

# Trombogênese - Trombofilia

## *Thrombogenesis - Thrombophilia*

Fernando L.V. Duque<sup>1</sup>, N.A. Mello<sup>1</sup>

### Resumo

A doença tromboembólica vem sendo alvo de intensas pesquisas desde o fim do século XVIII na tentativa de se determinar uma explicação para sua incidência e seu desenvolvimento. Entretanto, ainda não se tem um estudo detalhado de todos os fatores intrínsecos e extrínsecos que podem levar ao quadro clínico de trombose. Assim, após uma breve revisão histórica das descobertas e das hipóteses levantadas sobre a trombofilia, o artigo prossegue com a descrição de fatores de risco que têm sido alvo de pesquisas detalhadas no intuito de proporcionar tratamentos profiláticos eficazes.

**Palavras-chave:** trombofilia, tromboembolismo, fatores de risco.

### Abstract

The incidence and development of thromboembolism has been the object of extensive research since the late 18th century. However, a detailed study of all intrinsic and extrinsic factors that may lead to thrombosis is not available yet. Therefore, after a brief historical review of the findings and hypotheses formulated about thrombophilia, the present article describes the risk factors that have been currently investigated, with the aim of offering efficient prophylactic treatments.

**Key words:** thrombophilia, thromboembolism, risk factors.

As referências sobre a inflamação das veias e sobre as trombozes venosas estão presentes na literatura médica há vários séculos. Com o passar dos anos, a importância clínica do fenômeno tromboembólico aumentou progressivamente e hoje, por ocorrer em escala endêmica, a trombose é problema grave em quase todos os campos da medicina.

Hunter<sup>1</sup>, em 1784, no artigo "Observações sobre a inflamação da camada interna das veias", chamou a atenção para a trombose identificada após venopuncturas, fraturas complexas e operações cirúrgicas. Logo depois, observou a presença de inflamação na veia e responsabilizou-a pela trombose venosa concomitante, ponto de vista partilhado por Cruveilhier<sup>2,3</sup>. Mais tarde, constatou casos de trombose sem supuração da

parede do vaso, denominando-os de inflamação espontânea da parede venosa.

Em 1877, Trousseau<sup>4</sup> assinalou a associação da trombose venosa com as neoplasias. Mais ou menos na mesma época (1875), Paget<sup>5</sup> e, um pouco mais tarde (1884), Schröetter descreveram a tromboflebite por esforço, onde, entretanto, parecia não haver inflamação da veia. No fim do século XVIII e começo do XIX, surgiram esparsos trabalhos sobre o assunto e os estudos sobre a trombose venosa só tomaram corpo na segunda metade do século XIX, na maior parte realizados pelos grandes patologistas alemães que descreveram quase todas as alterações estruturais dos vasos que conhecemos hoje. As morfologias macroscópica e microscópica do trombo foram bem determinadas por Virchow<sup>6,7</sup>, Zahn<sup>8</sup>, Welch<sup>2,3</sup>, Aschoff<sup>9</sup> e outros. Entretanto, a melhor caracterização da lesão trombótica só veio a ser feita nos meados do século XX, com o emprego da microscopia eletrônica.

Ao lado dos estudos anatomopatológicos, quase todos esses investigadores criaram hipóteses sobre a

1. Departamento de Angiologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Serviço de Angiologia e de Cirurgia Vascular, Hospital Central da Santa Casa da Misericórdia (Rio de Janeiro).

etiopatogenia da trombose venosa. Baille<sup>2,3</sup> sugeriu a importância da estase sangüínea na gênese do trombo, tema que veio a constituir-se num dos cavalos de batalha de Virchow<sup>6,7</sup>. Rokitansky<sup>10</sup> acreditava que havia duas variedades de trombose venosa: uma provocada pela inflamação da parede, e outra, desencadeada pela estase intravascular. Em 1898, Welch<sup>2,3</sup> fez uma ampla e completa revisão do assunto e concluiu que, na maioria de casos, há mais de um elemento etiológico responsável pela trombose e que apenas a inflamação e a estase não explicavam todos os casos de trombose.

