

4. Fatores de risco

A fisiopatologia da trombose intravascular, descrita desde o século XIX por Rudolph Virchow, envolve três principais mecanismos: estase venosa, dano local da parede vascular (endotelial) e hipercoagulabilidade (ou trombofilia).⁽¹⁾ A estase permitiria que fatores ativados da coagulação constantemente gerados na circulação sanguínea permanecessem concentrados e em contato continuado com o endotélio vascular. Já o dano endotelial presumivelmente liberaria fatores pró-coagulantes do subendotélio que, ao interagir com vias fibrinolíticas anormais (adquiridas ou herdadas), resultariam no trombo vascular. Condições adquiridas ou herdadas podem, de forma independente ou combinada, interagir e causar um distúrbio no delicado balanço da homeostase coagulatória, facilitando a trombose ao invés da manutenção da fluidez sanguínea. Nas últimas décadas, uma ampla variedade de fatores de risco foram identificados, todos derivados de alguma forma dos mecanismos básicos descritos por Virchow. A chamada TEV seria, portanto, o resultado de uma interação multifacetada de algumas características presentes numa determinada oportunidade num indivíduo. As características clínicas individuais que resultam nos estados trombofílicos, sejam do âmbito genético (herdados) ou adquiridos (resultantes de traumas com a liberação de substâncias protrombóticas na circulação sanguínea), interagem temporalmente com situações de imobilizações.⁽²⁾ A importância do devido reconhecimento dos fatores de risco dessa doença está na possibilidade de prevenção (trombopprofilaxia), que é sabidamente mais fácil e menos dispendiosa do que diagnosticá-la ou tratá-la. Estima-se que cerca de 80% dos pacientes que desenvolvem TEV têm algum fator de risco identificável que poderia ter sido abordado precocemente.⁽³⁾ Consensos recentes sugerem que a forma e a intensidade da trombopprofilaxia sejam moduladas pela avaliação cumulativa de fatores de risco protrombóticos (Quadro 4).⁽⁴⁾

Fatores de risco intrínsecos do indivíduo e não modificáveis são a idade (o risco aumenta exponencialmente) e talvez o gênero (maior em pessoas do sexo feminino durante os anos reprodutivos, enquanto a incidência na terceira idade parece ser superior no sexo mascu-

lino, talvez por um maior acúmulo relativo de comorbidades).⁽⁵⁻⁸⁾

Existem diversas entidades de trombofilias herdadas e faltam estudos epidemiológicos nacionais que mostrem a representatividade desses em nosso país. Números obtidos na literatura internacional sugerem que até 30% dos casos de TEV poderiam estar ligados às predisposições genéticas, principalmente em associação a fatores de risco adquiridos.^(9,10)

A mutação do fator V Leiden causa resistência para os efeitos anticoagulantes da proteína C ativada. O estado heterozigoto parece aumentar a chance de TEV durante a vida em 2-8 vezes, enquanto o risco entre homozigotos é estimado em 30-80 vezes, se comparado com o da população em geral.⁽¹¹⁾ A protrombina variante G20210A determina a superprodução desse fator de coagulação, e, portanto, ocorre uma maior geração de trombina e um risco para TEV de 2-5 vezes (heterozigoto) e de 10-20 vezes (homozigoto). A deficiência de antitrombina, proteína C e proteína S também é responsável por uma parcela menor de casos de TEV (Quadro 5).⁽¹²⁾

Trombofilias adquiridas são condições predisponentes para a trombose de forma não herdada e são muito variadas. O risco em portadores de malignidade é de 2-20 vezes maior se comparado ao da população geral de semelhante idade e sexo, devido à produção de substâncias com atividade pró-coagulantes, especialmente em tumores do tipo adenocarcinoma (produtores de mucina).⁽¹³⁾ Esse risco pode ser potencializado pela associação com outras características relacionadas, como a invasão ou a compressão venosa, a imobilização prolongada (por doença neoplásica ou intercorrências terapêuticas clínicas ou cirúrgicas) e a utilização de determinados regimes quimioterápicos ou medicamentosos (tamoxifeno, asparaginase, etc.). A maioria dos casos de malignidade relacionada com eventos tromboembólicos é clinicamente aparente; entretanto, a TEV pode preceder o diagnóstico da malignidade (oculta) em até alguns meses.⁽¹⁴⁾ Doenças mieloproliferativas (especialmente policitemia vera e trombocitopenia essencial) podem apresentar hiperviscosidade, amplificando esse risco.⁽¹⁵⁾ Anticorpos antifosfolípidos, incluindo o anticorpo anticardioliipina e o anticoagulante lúpico, são um grupo heterogêneo de imunoglobulinas direcionadas contra complexos proteína-fosfolípeo, capazes, nessa interação,

