogestrel do que em usuárias de levonorgestrel, e limitada a contraceptivos orais combinados (ROSENDAAL et al., 2002).

Em uma metanálise, de Bastos et al. (2014), propoe-se avaliar a associação entre ACO combinados e risco de trombose venosa dos diferentes ACO, incluindo os associados com novos progestógenos. Todos os contraceptivos orais combinados investigados nesta análise foram associados com um risco aumentado de trombose venosa (Figura 10). Desde a introdução dos progestagênios de terceira geração, novo progestógenos foram introduzidos, como nestorona, dienogest, derivados de acetato de nomegestrol e de espironolactona, trimegestona, e drospirenona. O tamanho de efeito dependia tanto do progestógeno utilizado como a dose de etinilestradiol. O risco de trombose venosa para os contraceptivos orais combinados com 30-35µg de etinilestradiol e gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona e drospirenona foram semelhantes, e cerca de 50-80% mais elevada do que com o levonorgestrel. No entanto, se uma mulher prefere o uso de ACO combinados, contraceptivos apenas com o menor risco de trombose venosa deve ser prescrito, como levonorgestrel com 30µg de etinilestradiol. A prática atual é aumentar a dose de etinilestradiol em caso de perturbações em relação a sangramentos não esperados (spotting). Os resultados do estudo indicaram que a prescrição de 50µg de levonorgestrel em caso de spotting apresentam um sério risco para trombose venosa (DE BASTOS et al., 2014).

**Figura 10 – Metanálise por contraceptivo traçado em uma escala logarítmica**



Dots (linhas) = risco relativo global (intervalo de confiança de 95%) de trombose venosa.  
 Fonte: de Bastos et al. (2014).

Em terapias de reposição hormonal, a dose de estrógeno é aproximadamente 20 a 25% da concentração encontrada nas pílulas anticoncepcionais modernas. Ainda assim, as mulheres que fazem uso de estrógeno para a reposição hormonal, têm de 2 a 4 vezes o risco de TVP aumentado em relação às mulheres que não usam a medicação (CANONICO et al., 2008). Porém, evidências atuais apontam que os riscos de trombose, doença cardiovascular e câncer de mama associados com a TRH superam os benefícios na redução da osteoporose e prevenção de câncer de cólon. Em mulheres portadoras de estados de hipercoagulabilidade na pós-menopausa, com graves sintomas, os dados ainda são limitados em apoiar uma recomendação certa da TRH a curto prazo. No entanto, é prudente considerar em primeiro lugar o uso de terapias alternativas para alívio dos sintomas pós-menopausa. No processo de decisão para prescrever a TRH, estratégias de minimização do risco incluem anamnese detalhada (história pessoal e familiar de trombose) ou pesquisa de mutações pró-trombóticas (REID et al., 2010).

Em geral, com uma linha de base de risco de TEV de cerca de 1/1000 mulheres-ano, se espera mais de 1,5 eventos por 1000 mulheres cada ano. Análises combinadas de estudos de observação não mostrou nenhum aumento significativo no risco entre as mulheres usando estrogênio transdérmico (BAIN et al., 2014).

### 3.5 GRAVIDEZ E PUERPÉRIO

Durante a gestação, vários fatores podem se associar e contribuir para o desenvolvimento de trombose venosa. Supõe-se que a estase venosa seja o principal substrato fisiopatológico, devido ao aumento da distensibilidade e da capacitância venosa, observadas no primeiro trimestre da gravidez, além da diminuição do fluxo venoso, compressão da veia cava inferior e das veias pélvicas pela ampliação do útero e diminuição da mobilidade (MARIK; PLANTE, 2008).

Ocorre a redução da velocidade de fluxo venoso em aproximadamente 50% dos membros inferiores, principalmente entre a 25ª e a 29ª semana de gestação até a 6ª semana após o parto. A incidência de tromboembolismo venoso é estimada de 1 a 2 em 1000 gestações, aumentada em cinco vezes durante gravidez, e por 60 vezes durante os primeiros três meses (MARIK; PLANTE, 2008). É certo que, 70 a 90% dos casos de TVP durante a gestação ocorrem no membro inferior esquerdo, acredita-se que a exacerbação do efeito compressivo da artéria ilíaca direita sobre a veia ilíaca esquerda, pode ser a causa desse fenômeno (CANONICO et al., 2008).

Sabe-se que 2/3 dos casos de TVP ocorrem no período pré-parto e foram relativamente distribuídos entre todos os três trimestres. Em contraste, de 43 a 60% dos episódios relacionados com embolia pulmonar durante a gravidez parecem acontecer no puerpério. A embolia pulmonar é a principal causa de morte materna nos países desenvolvidos (HEIT et al., 2005). O mais recente relatório da Organização das Nações do Centro Unido para a Saúde Materna e Infantil (revisão de mortes maternas no Reino Unido) apresentou um declínio geral nas mortes associadas ao tromboembolismo venoso nos últimos anos, com uma taxa de mortalidade materna de 0,79 por 100 mil gestações (MARIK; PLANTE, 2008).

Gravidez classicamente é pensado como sendo um estado de hipercoagulabilidade, na qual a geração de fibrina é aumentada, atividade fibrinolítica é diminuída, os níveis dos fatores de coagulação II, VII, VIII, e X estão todos aumentados, os níveis de proteína S livre e a resistência adquirida da proteína C ativada são diminuídos, um aumento dos marcadores de coagulação, tal como fragmentos de protrombina e D-dímero (HEIT et al., 2005).

As mulheres que tiveram trombose venosa têm um risco muito maior de um episódio recorrente durante a gravidez do que as mulheres sem história prévia. Os riscos de tromboembolismo venoso são ainda maiores no puerpério. Dessa forma, orienta-se profilaxia farmacológica para TVP no pós-parto durante pelo menos 6 semanas (heparina de baixo peso

molecular ou warfarin) e meias de compressão são recomendadas no pré-parto e pós-parto para todas as mulheres que já tiveram um evento tromboembólico (HEIT et al., 2005).

Em um estudo com base populacional Heit et al. (2005) avaliou mulheres com trombose venosa profunda ou embolia pulmonar diagnosticadas entre 1966 e 1995, incluindo mulheres com tromboembolismo venoso durante a gravidez ou o período pós-parto recente mostrando que, dos eventos que ocorrem nas primeiras 6 semanas após o parto, 50% ocorreram nas primeiras 2 semanas e 50% ocorreram nas próximas 4 semanas. Além disso, tabagismo, trombose venosa superficial anterior e varizes foram associados com tromboembolismo venoso durante a gravidez ou no período pós-parto. Houve ausência de episódios de embolia pulmonar durante a última década do estudo, especula-se que esta observação pode estar relacionada a menor tempo de imobilização da mãe associada progressivamente com internações mais curtas após o parto na recente década (GREER, 1999).

É consenso que as mulheres com uma história pessoal de tromboembolismo venoso e um traço trombofílico subjacentes devem receber trombopprofilaxia durante a gravidez (O'CONNOR et al., 2011). O tratamento e profilaxia de tromboembolismo venoso na gravidez faz-se com o uso de heparina não-fracionada ou de baixo peso molecular, pois sabe-se dos perigos associados com a warfarin, já que atravessa a placenta. As embriopatias relacionadas com o warfarin se caracterizam por hipoplasia de maxila, calcificação condral, escoliose e extremidades proximais curtas, que afeta 5% dos fetos expostos à droga entre 6 e 9 semanas de gestação. O uso de warfarin no segundo trimestre e no início do terceiro trimestre está associado com hemorragia intracraniana e esquizencefalia fetal. A heparina não-fracionada e a heparina de baixo peso molecular não atravessam a placenta e, assim, não há nenhuma possibilidade de teratogênese ou hemorragia fetal com estas drogas (HEIT et al., 2005).

**Quadro 2 – Doses profiláticas pré-natais recomendadas de heparina de baixo peso molecular de acordo com o peso corporal e risco**

Recommended Antenatal Prophylactic Doses of Low-Molecular-Weight Heparin According to Body Weight and Risk.*				
Low-Molecular-Weight Heparin	Body Weight			Very High Risk
	<50 kg	50–90 kg	>90 kg	
Enoxaparin	20 mg daily	40 mg daily	40 mg every 12 hr	0.5–1.0 mg/kg every 12 hr
Dalteparin	2500 U daily	5000 U daily	5000 U every 12 hr	50–100 U/kg every 12 hr
Tinzaparin	3500 U daily	4500 U daily	4500 U every 12 hr	4500 U every 12 hr

Fonte: Marik e Plante (2008).

Uma revisão de de Bastos et al. (2014), de diretrizes internacionais, com 2.592 mulheres reconheceram as incertezas quanto as recomendações para trombopprofilaxia durante a gravidez e o período pós-natal precoce destacando as diferenças atuais do Reino Unido (NICE) e do Royal College de Obstetras e Ginecologistas (RCOG). As mulheres que receberam heparina de baixo peso molecular pareciam ser menos propensas a episódios hemorrágicos, hematomas nos locais da injeção (de pelo menos 2 cm de diâmetro) e sangramento no parto, além da diminuição da dor em queimação no local da injeção, erupções cutâneas alérgicas e menos propensas a sofrerem uma perda fetal, que mulheres que receberam heparina não fracionada (MARIK; PLANTE, 2008). Ainda, heparina de baixo peso molecular tem a vantagem de não precisar de monitorização quanto a alterações da tromboplastina parcial ativada e uma menor chance de desenvolvimento de osteopenia. Deve-se lembrar que, em gestantes com algum grau de rompimento placentário está contraindicada a anticoagulação, necessitando de colocação do filtro de veia cava inferior, da forma mais segura possível (HEIT et al., 2002).

A trombofilia hereditária está presente em aproximadamente 50% dos episódios de trombose venosa na gravidez. O risco de um evento tromboembólico que ocorre durante a gravidez mostra-se diferente de acordo com a natureza da trombofilia, com estimativas de risco variando de 5% a 33% (MARIK; PLANTE, 2008). Riscos adicionais incluem raça negra, idade maior que 35 anos, obesidade, permanência prolongada no leito, multiparidade e parto cesárea. O trauma das veias pélvicas durante o parto via vaginal e a lesão tecidual durante a operação cesariana, podem contribuir para a TVP no puerpério imediato (BRITO; SILVA, 2014). Outros fatores de risco associados incluem diabetes gestacional, descolamento prematuro da placenta e eclampsia (HEIT et al., 2002).

Os dados disponíveis são consistentes com o conceito que trombofilia materna carrega um risco aumentado de perda fetal devido a distúrbios vasculares placentários. As mulheres

com um história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso e que, no segundo trimestre de gestação, apresentam perda fetal, morte intra-uterina, grave restrição de crescimento intra-uterino e pré-eclâmpsia recorrente, devem ser rastreadas para trombofilia. Esta ligação com a perda fetal durante o segundo trimestre pode ser atribuída a uma significativa prevalência do fator V Leiden em abortos repetidos. Sabe-se que, abortos de primeiro trimestre refletem uma falha na implantação e abortos no segundo trimestre refletem evento trombótico na placenta. Além disso, uma variação genética no gene 17 da protrombina tem sido associada ao tromboembolismo venoso na gravidez. Ainda, hiperhomocisteinemia é um fator de risco estabelecido para trombose venosa e arterial, e na gravidez suplementações com ácido fólico irão reduzir as concentrações de homocisteína (O'CONNOR et al., 2011).

### 3.6 INSUFICIÊNCIA VENOSA PERIFÉRICA

O impacto de varizes dos membros inferiores como fator de risco adicional para a trombose venosa, em pacientes clínicos e cirúrgicos, é controverso, devido a heterogenicidade dos estudos que atestam a gravidade das varizes.

Heit et al. (2002) observaram que a presença de varizes como fator de risco depende da idade do paciente, sendo que 4,2% aos 45 anos, 1,9% aos 60 anos e 0,9% aos 75 anos. Assim, pode-se considerar as varizes como fator de risco de baixo impacto e, não há estudos que comprovem que a cirurgia de varizes reduza previamente risco de TVP (ALLMAN-FARINELLI, 2011).

### 3.7 OBESIDADE

A taxa global de obesidade está aumentando nas últimas duas décadas, na medida que uma pandemia é agora reconhecida. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou pelo menos que, 700 milhões de adultos seriam obesos em 2015. Na maioria dos países desenvolvidos, e em cada vez mais nos países em desenvolvimento, a prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adultos nunca foi tão superior como atualmente (EICHINGER et al., 2008).

Num estudo norte-americano retrospectivo, de base populacional, constatou que um aumento de 10 pontos no índice de massa corpórea (IMC) mostrou aumentar o risco de recorrência de tromboembolismo venoso em 24%. O risco de recorrência de trombose tem relação linear com o aumento do peso corporal, dessa forma a obesidade confere um risco

mais elevado, resultando em quase 2 vezes maior risco de recorrência entre pacientes com um IMC de 40. Em comparação com pacientes de peso dentro da normalidade, o risco de recorrência de TVP foi 30% maior em pacientes com excesso de peso e 60% maior entre pacientes obesos (BORCH et al., 2008).

A obesidade parece interagir com outros fatores associados, como a gestação, uso de contraceptivos orais, idade, fator V Leiden, amplificando o risco de tromboembolismo. O IMC acima de  $30\text{Kg/m}^2$  aumenta o risco em 1,3 a 2,6%, quando comparados a pacientes com  $\text{IMC} < 25\text{kg/m}^2$ . Em pacientes idosos (mais de 65 anos), submetidos a artroplastia de quadril, o  $\text{IMC} > 25\text{Kg/m}^2$  foi considerado forte preditor de trombose venosa (BRITO; SILVA, 2014). A circunferência abdominal maior que 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, demonstrou o aumento de risco de TVP da ordem de 2,4% (GLYNN et al., 2009).

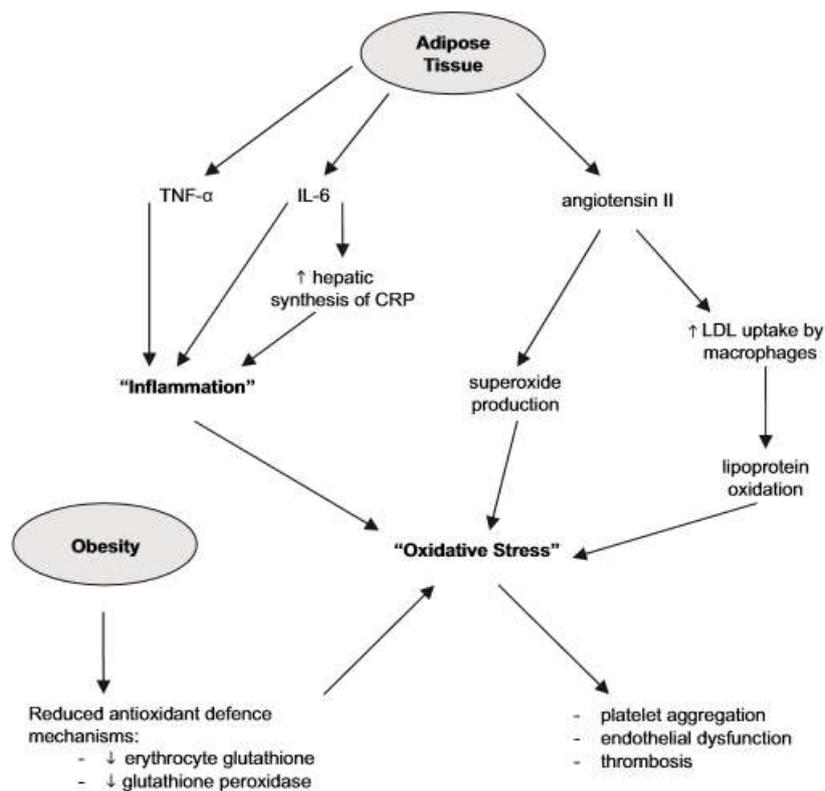
Os benefícios das estatinas podem resultar não só dos seus efeitos sobre os níveis de lípidos, mas também através de sua influência sobre trombose e inflamação. O estudo *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) mostrou substancial e significativa redução no risco de tromboembolismo venoso com a utilização de estatinas, incluindo uma diminuição de 26% a 58% entre os usuários de estatina. O efeito do tratamento observado foi semelhante para eventos arteriais. O benefício foi um pouco maior para TVP única do que para embolia pulmonar. As estatinas inibem a isoprenilação das proteínas de sinalização, com vários potenciais antitrombóticos, tais como a redução da expressão do fator tecidual e geração de trombina, atenuando a clivagem de fibrinogênio, e ativação dos fatores V e VII da coagulação (DARVALL et al., 2007).