Hayem<sup>8</sup>, em 1878, notou a aglutinação das plaquetas no local de punção de um vaso; Bizzozero<sup>8</sup> confirmou esse achado e denominou-o de coágulo hemostático. Em 1885, Eberth & Schimmelbuch<sup>11</sup> provocaram a formação de trombos nos vasos mesentéricos de animais e apontaram a aglutinação das plaquetas como a fase inicial da trombose. Em 1927, Wright & Minot<sup>12</sup> constataram que a metamorfose viscosa da plaqueta pode ocorrer antes mesmo do surgimento da fibrina. Em 1924, Aschoff<sup>9</sup> classificou os componentes etiopatogênicos da trombose em três grupos: fatores parietais, estase sangüínea e distúrbios da crase sangüínea. Em 1890, a origem plasmática da fibrina foi admitida por Virchow<sup>6,7</sup>, que, na mesma época, denominou a sua forma precursora de fibrinogênio. Em 1895, Schimidt<sup>13</sup> constatou a existência de um “fermento da fibrina” (a trombina), que circularia no sangue sob uma forma precursora e inativa (a protrombina). A ativação da protrombina se daria pela presença de “substâncias zimoplásticas” dos tecidos, denominadas de tromboquinase por Morawitz<sup>14</sup> em 1905, e que Howell<sup>15</sup> posteriormente chamou de “tromboplastinas teciduais” (fator III). Essas enzimas só se ativariam na presença do íon cálcio (Arthus & Pages<sup>16</sup>; Hammarsten<sup>16</sup>). A presença de tromboplastina intrínseca só foi descoberta anos depois, sob o nome de triptase (Ferguson<sup>17</sup>). A digestão fermentativa da fibrina (fibrinólise) só foi descoberta em 1903.

Há muitas décadas, as observações clínicas e epidemiológicas, realizadas por inúmeros autores em diferentes partes do mundo, permitiram identificar uma série de situações e de doenças que precediam ou acompanhavam os quadros clínicos da trombose venosa (Tabela 1). Esta concomitância configurou uma relação de causa e efeito, e esses eventos foram considerados potencializadores ou desencadeadores na instalação da trombose venosa e, por extensão, da trombose arterial.

**Tabela 1** - Condições que favorecem a instalação da trombose (fatores de risco, condições não congênitas)

---

Adenocarcinoma
Anemia
Anestesia geral prolongada
Anticoagulante lúpico
Anticorpo antifosfolipídico
Bacteremia
Câncer
Cirurgia (pelve, bacia, extensa)
Colagenose
Corticosteróides
Enterite crônica
Estrogênios exógenos
Gravidez*
Hemodiluição
Hemoglobinúria paroxística noturna
Hemólise intravascular
Hepatopatias
Hiperhomocisteinemia
Hiperlipidemias
Hiperviscosidade
Homocistenuria
Hormonioterapia estrogênica
Idade
Imobilização geral e/ou de membros inferiores
Infarto do miocárdio recente
Infecções
Insuficiência cardíaca
Leucose
Lúpus
Mieloma múltiplo
Nefropatias
Obesidade
Paraproteinemias
Policitemia Vera
Poliglobulia
Puerpério
Queimaduras
Sedentarismo
Tabaco
Trauma
Trombose prévia
Uso de anticoncepcional
Vasculite de Behcet
Veias varicosas

---

\* Com restrição de crescimento intra-uterino; deslocamento de placenta; história de tromboembolismo; pré-eclâmpsia; trombose pós-parto; perdas fetais repetidas.

Mais ou menos simultaneamente, foi sendo visto que os pacientes com maior número desses fatores de risco tinham maior probabilidade de causar trombose intravascular, o que levou muitos autores a criarem métodos de avaliação prognóstica por meio de tabelas nas

quais cada fator recebe um valor numérico absoluto ou percentual<sup>18-20</sup> (Tabela 2). Se um paciente apresentar a soma desses valores parciais maior do que um determinado valor, ele é considerado paciente de risco para a doença tromboembólica e, por isso, merece cuidados especiais, inclusive eventual tratamento medicamentoso anticoagulante profilático no per e pós-operatório (Tabela 3). Estas tabelas são de muita valia e empregadas em muitos Serviços.

