

## RASTREIO DE TROMBOFILIAS

Jorge Lima<sup>1</sup>, Augusta Borges<sup>2</sup>

### RESUMO

As trombofilias são uma perturbação na hemostase que conduzem a uma tendência, hereditária ou adquirida, para a ocorrência de fenómenos trombóticos venosos ou arteriais. Enquanto o rastreio das trombofilias adquiridas (síndrome de anticorpos antifosfolípidos) deve sempre efectuado nos casos de trombose venosa dado o risco de recorrência, o mesmo não se aplica relativamente ao rastreio das trombofilias hereditárias. Os autores discutem as indicações específicas para a realização do rastreio e as precauções a ter na investigação laboratorial e na interpretação dos resultados obtidos.

**Palavras-chave:** trombofilia, trombose, rastreio

arterial, sendo a primeira mais prevalente. A existência de uma predisposição para a trombose, mesmo quando mais de um gene está afetado, é insuficiente para causar um evento trombótico clínico. Quase sempre nesses indivíduos é necessário um estímulo trombogénico para iniciar o evento trombótico. Outro aspeto interessante das trombofilias é a grande variabilidade fenotípica, o que sugere uma complexa interação entre múltiplos genes que determina uma predisposição hereditária para a trombose. Um evento trombótico atípico, isto é, com início em idade precoce, com recidiva frequente, com história familiar, com localizações invulgares migratórias ou generalizadas e com gravidade desproporcional a um determinado estímulo reconhecido, deve levantar sempre a suspeita de trombofilia.

### INTRODUÇÃO

Trombofilia é um termo que denomina um conjunto de várias anomalias específicas, adquiridas ou hereditárias, que condicionam um estado de hipercoagulabilidade e um consequente aumento do risco de trombose<sup>1,2</sup>. A trombose pode ser venosa ou

### PREVALÊNCIA E CLASSIFICAÇÃO DAS TROMBOFILIAS

Apesar de estarem descritas várias trombofilias (Quadro I) elas não são todas iguais, não têm a mesma prevalência e distribuição geográfica<sup>3</sup> (Ta-

<sup>1</sup> Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa. E-mail: jorge.ramoslima@jmellosaude.pt

<sup>2</sup> Especialista em Medicina Interna, Maternidade Dr. Alfredo da Costa – CHLC, Lisboa. E-mail: augustaborges1@hotmail.com

**Quadro I.** Tipos de Trombofilias

<b>Hereditárias</b>
Deficiência da Antitrombina
Deficiência da Proteína C
Deficiência da Proteína S
Deficiência de Proteína Z
Resistência APC (APCR)
Mutação Fator V Leiden (R506Q)
Mutação do gene da Protrombina G20210A
Mutação da MTHFR (Variantes 677C>T e 1298A>C)
Mutação PAI-1 675G>A (4G/5G) e 844A>G
Disfibrinogênias
Fator IX Elevado
Fator XI Elevado
<b>Adquiridas</b>
Síndrome de Anticorpos antifosfolípidos (SAAF)
<b>Mistas/Combinado</b>
Hiperhomocisteinemia
Atividade Elevada do Fator VIII
Aumento do Fibrinogênio
<b>Outras Trombofilias</b>
ACE Ins/del
Fibrinogênio (455G>A)
Fator XIII (Val34Leu)
APOE (Cys112Arg e Arg158Cys)
EPCR (4678G/C)

bela I) e não têm o mesmo impacto clínico em termos de risco trombótico (Quadro II). As trombofilias mais frequentes e com significado clínico são as heterozigótias para o fator V Leiden e para o gene da Protrombina G20210A<sup>4-7</sup>. A heterozigotia para o fator V Leiden apesar de ser uma mutação frequente nos europeus é rara

nos asiáticos, africanos e nativos australianos<sup>3</sup>. Os défices de proteína C e S têm um potencial trombogênico comparável, mas são muito mais raras<sup>4</sup>. O défice de antitrombina, as homozigótias (factor V Leiden e Protrombina G20120A) e as heterozigótias combinadas, apesar de muito raras, são altamente trombogênicas<sup>4-7</sup>.