Um excesso de gordura corporal, especialmente a gordura abdominal, pode limitar o retorno venoso. O pressão intra-abdominal aumentada, cronicamente, em obesos e a diminuição da velocidade do sangue na veia femoral contribuem para estados pró-trombóticos, além da inatividade, problemas na marcha e ausência de atividade física pode agravar esses efeitos. No entanto, parece haver mecanismos adicionais responsáveis. Postula-se que a obesidade pode causar trombose através da leptina, aumento de atividade da cascata de coagulação e diminuição da fibrinólise, com isso há aumento da inflamação, do estresse oxidativo, disfunção endotelial e acréscimo de ácidos graxos não-esterificados, que contribuem para o estado pró-inflamatório. Adicionalmente, lipídios e glicose elevados contribuem para o estado pró-trombótico (EICHINGER et al., 2008).

É bem reconhecido que o tecido adiposo visceral contém adipocitoquinas, produzindo metabólitos ativos, tais como a leptina, o que é importante na regulação do peso corporal

(EICHINGER et al., 2008). Hiperleptinemia tem sido implicada no desenvolvimento de resistência à insulina e um aumento da incidência de acidente vascular cerebral isquêmico agudo e infarto do miocárdio, independente do outro fatores. A leptina é associada com a agregação de plaquetas induzida por adenosina-difosfato e também tem sido correlacionada com ativador do plasminogênio tecidual e inibição da fibrinólise, assim, mantendo um estado trombótico. Ainda, a secreção de leptina é aumentada pelo fator de necrose tumoral (TNF) e hiperinsulinemia prolongada, há também aumento da síntese de proteína C-reativa, que atuando sobre receptores interleucina-6 no fígado contribui para o estado inflamatório crônico da obesidade. Sabe-se que pacientes obesos apresentam maior coagulação mediada por fator tecidual, com aumento da expressão de adipócitos e monócitos (SAKON et al., 2006).

**Figura 11 – Obesidade, dislipidemia e trombose: como a obesidade e os efeitos do metabolismo dos lipídeos podem contribuir para trombose**



Fonte: DARVALL et al., (2007).

Quanto a relação entre obesidade, dislipidemia e trombose acredita-se que a redução do HDL colesterol no plasma é um distúrbio lipídico comum em indivíduos obesos e é em parte devido à hipertrigliceridemia, que é acompanhada por aumentos no LDL colesterol de baixa densidade, que é fortemente aterogênico. Os distúrbios lipídicos são também

acompanhados por hiperatividade plaquetária, com o aumento do fator de hipercoagulabilidade VII, e com o aumento da hipofibrinólise. As lipoproteínas possuem propriedades que estruturalmente são semelhantes ao plasminogênio, e portanto, inibem a ligação do plasminogênio a célula endotelial e interfere com a geração da plasmina. Há aumento dos níveis de lipoproteínas em pacientes com doença arterial coronariana e naqueles com claudicação intermitente (SAKON et al., 2006).

No Framingham Offspring Study, 3230 pacientes selecionados foram avaliados quanto a fatores de risco cardiovascular e da associação com fatores pró-trombóticos, revelou-se que o aumento do IMC e relação cintura-quadril foram associados com fibrinogênio elevado. Assim, a obesidade está associada a um estado hipofibrinolítico. O IMC e a relação cintura-quadril foram relacionados com os níveis dos fatores VII, VIII e fibrinogênio, bem como o fator de von Willebrand (CANONICO et al, 2006). O fibrinogênio promove trombose arterial e venosa através de uma maior formação de fibrina, agregação de plaquetas e viscosidade do plasma.

Pesquisas recentes demonstraram os resultados do uso de estrogênio oral e um aumento do IMC na elevação do risco de tromboembolismo venoso. Acredita-se que mulheres que estão acima do peso usando o estrógeno oral possuem 10 vezes aumento do risco de trombose venosa. Assim, tanto o estrógeno oral como a obesidade podem ter efeitos sinérgicos sobre o desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e mecanismos antitrombóticos. Um aumento do IMC pode resultar em um maior risco de TVP através de um aumento da pressão intra-abdominal e uma diminuição retorno venoso. Estes efeitos podem resultar em hipertensão venosa, varizes e estase venosa que promovam o desenvolvimento de tromboembolismo (WHITE; ZHOU; GAGE, 2004).

### 3.8 CIRURGIA

O tromboembolismo venoso é uma complicação comum após uma grande cirurgia. Ao avaliar o risco de pós-operatório de trombose, a maioria das diretrizes estratificam com base na idade, o tipo e extensão da cirurgia e os fatores de risco adicionais. Os pacientes com menos de 40 anos são geralmente aceitos como tendo um baixo risco de TVP, doentes com idade 40-60 anos são classificados para risco moderado e pacientes mais velhos são considerados de maior risco (DEDEJ et al., 2013). Nos pacientes cirúrgicos, riscos de trombose aumentam com os seguintes fatores: obesidade, câncer, história pregressa de doenças tromboembólicas, veias varicosas, paralisção dos membros inferiores, uso de terapia

hormonal e a presença de trombofilias. Os fatores de risco são cumulativos, podem estabelecer associação sinérgica com o tempo de duração da cirurgia, tipo de anestesia, imobilidade, desidratação e sepse (BRITO; SILVA, 2014).

Sexo, local da operação, idade e tempo de operação são os quatro fatores de risco mais significativos estatisticamente na incidência de TVP. Ao se tratar de cirurgias abdominais, pacientes do sexo feminino, idosas, submetidas a cirurgias intra-pélvica foram mais suscetíveis a tromboembolismo, sabendo-se que, pode haver compressão de grandes veias por uma massa pélvica que são propensas a lesões da íntima venosa durante o procedimento, especialmente quando dissecação de linfonodos pélvicos é realizada (CANONICO et al., 2006).

Em um estudo americano retrospectivo, White, Zhou e Gage (2004) analisaram 1.464.452 pacientes que foram submetidos a um dos 40 procedimentos cirúrgicos diferentes. Houve um aumento significativo na interação entre a idade e o tipo de cirurgia realizada. A análise qualitativa do efeito da idade na incidência de trombose sendo estratificada pela presença ou ausência de malignidade revelou três padrões gerais: um aumento estável da incidência de trombose com a idade, exemplificado por apendicectomia ou colecistectomia; um aumento no risco até 65 anos de idade sem variação a partir desta idade, exemplificado por artroplastia total do quadril; e nenhum efeito da idade sobre a incidência de trombose em cirurgias vasculares. Por exemplo, no presente estudo que incluiu um grande número de pacientes que se submeteram tanto a colecistectomias laparoscópica e aberta, a incidência de tromboembolismo foi cerca de duas vezes maior após colecistectomia aberta, a relação entre idade e desenvolvimento de trombose foi paralela, com um modesto aumento com a idade para ambos os procedimentos (DEDEJ et al., 2013).

Pode-se afirmar que, o avanço da idade não está associada a uma maior incidência de TVP após cirurgias com condições fortemente associadas a comorbidades graves subjacentes, como um tumor maligno ou doença vascular periférica importante (DEDEJ et al., 2013).

As cirurgias abertas, laparotômicas, levam à ativação do sistema de coagulação, o que representa um aumento no risco de tromboembolismo nesses pacientes. Dessa forma, deve-se analisar, além da patologia do paciente, indicadores bioquímicos, como a proteína C reativa (PCR), os níveis de fibrinogênio, contagem de plaquetas e valores da protrombina. Além disso, níveis elevados de PCR e d-dímero pré-operatórios devem indicar a necessidade de terapia de anticoagulação profilática utilizando os níveis de dose máxima admissível, bem como por um período de acompanhamento pós-operatório cauteloso (STREBEL et al., 2002).

Após cirurgia duas alterações potencialmente importantes na homeostase sanguínea aumentam o risco de complicações tromboembólicas. A primeira alteração é representada por uma tendência à hipercoagulabilidade, e a segunda por um aumento inicial da fibrinólise, seguido de um declínio na atividade fibrinolítica. O risco de desenvolver trombose venosa profunda após a cirurgia aberta pode ser de 40 - 80%, ao passo que a incidência de embolia pulmonar fatal é estimado em 1%. Estudos têm demonstrado que a coagulação pós-operatória pode ser afetada por muitos fatores, incluindo o tipo de operação realizada e o tipo de anestesia administrada (STREBEL et al., 2002).

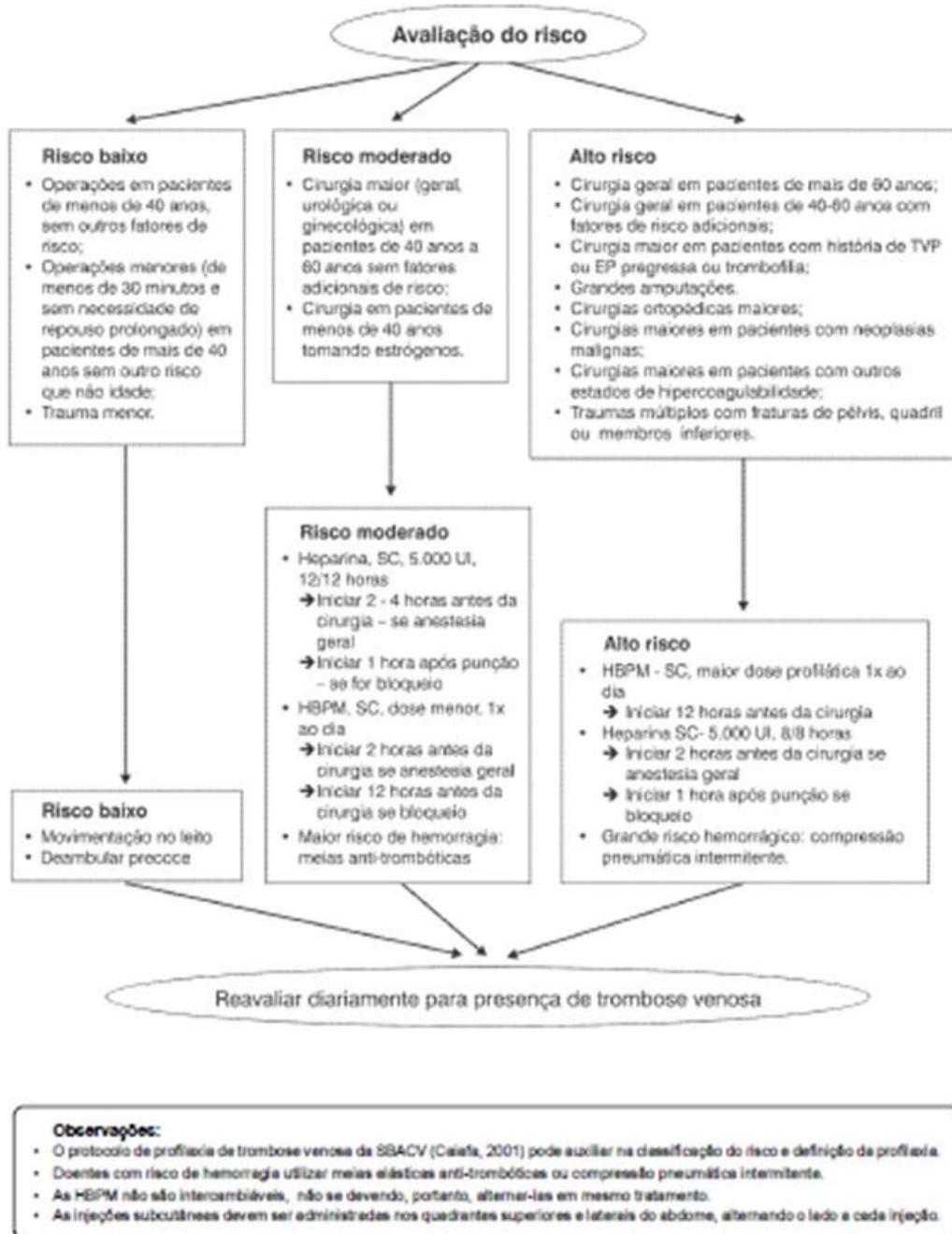
No pós-operatório, o aumento nos níveis de d-dímero observado é indicativo de ativação da fibrinólise. Pacientes com níveis mais altos de d-dímero fortemente indicam a necessidade de uma terapia anticoagulante, bem como avaliação de todos os indicadores bioquímicos durante o seguimento pós-cirúrgico. O d-dímero é um produto solúvel da degradação de fibrina, e a sua dosagem é importante, pois possui alta sensibilidade e especificidade na detecção de eventos tromboembólicos, além disso, freqüentemente aumentam após a cirurgia ou trauma, o que indica a presença de coágulo intravascular que sofreu lise. A PCR reduz a geração de trombina através da inativação dos fatores V e VIII. Medidas do nível de PCR são mais freqüentemente utilizadas para avaliar lesão dos tecidos ou para detectar um evento inflamatório que ocorre no organismo, altos níveis indicam a necessidade de tratamento mais intensivo com a heparina, uma vez que níveis mais elevados de inflamação favorecerem significativamente a formação de trombos (STREBEL et al., 2002).

Na década de 80, apesar das convincentes evidências da eficácia de muitos agentes antitrombóticos, levantamentos realizados nos Estados Unidos, Inglaterra e Suécia documentaram variações na prática de uso desses agentes entre os cirurgiões: aproximadamente metade dos cirurgiões nestes países utilizavam profilaxia em menos de um quinto dos pacientes. O ceticismo de profilaxia, em parte, foi formada por variações percebidas no risco real de tromboembolismo venoso no pós-operatório, no medo de indesejáveis efeitos colaterais (principalmente hemorragia) e preocupações com o custo financeiro (ZAHN; SKINNER; PORTEOUS, 1999). O conceito de profilaxia para TVP foi construído para o paciente cirúrgico, pela reconhecida relação de cirurgia e trombose. Quando não se usa a profilaxia, a incidência de TVP é expressiva. Nas grandes cirurgias ortopédicas e nas cirurgias abdominais e pélvicas, especialmente se estiverem relacionadas com o tratamento de câncer, a taxa de trombose proximal varia de 10 a 30 % e de trombose distal de 40 a 80% (ROSENDAAL, 1997a). Observou-se também que a trombose se inicia na mesa de

operação em cerca de metade dos casos, nos demais, o fenômeno se inicia nos primeiros 5 dias. Nos períodos pré e pós-operatório precoce, percebe-se a tendência de alguns pacientes apresentarem a doença num período mais tardio, demonstrando que o risco de trombose venosa pode-se estender de 6 a 9 semanas (BRITO; SILVA, 2014).

O protocolo de profilaxia de trombose venosa profunda da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV) pode auxiliar no processo de classificação de risco e definição do tipo de profilaxia (Figura 12). Os doentes cirúrgicos ou clínicos com alto risco de sangramento, seja pelo tipo de cirurgia (p.ex. neurocirurgia), seja por outros fatores associados, devem ser tratados preferencialmente com métodos físicos, compressão pneumática intermitente e meia elástica, enquanto durar este risco. Os doentes submetidos à anestesia raquidiana ou peridural, devido ao risco de hematoma peridural, deve haver um período mínimo de 12 horas entre a aplicação dos anticoagulantes e a punção raquidiana ou peridural ou retirada do cateter peridural (ROSENDAAL, 1997a).

Figura 12 – Prevenção da trombose venosa profunda (doentes cirúrgicos)



Fonte: Grupo de Elaboração de Normas de Orientação Clínica em Trombose Venosa da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular.

### 3.9 CIRURGIAS ORTOPÉDICAS

As cirurgias ortopédicas de grande porte, especialmente a prótese total de quadril, de joelho e a correção de fratura de fêmur, são situações consideradas de alto risco para TVP ou tromboembolismo venoso. Sem a profilaxia, cerca de 50% desses pacientes desenvolvem trombose, no entanto, apenas 5% desenvolvem o quadro clínico (EIKELBOOM et al., 2009).