**Tabela 2** - Quantificação dos fatores de risco da trombose venosa (doença tromboembólica)\*†

<b>Risco alto (cada um valendo 4 pontos)</b>
Cirurgia ou fratura de quadril, joelho, prótese Fratura de osso longo ou múltipla Politraumatismo Cirurgia abdominal para câncer Cirurgia e/ou doença grave, com DTE ‡ prévia
<b>Risco moderado (cada um vale 2 pontos)</b>
Idade igual ou acima de 60 anos Antecedentes de trombose venosa (mais doença ou cirurgias pequenas) Insuficiência venosa crônica, com ou sem úlcera Insuficiência cardíaca congestiva Infarto do miocárdio complicado Neoplasia maligna Imobilização no leito AVC isquêmico Queimadura e traumas extensos Cirurgia geral (mais de uma hora e com outros fatores de risco) Presença de anticorpo antifosfolipídico
<b>Risco baixo (cada um vale 1 ponto)</b>
Idade de 40 a 60 anos Obesidade Tabagismo Estrogênio/anticoncepcional Gravidez ou puerpério Diabetes melito Infarto do miocárdio não complicado Infecções Cirurgia de grande porte nos últimos 6 meses Síndrome nefrótica Pequena cirurgia (< 30 min) Grande cirurgia em jovem saudável

\* Adaptada da tabela de Weinmann<sup>20</sup>

† Se a soma dos pontos dos fatores de risco de um determinado paciente for = 5 (cinco), ele deverá merecer medidas antitrombóticas profiláticas.

‡ Doença tromboembólica

**Tabela 3** - Profilaxia a ser adotada de acordo com o número de pontos nos pacientes que vão enfrentar outros fatores de risco (cirurgia, repouso no leito, certas medicações, etc.)

<b>Risco baixo (1 ponto)</b>
Movimentação ativa dos membros Deambulação precoce Uso de meias elásticas Exercícios respiratórios Hidratação ampla Evitar posição sentada Evitar leito de Fauwler
<b>Risco moderado (2 a 4 pontos)</b>
Mesmas medidas do risco baixo Heparina subcutânea 5.000 U de 12/12 horas Enoxaparina [Clexane®], sc, 20 mg, uma vez por dia Nadroparina [Fraxiparina®], sc, 0,3 mg, uma vez por dia Dalteparina [Fragmin®], sc, 2.500 U, uma vez por dia Nos pacientes cirúrgicos, iniciar o uso da heparina horas antes da operação e prolongá-lo, se for o caso
<b>Risco alto (5 ou mais pontos)</b>
Mesmas medidas do risco baixo. Heparina, sc, 40 mg, uma vez ao dia Enoxaparina, sc, 40 mg, uma vez ao dia Nadroparina, sc, 0,6 mg, uma vez ao dia Dalteparina, sc, 5.000 U, uma vez ao dia

Entretanto, com o passar do tempo, verificou-se que muitos indivíduos portadores de altas taxas de fatores de risco não apresentavam, obrigatoriamente, a doença tromboembólica, apesar de sujeitos a condições reconhecidamente trombogênicas; ou seja, nem todas as pessoas portadoras de fatores de risco apresentavam trombose ao sofrer estresse trombogênico adicional (trauma, parto, etc.)<sup>21</sup>. De forma inversa, constatou-se que um terço dos pacientes com quadro clínico de trombose venosa não apresentava nenhum dos fatores de risco.