**Tabela I.** Prevalência das Trombofilias Hereditárias – População Geral

Défice de Antitrombina, Proteína S e Proteína C		1%
Fator V Leiden	Caucasianos	4-7%
	Não Caucasianos	0-1%
Protrombina G20210A	Caucasianos	2-3%
	Não Caucasianos	0-1%
Atividade Elevada do Fator VIII		11%
Hiperhomocisteinemia		5%

Adaptado da referência 3

**Quadro II.** Classificação das Trombofilias**Alto Risco Trombótico**

Homozigotia Fator V Leiden  
Homozigotia Protrombina G20210A  
Défice de Antitrombina  
Síndrome de Anticorpos antifosfolípidos (SAAF)  
Défices combinados (Dupla heterozigotia para Fator V Leiden e Protrombina G20210A, outros)

**Moderado Risco Trombótico**

Heterozigotia Fator V Leiden  
Heterozigotia Protrombina G20210A  
Défice Proteína C  
Défice Proteína S  
Persistência de Anticorpos antifosfolípidos

**Baixo Risco Trombótico**

Mutação da MTHFR (Polimorfismos C677T e A1298C)  
Mutação do PAI-1 (Polimorfismos 675G>A (4G/5G) e 844A>G)  
Hiperhomocisteinemia  
Outras

**COMPLICAÇÕES  
OBSTÉTRICAS E  
TROMBOFILIAS**

Apesar da associação entre trombofilias hereditárias e tromboembolismo venoso, atualmente o mesmo não se aplica em relação à associação deste grupo de alterações com as complicações da gravidez. É controverso se realmente existe uma associação entre as trombofilias hereditárias e a trombose úteroplacentária conduzindo a morte fetal, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e descolamento prematuro de placenta normalmente inserida<sup>8</sup>. Esta possível associação resultou num pedido exagerado de rastreo das trombofilias na gravidez, apesar de ainda não haver confirmação de eventuais benefícios terapêuticos. A síndrome de anticorpos antifosfolípidos é uma situação de importante diagnóstico não só devido à sua prevalência como uma forma de trombofilia adquirida, mas também devido à sua significativa morbidade e mortalidade<sup>9,10</sup>. Nesta síndrome o anticoagulante lúpico, a anticar-

diolipina, e a anti- $\beta$ 2-glicoproteína 1 estão associados a aborto recorrente e a fenômenos trombóticos<sup>11,12</sup>. Para o diagnóstico da síndrome devem estar presentes pelo menos um critério clínico (trombose ou complicação obstétrica) e um critério serológico. Apenas títulos moderados ou elevados de anticorpos antifosfolípidos devem ser critério para a síndrome e de acordo com as últimas recomendações os resultados positivos devem ser confirmados pelo menos 12 semanas depois<sup>9-12</sup>.

**CRITÉRIOS DE RASTREIO  
DAS TROMBOFILIAS**

Por se tratar de análises dispendiosas a investigação laboratorial das trombofilias deve ser efectuada de forma criteriosa<sup>13</sup> (Quadro III). Um rastreo excessivo ou inapropriado pode ser mais lesivo do que benéfico para o paciente. A realização do rastreo de trombofilias de forma a prevenir episódios iniciais de tromboembolismo venoso não está indicada, exceto em

**Quadro III.** Critérios de Rastreo das Trombofilias Hereditárias e Adquiridas

---

História pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso
Trombose antes dos 50 anos na ausência factores de risco transitórios
Tromboembolismo recorrente
Trombose atípica (mesentérica, esplénica, hepática, renal, cerebral)
Parente do 1.º grau com mutação específica
Patologia obstétrica (excluir trombofilia adquirida – SAAF)
– Uma ou mais mortes <i>in utero</i> inexplicadas de fetos morfologicamente normais (>10 semanas gestação)
– Três ou mais abortos espontâneos consecutivos (<10 semanas), excluídas causas anatómicas e cromossómicas
– Um ou mais nascimentos prematuros (<34 semanas), de fetos morfologicamente normais, associados a eclâmpsia ou pré- eclâmpsia grave ou insuficiência placentar.

---

mulheres com história familiar de tromboembolismo venoso idiopático e que vão iniciar contraceção oral<sup>14</sup>. Alguns médicos também fazem o rastreo de forma a auxiliar a sua decisão relativamente à duração da anticoagulação. No entanto, vários estudos demonstraram que, com exceção da síndrome de anticorpos antifosfolípidos, as trombofilias não aumentam significativamente o risco de recorrência de tromboembolismo venoso<sup>14</sup>.

### INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Perante uma suspeita de trombofilia devem ser pedidas análises e estudos genéticos<sup>13,15</sup> (Quadro IV), das quais deve fazer parte um estudo imunológico sumário se houver clínica sugestiva de doenças autoimunes.

No rastreo das trombofilias é fundamental tomar precauções na requisição e na interpretação dos resultados laboratoriais (Quadro V). Antes da avaliação analítica é importante saber qual a medicação que o paciente ou que a grávida estão a fazer, uma vez que os anticoagulantes orais, a heparina, os contraceptivos orais, a terapêu-

tica hormonal podem interferir com os resultados. Por outro lado, se o rastreo for efectuado durante a gravidez ou durante um episódio trombótico agudo, estes induzem alterações dos parâmetros da hemostase. Sendo assim, o diagnóstico de uma deficiência congénita deverá sempre ser confirmado após a normalização dos parâmetros da hemostase, isto é, 6 semanas após o parto e após resolução da trombose ou na ausência de medicação anticoagulante ou estrogénica.