Em pacientes que sofrem trauma de membros inferiores, há a possibilidade da ocorrência de trombose relacionada diretamente com o trauma, antes de qualquer tratamento cirúrgico. Zahn, Skinner e Porteous (1999) observaram a ocorrência de 62% de TVP em pacientes com fratura de colo de fêmur, cuja cirurgia foi postergada por mais de 48 horas. O tempo até se realizar a cirurgia parece ser o principal fator de risco para trombose, independentemente da idade, tipo de fratura, mobilidade e doença mórbida pré-existente. Recomenda-se que, nos pacientes os quais haverá atraso na correção cirúrgica, deve-se rotineiramente investigar a presença de TVP no pré-operatório e filtro de veia cava profilático deve ser considerado quando a trombose já ocorreu (TEASELL et al., 2009).

A ocorrência de trombose venosa proximal é mais comum nas cirurgias de prótese total de quadril, enquanto as trombozes de veias distais é mais frequente na prótese total de joelho. Um dado importante, é que boa parte dessas trombozes se manifesta após a alta hospitalar, com a persistência comprovada do risco, o que implica na necessidade da profilaxia mais rigorosa, no que diz respeito a dose e ao tempo de duração. As demais cirurgias ortopédicas, apresentam padrão de risco associado a outras variáveis como, a idade dos pacientes, tempo de procedimento, história pessoal ou familiar de TVP e utilização de garrote pneumático (BRITO; SILVA, 2014).

Bjornara, Gudmundsen e Dahl (2006), ao longo de um período de 13 anos avaliaram 5607 pacientes que se submeteram à cirurgia de quadril e joelho e foram diagnosticados com tromboembolismo venoso sintomático confirmado, TVP ou embolia pulmonar não fatal, no prazo de seis meses após cirurgia. A heparina de baixo peso molecular foi administrada enquanto os pacientes estavam no hospital. A incidência cumulativa de tromboembolismo venoso foi de 2,7% (150 de 5607), dos quais 1,1% tinham desenvolvido TEP, 1,5% tinham TVP e 0,6% apresentaram ambos. Pacientes apresentaram trombose venosa profunda em uma média de 24 dias e embolia pulmonar em 17 dias após a cirurgia de fratura de quadril. Após artroplastia total do quadril, TVP e TEP ocorreram em uma média de 21 e 34 dias, respectivamente. Para cirurgia de substituição total do joelho, o tempo médio para a apresentação de TVP e TEP foi de 20 e 12 dias, respectivamente. O tromboembolismo venoso foi diagnosticado após a alta hospital em 70% dos pacientes que desenvolveram esta complicação. Em pacientes submetidos a cirurgia de quadril ou a substituição total do joelho, TVP ocorreu em 40% a 60% dos casos sem profilaxia (GÜNDÜZ et al., 1993).

Nos últimos 20 anos, o American College of Chest Physicians (ACCP) têm publicado diretrizes para a prevenção de tromboembolismo venoso com orientações amplamente utilizadas na América do Norte e no mundo, e tiveram um grande impacto sobre a utilização

de tromboprofilaxia em pacientes passando por artroplastia total de quadril e de joelho. As orientações sugerem que a meta mais importante na tromboprofilaxia é evitar a embolia pulmonar. As orientações da ACCP demonstram que o diagnóstico de TVP assintomática (e sintomática), detectada pela venografia, é medida da eficácia na tromboprofilaxia, e esses pacientes devem receber a melhores terapias disponíveis para a prevenção de tromboembolismo. As diretrizes apontam que a profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) reduziu significativamente a TVP em 72% e embolia pulmonar em 65% (MERLI et al., 1993).

Segundo o protocolo da SBACV, para pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de quadril, considerados de alto risco, deve-se considerar a profilaxia farmacológica com HBPM ou antivitamina K. Não é recomendado o uso de aspirina e heparina não fracionada e os métodos físicos podem ser utilizados como coadjuvantes. Para pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de joelho, considerados de alto risco, deve-se considerar a profilaxia farmacológica com HBPM ou antivitamina K, ou compressão pneumática intermitente. Nos pacientes submetidos à cirurgia artroscópica de joelho, considerados de alto risco, deve-se considerar a profilaxia farmacológica com HBPM. Na simples artroscopia de joelho não é recomendado o uso rotineiro de profilaxia farmacológica. Nos doentes com alto risco submetidos a cirurgias ortopédicas de quadril, a profilaxia deverá ser estendida além do período habitual (7 a 10 dias) até o período de 28 a 35 dias (ROSENDAAL, 1997a).

Com um envelhecimento da população e aumento das cirurgias de quadril e joelho a morbidade, mortalidade e índices de tromboembolismo venoso são susceptíveis a subir. Os dados reforçam ainda mais a informação de que a TVP pós-operatória, assintomática, permanece como principal fonte de casos de embolia pulmonar e que estes casos ocorrem principalmente independentemente de TVP evidente. Com mais curtos períodos de internação, após grande cirurgia articular, uma proporção crescente de pacientes irá desenvolver tromboembolismo venoso após a alta. Dessa forma, é importante que os pacientes e os prestadores de cuidados sejam advertidos de que tromboembolismo venoso é mais provável de ocorrer após a alta e informado dos sintomas prováveis. O período de risco é de cerca de três meses após grande cirurgia de quadril, e cerca de um mês após cirurgia de substituição articular de joelho (GÜNDÜZ et al., 1993).

### 3.10 LESÃO MEDULAR

Trombose venosa profunda e subsequente embolia pulmonar permanecem causas importantes de morbidade e mortalidade em pacientes com lesão medular. A incidência de TVP em pacientes com lesão medular aguda foi relatado como sendo maior que 50% nas primeiras semanas. A ocorrência de TVP associado a lesão medular pode chegar a comprometer cerca de 38% dos doentes nos primeiros 3 meses, com importante redução do risco a partir desse intervalo de tempo (GÜNDÜZ et al., 1993). Além disso, a trombose venosa profunda pode ser confundida com um fratura patológica, hemorragia devido a exercício agressivo e ossificação heterotópica (GEERTS et al., 1994). Acredita-se que a modificação geral, neuromuscular e vascular, que ocorre em função da paralisia persistente, leve a alterações e adaptações do tônus vasomotor, protegendo o paciente de fenômenos trombóticos subsequentes (BRITO; SILVA, 2014).

Três testes para TVP tornaram-se importantes após lesão medular: ultrassom venoso, venografia e dosagem de d-dímero. A dosagem de d-dímero é um método rápido, não-invasivo, e barato para degradação dos produtos da fibrina, que é o principal componente de formação da trombose, além disso, o teste de d-dímero é considerado altamente sensível (GÜNDÜZ et al., 1993).

Estase e hipercoagulabilidade são os dois principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de trombose nesta população de doentes. Estes conceitos têm sido apoiados por estudos que demonstraram um retorno venoso deficiente dos membros inferiores e fatores de coagulação anormais, que predispõem à trombogênese. A incidência de TVP secundária para as etiologias acima varia de 49% a 100% nas primeiras 12 semanas, sendo as primeiras 2 semanas com maior índice após uma lesão aguda. Esta elevada taxa de complicação tem conduzido a numerosos estudos para identificar os regimes mais eficazes de profilaxia. Estudos utilizando o teste não-invasivo e venografia em lesão medular aguda têm apoiado duas abordagens para a prevenção da TVP. A terapia de combinação com meias elásticas e compressão pneumática, estimulação elétrica, aspirina e heparina de baixo peso molecular reduziu significativamente a incidência de eventos tromboembólicos. A duração da profilaxia com as modalidades acima tem variado entre 8 e 12 semanas após a lesão aguda (PAFFRAT et al., 2010).

É comprovado que meios mecânicos para limitar a estase venosa também podem reduzir a incidência de TVP pós lesão medular. Tratamentos mecânicos são projetados para limitar a estase venosa nas extremidades inferiores paralisadas, no entanto, a utilização destes

dispositivos deve ser acompanhada pela inspeção duas vezes por dia para acompanhar mudanças na descoloração da pele. Ainda, os dispositivos de compressão pneumática não são adequados para pacientes com insuficiência arterial grave (GÜNDÜZ et al., 1993). A compressão pneumática é aplicada bilateralmente em sequência, a partir do pé até alcançar a maior área proximal do membro inferior. Em cada câmara a pressão máxima não excede 50 mmHg. Cada ciclo de compressão dura 90s, com 30s de compressão sequencial e 60s de tempo de ativação para permitir retorno venoso (GEERTS et al., 1996).

Aito et al. (2002) estudaram 275 pacientes com lesão medular, 99 dos quais eram tratada dentro de 72 horas de lesão, enquanto 176 foram tratados mais de 8 dias após lesão. O tratamento envolveu compressão com meias elásticas, HBPM subcutânea 0,4 ml uma vez por dia, e compressão sequencial pneumática externa dos membros inferiores 3 horas por dia, administradas em duas aplicações. Houve também mobilização precoce dos membros inferiores. O tratamento profilático completo durou pelo menos 30 dias após a lesão medular, HBPM e compressão pneumática externa sequencial foram continuados por mais 2 meses, dependendo do progresso do paciente. Naqueles tratados precocemente, a incidência TVP foi de 2%, enquanto a incidência naqueles tratados tardiamente (8 dias após a lesão) foi de 26%. Das TVPs que ocorreram, 60% eram detectadas no momento da admissão (pós-trauma 8-28d), enquanto os restantes, 40% desenvolveram dentro de 6 semanas de internação, 65% das TVPs detectadas não exibiram qualquer sinais clínicos óbvios (GEERTS et al., 1996).

### 3.11 TRAUMAS GRAVES

É reconhecido por quase um século que os pacientes de trauma estão em risco constante de TVP e TEP. Em 1934 J.S. McCartney sugeriu que há uma associação entre trauma e morte por embolia pulmonar, e que essa associação foi particularmente forte em pacientes com fraturas de membros inferiores. Esta observação foi seguido por uma série de estudos em autópsias, que não só confirmou a relação entre lesão e eventos tromboembólicos, mas também sugeriu que estes eventos raramente foram diagnosticados precocemente (KNUDSON et al., 2004). A ocorrência de TVP nesses doentes não é exclusiva do traumatismo de membros inferiores, podendo estar associada aos traumas de tórax, abdome e face.

Os eventos tromboembólicos venosos representam uma importante causa de morte, invalidez e desconforto após trauma associado a hospitalização. Enquanto TVP pode apresentar-se clinicamente silenciosa, a embolia pulmonar é a terceira causa mais comum de

morte em pacientes que sobrevivem nas primeiras 24h após o trauma (KNUDSON et al., 2004).

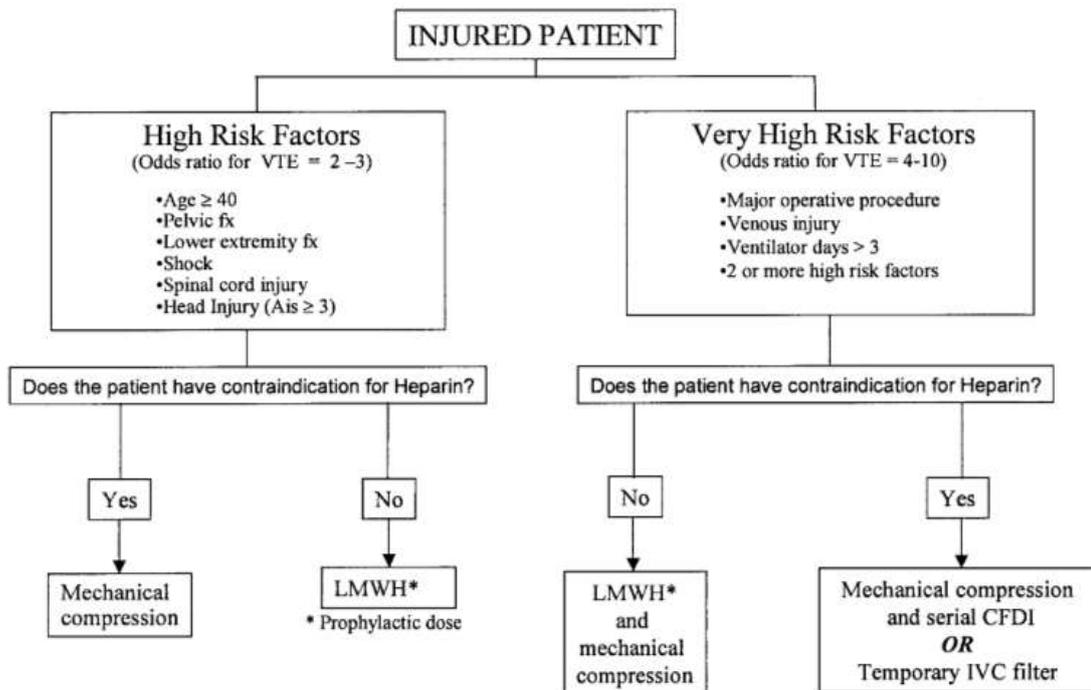
As informações sobre a frequência de eventos tromboembólicos entre pacientes hospitalizados após o trauma varia amplamente, desde menos de 1% até 58%, dependendo da incidência demográfica da população no estudo, a natureza das lesões, bem como a gravidade das lesões, o número de procedimentos operatórios, a presença de lesão pélvica e doenças concomitantes. A magnitude da lesão, como refletido pelo escore de gravidade das lesões, tem sido consistentemente relevante na estratificação do risco de tromboembolismo. Os distúrbios de coagulação, congênitos ou adquiridos, e doenças malignas são os dois fatores mais relevantes que têm sido associados com um aumento do risco de trombose após o trauma. O aumento da sobrevivência dos pacientes severamente feridos juntamente com o envelhecimento da população pode implicar um risco crescente de trombose após o traumatismo (KHORANA, 2012).

Em um ensaio duplo cego randomizado, Geerts et al. (1996), avaliou pacientes adultos admitidos em um centro de trauma que receberam tromboprolaxia com heparina (5000 ui) ou heparina de baixo peso molecular (30 mg). A eficácia e segurança da HBPM foi superior neste estudo a partir do ponto de vista dos riscos de tromboembolismo e sua prevenção, também, grandes traumas devem ser considerados análogos à cirurgia ortopédica, não devem ser comparados a pacientes de cirurgia geral. A taxa relativamente elevada de TVP residual em veias da panturrilha, apesar da profilaxia com HBPM, é provavelmente devido à combinação de alto estímulo trombogênico e a demora entre a lesão e o início da profilaxia. Na maioria dos pacientes, a profilaxia segura deve ser iniciada dentro de 36 horas após as lesões traumáticas (CONNOLLY; FRANCIS, 2013).

Para identificar claramente os pacientes com maior probabilidade de se beneficiar da profilaxia para tromboembolismo o American College of Surgeons (ACS) utilizou um grande banco de dados de trauma, o National Trauma Data Bank (NTDB), com 730.000 casos de 268 centros de trauma em 36 estados. Atualmente defendem o uso de filtros de veia cava em alguns pacientes selecionados que são considerados de extremo risco para eventos tromboembólicos, e que têm a necessidade de procedimentos cirúrgicos repetidos e contra-indicações para anticoagulação, mesmo em doses profiláticas. Além disso, os filtros de veia cava devem ser reservados pelo menos, em um dos seguintes procedimentos, independentemente dos fatores de risco: uma fratura de membros inferiores, ferimento craniano, necessidade de ventilação por mais de 3 dias, necessidade de grandes processos operatórios, uma idade maior que 40 anos, ou a presença de uma lesão venosa. Baseado no

resultados deste estudo e considerando a contribuição para o risco de tromboembolismo, propõe-se um algoritmo para profilaxia em pacientes feridos (Figura 13) (AY et al., 2010).

**Figura 13 – Algoritmo proposto para profilaxia de TEV**



Fonte: Knudson et al. (2004).

Outros fatores que podem contribuir para a diminuição dos casos de tromboembolismo incluem a fixação anterior das fraturas, reanimação com fluidos mais agressiva, deambulação e alta hospitalar o mais precoce possíveis (AY et al., 2010). A literatura atual concentra-se em diretrizes de práticas com respeito a procedimentos de diagnóstico e à prevenção da trombose pós-traumática. Neste contexto, a identificação de fatores de risco provou ser útil para definir pacientes de alto risco. O reconhecimento dos fatores de risco potenciais e correspondente profilaxia aparece obrigatória para todos os pacientes vítimas de trauma (KHORANA, 2012).