Considerando-se essas observações, foi ficando patente que haveria uma “trombofilia espontânea”, idiossincrática, que geraria a trombose vasal sem necessitar de grande auxílio de um estímulo patogênico extrínseco ou mesmo sem necessitar de qualquer processo precipitador. Ressurgia o velho aforismo da medicina constitucionalista: “só faz doença quem pode” ou, de outra

forma, “os fatores de risco só são expressos no indivíduo que tem padrão genético adequado”. Esta “amizade ao trombo” (trombo+filia) seria derivada de condições peculiares do sistema de coagulação do sangue do indivíduo, talvez uma latente hipercoagulabilidade individual, possivelmente congênita, familiar.

Com essas constatações, o fenômeno da coagulação tomou ênfase no estudo da trombogênese. A hipótese da lesão parietal e da estase sangüínea como fatores dominantes na formação do trombo foi, em parte, suplantada pela importância do componente sangüíneo, o terceiro membro da tríade de Virchow<sup>6,7</sup> e Aschoff<sup>9</sup>. Os esparsos trabalhos experimentais do início do século sobre a coagulação sangüínea cederam lugar a um grande volume de investigações, resultando na descrição dos inúmeros fatores de coagulação que viriam a constituir a estrutura da “cascata da coagulação” e do sistema fibrinolítico.

Quase todas as descobertas fundamentais sobre a coagulação do sangue datam mais ou menos desse período: a acelerina<sup>22</sup>, a convertina<sup>17</sup>, o fator Stuart<sup>24</sup>, a triptase<sup>17</sup>, a globulina anti-hemofílica<sup>25</sup>, o fator Hageman<sup>26</sup>, o fator B<sup>27,28</sup>, o fator C<sup>29</sup>, a antitrombina III<sup>14</sup>, etc. Em 1933, Tillet & Garner<sup>30</sup> descobriram a fibrinolisinase estreptocócica. Em 1941, Milstone<sup>31</sup> verificou que a ação deste produto dependia de uma globulina humana que ele chamou de fator lítico. Em 1944, Kaplan<sup>32</sup> descobriu que esse fator plasmático era uma protease precursora que era ativada pelo fator estreptocócico. Em 1945, Christensen<sup>33</sup> denominou o fator estreptocócico de estreptoquinase, o precursor plasmático do plasminogênio. A protease ativa foi chamada de plasmina.

Essas descobertas ajudaram enormemente a compreensão dos estados hemorrágicos, mas não lançaram muitas luzes sobre o fenômeno trombótico.

Há muito tempo, o termo trombofilia é empregado, *senso lato*, significando “a capacidade ou a tendência do organismo em formar trombo” (por lesão parietovasal, distúrbios reológicos e distúrbios da crase sangüínea). Aos poucos, o termo passou a ter um sentido restrito, significando “distúrbio de coagulação, de estado de pré-coagulação, de estado de hipercoagulabilidade” (expressão preferida pelos autores anglo-saxões). Sabemos, hoje, que este estado depende dos fatores de risco (condições extrínsecas) que agiriam *per se* ou facilitados pela existência prévia de distúrbios congênitos da coagulação e/ou da fibrinólise (condições intrínsecas).

O interesse suscitado pela possibilidade de identificação dos indivíduos portadores do estado de hipercoagulabilidade, isto é, com propensão congênita à trombose, através de testes laboratoriais, deu ênfase à pesquisa desses distúrbios sangüíneos e intensificou uma tendência ao emprego do termo trombofilia tão somente referindo-se à presença desses distúrbios sangüíneos genéticos.

O conhecimento dos fatores de hipercoagulabilidade está permitindo a feitura de melhor prognóstico da doença tromboembólica venosa e arterial e a compreensão do fenômeno da trombose dita idiopática, da origem da trombose venosa “espontânea”, das flebites de repetição, das flebites migratórias, das suscetibilidades individuais à medicação hormonal, da transfusão de sangue, dos anovulatórios, ou, de forma mais geral, da predisposição trombogênica aos chamados “fatores de risco trombótico extrínsecos”.

É indiscutível que o progresso advindo da identificação dos fatores trombofílicos sangüíneos congênitos constitui um grande passo no estudo do fenômeno tromboembólico. Entretanto, é necessário utilizar com equidade as novas conquistas, sem ignorar a importância dos fatores de risco extrínsecos, capazes de gerar a doença tromboembólica independente de condições sangüíneas anômalas genéticas prévias ou, pelo menos, até agora conhecidas.