O rastreo deve começar por uma contagem de plaquetas e o estudo básico da coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, doseamento do fibrinogénio). É preciso não esquecer o seguinte: a anticoagulação oral aumenta o INR (International Normalized Ratio) e o tempo de protrombina; a heparina não fraccionada, ao contrário da heparina de baixo peso molecular, altera o APTT; e que o fibrinogénio aumenta fisiologicamente com a gravidez e outras situações patológicas. Para o rastreo das disfibrinogénias recomenda-se a realização de testes funcionais e imunológicos para o fibrinogénio, assim como a determinação do tempo de trombina.

**Quadro IV.** Investigação Laboratorial

---

Avaliação global da coagulação
Contagem plaquetas
Tempo de Protrombina TP – INR
Tempo de Tromboplastina Parcial APTT
Fibrinogénio
Anticoagulantes naturais
Antitrombina
Proteína C
Proteína S (total e fracção livre)
Atividade Fator VIII
Anticoagulante lúpico
Anticardiolipina IgM e IgG
Anti-β2 Glicoproteína 1 IgM e IgG
Homocisteinémia em jejum
Genotipagem de Mutações com risco trombótico
Protrombina G20210A
Teste de Resistência à Proteína C ativada (VR 2-5)
Exame de rastreio de 1.ª linha
Mais económico do que requisitar pesquisa da mutação
Factor V Leiden
Pesquisa da mutação FVL apenas se APCR (Ratio) < 2
Não requisitar por rotina:
MTHFR (variantes C677T e A1298C)
PAI (variantes 4G/5G e 844A>G)
Doseamento de PAI-1 plasmático

---

**Quadro V.** Precauções na Requisição e na Interpretação dos Resultados Laboratoriais

---

Não fazer o estudo das trombofilias durante o episódio trombótico agudo (aguardar 6 meses)
Não fazer o estudo sob efeito da terapêutica anticoagulante (heparina ou anticoagulantes orais) – aguardar 6 semanas após terminar terapêutica
A síndrome nefrótica, as hepatopatias, os contraceptivos orais e a terapêutica hormonal de substituição diminuem a concentração dos anticoagulantes naturais
A gravidez aumenta o fator VIII e diminui a proteína S (ter em conta os valores de referência para os vários trimestres). Confirmação do diagnóstico 6 semanas após o parto (idealmente 3 a 6 meses depois)
Excluir hiperhomocisteinémia secundária adquirida por deficiência de ácido fólico, vitamina B6 e B12

---

A determinação da atividade anti-génica da proteína C, da proteína S (livre e total) e da antitrombina é efetuada através de testes imunorreativos que detetam, quer defeitos quantitativos, quer qualitativos ou funcionais. A terapêutica com heparina induz um

declínio nos níveis de antitrombina e os anticoagulantes orais fazem o mesmo às concentrações de proteína C e S. Se os níveis de atividade da proteína S estiverem diminuídos a determinação das duas fracções livre e total (funcional) permite definir melhor o

defeito, uma vez que a gravidez diminui a atividades desta proteína<sup>16</sup> (Tabela II). Em alguns casos de deficiência hereditária de proteína S podemos encontrar níveis baixos da fração livre com concentrações normais ou “borderline” da proteína S total.

Os testes para a avaliação da atividade da proteína C e S podem mostrar valores falsamente positivos se a mutação para o fator V Leiden estiver presente, pelo que é importante excluir esta mutação perante valores alterados destas proteínas. O teste de resistência à proteína C ativada (valor de referência 2-5) é um teste funcional de rastreo que serve para excluir a mutação para o fator V Leiden. Um APCR (Ratio) inferior a 2 significa resistência e implica a genotipagem para o fator V Leiden que é efectuada a partir na análise do ADN, obtido das células mononucleares de sangue periférico. Na gravidez ocorre com frequência uma resistência fisiológica à proteína C ativada, devido à diminuição dos níveis de proteína S, pelo que é necessário a identificação da mutação do fator V Leiden (por “Polymerase Chain Reaction”) para fazer o diagnóstico.

A hiperhomocisteinémia pode ser diagnosticada pelo doseamento da homocisteína em jejum, por cromatografia gasosa ou por outro método bioquímico. A sobrecarga com metionina melhora a sensibilidade diagnóstica da técnica. Pe-

rante um diagnóstico de hiperhomocisteinémia ( $\geq 12 \mu\text{mol/L}$  na grávida e  $\geq 16 \mu\text{mol/L}$  na não grávida) é preciso excluir uma deficiência de vitaminas (B6, B12 e ácido fólico) envolvidas na regulação e controlo do ciclo da metionina e dos níveis de homocisteína (hiperhomocisteinémia adquirida).