### 3.12 CÂNCER

A relação entre o câncer e a trombose venosa profunda foi ainda descrita por Trousseau há mais de 150 anos, o qual faleceu devido a tumor de estômago, tendo apresentado um evento de tromboflebite ao diagnóstico inicial da neoplasia. A frequência de trombose aumenta 2 a 3x em pacientes com câncer submetidos a cirurgia. Uma explosão de dados nos últimos anos tem melhorado a compreensão de trombose associada ao câncer, uma

das principais causas de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Manifestações de trombose venosa associada ao câncer incluem TVP, embolia pulmonar, bem como trombose venosa visceral ou esplânica (BLOM; OSANTO; ROSENDAAL, 2004). Muitos casos de tromboembolismo venoso ocorrerem na configuração de uma neoplasia: esses pacientes têm 4 a 7 vezes mais probabilidade de desenvolver eventos tromboembólicos venosos em comparação com pacientes sem câncer. Mais importante, eventos tromboembólicos são a segunda principal causa de morte em pacientes com câncer (depois do câncer em si) (SORENSEN et al., 1998). Os principais fatores de risco são o local de acometimento do câncer e a presença de doença metastática, com taxas mais elevadas observadas para embolia pulmonar em pacientes com neoplasia maligna de cérebro, pâncreas e estômago (KHORANA, 2009). Além disso, vários fatores podem contribuir para a trombose venosa em pacientes oncológicos, como a imobilização, cirurgia, fatores pró-coagulantes produzidos pelas células tumorais, dano endotelial causada por quimioterapia e a estimulação das células endoteliais a produzirem material pró-coagulante (KAHN et al., 2012).

O Sorensen e colaboradores, em 1998, realizaram um estudo nacional de uma coorte de pacientes com TVP ou TEP. As evidências que suportam a relação entre trombose e neoplasia não se restringem apenas à incidência de eventos trombóticos em pacientes com câncer, mas também ao fato de que pacientes com trombose e câncer têm uma neoplasia de comportamento mais agressivo do que aqueles que não apresentaram fenômenos de trombose (o evento trombótico pode ser um marcador de agressividade da célula neoplásica). A Tabela 3 mostra que a ocorrência global de câncer foi uniformemente distribuído entre vários locais e não persistiu nenhum excesso significativo (pâncreas, ovário, fígado e cérebro) que apresentaram a associação mais forte com ambos os tipos de tromboembolismo venoso durante o primeiro ano de seguimento. Após um ano de seguimento, apenas para a leucemia foi o limite de confiança inferior da taxa de incidência padronizada acima de 1,0 entre os pacientes com TVP. Não se encontrou diferenças substanciais entre os cânceres relacionados ao fumo e aqueles sem uma relação conhecida com o tabagismo (BASTOUNIS et al., 1996).

**Tabela 3 – Neoplasias malignas para pacientes seguidos de 2 a 17 anos após hospitalização para TVP e TEP**

STANDARDIZED INCIDENCE RATIOS (SIRs) FOR SELECTED CANCERS AMONG PATIENTS FOLLOWED FOR 2 TO 17 YEARS AFTER HOSPITALIZATION FOR PRIMARY DEEP VEIN THROMBOSIS OR PULMONARY EMBOLISM.						
SITE OR TYPE OF CANCER (ICD-7 CODE)*	DEEP VEIN THROMBOSIS			PULMONARY EMBOLISM		
	NO. OBSERVED	NO. EXPECTED	SIR (95% CI)†	NO. OBSERVED	NO. EXPECTED	SIR (95% CI)‡
All malignant neoplasms (140–205)§	1347	1190.4	1.1 (1.1–1.2)	560	482.4	1.2 (1.1–1.3)
Pancreas (157)	50	36.1	1.4 (1.0–1.8)	18	14.7	1.2 (0.7–1.9)
Ovary (175)	21	18.6	1.1 (0.7–1.7)	7	7.8	0.9 (0.4–1.8)
Liver, primary (155.0)	11	12.1	0.9 (0.5–1.6)	4	4.9	0.8 (0.2–2.1)
Brain (193)	26	21.6	1.2 (0.8–1.8)	10	8.7	1.1 (0.6–2.1)
Non-Hodgkin's lymphoma (200, 202)	22	24.4	0.9 (0.6–1.4)	12	9.8	1.2 (0.6–2.1)
Esophagus (150)	20	12.4	1.6 (1.0–2.5)	9	4.9	1.8 (0.8–3.5)
Kidney (180)	25	32.5	0.8 (0.5–1.1)	22	13.2	1.7 (1.0–2.5)
Leukemia (204)	45	28.7	1.6 (1.1–2.1)	13	11.6	1.1 (0.6–1.9)
Prostate (177)	102	95.2	1.1 (0.9–1.3)	42	39.0	1.1 (0.8–1.5)
Corpus uteri (172)	26	21.0	1.2 (0.8–1.8)	7	8.9	0.8 (0.3–1.6)
Lung (162)	184	157.5	1.2 (1.0–1.4)	74	64.4	1.1 (0.9–1.4)
Stomach (151)	45	40.3	1.1 (0.8–1.5)	26	16.3	1.6 (1.0–2.3)
Colon (153)	114	106.5	1.1 (0.9–1.3)	44	43.0	1.0 (0.7–1.4)
Breast (170)	105	90.8	1.2 (0.9–1.4)	45	37.6	1.2 (0.9–1.6)
Urinary bladder (181)	82	80.3	1.0 (0.8–1.3)	42	32.4	1.3 (0.9–1.8)
Rectum (154)	53	57.6	0.9 (0.7–1.2)	25	23.3	1.1 (0.7–1.6)
Malignant melanoma (190)	27	20.3	1.3 (0.9–1.9)	8	8.1	1.0 (0.4–2.0)

Fonte: Bastounis et al. (1996).

Estima-se que cerca de 15% dos pacientes com neoplasia terão o diagnóstico de evento trombótico durante a evolução da doença. Esta, no entanto, é uma avaliação subestimada, uma vez que estudo em necrópsias mostrou a presença de trombose em 50% dos pacientes que não tiveram o diagnóstico clínico de trombose no pré-morte, além disso, TEP foi causa de óbito em 8-35% dos pacientes, e contribuiu no êxito fatal em pelo menos 45%. A frequência de trombose também está relacionada amplamente com a evolução da neoplasia, quando mais avançada, mais frequente (MAFFEI et al., 2005).

Pacientes oncológicos têm substancialmente maior risco de nova e recorrente trombose. O risco de tromboembolismo nesses pacientes é particularmente aumentado para aqueles que estão passando por cirurgia (de 3 a 5 vezes), que estão recebendo quimioterapia (6,5 vezes), que carregam mutações genéticas e aqueles com TVP prévia. O aumento do risco de trombose recorrente em pacientes com câncer é maior nos primeiros meses após o diagnóstico e pode persistir por muitos anos após um episódio inicial de TVP sintomática. Qualquer evento trombótico pode ser um sinal de malignidade oculta. Em uma série de pacientes internados por TVP bilateral, 25% eram conhecidos por ter câncer na admissão, e novo câncer foi diagnosticada em 26% daqueles sem câncer conhecido na admissão, e em 70% dos casos novos já havia metástase (BLOM et al., 2005).

O estado trombofílico no paciente com câncer não se caracteriza por uma alteração única na hemostasia causada pela célula da neoplasia, mas por uma interação entre a célula da

neoplasia e o sistema hemostático. Biomarcadores múltiplos têm sido quantificados na associação com trombose. O maior nível de evidência existe atualmente para componentes do hemograma completo, como contagens elevadas de leucócitos, hemoglobina baixa e elevada contagem de plaquetas em pacientes realizando quimioterapia. Esses níveis estão todos associados com eventos tromboembólicos.

A primeira categoria consiste na síntese de mediadores (peptídeos ou polipeptídios), entre os quais se destacam as moléculas pró-coagulantes como o fator tecidual (FT), o pró-coagulante neoplásico (CP), cuja expressão pode estar relacionada à produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1) e o TNF e pode levar à produção de substâncias pró-angiogênicas, como o fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF). As citocinas produzidas pelas células neoplásicas (TNF e IL-1) irão agir, estimulando as células endoteliais íntegras e os monócitos a expressarem o FT em sua membrana externa, levando à ativação da cascata de coagulação. No entanto, além de produzir mediadores pró-coagulantes, algumas neoplasias também produzem moléculas fibrinolíticas, como o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), a urokinase, ativadora do plasminogênio (u-PA) e inibidores do ativador do plasminogênio (MAFFEI et al., 2005).

O d-dímero, eficaz em termos de custos, é um outro biomarcador amplamente estudado e preditivo de trombose associada a câncer (Quadro 3). Em pacientes com câncer colorretal, com elevado d-dímero teve um 20% de incidência de TVP em 1 ano em relação a 5% para outros pacientes. Diversos grupos de investigação têm-se centrado sobre o fator tecidual (TF), o iniciador de homeostase fisiológica que é amplamente expresso em várias doenças malignas, o qual é liberado para a circulação na forma de micropartículas, seus níveis podem ser detectados em doentes com câncer. Os ensaios para avaliar FT incluem classificação imuno-histoquímica para expressão em células tumorais (BLOM; OSANTO; ROSENDAAL, 2004).

**Quadro 3 – Biomarcadores preditivos e seletivos de trombose associada ao câncer**

Platelet count ( $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$ )
Leukocyte count ( $> 11\ 000/\text{mm}^3$ )
Hemoglobin ( $< 10\ \text{g/dL}$ )
D-dimer
TF (antigen expression, circulating microparticles, antigen, or activity)*
Soluble P-selectin ( $> 53.1\ \text{ng/mL}$ )*
Factor VIII*
Prothrombin fragment F 1 + 2 ( $> 358\ \text{pmol/L}$ )*

\*Investigational or not widely available.

Fonte: Khorana (2004).

A segunda categoria é a interação direta célula/célula resultando na ativação das células endoteliais, plaquetas e monócitos pelas células neoplásicas, levando, desse modo, à inibição da atividade anticoagulante e ao aumento da atividade pró-coagulante (MAFFEI et al., 2005).

O estudo prospectivo de coorte, Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS), foi capaz de identificar novos biomarcadores preditivos para TVP associado ao câncer, pois refletem a ativação da coagulação do sangue e fibrinólise. Os marcadores P-selectina e d-dímero têm mostrado melhorar o risco de predição consideravelmente. Níveis elevados da molécula de adesão P-selectina solúvel foram associados com um aumento de 2,6 vezes o risco de eventos tromboembólicos. A P-selectina é uma molécula de adesão de células, que promove a formação de trombos e apresenta propriedades pró-coagulantes, dados recentes sugerem que está associada à trombose primária e recorrente em pacientes sem neoplasia (KHORANA, 2009).

Tromboprofilaxia é atualmente recomendada para pacientes internados com câncer sem contra-indicações por parte da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Os esforços atuais para melhorar a profilaxia, apoiada pelas autoridades reguladoras, têm foco em pacientes hospitalizados e pós-cirúrgicos. Sabe-se que a maioria dos eventos tromboembólicos também ocorrem no ambulatório, e este foi demonstrado em uma análise recente de mais de 17.000 pacientes com câncer, em que cerca de 80% dos eventos ocorreu em pacientes ambulatoriais. Trabalhos recentes concentraram-se em propor medidas para profilaxia dos doentes ambulatoriais, que têm feito diversas abordagens para estratificação de risco (BLOM; OSANTO; ROSENDAAL, 2004). Finalmente, uma pesquisa recente de fornecedores da indústria farmacêutica descobriram que médicos oncologistas consideram tromboprofilaxia rotineiramente para menos de 5% de seus pacientes oncológicos. Estes resultados destacam a necessidade de aumentar a educação sobre o risco de trombose e a melhor abordagem para manejo desta condição. Uma melhoria da adesão às diretrizes da tromboprofilaxia poderia reduzir substancialmente a morbidade, diminuir o uso de recursos, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida desses pacientes (BLOM et al., 2005).

A heparina de baixo peso molecular, deve ser usada durante pelo menos 6 meses, e é atualmente o padrão nos cuidados para o tratamento da TVP aguda e em embolia pulmonar em pacientes com câncer, especialmente para aqueles com doença ativa e naqueles que estão recebendo quimioterapia. Filtros de veia cava devem ser usados de forma conservadora e,

temporariamente, quando existem verdadeiras contra-indicações para anticoagulação (AUPEIX et al., 1996).

O maior ensaio acerca da trombopprofilaxia para pacientes com câncer foi publicado no início de 2012, o SAVE-ONCO foi um estudo prospectivo, duplo-cego, multicêntrico, com mais de 3.200 pacientes com câncer localmente avançado ou tumores sólidos metastáticos (pulmão, pâncreas, estômago, colorretal, bexiga ou ovário). Os pacientes que receberam HBPM profilática tiveram redução do risco relativo para tromboembolismo de 64%. Os investigadores concluíram que a HBPM, varfarin e aspirina são semelhantes em regimes profiláticos, exceto em pacientes idosos, em quem o varfarin mostrou-se menos eficaz do que a heparina (BLOM; OSANTO; ROSENDAAL, 2004). Não existem dados suficientes para definir um limiar preciso do número de plaquetas durante a anticoagulação, mas muitos consideram uma dose insegura quando a contagem de plaquetas é consistentemente abaixo de 50.000 / $\mu$ L. Doses profiláticas de anticoagulantes podem ser usados quando a contagem de plaquetas é de 20.000 - 50 000 / $\mu$ L (SORENSEN et al., 1998).

Muito embora a associação entre câncer e TVP possa acontecer com qualquer tipo de neoplasia, é mais comum com o câncer de ovário, mama, cérebro, pulmão, pâncreas e trato gastrointestinal. Em algumas situações, o tratamento do câncer também pode favorecer a ocorrência de TVP. Tal fato é comum nos doentes em tratamento de mieloma múltiplo submetidos a quimioterapia com inibidores da angiogênese (talidomida e lenalidomida) associado a dexametasona (BRITO; SILVA, 2014). O risco de TVP em pacientes com câncer de pulmão é aumentado 20 vezes em comparação com a população em geral. Os pacientes com adenocarcinoma têm um risco muito maior do que aqueles com carcinoma de células escamosas. Durante a quimioterapia ou radioterapia e na presença de metástases o risco é mais elevado (KAHN et al., 2012).

Câncer oculto é bastante comum em pacientes com TVP idiopática, a incidência de câncer entre os pacientes com TVP sem quaisquer fatores de risco conhecidos foi de 25%, muito superior quando comparada com uma incidência de 4% entre os doentes com TVP secundário (OTTEN et al., 2004). Acredita-se que, desde o aparecimento da primeira célula neoplásica até os sintomas do câncer (possibilidade de detecção), possa haver um espaço de, pelo menos dois anos, podendo chegar em alguns casos a 8 anos. Isto pode justificar os relatos do surgimento de eventos trombóticos de até 3 anos antes do diagnóstico da neoplasia (MAFFEI et al., 2005). Estes dados indicam que exames de triagem como TC abdominal e pélvica, níveis de Antígeno Carcinoembrionário (CEA) e endoscopia digestiva alta são

potencialmente benéficos para o diagnóstico de câncer oculto entre pacientes com TVP na ausência de fatores de risco identificáveis (OTTEN et al., 2004).

O estudo caso-controle Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA), de grande base populacional com 3220 pacientes oncológicos com idade entre 18 a 70 anos, avaliou o risco de trombose venosa para os diferentes tipos de câncer e do estágio da doença, e também investigou o efeito conjunto de câncer e o fator V Leiden ou protrombina Mutação 20210A. Identificou-se que   7 vezes maior o risco global para trombose em pacientes com um tumor maligno dependendo do estágio avançado da doença, o risco   de aproximadamente 12 a 17 vezes maior para pacientes com câncer que têm associado o fator V de Leiden ou a protrombina Muta o 20210. Câncer gastrointestinal, de pulmão e hematológico foram as malignidades associadas a elevado risco de eventos tromboembólicos. A presença de metástases distantes, para tumores sólidos, aumenta o risco de venosa trombose 58 vezes superior, em compara o com pacientes sem neoplasia, o que também   maior para os pacientes com câncer, sem metástases   distância (ANDREI; ANDERCOU, 2014).