A constatação desse substrato trombofílico individual, congênito compromete, em parte, as investigações até agora realizadas sobre a incidência de doenças tromboembólicas, arteriais e venosas em situações fisiológicas tais como gestação, menopausa, obesidade, sedentarismo, e outras. Como os fenômenos tromboembólicos incidem em proporções diversas em organismos congenitamente diferentes frente aos mesmos embates fisiológicos e/ou patológicos, as pesquisas epidemiológicas sobre as correlações clínicas frequentes menopausa/infarto, hipertensão arterial/AVC, dislipidemias/tromboescleroses, reposição hormonal/angiocardiopatias e outras terão que ser precedidas pela análise trombofílica dos indivíduos participantes da investigação.

A par destes avanços, é interessante considerar outras vertentes etiopatogênicas do fenômeno trombótico que continuam um tanto negligenciadas e que ainda não alcançaram destaque na prática clínico-laboratorial:

- a viscosidade do sangue é conhecida e estudada há várias décadas. Todavia, raramente é oposta à tríade

trombogênica de Aschoff-Virchow<sup>6,7,9</sup>. Contribuem para sua pouca divulgação, a relativa dificuldade em se evidenciar a ação nóxica da hiperviscosidade e a sua complexa avaliação laboratorial, apesar de ela interferir em praticamente todos os fenômenos fisiopatológicos vasculares, especialmente aqueles da microcirculação;

- a atividade do endotélio: na avalanche de fatores endoteliais recentemente descobertos, incluem-se muitos com atividade sobre os sistemas de coagulação e de anticoagulação. A avaliação do fator de von Willebrand, da trombomodulina e de muitos outros produtos endoteliais, em breve serão incluídos como novos fatores de hipercoagulabilidade latente, constituindo um estado de “trombofilia endotelial” ao lado dos fatores da hipercoagulação atualmente identificados. Quase todas as disfunções endoteliais até agora conhecidas são secundárias a fatores de risco extrínsecos, mas, recentemente, foram observados casos com defeito primário do endotélio<sup>34,35</sup>.

Concomitantemente, o progressivo conhecimento das disfunções endoteliais talvez venha a tornar ainda menos categóricas as fronteiras entre as atividades e funções dos participantes etiopatogênicos da tríade de Virchow<sup>6,7</sup>. Talvez voltemos a reconhecer e a ampliar a afirmativa de Welch<sup>2,3</sup> de que, na maioria dos casos de trombose venosa (ou arterial), há mais de um fator envolvido na doença. É provável que, de todos os fatores parietais (especialmente os endoteliais), os reológicos e os sanguíneos (inclusive a viscosidade) contribuam, simultaneamente, em maior ou menor intensidade para a formação do trombo.

### Tendência inata à trombose

A doença tromboembólica e a trombose em geral têm um traço hereditário-familiar, fato conhecido há séculos. Somente nas últimas décadas, as tentativas de identificação em laboratório dos distúrbios sanguíneos eventualmente presentes e/ou responsáveis pela tendência à trombose foram frutíferas. O complexo conjunto desses distúrbios sanguíneos tem recebido diferentes nomes: trombofilia propriamente dita, trombofilia primária, essencial, idiopática, congênita, hereditária, genética, familiar ou inata. Outras expressões com igual significado são: estado pró-trombótico, estado de pré-coagulação, estado pré-trombótico, estado de hipercoagulabilidade, estado trombofilico congênito, estado

de risco trombótico e anomalias predisponentes. O termo “fator de risco”, tal como hoje o empregamos, tomou corpo a propósito dos fatores predisponentes das coronariopatias observados nos primeiros relatórios do Estudo de Framingham<sup>36</sup> e, logo, estendeu-se a outros campos médicos, inclusive as coagulopatias.