Quadro 4 – Fatores de risco para TEV.^a

Fatores de risco maiores (risco relativo entre 5 e 20)	
Cirúrgicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia abdominal ou pélvica de grande porte • Prótese de quadril ou joelho • Necessidade de UTI no pós-operatório
Obstétricos	<ul style="list-style-type: none"> • Politraumatismo/trauma medular • Gravidez a termo • Parto cesáreo • Puerpério
Problemas em membros inferiores	<ul style="list-style-type: none"> • Fratura
Malignidade	<ul style="list-style-type: none"> • AVC com paralisia de membros • Neoplasia abdominal ou pélvica • Doença avançada/metastática
Imobilidade (> 3 dias)	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Hospitalização
Trombofilias	<ul style="list-style-type: none"> • Institucionalização • Deficiência de antitrombina • Deficiência de proteína C • Deficiência de proteína S • Síndrome antifosfolípideo • Homozigose para fator V Leiden • Homozigose para mutação do gene da protrombina
Outros	<ul style="list-style-type: none"> • Evento embólico prévio
Fatores de risco menores (risco relativo entre 2 e 4)	
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Doenças cardíacas congênitas • Insuficiência cardíaca congestiva • Idade • Tromboflebite superficial/varizes
Estrogênicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cateter venoso central • Anticoncepcional oral • Terapia de reposição hormonal
Trombofilias	<ul style="list-style-type: none"> • Heterozigose para fator V Leiden • Heterozigose para mutação do gene da protrombina
Outros	<ul style="list-style-type: none"> • Hiper-homocisteinemia • Exacerbação da DPOC • Deficiências neurológicas • Doença maligna oculta • Viagens prolongadas • Obesidade • Cirurgia por laparoscopia (por ex., colecistectomia)

^aAdaptado de estudo anterior.⁽⁴⁾ Na presença de profilaxia o risco relativo diminui.

de inibir as vias anticoagulantes naturais ou ativar o endotélio.⁽¹⁶⁾ A hiper-homocisteinemia (variadas causas) também foi descrita como um fator independente de TEV, sendo estimada, em uma meta-análise, de aumentar o risco em até 3 vezes.⁽¹⁵⁾ O risco trombótico é claramente aumentado em qualquer forma de trauma importante, inclusive cirúrgico, ainda mais se envolver o território de uma veia de grande calibre e resultar em um extenso dano

tissular, liberando tromboplastinas circulantes. Cirurgias em geral resultam em um aumento do risco relativo, estratificável em relação à idade, tipo de procedimento, presença de malignidade e coexistência de trombofilias hereditárias.^(5,13,17) Devido ao seu uso disseminado, contraceptivos orais são a mais importante causa de trombose em mulheres jovens (relacionada sobretudo ao conteúdo estrogênico e aos novos progestágenos), sendo o risco crescente dentro dos

Quadro 5 – Doenças trombofílicas herdadas comuns.^a

Doenças	Prevalência	Frequência em pacientes com TEV	Risco relativo de primeiro episódio TEV
Fator V Leiden (heterozigotos)		18,8%	7
Branco	4,8%		
Africano ou asiático	0,05%		
Fator V Leiden (homozigotos)	0,02%	--	80
Variante protrombina g20210A		7,1	2,8
Branco	2,7%	--	--
Africano ou asiático	0,06%	--	--
Deficiência de antitrombina III	0,02%	1,9%	20
Deficiência proteína C	0,2 – 0,4%	3,7%	6,5
Deficiência proteína S	0,003%	2,3%	5,0
Hiper-homocisteinemia (>18.5 µmol/L)	5 a 7%	10%	2,95

^aAdaptado do estudo de Pery e Ortel.⁽¹⁵⁾

primeiros 4 meses do início da terapia e não se alterando pela duração de uso, e reduzindo ao nível basal dentro de 4 meses após a interrupção do uso. Estudos observacionais estabeleceram que o uso corrente de terapia de reposição hormonal, mesmo com uma menor concentração estrogênica do que contraceptivos orais, também incorre em um aumento do risco tromboembólico.⁽¹⁸⁾ Da mesma forma, o estado gestacional e o puerpério aumentam o risco relativo de TEV de maneira multifatorial.