### 3.13 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia em pacientes portadores de câncer está relacionada com um aumento adicional na incidência de trombose. Algumas drogas específicas são mais relacionadas com o risco de TVP. O mecanismo pelo qual o tratamento quimioterápico facilita a ocorrência de trombose ainda não foi completamente elucidado. Uma das hipóteses refere-se a forma o de microp rticulas apoptóticas, sabendo-se que a maioria dos quimioterápicos induz a morte celular através da apoptose (morte celular programada). Quando a célula tumoral entra em apoptose, a desestrutura o da camada de lipídeos determina a estimula o da produ o de trombina, favorecendo o desencadeamento da trombose (PRANDONI et al., 2013).

Nas células normais (fora do processo de apoptose), a organiza o das camadas de lipídeos da membrana externa não deixa exposta uma classe de lipídeos ani nicos, a fosfatidil serina (FS), que tem capacidade de induzir o início da coagula o, além de poder gerar uma resposta imunológica. No entanto, um dos primeiros eventos verificados, quando a célula entra em apoptose   a desestrutura o da camada de lipídeos (possivelmente gerada pela oxida o do colesterol de membrana) que fará com que a FS passe a ser expressa no exterior da célula, entrando em apoptose. Essa expressão de FS fará com que se inicie o acúmulo de trombina na região. Um dos mecanismos de tentar impedir essa ativa o da coagula o será através do depósito de proteína S na camada lipídica (PRANDONI et al., 2013).

Além dos fatores previamente descritos para o aparecimento da TVP em pacientes com câncer, estudos já demonstraram que a quimioterapia nesses pacientes (principalmente com o uso de fluoracil associado com ácido folínico, em pacientes com câncer de cólon e tamoxifeno nos pacientes com câncer de mama) está relacionada com um aumento adicional na incidência de trombose (SCHULMAN et al., 2006).

### 3.14 ATEROSCLEROSE

A doença aterotrombótica arterial (infarto agudo do miocárdio, isquemia com acidente vascular cerebral, doença vascular periférica) e tromboembolismo venoso são geralmente consideradas como entidades separadas de pontos de vista clínico. Enquanto trombose venosa tem sido tradicionalmente associado com células vermelhas do sangue, os trombos arteriais são compostos principalmente por plaquetas, dando a aparência de trombo branco. O papel antiplaquetário e dos agentes anticoagulantes para a prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso e arterial muitas vezes é enfatizado para reforçar claramente o paradigma desta distinção. Estudos indicaram que os pacientes com aterosclerose podem ter um risco aumentado de TEV e que fatores trombogênicos estão envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose. Tomados em conjunto, estes dados indicam que alguns fatores de risco de trombose arterial, tal como a obesidade e diabetes, podem igualmente influenciar no desenvolvimento da TVP, enquanto a incerteza permanece para outros fatores de risco tais como tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia (SORENSEN et al., 2007).

Pode-se afirmar que, a aterosclerose está associada com a ativação de plaquetas e coagulação sanguínea, bem como um aumento no volume de fibrina, que pode levar a complicações tromboembólicas. Em indivíduos sem aterosclerose sintomática, placas carotídeas são considerados um marcador confiável de doença arterial em outras partes da circulação.

A potencial associação tromboembolismo venoso e aterosclerose foi descrito pela primeira vez em 2003, por Prandoni et al. (2013), através de um estudo prospectivo que começou em 1999, realizando ultrassom das artérias carótidas em 299 pacientes não selecionados que tiveram TVP em membros inferiores sem aterosclerose sintomática, que exigia cinco anos para a sua execução. Este estudo demonstra uma relação entre lesões ateroscleróticas assintomáticas e trombose venosa profunda dos membros inferiores, mesmo que o interesse predominante foi focado sobre o desenvolvimento de TVP recorrente e as sequelas pós-trombótica. A prevalência de placas na artéria carótida foi significativamente

maior em pacientes com eventos trombóticos inexplicáveis (47,1 %) do que naqueles com trombose secundária (27,4 %) ou em indivíduos da mesma idade e sexo sem trombose (32,0 %). Esta associação ainda estava presente após a avaliação dos fatores de risco para aterosclerose e condições trombofílicas. Quando a análise limitou-se a pacientes idosos, a associação tornou-se ainda mais forte (ENGA et al., 2012).

Outras características de aterosclerose, como espessura íntima-média das artérias carótidas, o grau de estenose carotídea, o número de placas, o número de segmentos da carótida envolvidos e o envolvimento da carótida contralateral, eram muito mais frequentes entre indivíduos com trombose. Finalmente, estudos recentes têm mostrado que, surpreendentemente, a utilização de estatinas reduz o risco de tromboembolismo venoso, que pode ser explicado pela capacidade das estatinas em melhorarem a função endotelial e de impedir o desenvolvimento e desestabilização de lesões ateroscleróticas (ENGA et al., 2012).

Schulman et al. (2006), em um estudo randomizado controlado para profilaxia secundária após eventos tromboembólicos, realizou um seguimento de até 10 anos de um grande número de pacientes com TVP aguda, no qual observou-se uma taxa de mortalidade associada com infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral que foi significativamente mais elevado do que o esperado na população em geral. TEV recorrente ocorreu em 29,1% dos pacientes, com um maior taxa entre os homens e idosos, também avaliados fatores de risco, especialmente com insuficiência venosa em da linha de base, com TVP e TEP. Concluiu-se nesse estudo que, é necessário uma estratégia para reduzir a recorrência de trombose venosa, bem como a mortalidade da doença arterial (SEVERINSEN et al., 2009).

Em um estudo de coorte de base populacional, Sorensen et al. (2007), avaliou pacientes com tromboembolismo venoso e hospitalização subsequente, durante 20 anos de seguimento, devido a eventos cardiovasculares arteriais agudos (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório). Pacientes com TVP e embolia pulmonar foram classificados por um aumento substancial do risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral durante o primeiro ano após o evento trombótico venoso, com 20-40% de aumento no risco de eventos cardiovasculares arteriais. Com exceção da obesidade, comprovou-se que doenças venosas e ateroscleróticas compartilham fatores de risco comuns, tais como a diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e tabagismo (POMP; ROSENDAAL; DOGGEN, 2008).

No entanto, o aumento do risco para tromboembolismo idiopático ou secundário, é consistente com mecanismos pró-trombóticos comuns, tais como trombogênese, lesão ou inflamação endotelial, sabendo-se que, a aterosclerose está relacionada a um estado de

hipercoagulabilidade, embora a um extensão menor do que para eventos trombóticos venosos. Outros exemplos de condições associadas com ambas doenças tromboembólicas arteriais e venosas são hiperhomocisteinemia, trombofilia hereditária, anticorpos antifosfolipídeos e várias infecções, tais como aquelas devido a *Chlamydia pneumoniae* (POMP; ROSENDAAL; DOGGEN, 2008).

Os resultados sugerem a existência de uma ligação entre doenças arterial e venosa, abrindo caminhos para novas pesquisas, incluindo a potencial papel das estatinas e antiplaquetários como intervenções preventivas. Os pacientes com TVP idiopática poderiam ser examinados para aterosclerose assintomática, a fim de traçar o perfil na prevenção de trombose recorrente e eventos arteriais.

### 3.15 TVP E SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica é um aglomerado de fatores de risco cardiovascular, incluindo a resistência à insulina, obesidade abdominal, dislipidemia e hipertensão. É associada com um risco aumentado de doença cardíaca coronária e mortalidade geral. Poucos estudos têm investigado a relação entre a síndrome metabólica e tromboembolismo venoso. Borch et al. (2008) avaliariam o impacto da síndrome metabólica e os seus componentes individuais para risco de trombose em um estudo coorte de base populacional. Foi o primeiro estudo prospectivo investigando a síndrome metabólica e risco de TEV, com 6.170 indivíduos com idades entre 25-84 anos no Estudo de Tromsø em 1994- 1995 e os primeiros eventos de TEV foram registrados até 01 setembro de 2007. A síndrome metabólica foi presente em 21,9% (1.350 indivíduos) da população. Na análise ajustada por idade e sexo, os indivíduos com a síndrome metabólica tiveram 1,65 vezes de risco maior do que indivíduos sem a síndrome metabólica. O risco de TEV aumentou com o número de componentes da síndrome, a obesidade abdominal foi o único componente significativamente associado com TEV. Quando a obesidade abdominal foi omitida como um critério de diagnóstico, nenhum dos outros componentes, sozinhos ou em conjunto, foi associado com aumento do risco de tromboembolismo (SEVERINSEN et al., 2010).

O tecido adiposo visceral, avaliado pelo aumento da circunferência da cintura abdominal, libera maior quantidade de substâncias pró-inflamatórias, pró-aterogênicas e pró-trombóticas. Além da obesidade visceral, vários fatores podem contribuir para causar um estado de hipercoagulabilidade em pacientes com a síndrome metabólica. A atividade fibrinolítica está prejudicada nesses indivíduos, que geralmente exibem função plaquetária

maior do que aqueles com fatores de risco convencionais para doença vascular, e a presença de ambos, disfunção endotelial e a dislipidemia, podem provocar agregação plaquetária e, assim, aumentar o risco de futuros eventos trombóticos tanto no sistema arterial e venoso. Assim, a presença de síndrome metabólica é associada a maior risco de TEV (SEVERINSEN et al., 2010).

### 3.16 TABAGISMO

Os efeitos nocivos do tabagismo em relação à doenças cardiovasculares arteriais são bem estabelecidos. No entanto, a associação entre tabagismo e eventos tromboembólicos é menos clara. Alguns estudos observacionais demonstraram esse risco somente no tabagismo pesado ( $> 20$  maços-ano). É possível que esta associação não possa ser desvinculada de outros malefícios causados pelo tabaco, como o câncer e a doença cardiovascular, reconhecidamente relacionada com o risco de trombose venosa. O tabagismo está fortemente relacionado com certos tipos de neoplasias e 10% de toda a população adulta atual, fumantes ou ex-fumantes, tem doenças atribuíveis ao tabagismo, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o que também está relacionado com o risco de TEV. Hoje, há mais de um bilhão de fumantes em todo o mundo, e o tabagismo representa a fonte mais importante de morbidade e morte prematura (WU et al., 2007).

Um estudo de coorte prospectivo, de base populacional, para investigar a associação entre o tabagismo e o risco de eventos tromboembólicos foi realizado, no qual questionários foram auto-administrados em 24.576 indivíduos, com idade entre 25-96 anos. Um total de 389 eventos tromboembólicos (1,61 por 1000 pessoas-ano) foram registrados durante o acompanhamento (média de 12,5 anos), o tabagismo pesado foi associado com um aumento de 1,5 vezes o risco de trombose total. Os fumantes pesados tiveram uma taxa de risco de 1,46 para TEV, em comparação com os que nunca fumaram. Na análise dos riscos específicos para o tabagismo, foi altamente associado com aumento do risco de câncer e infarto agudo do miocárdio (IAM), mas não com o risco de TEV em indivíduos livre de câncer e IAM (WU et al., 2007).

Um grande estudo dinamarquês, de coorte prospectivo, The Danish Diet Cancer and Health, teve início em 1993 com o objetivo principal de investigar o papel etiológico da dieta no desenvolvimento de câncer, incluindo dados muito detalhados sobre tabagismo e fatores de risco relevantes para TEV. O objetivo foi avaliar a associação do tabagismo com TVP e embolia pulmonar, tanto idiopática e secundária. Durante o seguimento foram verificados 641

casos de TEV. Encontrou-se uma associação positiva entre tabagismo e TEV, com uma taxa de risco de 1,52 para mulheres fumantes e 1,32 para os homens. Descobriu-se que, fumar mais de 20g/dia foi associada com um risco de 150-300% maior de TEV. Enfim, o tabagismo foi um fator de risco independente para TEV entre os homens e mulheres de meia-idade, ex-tabagistas têm os mesmos riscos que pessoas que nunca fumaram, indicando efeitos agudos do tabagismo, e sublinhando os benefícios potenciais de cessação do tabagismo. Esses resultados sugerem um efeito direto do tabagismo pesado sobre o risco de TEV, pois o tabagismo aumenta o nível dos fatores de coagulação no sangue e também promove a ativação do sistema inflamatório, ambos associados à trombose venosa (SPIEZIA et al., 2013).

Um efeito do aumento do risco de trombose para fumantes pode ser mediado através da elevação dos fatores de coagulação. Está bem conhecido que os níveis de fibrinogênio dos fumantes é mais elevado e que a cessação do tabagismo provoca uma rápida queda do fibrinogênio plasmático. Um estudo caso-controle entre os afro-americanos encontrou um risco 1,5 vezes maior de trombose venosa para os níveis de fibrinogênio acima de 5 g/L. Adicionalmente, a natureza multicausal da trombose venosa faz com que seja importante investigar o efeito do tabagismo em presença de outros fatores de risco. Para a doença arterial, o tabagismo atua sinergicamente com o uso de ACO. Além disso, o fator V de Leiden e a mutação da protrombina são agentes protrombóticos mais frequentes e, portanto, são bons candidatos para investigar a interação gene-ambiente (MORELLI et al., 2005).

A fim de comprovar essa associação Severinsen et al. (2009) em um estudo de caso-coorte, incluindo os participantes do estudo dinamarquês Danish Diet Cancer and Health Study, avaliou a interação das mutações dos genes F5 G1691A (fator V Leiden) e G20210A F2 (protrombina) e fatores de estilo de vida (obesidade e tabagismo) e suas associações com o risco de TEV. O estudo incluiu 641 eventos de trombose coletados prospectivamente com informações detalhadas sobre fatores de estilo de vida. O único efeito de tabagismo pesado foi de 128 eventos de TEV extras por 100.000 pessoas-ano em indivíduos com a mutação G1691A F5 contra 59 em indivíduos sem, e o efeito de obesidade foi de 222 eventos de TEV extras por 100.000 pessoas-ano em indivíduos com a mutação G1691A F5, contra 103 em indivíduos sem esta mutação. Como esperado, os efeitos da obesidade e tabagismo foram encontrados como sendo mais potente em indivíduos com mutações genéticas G1691A F5 e F2 G20210A do que em indivíduos sem esses genótipos. Descobriu-se que, a presença simultânea do fumo, obesidade e idade avançada resultou em um risco de TEV aumentado em 10% nos indivíduos que foram heterozigotos para F5 G1691A, o mecanismo subjacente a esse

efeito no TEV pode envolver o risco de concentração de factor VIII elevada. Em conclusão, os fatores de risco genéticos não podem ser modificados, mas o risco de tromboembolismo venoso pode ser reduzido em indivíduos que mantiveram um estilo de vida saudável, com um peso ideal e abstinência do tabagismo (OHIRA et al., 2007).

### 3.17 GRUPO SANGUÍNEO

A associação entre trombose e grupo ABO tem uma longa história que sugere que os grupos sanguíneos não-O têm um maior risco de IAM, angina, doença vascular periférica, isquemia cerebral de origem arterial e tromboembolismo venoso do que no grupo O. No entanto, não há consenso se essas associações afetam toda o sistema vascular igualmente, se resultam de uma proteção do grupo O ou um efeito deletério do grupo A. Os genótipos OO têm níveis mais baixos do fator de Von Willebrand. Assim, níveis dos fatores de coagulação alterados são uma das várias explicações plausíveis de como o grupo ABO pode afetar a ocorrência de TEV. Num estudo retrospectivo, Koster et al. (apud APOSTOLLE et al., 2001) mostra que os níveis do fator de Von Willebrand de 100-124,9 UI/dL está associado com um aumento de 1,5 vezes o risco de tromboembolismo venoso, quando comparado com níveis <100 UI/dL.

O risco da trombose mediada pelo grupo ABO, parecer estar relacionada também com a concentração de fator VIII, que estaria reduzida em indivíduos do grupo O, conferindo uma certa proteção contra a ocorrência de trombose (BRITO; SILVA, 2014).

A prevalência de grupos sanguíneos não-O e trombofilia hereditária (deficiências de anticoagulantes naturais, fator V Leiden e mutação G20210A da protrombina) foi avaliada em um estudo caso-controle retrospectivo numa série de 712 pacientes com TVP proximal de membros inferiores entre 2004 e 2010. A adição da trombofilia hereditária aumenta o risco de TEV por quase três vezes. A combinação do grupo não-O e trombofilia estava presente em 152 casos. Na verdade, os efeitos da combinação de tipo de sangue com o fator V Leiden ou o gene de mutação da protrombina G20210A foram abordadas em alguns estudos e a interação com deficiências de anticoagulantes naturais (antitrombina, proteína C e proteína S) nunca foi investigada (BAGSHAW, 2001).