Foram estudados e relacionados à trombose diferentes distúrbios sanguíneos que parecem ocorrer nas condições de estresse trombótico tais como hiperviscosidade sanguínea por aumento de plaquetas<sup>37</sup> ou de fibrinogênio<sup>38</sup>, distúrbios funcionais das plaquetas<sup>39</sup>, hipercolesterolemia plasmática<sup>40</sup>, hiperprotrombinaemia<sup>23</sup>, aumento do fator VII<sup>23</sup>, do fator Stuart<sup>41</sup>, do fator Christmas<sup>42</sup>, da glicose sanguínea<sup>43</sup>, etc. Nos pacientes com o processo tromboembólico em atividade, também foram pesquisados possíveis distúrbios da crase sanguínea que caracterizariam o “estado de hipercoagulabilidade”: aumento de fibrinogênio<sup>44</sup>, do fator VII<sup>45</sup>, da pró-acelerina<sup>46</sup>, da adesividade plaquetária<sup>47</sup> e de inibidores da plasmina<sup>48</sup>. Os resultados dessas pesquisas foram tão contraditórios que levaram Ratnoff & Botti<sup>42</sup> a escreverem que “as evidências apresentadas até agora tornam improvável que se possa tirar uma amostra de sangue de um paciente e dizer que esse sangue é hipercoagulável”.

Investigações mais válidas começaram a ser feitas mais ou menos nessa mesma época. Em 1965, Egeberg<sup>49</sup> relacionou a antitrombina à tromboflebite. Browse<sup>50</sup> e outros autores constataram a diminuição da atividade fibrinolítica nos estados trombogênicos. Nestas mesmas condições, constatou-se a existência de hipercoagulabilidade do sangue total ou do sangue diluído<sup>51</sup>, medida pela tromboelastografia<sup>52</sup> ou pelo tempo de coagulação por impedância<sup>53</sup>.

Em 1981, Griffin et al.<sup>54</sup> relataram a deficiência de proteína C em casos de doença trombótica recorrente familiar. Em 1983, Carrel et al.<sup>55</sup> afirmavam que a disfibrinogenemia congênita eventualmente causa trombose. Em 1984, Towne et al.<sup>56</sup> verificaram a atividade trombofilica na disgenia e na hipofunção do plasminogênio. No ano seguinte, Nilsson et al.<sup>57</sup> constataram que a menor síntese de ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), ou menor síntese de ativadores endoteliais, podia ser acompanhada de trombose venosa.

Em 1993, Dahlback et al.<sup>58</sup> identificaram um cofator da coagulação sanguínea, com resistência à proteína C ativada, que era trombogênico. Esta descoberta foi ampliada por Bertina et al.<sup>59</sup> no ano seguinte ao verificarem que o fator era uma mutação do próprio fator V,

determinando resistência deste fator à proteína C ativada (esta descoberta foi feita na Universidade de Leiden, origem do nome deste fator alterado). Em 1998, Williamson et al.<sup>60</sup> descreveram outra mutação do gene do fator V dentro do quadro da “resistência à proteína C ativada” (fator V de Cambridge). Poort et al.<sup>61</sup>, do grupo de Bertina, identificaram, em 1996, as alterações genéticas do cromossomo 20.210, da protrombina e assim por diante.

A maneira desses fatores e/ou anomalias mutacionais agirem na formação do trombo ainda é motivo de dúvidas e necessita de mais pesquisas. Nas últimas décadas, foram descritos vários pretendentes a ocuparem as funções de “facilitadores da trombose” ou, de outra forma, a serem os erros inatos da hemostasia que dariam origem à hipercoagulabilidade ou trombofilia congênita. A cada mês, surgem novas descobertas e, por esta dinâmica acelerada de descobertas, qualquer enumeração ou listagem de substâncias trombofílicas corre risco de nascer ultrapassada. No momento, trabalha-se, em termos clínicos, com os fatores pró-trombóticos que serão resumidamente descritos em seguida e que ocorreram com a frequência assinalada na Tabela 4.