⁽²⁾ A imobilização relativa ou absoluta é uma característica intrínseca de hospitalização, e qualquer paciente clínico criticamente enfermo admitido e acamado tem um maior risco de TEV.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Viagens prolongadas (“síndrome da classe econômica”) têm como a duração média da imobilização um importante fator contribuinte.

⁽²⁰⁾ Doenças neurológicas, incluindo paresia ou plegias, também causam imobilização. A insuficiência cardíaca congestiva comporta-se como um “estado de hipercoagulabilidade” que pode resultar em trombo intracardiaco e TEV, sendo que o maior risco de TEV seria maior naqueles pacientes com falência ventricular direita (com edema periférico).⁽²¹⁾ Episódios prévios de TEV são um importante fator de risco para TEV, podendo conferir um risco relativo de até 8 vezes para a sua recorrência.^(22,23) Episódios de trombose prévios que ocorreram na ausência de fatores de risco identificáveis (trombose idiopática) ou em associação com fatores de risco permanentes (câncer, etc.), têm uma chance de recorrência maior do que aqueles relacionados com riscos efêmeros (imobilização, uso de contraceptivos orais, etc.). A obesidade parece interagir com fatores de risco definidos (gestação, uso de

contraceptivos orais, idade, fator V Leiden, etc.), amplificando seus efeitos no risco de TEV.^(10,23) Não há consenso na literatura com relação ao papel dos fatores cardiovasculares de risco para doença arterial (tabagismo, hipertensão, diabetes melito, dislipidemia) em relação à TEV.⁽²⁴⁾

Fatores de risco para TEV são importantes, pois ajudam na avaliação diagnóstica, inferindo um peso na probabilidade clínica de TEP, e auxiliam no desenho da profilaxia mais adequada para cada situação clínica, podendo até definir um tratamento de forma e duração distintas para cada problema.⁽²⁵⁾ Não há consenso na literatura em relação à indicação de exames na suspeita de trombofilia herdada ou adquirida inaparente (hiper-homocisteinemia, anticoagulante lúpico, etc.), mas se sugere avaliar as seguintes situações (D):

- TEV antes da sexta década (< 50 anos)
- História de TEV sem causa aparente ou recorrente
- Evento trombótico em sítio incomum (membro superior, etc.)
- História familiar de TEV, principalmente em jovens

Testar indivíduos para a trombofilia com exames laboratoriais sofisticados é muito dispendioso, sendo que mesmo no selecionado grupo assinalado acima, alguns autores⁽⁸⁾ propõem que se avaliem exclusivamente o fator V Leiden e a variante protrombínica — pela importância de sua prevalência nos estudos disponíveis — hiper-homocisteinemia — pela possibilidade de tratamento vitamínico — e anticorpos antifosfolípidos — pela importância na manutenção da intensidade e da duração do tratamento preventivo.(D)

Referências

- Virchow RL. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt: Meidinger Sohn; 1856.
- Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2003;24(1):1-12.
- Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):92-103.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6):470-83.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
- Coon WW, Willis PW 3rd, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation*. 1973;48(4):839-46.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998;339(2):93-104.
- Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med*. 1994;154(2):164-8.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):452-63.
11. Riess H. Hereditary and acquired thrombophilia. In: Konstantinides SV. *Contemporary Cardiology: Management of Acute Pulmonary Embolism*. 1st ed. Totowa (NJ): Humana Press; 2007. p. 187-98.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344(16):1222-31.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15.
- Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ*. 1994;308(6933):891-4.
- Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med*. 2003;24(1):153-70.
- Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1444-54.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):610-9.
- Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):1965-76.
- Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, Castenfors J, Persson G, Persson S. Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand*. 1987;222(5):409-14.
- Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001;345(11):779-83.
- Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1424-6.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3415-20.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med*. 1992;152(8):1660-4.
- Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-9.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe

management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997-1005.