O diagnóstico da presença do alelo para a mutação da protrombina G20210A assenta na análise do ADN.

Por se tratarem de mutações com elevada prevalência na população geral e com baixo risco trombótico atualmente não está indicado a genotipagem para as variantes da mutação da metilenotetrahydrofolato redutase (MTHFR C677T e A1298C), para as variantes do inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1 5G/5G e 844A>G) nem o doseamento dos níveis plasmáticos de PAI-1.

Um aumento de atividade do fator VIII ( $\geq 150\%$ ) constitui um factor independente de risco trombótico no adulto e no período neonatal, estando associado ao tromboembolismo recorrente<sup>17</sup>. Enquanto não surgem estudos que determinem a base molecular e genética subjacente ao aumento da concentração plasmática do fator VIII:C associado a fenómenos tromboembólicos é necessário excluir sempre uma “reação de fase aguda” através dos doseamentos do fibrinogénio, da proteína C reativa e

**Tabela II.** Variação dos Anticoagulantes Naturais na Gravidez (%)

	Não grávida	1.º Trimestre	2.º Trimestre	3.º Trimestre
<b>Antitrombina funcional</b>	70-130	89-114	88-112	82-116
<b>Proteína C funcional</b>	70-130	78-121	83-133	67-135
<b>Proteína S total</b>	70-140	39-105	27-101	33-101
<b>Proteína S livre</b>	70-140	34-133	19-113	20-65
<b>Proteína S funcional</b>	65-140	57-95	42-68	16-42

Adaptado da referência 16

da velocidade de sedimentação.

Na prática clínica são utilizados 2 tipos de testes para identificar os anticorpos antifosfolípidos. O anticoagulante lúpico é detetado através de testes de coagulação e os anticorpos antifosfolípidos contra proteínas específicas (anticardiopina e anti- $\beta$ 2-glicoproteína 1) são determinados através de testes de ELISA. São necessários 4 critérios para comprovar a presença de anticoagulante lúpico: prolongamento de um teste de rastreo dependente de fosfolípidos; ausência de correção após a adição de plasma normal; encurtamento do tempo de coagulação após a adição de fosfolípidos; e exclusão de fatores inibitórios específicos, tais como anticorpos dirigidos aos fator VIII e ao fator V. Uma vez que os anticorpos antifosfolípidos podem ser transitórios e secundários a outras patologias, recomenda-se a sua repetição com pelo menos 12 semanas de intervalo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo do rastreo das trombofilias é detetar as causas mais frequentes e bem definidas de tromboembolismo. O rastreo universal das trombofilias não está recomendado pelo que a investigação laboratorial só deve ser efectuada após minuciosa avaliação clínica tendo em conta critérios específicos de forma a evitar erros de interpretação e terapêuticas desnecessárias. Perante um cenário trombótico o clínico deve ter presente que muitas vezes mais importante do que a identificação de determinada trombofilia é a identificação dos fatores de risco trombóticos de forma a instituir um adequado plano de prevenção com o objetivo evitar a recor-

rência do evento. Enquanto aguardamos mais estudos e investigação nesta área a nossa conduta deve assentar no bom senso clínico e na experiência dos especialistas.

## REFERÊNCIAS

1. Favaloro EJ, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigations of thrombophilia: the good, the bad and the ugly. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:695-710.
2. Bauer KA, Rosendaal FR, Heit JA. Hypercoagulability: too many tests, so much conflicting data. *Hematol* 2002;1:353-368.
3. Coopens M, Kaandorp SP, Middeldorp Saskia M. Inherited thrombophilias. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:357-374.
4. Bick RL. Prothrombin G20210A mutation, antithrombin, heparin cofactor II, protein C, and protein S defects. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:9-36.
5. Rees DC, Cox M, Clegg JB, et al. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-1134.
6. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
7. Nicolaes GA, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FV Leiden) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin Am* 2003;17:37-61.)
8. ACOG Practice Bulletin 113: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116(1):212-222.
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
10. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1428-1432.
11. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:330-339.
12. ACOG Practice Bulletin 135: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1514-1521.
13. Margetic S. Diagnostic algorithm for thrombophilia screening. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(1):S27-S39.
14. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008;121:458-463.
15. Lima J. Trombofilias e gravidez. *Boletim da Sociedade Portuguesa da Hemorreologia e Microcirculação* 2006; 21(3):6-23.
16. Abassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and Laboratory Studies. A Reference Table for Clinicians. *Obstet Gynecol* 2009;114:1326-1331.
17. Van der Meer FJM, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997;78(1):631-635.