De maneira geral, sabe-se que a trombose arterial é predominantemente derivada da ativação das plaquetas, dos depósitos de lipídios e da proliferação celular na placa ateromatosa. A trombose venosa é essencialmente dependente dos fatores hemostáticos que estamos estudando.

**Tabela 4** - Fatores trombofílicos congênitos

<b>Prevalência média segundo alguns valores encontrados na literatura</b>	<b>%</b>
Associação de anomalias genéticas	30 - 60
Resistência à proteína C ativada (Leiden)	20 - 50
Anomalias da fibrinólise	10 - 15
Mutação do gene protrombina G20210A	5 - 15
Deficiência da antitrombina III	4 - 10
Deficiência de proteína C	3 - 6
Deficiência de proteína S	5 - 15
Deficiência de plasminogênio	1 - 2
Deficiência do co-fator II da heparina	1
Anomalias do fibrinogênio	1
t-PA	< 1
Excesso de PAI*	< 1
Alfa-2-macroglobulina	< 1
Hiperhomocisteinemia	< 1

\*Inibidor do ativador do plasminogênio

### **Fibrinogênio (fator I)**

O fibrinogênio é uma glicoproteína sintetizada no fígado que circula no plasma sob a forma inativa na concentração de 160 a 415 mg/dl. É ativado (para fator Ia = fibrina) pela trombina ao ser cindido em fragmentos (fibrinopeptídeos). Esses fragmentos são monômeros formados por domínios (d) que, ao ligarem-se, formam redes densas (polímeros de fibrina) que aprisionam hemácias, leucócitos, plaquetas e fatores de coagulação (XIII, IIa), constituindo o coágulo hemostático/trombo. De início, esse polímero é reversível, mas, sob a ação do fator XIII (presente no coágulo, que é ativado pelo fator IIa = trombina), torna-se estável ao fim de dois ou três dias.

Alguns estudos indicam que a hiperfibrinogenemia está associada à doença tromboembólica<sup>62</sup>. O aumento da taxa sanguínea do fibrinogênio acelera a formação dos coágulos/trombos, aumenta a agregação das plaquetas e acarreta hipercolesterolemia. Em sentido oposto, os ácidos graxos livres aumentam a síntese do fibrinogênio em meios de cultura<sup>63</sup>. Durante a gravidez, constata-se aumento das taxas sanguíneas do fibrinogênio, dos fatores VII, VIII, IX, X e XII, redução da proteína S, aumento da resistência adquirida à ação da proteína C ativada, hiperativação das plaquetas e aumento do PAI-1 e PAI-2. As taxas sanguíneas elevadas de fibrinogênio e de fator de von Willebrand são fatores de risco para a doença isquêmica cardíaca (independentes e genéticos), especialmente nos filhos de pais com hiperfibrinogenemia<sup>64</sup>. Algumas formas de disfibrinogenemia são condições hereditárias nas quais as moléculas de fibrinogênio são sintetizadas erroneamente e manifestam-se clinicamente pela trombose arterial e/ou venosa em 5% dos casos.

A inclusão da dosagem do fibrinogênio no algoritmo da pesquisa da trombofilia intrínseca é assunto passível de controvérsias.

### **Proteína C**

Durante o fenômeno hemostático, a ação catalisadora da trombina sobre o fibrinogênio (gerando fibrina) é limitada por vários mecanismos reguladores, inclusive pelo acoplamento da trombina à tromboomodulina endotelial. Ao lado dessa inativação direta, o complexo tromboomodulina/trombina ativa a proteína C plasmática que, normalmente, atua inibindo os fatores V e VIII ativados, reduzindo, assim, a atividade da cascata da coagulação e, conseqüentemente, restringin-

do a formação do coágulo hemostático à zona em que houve lesão endotelial, o que impede a formação do coágulo trombótico excessivo.

A proteína C é uma protease sérica, vitamina K-dependente, e com atividade potencializada pela proteína S. Além da ação limitante da via intrínseca da coagulação<sup>65,66</sup>, a proteína C age como auxiliar no sistema fibrinolítico ao efetuar a lise da substância [PAI-1], que bloqueia o ativador tecidual do plasminogênio<sup>67</sup>.