Em outro estudo, o risco de TVP conferido pela associação do grupo não-O com trombofilia foi cerca de 7 vezes mais elevada do que a observada em pacientes não-trombofílicos com grupo sanguíneo O. Os resultados são consistentes com os resultados obtidos em recentes investigações, que sugerem que ter um grupo sanguíneo não-O confere

uma aumento da probabilidade de desenvolvimento de um episódio trombótico, e que esse risco é particularmente elevado em indivíduos trombofílicos, independentemente do tipo específico de grupo não-O e do tipo de trombofilia hereditária. Vale ressaltar que, a consciência desta associação poderia ajudar os médicos a decidirem por prescrever tratamento de reposição hormonal, a possibilidade de aplicar a profilaxia antitrombótica em condições de risco e outros fortes fatores de risco adicionados, se prolongar a profilaxia para além do período hospitalar, ou seja, há uma variedade de condições médicas e cirúrgicas em risco de trombose (BAGSHAW, 2001).

Frequentemente genótipos de grupos sanguíneos são usados para estudar a associação entre o grupo sanguíneo e trombose venosa. Portanto, uma avaliação genética estudou o efeito do genótipo ABO no risco de trombose em um grande estudo de caso-controle de base populacional (Leiden Thrombophilia Study, LETS). O risco da combinação de genótipos do grupo sanguíneo não-O e fator V de Leiden, em comparação com indivíduos com genótipos O e sem fator V Leiden foi 23 vezes maior. O mecanismo pelo qual o grupo não-O contribui para o risco de trombose em portadores da mutação fator V de Leiden é explicado principalmente pelo seu efeito sobre os níveis de fator VIII. Altos níveis de fator VIII estão associados com uma diminuição da capacidade de resposta a proteína C ativada na ausência do fator V de Leiden. Esses dados indicam que os portadores do grupo sanguíneo A e B têm um aumento de 2 vezes o risco de uma primeira TVP e os genótipos não-O influenciam fortemente o risco de trombose em portadores do fator V de Leiden. Portanto, as informações sobre genótipo do grupo sanguíneo podem desempenhar um papel na gestão de pacientes trombofílicos, especialmente quando eles são portadores do fator V de Leiden (SCURR et al., 2001).

Usando um estudo caso-controle Ohira et al. (2007) (Atherosclerosis Risk in Communities and the Cardiovascular Health Study) avaliou o tipo sanguíneo ABO e outros fatores de risco para TEV em 492 pacientes que posteriormente desenvolveram TEV e 1.008 participantes que permaneceram livres de TEV, desses, um total de 64,4% dos casos e 52,5% dos controles eram grupo sanguíneo não-O. Os valores médios de fator VIII e fator de Von Willebrand entre os não-O foram maior do que entre o grupo O. Participantes com grupo não-O tinham um risco de 1,64 vezes maior de TEV do que os participantes com sangue tipo O. Os resultados forneceram mais provas de que grupo não-O representa um fator de risco para TEV independente do nível de fator VIII; enquanto que os níveis médios dos fatores VIII e Von Willebrand para o grupo B foram maiores do que aqueles nos grupos sanguíneos A e AB grupo (KAHN et al., 2012).

### 3.18 VIAGENS PROLONGADAS

Homans descreveu complicações tromboembólicas durante viagem em 1954. Ele relatou cinco casos de eventos tromboembólicos, incluindo duas tromboes venosas profundas. Viajar de avião é considerado também um fator de risco para embolia pulmonar e foi denominada “Síndrome de classe econômica”, agravada pelo espaço limitado na classe econômica. Cerca de 100 casos de embolia pulmonar que ocorreram após as viagens aéreas foram relatadas durante as últimas três décadas (TAN; HAE THA; JOO NG, 2014).

A observação de 135 milhões de passageiros provenientes de 145 países, que chegaram ao aeroporto Charles De Gaulle, demonstrou 56 casos de embolia pulmonar confirmados. A prevalência nos passageiros que viajaram mais de 5.000 Km foi de 1,5 caso por 1 milhão de passageiros, enquanto nos que viajaram distâncias menores, foi igual 0,01 caso por 1 milhão de passageiros. A prevalência atingiu a 4,8 casos por milhão nas viagens acima de 10.000 Km (TAN; HAE THA; JOO NG, 2014). Vale a pena ressaltar que, existem relatos da ocorrência da trombose associados a outros meios de transporte, como viagens ferroviárias e até congestionamentos urbanos. A relação entre o tempo de duração e a ocorrência de tromboembolismo fala a favor da estase como condição etiopatogênica para o evento trombótico.

A posição sentada é associada a estase venosa e aumento da viscosidade sanguínea, e após apenas uma hora há uma diminuição substancial no fluxo sanguíneo, aumento do hematócrito e concentrações de proteínas do sangue. Além disso, a imobilidade aumenta a formação de trombos e a lesões dos vasos devido à compressão por esta posição tem sido apontada como a causa de TVP. Assim, os três fatores da tríade de Virchow (estase venosa, lesão da parede do vaso e hipercoagulabilidade) parecem estar presentes durante as viagens aéreas, aumentando assim o risco de trombose (TAIT et al., 2012).

A trombose do viajante ou "Síndrome da classe econômica" foi usado pela primeira vez por Symington e Stack, em 1977, e novamente por Cruickshank et al. em 1988. O comitê americano de transporte aéreo (Air Transport Medicine Committee of the Aerospace Medical Association) concorda com a recomendação do Reino Unido (Casa dos Lordes Comitê de Ciência e Tecnologia) de usar o termo "trombose do viajante" que seria mais apropriado (TAIT et al., 2012).

A proporção de casos com fatores de risco pré-existentes, para TVP nos viajantes, é muito elevada e incluem: doenças sanguíneas que afetam a tendência de coagulação como fatores anormais de coagulação, doença cardiovascular, história de neoplasia, grande cirurgia

recente, trauma recente em membros inferiores ou abdome, história pessoal ou familiar de TVP, gravidez, terapia de reposição hormonal, incluindo a contracepção oral, idade acima de 40 anos, imobilização prolongada e esgotamento dos fluidos corporais causando aumento da viscosidade sanguínea. Outros fatores têm sido propostos para o risco adicional associado aos fatores de TVP com o voo, sendo a desidratação, consumo excessivo de álcool, má qualidade do ar, disritmia circadiana, mudanças sazonais e hipóxia. Também tem sido sugerido que a imobilidade resultante da utilização de hipnóticos para promover o sono durante os voos seja um fator de risco a mais (TAIT et al., 2012).

Scurr et al. (2001) realizou um estudo randomizado controlado para avaliar a frequência global de TVP em viagens aéreas de e a eficácia do uso de meia elástica de compressão para a durante o voo. Foram recrutados 89 passageiros do sexo masculino e 142 do sexo feminino passageiros, todos com mais de 50 anos de idade, sem história prévia de tromboembolismo venoso. Os passageiros foram alocados aleatoriamente em dois grupos: um grupo usou meia abaixo do joelho e o outro grupo não o fez. Todos os passageiros fizeram viagens de duração superior a oito horas. Ocorreu 12 episódios de TVP assintomática desenvolvida na panturrilha (cinco homens e sete mulheres). Nenhum destes passageiros usavam meias elásticas de compressão. Quatro outros pacientes que usavam meia de compressão elástica, tinha varizes e desenvolveram tromboflebite superficial. Concluiu-se que, TVP assintomática pode ocorrer em até 10% dos viajantes de avião em longos cursos e o uso de meias de compressão elástica durante as viagens aéreas foi associada com uma redução importante dos casos de trombose (KREIDY, 2014).

Não existe consenso sobre benefício da prevenção mecânica e/ou farmacológica para indivíduos que farão viagens de longa distância. A diretriz do *American College of Chest Physicians*, em sua 9ª edição (9ª ACCP), desaconselha o uso rotineiro de profilaxia nos viajantes que não tenham outros fatores de risco, com grau de recomendação e evidência 2C. (Tabela 4) (AUPEIX et al., 1996). Dado o risco de as viagens aéreas de longa duração, medidas profiláticas simples comportamentais devem ser consideradas, mesmo que a sua eficácia ainda não tem sido estabelecida. Estes incluem o consumo adequado de fluidos, com a abstenção de álcool e do fumo, evitar roupas apertadas, uso de meias elásticas, evitar cruzar as pernas, frequentes mudanças de posição, enquanto sentado, e maior atividade física, como caminhar, ou pelo menos mover as pernas constantemente (TAN; HAE THA; JOO NG, 2014). Enfim, na falta de uma posição pautada em estudos de maior impacto, é prudente orientar os indivíduos de maior risco a usar meias elásticas de compressão graduada, além da movimentação ativa dos membros inferiores. Para aqueles com história pregressa de TVP,

cogita-se a administração de heparina de baixo peso molecular por via subcutânea antes do embarque, muito embora essa prática não tenha respaldo na literatura.

**Tabela 4 – Resumo das constatações: As meias de compressão devem ser comparadas com as meias de compressão usadas por pessoas que tomam voos longos**

Outcome	No. of Patients (Studies)	Quality of the Evidence (GRADE)	Relative Effect (95% CI)	Anticipated Absolute Effects	
				Baseline Risk Without Stocking	Risk Difference With Stocking (95% CI)
Symptomatic DVT	2,637 (9)	Moderate due to imprecision <sup>a</sup>	Not estimable	0 per 1,000	-1.5% to 1.5%
Pulmonary embolism	2,637 (9)	Not estimable	Not estimable	0 per 1,000	-1.5% to 1.5%
Symptomatic DVT (inferred from surrogate, symptomless DVT)	2,637 (9)	Moderate due to indirectness <sup>b</sup>	RR, 0.10 (0.04-0.25)	5 per 10,000	0.5 per 10,000 (0 to 1.25)
				18 per 10,000	1.8 per 10,000 (1 fewer to 8 fewer)
Symptomatic pulmonary embolism (inferred from surrogate, symptomless DVT)	2,637 (9)	Moderate due to indirectness <sup>b</sup>	RR, 0.10 (0.04-0.25)	27 per million	3 per million (1 fewer to 7 fewer)
				97 per million	10 per million (4 fewer to 95 fewer)
Superficial vein thrombosis	1,804 (8)	Moderate due to imprecision	RR, 0.45 (0.18-1.13)	13 per 1,000	6 per 1,000 (2 fewer to 15 more)
Edema postflight values measured on a scale from 0, no edema, to 10, maximum edema.	1,246 (6)	Low <sup>b</sup> due to risk of bias (unblinded, unvalidated measure)	Not estimable	The mean edema score ranged across control groups from 6.4 to 8.9	The mean edema score in the intervention groups was on average 4.72 lower (95% CI, 4.91-4.52).
Death	2,637 (9)	Not estimable <sup>d</sup>	Not estimable	Estimates not available, but risk extremely low	
Adverse effects	1,182 (4)	Not estimable <sup>d</sup>	Not estimable	Not estimable	Not estimable

Fonte: Kahn et al. (2012).

### 3.19 TVP E SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL

Tan, Hae Tha e Joo Ng (2014) relataram dois casos de TVP em homens jovens e saudáveis que realizavam o consumo de creatina. Como atletas procuram continuamente por meios para melhorar o seu desempenho profissional, incluindo suplementos desportivos, é essencial adverti-los do potencial de desidratação da creatina e, por extensão, o seu risco trombótico. Seu consumo deve ser acompanhado por re-hidratação adequada e contínua durante atividades desportivas (SORIA et al., 2014).

A creatina é amplamente utilizada por atletas para melhorar performances desportivas e aumentar a massa muscular, sem significativa preocupação de risco negativo para a saúde. Para evitar esta situação, muitos fabricantes de creatina defendem hidratação adequada ao consumi-la. A desidratação é também um precipitante conhecido fator para tromboembolismo venoso (SIMONE et al., 2013). Nos dois casos descritos, os jovens eram atletas ativos que apresentaram espontaneamente eventos de TVP relacionados com a utilização de suplementos

de creatina. Foram excluídas outras condições trombofílicas, nestes casos a desidratação associada ao uso de creatina é provavelmente o fator causal para estes eventos trombóticos. A desidratação pode ser particularmente grave em nosso clima tropical (SORIA et al., 2014).

### 3.20 TROMBOFILIAS

Reconhecer os fatores de risco genéticos e adquiridos permite uma melhor prevenção, gestão e tratamento da doença venosa tromboembólica. A estratificação é importante para determinar qual paciente requer profilaxia em situações de risco, como a contracepção, gravidez e terapia hormonal, e na compreensão ao se considerar pacientes jovens ou de idade avançada, doença maligna ou cirurgia recente. O número de fatores de predisposição adquiridos geralmente supera o número de fatores genéticos pró-trombóticos. Poucas trombooses são geralmente causadas por trombofilia hereditária somente. A constatação de que pacientes com trombofilia podem abrigar mais de um estado pró-trombótico têm aumentado ainda mais a relevância dos estados trombofílicos congênitos (ABU-HEIJA, 2014).

A triagem trombofílica deve ser adaptada para descrever os fatores de risco de uma população. Em países com alta prevalência do polimorfismo genético pró-trombótico a trombofilia deve ser avaliada em pacientes com idade inferior a 50 anos, mesmo com um fator de risco transitório e pacientes com condições altamente sugestivos de estado de hipercoagulabilidade. Estes estudos devem estratificar pacientes em alto e baixo risco para TVE recorrente, tendo como alvo a profilaxia para aqueles que se beneficiariam mais, estendendo a duração da terapia de anticoagulação em pacientes de alto risco, e, finalmente, redução da ocorrência da recidiva e síndrome pós-trombótica (ABU-HEIJA, 2014).

O fator V de Leiden (FVL ou rs6025) e o gene da protrombina G20210A (PT ou rs1799963) são as variantes genéticas atualmente testadas para avaliação de risco de TEV, que dão origem a moléculas anticoagulantes deficientes. Além disso, vários genes comuns de baixa penetrância foram identificados por estudos de associação contribuindo para um risco de trombose. Este novo conhecimento do perfil genético de TEV pode ser usado para aumentar a capacidade de prever, com maior precisão, o risco de um evento trombótico. Na prática clínica atual, apenas as mutações de FVL e PT são utilizadas como marcadores para avaliar um risco do paciente (BATTINELLI; MARSHALL; CONNORS, 2013).

De acordo com uma meta-análise publicada recentemente, pacientes heterozigotos para FVL têm risco aumentado significativamente para TEV em 9,45 vezes, e PT20210A por 3,17. Entre 3 e 8% das populações européias e caucasianas americanas possuem uma cópia

da variante do FVL. A variante é menos comum em hispânicos e é extremamente rara em pessoas de ascendência africana ou asiática. O efeito desses genes, na verdade, parece ser influenciada por fatores de risco modificáveis, tais como contraceptivos orais, gravidez, cirurgia e trauma (SERRATTO et al., 2006).

A trombofilia é um termo que descreve a aumento da tendência de coagulação excessiva do sangue. Isto é um fenômeno normal durante a gravidez, onde há um aumento na maioria dos fatores de coagulação, tais como o fator VIII, o fator von Willebrand, plaquetas, fibrinogênio e fator VII. Durante a gravidez, há também um aumento no fragmento de protrombina e D-dímero (NSEIR et al., 2011). A taxa global de eventos de tromboembolismo venoso na gravidez é de 200 por 100.000 partos. O principal risco parece ocorrer no período pós-parto, onde a incidência aumenta quase 2,5 vezes e é estimado em 500 por 100.000. A maioria destes acontecimentos são TVP, em oposição à embolia pulmonar. Cinquenta por cento das pacientes com trombose durante a gravidez possuem uma trombofilia subjacente. (Tabela 5) (SCHIMMER et al., 1994).

**Tabela 5 – Incidência de TEV associada à gravidez com trombofilia hereditária.**

Thrombophilia	Pregnancy (%/pregnancy)	Overall (%/year)
Factor V Leiden heterozygous	2.1 (0.7–4.9)	0.5 (0.1–1.3)
Prothrombin gene mutation heterozygous	2.3 (0.8–5.3)	0.4 (0.1–1.1)
ATIII, protein C, or protein S deficiency	4.1 (1.7–8.3)	1.5 (0.7–2.8)

Fonte: Schimmer et al. (1994).