5. Suspeita clínica

A suspeita clínica de TEP aguda baseia-se na presença de um quadro clínico compatível e na identificação de um ou mais fatores de risco. Na maioria de pacientes com suspeita clínica de TEP aguda, essa não será confirmada e o diagnóstico final apontará de uma condição alternativa.⁽¹⁻³⁾

Não há um quadro clínico específico ou patognomônico de TEP aguda. As repercussões fisiopatológicas e as manifestações anatomopatológicas – de onde se originam os sintomas e os sinais – dependem das condições prévias do pulmão e da carga embólica. Indivíduos jovens e saudáveis podem ter TEP primária sem evidência clínica ostensiva, e indivíduos idosos e doentes podem ter sintomas e sinais de TEP mascarados por uma doença de base. Não obstante, uma suspeita clínica criteriosa baseia-se na prevalência das apresentações clínicas encontradas em várias séries de casos documentados de TEP, as quais mostraram que as principais manifestações clínicas presentes nos episódios agudos submaciços de TEP são taquipneia (FR no adulto > 20 ciclos/min), dispneia, dor torácica pleurítica, taquicardia, apreensão, tosse e hemoptise. (Quadro 6). Episódios maciços em pulmões normais ou submaciços em pulmões com pouca reserva cardiorrespiratória podem apresentar um quadro de colapso circulatório agudo. A morte súbita encontra-se entre as manifestações raras mais possíveis de TEP aguda.⁽⁴⁻⁸⁾

Como não há um quadro clínico específico para TEP, faz-se necessário um alto grau de

suspeição. Devemos sempre lembrar a possibilidade de TEP aguda frente a alguns cenários clínicos: (a) sintomas torácicos agudos na presença de TVP aguda, antecedentes de TEV, fatores de risco, síncope, pós-operatórios, parto ou puerpério; (b) pacientes criticamente enfermos ou com trauma; (c) pacientes com taquiarritmias súbitas e inexplicáveis, principalmente se apresentarem fatores de risco; (d) pacientes com arritmia crônica e que se apresentam com dor pleurítica e hemoptise súbitas; (e) descompensação inexplicável de insuficiência cardíaca ou de pneumopatia crônica; e (f) parada cardiorrespiratória.^(5,6)

A TVP sintomática está presente em menos da metade dos casos confirmados de TVP. Vale considerar que, em casos de TVP proximais sintomáticas, cerca de 50% dos pacientes têm TEP assintomática; em casos de TEP confirmada, cerca de 70% dos pacientes têm TVP silenciosa.^(9,10)

No estudo PIOPED, com mais de uma centena de pacientes sem doenças cardíacas e pulmonares prévias, 65% dos pacientes apresentaram um quadro de dor pleurítica ou de hemoptise (compatível com edema, hemorragia pulmonar e/ou infarto pulmonar), correspondente a TEP não maciça ou a pacientes com risco baixo de mortalidade a curto prazo; 22% apresentaram dispneia isolada, correspondente a TEP submaciça ou a pacientes com risco intermediário de morte; 8% com quadro de colapso circulatório (síncope, hipotensão arterial sistêmica), correspondente a TEP maciça ou a pacientes com risco alto de morte; e 5% foram assintomáticos. Dor pleurítica, tosse e hemoptise sugerem TEP

Quadro 6 – Sinais e sintomas de TEP aguda.

Sinais e sintomas	Estudos			
	UPET ⁽⁴⁾ (n = 327)	PIOPED ⁽⁶⁾ (n = 117)	ICOPER ⁽⁷⁾ (n = 2.210)	RIETE ⁽⁸⁾ (n = 3.391)
Dispneia	84%	73%	82%	83%
Taquipneia	92%	70%	ND	ND
Dor torácica pleurítica	74%	66%	49%	54%
Tosse	53%	37%	20%	ND
Hemoptise	30%	13%	7%	6%
Síncope	13%	ND	14%	16%
Crepitações	58%	51%	ND	ND

UPET: *Urokinase Pulmonary Embolism Trial*; PIOPED: *Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis*; ICOPER: *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*; RIETE: *Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica*.