A associação entre trombofilia e abortos recorrentes tornou-se um fato incontestável. Os resultados da utilização de anticoagulantes para o tratamento de abortos recorrentes em mulheres com trombofilia hereditária são encorajadores, mas, recentemente, quatro grandes estudos multicêntricos têm mostrado que os resultados fetais (determinado por taxas de nascidos vivos) pode não ser tão favorável como anteriormente sugerido (NSEIR et al., 2011). A anticoagulação profilática deve ser abordada caso a caso, tomada em conta as trombofilias herdada e adquirida e história de gestações anteriores e os seus resultados. Mulheres com trombofilia adquirida são mais susceptíveis de se beneficiarem da anticoagulação e deve ser realizada de acordo com as diretrizes publicadas (SPIEZIA et al., 2013). Embora os efeitos colaterais relatados para anticoagulantes são raros e geralmente reversíveis, a recomendação é não usar anticoagulantes em mulheres com abortos recorrentes e trombofilia hereditária, ou

para aquelas com perdas inexplicáveis. Já em mulheres com abortos recorrentes e síndrome antifosfolípida, HBPM pode ser usada tão cedo quanto seis semanas de gestação até 34-36 semanas (NSEIR et al., 2011).

### **3.20.1 Doença de Behçet**

A doença de Behçet (DB), sabidamente, é uma doença trombofílica. Há vários relatos na literatura de fenômenos trombóticos nesta doença, tanto arteriais como venosos (7% arteriais, 25% venosos e 68% arteriais/venosos), de vasos pequenos aos de grande calibre, nos mais variados locais, principalmente na veia cava inferior. O mecanismo de trombose na DB é ainda desconhecido e várias causas foram propostas. A presença de anticorpos antifosfolípeos tem sido relatada, mas não está clara a sua associação. Há também relatos de aumento dos níveis de fator Von Willebrand e aumento da inibição do ativador de plasminogênio tecidual, resistência na ativação da proteína C, elevados níveis de homocisteína e mutações no fator V de Leiden são também encontrados (ELIAHOU; SOSNA; BLOOM, 2012).

Em 1998, Oner et al demonstraram que a presença da mutação do fator V de Leiden é mais comum na DB. Sabe-se que, mesmo em controles adequados de anticoagulação, o paciente com DB faz novas trombooses, o que sugere outros mecanismos ainda não esclarecidos. A trombose é mais comum em homens jovens, com idade variando entre a segunda e a terceira décadas de vida. Em homens, a trombose tem predomínio de 4 a 18 vezes maior do que em mulheres. Os fatores de risco para trombose de grandes vasos, como os que ocorrem em veias intra-hepáticas, são as tromboflebitides superficiais e trombose de veia cava inferior, e sua apresentação é infrequente, cerca de 5%, na ausência destes fatores de risco. Outro relato mostra que a tromboflebite superficial precede a trombose profunda. A presença de anticorpos antifosfolípeos foi identificada como fator de risco para a trombose. Os pacientes possuíam níveis de proteína C e S normais neste estudo. Compreende-se, então, que o envolvimento vascular é o maior determinante do prognóstico da doença de Behçet (ELIAHOU; SOSNA; BLOOM, 2012).

### 3.21 MALFORMAÇÃO DE VEIA CAVA INFERIOR E TVP

As malformações venosas, em especial a ausência da veia cava inferior (VCI), são achados incomuns e ocasionais durante exames complementares de abdome ou em decorrência de trombose venosa aguda da veia cava. Alterações no processo de formação da VCI, que ocorre embriologicamente entre a sexta e a décima semanas de gestação, podem resultar em anomalias anatômicas. Alguns relatos têm descrito a TVP em pacientes com malformações congênitas venosas. A combinação de intensa atividade física e alterações anatômicas de veia cava podem aumentar a possibilidade de TVP, especialmente em jovens e atletas. Anomalias congênitas da VCI geralmente se desenvolvem com uma circulação compensatória através das veias ázigos ou veias abdominais colaterais, a fim de manter o retorno venoso. Casos de anomalias congênitas de VCI mais relatados têm sido associados a desordens trombofílicas (BUTROS et al., 2013).

A prevalência de malformações da VCI tem sido estimada em 0,5%. Entretanto, este dado pode ser subestimado, já que tais anomalias são, em geral, assintomáticas e descobertas fortuitamente durante exames de imagem ou cirurgia do abdome. A ausência do segmento infra-renal da VCI é uma anormalidade extremamente rara. Até 2004 somente 21 casos comprovados por exame de imagem foram relatados na literatura de língua inglesa. É notório que anormalidades da VCI podem não ser detectadas por flebografia ou eco-Doppler colorido, exames de escolha durante um episódio de TVP. Esta pode ser uma das razões para que essas malformações não sejam diagnosticadas em pacientes com TVP. O screening apropriado, nos casos de TVP em jovens que atingem a região íliaca ou femoral, deve ser conduzido com tomografia computadorizada ou ressonância magnética. (Figura 9) A ausência congênita da VCI é rara associada com pacientes que sofrem eventos tromboembólicos, os casos relatados na literatura demonstram uma incidência entre 5 e 7% de anomalias de VCI em pacientes com TVP e uma incidência aumentada nos jovens e nas TVP bilaterais (BUTROS et al., 2013).

**Figura 14 – Uma tomografia computadorizada com contraste do abdome que mostra agenesia do segmento infra-renal da veia cava inferior**



Fonte: Nseir et al. (2011).

### 3.22 SÍNDROME DA COMPRESSÃO VENOSA

Trombose venosa em outros “locais incomuns” está documentado, mas dada a escassez de estudos tem sido frequentemente extrapolada a partir da experiência de TVP dos membros inferiores e embolia pulmonar. Em 1965 Cockett introduziu a compressão da veia ilíaca esquerda, que ele atribuiu a sobreposição da artéria ilíaca comum. Esta compressão crônica acabou por causar a formação de trombo intraluminal com impedimento de fluxo e subsequente trombose. Hoje a compressão venosa é geralmente subdividida em intrínseca e extrínseca e inclui todos os impedimentos de fluxo intraluminais como trombos e, nomeadamente proliferações neointimais da veia causada por pressão das estruturas anatômicas que estão em estreita relação às veias. Na virilha, compressão extrínseca é um evento raro, em contraste com o bem documentado síndrome de compressão venosa poplíteia. O espectro etiológico inguinal é grande, pois há numerosas estruturas nesta região que podem crescer de tamanho sob condições patológicas e subsequentemente causar compressão (WALSH et al., 1988).

A compressão venosa extrínseca ocorre por artérias adjacentes, estruturas ligamentares, musculares ou ósseas. Embora ocorra com pouca frequência (menos de 1% da população geral são afetados), pode causar doença significativa, incluindo isquemia arterial, embolia, estase venosa, trombose e hematúria em pacientes jovens e saudáveis, levando a sintomas clínicos e morbidade associada (CHUNG et al., 2004). Torna-se clinicamente significativa quando há uma alteração na direção do fluxo ou aumento da pressão venosa, o que leva a formação de redes colaterais venosas, varicosidades e insuficiência venosa crônica. Lesão endotelial repetitiva no local da compressão extrínseca predispõe a TVP

aguda, que por sua vez pode agravar a hipertensão venosa jusante (ROSSI; ARAÚJO; CÉSAR, 1997). Em uma pequena porcentagem de casos, outros fatores contribuintes, incluindo microtraumas repetitivos, podem causar alterações patológicas que levam ao aparecimento de dor e outros sintomas de compressão vascular e neural. Por isso, o diagnóstico deve basear-se em ambos os achados clínicos e radiológicos (CHUNG et al., 2004).

O diagnóstico de compressão venosa baseia-se numa combinação de características clínicas e de imagem. Uma vasta gama de sinais e sintomas pode ser visto, incluindo dor, inchaço, trombose, varizes e hematúria. O ultrassom com Doppler, venografia, angio-TC e RM contrastada são úteis no diagnóstico das síndromes de compressão venosa. O ultrassom tem sido utilizado para identificar TVP na veia afetada pela compressão e permite a avaliação do fluxo. Confirmação do diagnóstico final é obtido por métodos convencionais como a venografia, demonstrando gradientes de pressão através das compressões e/ou trombo dentro da veia comprimida (ROSSI; ARAÚJO; CÉSAR, 1997).

Walsh e colaboradores (1988) realizaram um estudo com 14 pacientes nos quais um aneurisma arterial verificou-se ser a causa de TVP ou compressão venosa com ou sem a formação de trombos, além disso, enfatizaram a importância do diagnóstico precoce da hipertensão arterial consequente a aneurismas que causam os sintomas de obstrução venosa. O diagnóstico dos aneurismas arteriais pode ser difícil mesmo quando os pacientes têm complicações arteriais características, tais como trombose, ruptura, embolia ou uma massa pulsátil. As principais avaliações dos aneurismas poplíteos ressaltam na maioria dos pacientes a extremidade inferior isquemia ou uma massa assintomática, se os aneurismas poplíteos assintomáticos são deixados sem tratamento, há risco de complicações graves nos membros em cerca de um terço dos pacientes. Como regra geral, os aneurismas da artéria ilíaca exigem do cirurgião atenção no momento do diagnóstico de uma associação com aneurisma da aorta abdominal. O diagnóstico precoce e tratamento arterial adequado, podem reduzir a morbidade e mortalidade, e, simultaneamente, aliviar os sintomas venosos em doentes com compressão venosa ou trombose arterial causada por aneurismas (KIM et al., 2014).

Schimmer et al. (1994) relataram sete casos de síndrome de compressão venosa extrínseca inguinal atendidos no Hospital Universitário de Zurique ao longo de quinze anos. As idades variaram de 17 a 75 anos. Todos os pacientes tinham edema de extremidade inferior, em particular, da coxa, com a dor ao longo das veias profundas. A síndrome pode ser subdividida em compressão não traumática e pós-traumática, ambos produzindo o grave quadro clínico de estase venosa de todo o membro inferior. O diagnóstico é difícil de avaliar,

provavelmente variaram desde vários dias até vários meses. A etiologia era diferente em cada caso: em 02 pacientes a compressão era devido a crescimento maligno; um caso por pseudocisto de linfa gigante após a cirurgia para varizes (Figura 15); uma compressão de veia femoral comum por tecido fibroso circundante a veia pós-punção venosa profunda; um corpo estranho (lasca de madeira pós trauma) em veia femoral comum; um tumor cístico proveniente a articulação do quadril, abraçando e comprimindo a artéria e veia femoral comum e abscesso cutâneo infectado após a remoção da veia safena. Em todos os casos houve um aumento relativamente lento da compressão em massa, à medida que a estenose aumenta, a aceleração consecutiva do fluxo de sangue pode prevenir a trombose no início, além disso, a colateralização venosa é possível com crescimento lento da compressão ao longo de semanas e meses, mesmo nesta área de pobre rede venosa (WALSH et al., 1988).

**Figura 15 – Flebografia de compressão da veia femoral comum por um pseudocisto linfático: estenose de alto grau**



Fonte: Schimmer et al. (1994).

As síndromes de compressão venosa mais conhecidas são: May-Thurner, Paget-Schroetter, Nutcracker e compressão venosa da veia poplítea. Podem ser vistas em várias localizações anatômicas e pode levar à TVP e importante morbidade. Uma combinação de terapia conservadora e endovascular normalmente fornece o melhor tratamento na maioria dos casos.

Chung et al. (2004) avaliaram o espectro de anormalidades anatômicas subjacentes na trombose venosa profunda iliofemoral por TC em espiral. Durante os últimos 4 anos, 56 pacientes com TVP iliofemoral aguda foram avaliadas por venografia em TC; 44 pacientes tinham TVP-esquerda, 09 tiveram TVP do lado direito, e três restantes apresentaram TVP em ambas as extremidades. Entre os 44 pacientes com TVP-esquerdo, 37 tiveram anormalidades anatômicas significativas em veias iliofemoral ou cava inferior e entre estes pacientes um esporão ósseo exagerado no corpo vertebral lombar causou estenose em 09 pacientes (Figura 16); além disso, outros 03 pacientes tiveram tumores benignos ou malignos de pelve que comprimiram a veia íliaca esquerda. A lesão mais comum foi a compressão da veia íliaca comum pela artéria íliaca comum direita, dos 09 pacientes com TVP do lado direito, 06 apresentaram anormalidades anatômicas significativas incluindo invólucro ou compressão extrínseca das suas veias íliacas por diversas causas e estenose venosa sem lesões extrínsecos. Entre os três pacientes com TVP em ambas as extremidades, dois tinham anormalidades anatômicas na veia cava inferior (CHUNG et al., 2004).

**Figura 16 – Estenose de veia íliaca comum por esporões ósseos. A: imagem mostra a compressão extrínseca de veia íliaca comum esquerda por um esporão degenerativo (seta superior); B: imagem mostra uma veia íliaca comum direita comprimida localizada no espaço estreito (seta).**



Fonte: Chung et al. (2004).

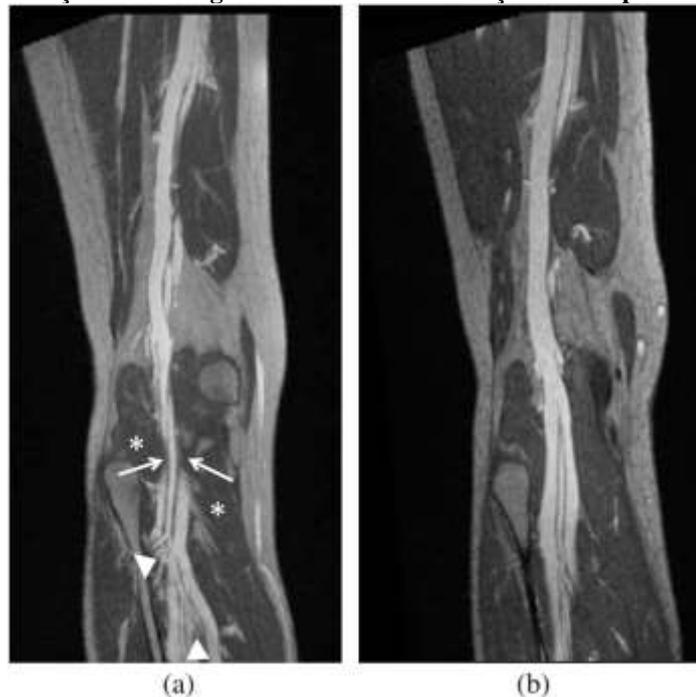
### 3.22.1 Compressão venosa poplíteia

A compressão venosa poplíteia pode ser vista em cerca de 27% dos indivíduos saudáveis e é considerada sem significado patológico a menos que provoque sintomas. Como

o curso da artéria e da veia é adjacente na fossa poplíteia, o aprisionamento poplíteo pode causar compressão arterial e venosa.

A maior causa é geralmente um curso aberrante da cabeça medial do músculo gastrocnêmio (Figura 17). Além disso, a causa da compressão venosa também pode ser um aneurisma de artéria poplíteia, cistos poplíteos ou, raramente, uma faixa fibrosa do músculo poplíteo. A incidência do aprisionamento venoso poplíteo, com ou sem coexistência de compressão arterial, é desconhecido. A compressão é posição dependente e geralmente ocorre com flexão plantar ativa e o joelho totalmente estendido. Os pacientes podem ser inteiramente assintomáticos ou, no caso de compressão hemodinamicamente significativa, poderia apresentar-se com varizes abaixo do joelho e TVP. A longo prazo, a compressão venosa crônica pode levar a sintomas de insuficiência venosa, dor e edema (ROSSI; ARAÚJO; CÉSAR, 2007).

**Figura 17 – A: Imagem de pré-operatório mostra compressão venosa poplíteia (setas) no nível da fossa poplíteia, o músculo gastrocnêmio é visto(\*). B: imagem pós-operatória mostra liberação cirúrgica da cabeça medial do gastrocnêmio com resolução da compressão**



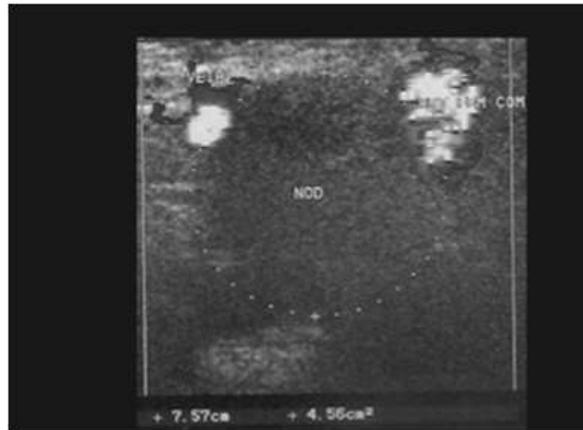
Fonte: Butros et al. (2013).

### 3.22.2 Cisto sinovial coxofemoral

A TVP é uma frequente causa de edema unilateral de membros inferiores. O cisto sinovial da articulação coxofemoral pode ser uma causa rara desse sintoma e provocar compressão extrínseca de veia ilíaca externa ocasionando trombose (Figura 18). Sua

localização é mais freqüente no punho, tornozelo e joelho, mas pode comprometer outras articulações. A etiologia do cisto sinovial relaciona-se a: 1) formação de saco herniário no tecido adjacente à cápsula articular; 2) defeitos embrionários na formação da cápsula articular; 3) degeneração da cápsula articular por doença inflamatória ou traumática (ROSSI; ARAÚJO; CÉSAR, 2007).

**Figura 18 – Eco-Dopplervenoso colorido demonstrando massa cística em corte transversal, em topografia inguinal esquerda, demonstrando compressão de veia femoral comum**



Fonte: Rossi, Araújo e César (2007).

Sua presença na articulação coxofemoral é rara e geralmente relaciona-se a artrite reumatóide, osteoartrite ou trauma. Sua manifestação clínica mais comum é a associação de massa e dor na região inguinal ou em região anterior da coxa – compressão do nervo femoral. Entretanto, pode apresentar como primeira manifestação clínica o edema do membro inferior acometido ou TVP deste membro, nos casos mais raros.

### 3.22.3 Cisto poplíteo

A maioria dos cistos poplíteos (cisto de Baker) são assintomáticos. No entanto, os cistos podem romper, resultando em dor e edema na perna que também pode surgir a partir de outras doenças, incluindo TVP, o linfedema, celulite e desgaste de um músculo. É uma doença benigna preenchido com fluido no fossa poplíteo. No entanto, cisto poplíteo pode se romper, resultando em bezerro dor e inchaço semelhante a TVP ou tendão. Portanto, é difícil de diagnosticar um cisto poplíteo rompido com base no histórico do paciente apenas com o exame físico. A doença mais comum associada com cistos poplíteos é osteoartrite do joelho, seguido de artrite reumatoide (KIM et al., 2014).

Em um estudo, a prevalência de cisto complicado foi de 6,8%, com ruptura como a complicação mais comum (50% dos cistos complicados). Sabe-se que, a ruptura está associada com a atividade física intensa e patologia inflamatória (artrite reumatóide, gota, espondiloartropatia soronegativa). Apesar de um cisto poplíteo roto ser raro, distingui-lo de TVP é importante porque os seus tratamentos e características clínicas são substancialmente diferentes. Dessa forma, o exame físico desses pacientes é de extrema importância, ajudando no diagnóstico diferencial (Figura 19).

**Figura 19 – Exame físico com edema unilateral das pernas acompanhado de ligeira vermelhidão e calor em MIE**



Fonte: Kim et al. (2014).

Em um estudo com mil pacientes não selecionados com suspeita de TVP aguda, Labropoulos et al., encontrou 34 pacientes (3,4%) com cisto poplíteo rompido. O cisto foi bilateral em seis pacientes, por isso é recomendado que, quando é identificado um membro também deve ser avaliado no outro (LOPEZ; KEARON; LEE, 2004).

A TVP pode levar a embolia pulmonar, enquanto cistos poplíteos rompidos raramente causam a síndrome do compartimento, culminando em fasciotomia. Além disso, o uso de anticoagulação aumenta o risco de síndrome de compartimento por hemorragia do cisto. Sugere-se a confirmação do diagnóstico clínico com ultrassom músculo-esquelético, o que pode permitir o diagnóstico rápido e prevenção de procedimentos de diagnóstico ou terapêuticos desnecessários (KIM et al., 2014).

## REFERÊNCIAS

- ABU-HEIJA, A. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss Is heparin still the drug of choice? **Sultan Qaboos University Medical Journal**, Muscat, v. 14, n. 1, p. e26-36, 2014.
- AITO, S. et al. Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients. **Spinal Cord**, Houndmills, v. 40, n. 6, p. 300-303, 2002.
- ALLMAN-FARINELLI, M. A. Obesity and venous thrombosis: a review. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, New York, v. 37, n. 8, p. 903-907, 2011.
- ANDREI, M. C.; ANDERCOU, A. Is there a link between atherothrombosis and deep venous thrombosis? **Maedica**, Bucharest, v. 9, n. 1, p. 94-97, 2014.
- APOSTOLLE, F. et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 345, n. 11, p. 779-783, 2001.
- AUPEIX, K. et al. Oxysterols induce membrane procoagulant activity in monocytic THP-1 cells. **The Biochemical Journal**, London, v. 314, n. 3, p. 1027-1033, 1996.
- AY, C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. **Blood**, New York, v. 116, n. 24, p. 5377-5382, 2010.
- BAGSHAW, M. Traveller's Thrombosis: A Review of Deep Vein Thrombosis Associated with Travel. **Aviation, Space, and Environmental Medicine**, Washington, v. 72, n. 9, p. 848-851, 2001.
- BAIN, E. et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, CD001689, 2014.
- BASTOUNIS, E. A. et al. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 239, n. 2, p. 153-156, 1996.
- BATTINELLI, E. M.; MARSHALL, A.; CONNORS, J. M. The role of thrombophilia in pregnancy. **Thrombosis**, New York, v. 2013; p. 516420, 2013.
- BEASLEY, R. et al. Thrombosis: the 21st Century variant of venous thromboembolism associated with immobility. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 21, n. 2, p. 374-376, 2003.
- BEZEMER, I. D. et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 169, n. 6, p. 610-615, 2009.
- BJORNARA, B. T.; GUDMUNDSEN, T. E.; DAHL, O. E. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, London, v. 88, n. 3, p. 386-391, 2006.

BLOM, J. W. et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. **JAMA**, Chicago, v. 293, n. 6, p. 715-722, 2005.

BLOM, J. W.; OSANTO, S.; ROSENDAAL, F. R. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 2, n. 10, p. 1760-1765, 2004.

BORCH, K. H. et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromso study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 7, n. 5, p. 739-745, 2008.

BRITO, C. J.; SILVA, R. M. **Cirurgia vascular: cirurgia endovascular, angiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2014.

BUTROS, S. R. et al. Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. **The British Journal of Radiology**, London, v. 86, n. 1030, p. 20130284, 2013.

CANONICO, M. et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, London, v. 336, n. 7655, p. 1227-1231, 2008.

CANONICO, M. et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 4, n. 6, p. 1259-1265, 2006.

CHUNG, J. W. et al. Acute iliofemoral deep vein thrombosis: evaluation of underlying anatomic abnormalities by spiral CT venography. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, Reston, v. 15, n. 3, p. 249-256, 2004.

CONNOLLY, G. C.; FRANCIS, C. W. Cancer-associated thrombosis. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2013, p. 684-691, 2013.

COUTURAUD, F. et al. Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. **Blood**, v. 124, n. 13, p. 2124-2130, 2014.

DARVALL, K. A. L. et al. Obesity and thrombosis. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, London, v. 33, n. 2, p. 223-233, 2007.

DE BASTOS, M. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review). **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 3, CD010813, 2014.

DEDEJ, T. et al. Alterations in homeostasis after open surgery. A prospective randomized study. **Il Giornale di Chirurgia**, Roma, v. 34, n. 7/8, p. 202-209, 2013.

EICHINGER, S. et al. Overweight, Obesity, and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 168, n. 15, p. 1678-1686, 2008.

EIKELBOOM, J. W. et al. Guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ. **Chest**, Chicago, v. 135, n. 2, p. 513-520, 2009.

EIKELBOOM, J. W.; WEITZ, J. I. Importance of family history as a risk factor for venous thromboembolism. **Circulation**, Dallas, v. 124, n. 9, p. 996-997, 2011.

ELIAHOU, R.; SOSNA, J.; BLOOM, A. I. Between a rock and a hard place: clinical and imaging features of vascular compression syndromes. **RadioGraphics**, New York, v. 32, n. 1, p. E33-E49, 2012.

ENGA, K. F. et al. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: The Tromso Study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 10, n. 10, p. 2068-2074, 2012.

GEERTS, W. H. et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 335, n. 10, p. 701-707, 1996.

GEERTS, W. H. et al. A prospective study of venous thrombolism after major Trauma. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 331, n. 24, p. 1601-1606, 1994.

GLYNN, R. J. et al. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 360, n. 18, p. 1851-1861, 2009.

GOMES, M. P. V.; DEITCHER, S. R. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 164, n. 18, p. 1965-1974, 2004.

GREER, I. A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. **Lancet**, London, v. 353, n. 9160, p. 1258-1265, 1999.

GÜNDÜZ, S. et al. Deep vein thrombosis in spinal cord injured patients. **Paraplegia**, Edinburgh, v. 31, n. 9, p. 606-610, 1993.

HEIT, J. A. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 162, n. 11, p. 1245-1248, 2002.

HEIT, J. A. et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 143, n. 10, p. 697-706, 2005.

KAHN, S. R. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. **Chest**, Chicago, v. 141, suppl. 2, p. e195S-e226S, 2012.

KHORANA, A. A. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 20, n. 10, p. 1619-1630, 2009.

KHORANA, A. A. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2012, p. 626-630, 2012.

KIM, J. S. et al. Ruptured popliteal cyst diagnosed by ultrasound before evaluation for deep vein thrombosis. **Annals of Rehabilitation Medicine**, Seoul, v. 38, n. 6, p. 843-846, 2014.

KNUDSON, M. et al. Thromboembolism after trauma. An Analysis of 1602 Episodes From the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 240, n. 3, p. 490-496, 2004.

KREIDY, R. Influence of acquired and genetic risk factors on the prevention, management, and treatment of thromboembolic disease. **International Journal of Vascular Medicine**, v. 2014, p. 859726, 2014.

KREIDY, R.; SALAMEH, P.; WAKED, M. Lower extremity venous thrombosis in patients younger than 50 years of age. **Vascular Health and Risk Management**, Auckland, v. 8, p. 161-167, 2012.

LOPEZ, J. A.; KEARON, C.; LEE, A. Y. Y. Deep venous thrombosis. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, p. 439-451, 2004.

MAFFEI, F. H. A. et al. Normas de orientação clínica para prevenção, diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda (revisão 2005). Salvador: SBACV; 2005. Disponível em: <[http://jvascbras.com.br/pdf/Arquivo\\_4.pdf](http://jvascbras.com.br/pdf/Arquivo_4.pdf)>. Acesso em: 01 jul. 2017.

MARIK, P. E.; PLANTE, L. A. Venous thromboembolic disease and pregnancy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 359, n. 19, p. 2025-2033, 2008.

MARTINEZ, C. et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: A population-based cohort study in patients without active cancer. **Thrombosis and Haemostasis**, Stuttgart, v. 112, n. 2, p. 255-263, 2014.

MEIS, E.; LEVY, R. A. Câncer e trombose: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p. 183-193, 2007.

MERLI, G. J. et al. Etiology, incidence, and prevention of deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, Philadelphia, v. 74, n. 11, p. 1199-1205, 1993.

MORELLI, V. M. et al. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 3, n. 1, p. 183-185, 2005.

NSEIR, W. et al. Recurrent deep venous thrombosis in a patient with agenesis of inferior vena cava. **International Journal of General Medicine**, Auckland, v. 4, p. 457-459, 2011.

O'CONNOR, D. J. et al. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. **Annals of Vascular Surgery**, Detroit, v. 25, n. 1, p. 9-14, 2011.

OHIRA, T. et al. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 5, n. 7, p. 1455-1461, 2007.

- OTTEN, H. M. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 164, n. 2, p. 190-194, 2004.
- PAFFRAT, T. et al. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. **Injury**, Bristol, v. 41, n. 1, p. 97-101, 2010.
- PENHA, G. S. et al. Mobilização precoce na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 77-85, 2009.
- POMP, E. R.; ROSENDAAL, F. R.; DOGGEN, C. J. M. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. **American Journal of Hematology**, New York, v. 83, n. 2, p. 97-102, 2008.
- PRANDONI, P. et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 348, n. 15, p. 1435-1441, 2013.
- RASKOB, G. E. et al. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dallas, v. 34, n. 11, p. 931-938, 2014.
- REID, R. et al. SOGC clinical practice guideline. No. 252, December 2010. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, Toronto, v. 32, n. 12, p. 1192-1204, 2010.
- ROSENDAAL, F. R. et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 116, n. 4, p. 851-854, 2002.
- ROSENDAAL, F. R. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. **Seminars in Hematology**, New York, v. 34, n. 3, p. 171-187, 1997a.
- \_\_\_\_\_. Thrombosis in the Young: Epidemiology and Risk Factors. A Focus on Venous Thrombosis. **Hemostasis and Thrombosis**, Stuttgart, v. 78, n. 1, p. 1-6, 1997b.
- \_\_\_\_\_. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, p. 1-12, 2005.
- ROSENDAAL, F. R.; HYLCKAMA, A. V. H.; DOGGEN, C. J. M. Venous thrombosis in the elderly. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 5, suppl. 1, p. 310-317, 2007.
- ROSSI, F. H.; ARAÚJO, R.; CÉSAR, E. M. Compressão extrínseca de veia ilíaca externa e edema de membro inferior por cisto sinovial coxofemoral. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 388-390, 2007.
- SAKON, M. et al. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 4, n. 3, p. 581-586, 2006.
- SCHIMMER, R. C. et al. The extrinsic inguinal venous compression syndrome. **Vascular Surgery**, Oxford, v. 28, n. 10, p. 553-562, 1994.

SCHULMAN, S. et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 4, n. 4, p. 734-742, 2006.

SCURR, J. H. et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. **Lancet**, London, v. 357, n. 9267, p. 1485-1489, 2001.

SERRATTO, V. A. et al. Doença de Behçet com extensa trombose venosa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 362-364, 2006.

SEVERINSEN, M. T. et al. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 149, n. 2, p. 273-279, 2010.

SEVERINSEN, M. T. et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 7, n. 8, p. 1297-1303, 2009.

SIMONE, B. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 control. **European Journal of Epidemiology**, Rome, v. 28, n. 8, p. 621-647, 2013.

SORENSEN, H. T. et al. The Risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis ou pulmonary embolism. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 338, n. 17, p. 1169-1173, 1998.

SORENSEN, H. T. et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. **Lancet**, London, v. 370, n. 9601, p. 1773-1779, 2007.

SORIA, J. M. et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. **Journal of the American Heart Association**, Oxford, v. 3, n. 5, p. e001060, 2014.

SPIEZIA, L. et al. ABO blood groups and the risk of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. **Blood Transfusion**, Milano, v. 11, n. 2, p. 250-253, 2013.

STEGEMAN, B. H. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, London, v. 347, n. 1-13, 2013.

STREBEL, N. et al. Preoperative or Postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin elective hip surgery? **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 162, n. 13, p. 1451-1456, 2002.

TAIT, C. M. et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. **British Journal of Haematology**, v. 159, n. 1, p. 28-38, 2012.

TAN, C. W.; HAE THA, M.; JOO NG, H. Creatine supplementation and venous thrombotic events. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 127, n. 8, p. e7-e8, 2014.

TEASELL, R. W. et al. Venous thrombosis after spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, Philadelphia, v. 90, n. 2, p. 232-245, 2009.

WALSH, J. J. et al. Vein compression by arterial aneurysms. **Journal of Vascular Surgery**, St. Louis, v. 8, n. 4, p. 465-469, 1988.

WHITE, R. H.; ZHOU, H.; GAGE, B. F. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 2, n. 8, p. 1327-1333, 2004.

WU, O. et al. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 62-69, 2007.

ZAHN, H. R.; SKINNER, J. A.; PORTEOUS, M. J. The preoperative prevalence of deep vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation. **Injury**, Bristol, v. 30, n. 9, p. 605-657, 1999.