A deficiência congênita ou adquirida de proteína C está associada a eventos trombóticos vasais<sup>68</sup>. A deficiência congênita da forma homozigótica é incompatível com a vida. Quando a redução do nível da proteína C gira em torno de cinquenta por cento (ou seja, nos pacientes heterozigóticos), geralmente ela propicia a instalação da trombose a partir da segunda ou terceira décadas de vida por ocasião de traumas, cirurgias, etc<sup>67</sup>.

Recentemente, foi constatado que os acidentes tromboembólicos são mais comuns quando há resistência à proteína C ativada do que quando há diminuição da taxa total da proteína C<sup>69,70</sup>.

### ***Fator V da coagulação***

O fator V é um regulador fundamental na fase inicial da cascata da coagulação sangüínea. Sua deficiência genética dá origem a uma doença hemorrágica rara, a para-hemofilia. Uma pequena modificação no seu gene (fator V de Leiden) aumenta sua ação por não sofrer bloqueio natural da proteína C, o que facilita a formação de trombos. Essa mutação está presente entre 2% a 7% da população em geral e em mais de 50% dos doentes com diagnóstico de tromboembolismo. No momento, estão sendo estudadas diversas mutações genéticas que eventualmente produzem alterações semelhantes ao tipo fator de Leiden<sup>71</sup>.

### ***Resistência à proteína C ativada (RPCa)***

#### ***Fator V de Leiden***

Em alguns pacientes com tromboembolismo familiar e/ou recorrente, constatou-se que o teste do tempo de tromboplastina parcial (PTT) era anormal e que não era corrigido pelo acréscimo da proteína C ativada normal; ou seja, havia uma resistência do fator V à ação da proteína C ativada, o que explicaria a tendência ao aumento de produção de trombina e o aumento da incidência de trombose nesses pacientes<sup>58,69</sup>. Uma das

condições geradoras dessa resistência, o fator V de Leiden, consiste numa mutação que ocorre no próprio fator V, no qual a arginina 506 é convertida em glutamina<sup>59</sup>. Com a substituição desse aminoácido, fica bloqueado o sítio onde a proteína C faz a clivagem natural no fator V, o que diminui a sua ação. Assim, a ação do fator V é plena, com conseqüente instalação de estado de hipercoagulabilidade.

O fator de Leiden é a alteração genética trombofílica mais encontrada nos pacientes com RPCa (em torno de 95% dos casos). Segundo Williamson<sup>60</sup>, nos 5% dos casos restantes, haveria uma outra mutação do fator V, sendo chamada de o fator V Cambridge (universidade onde foi descoberta).

A incidência do fator V de Leiden é de 2% a 5% da população em geral e de 25% dos casos de trombose venosa recorrente e/ou embolia pulmonar. Esta mutação é apanágio da raça branca, ausente entre negros e entre asiáticos.

A mutação do fator V de Leiden, heterozigótica, aumenta em sete vezes o risco de tromboembolismo durante a vida de uma pessoa, risco que aumenta ainda mais com o passar dos anos, com a gravidez ou com o uso de anovulatórios orais. A forma homozigótica do alelo aumenta o risco trombogênico em vinte vezes<sup>72</sup>. A incidência do tromboembolismo é maior nos indivíduos que, além do fator de Leiden, sofrem de deficiências de proteínas C ou S.

#### ***Fator V Cambridge; Fator V Hong-Kong***

Além do fator V de Leiden, foram descritas duas outras mutações no gene V que conturbam o sítio de clivagem da proteína C: o fator V/R306T (fator dito de Cambridge) e o fator V/R306G (dito de Hong-Kong). Alguns autores acham que ainda não há elementos suficientes para que se possa relacionar esses fatores com o fenômeno trombótico<sup>73,74</sup>.

### ***Proteína S***

A proteína S é uma glicoproteína sintetizada no fígado, nos megacariócitos, osteoblastos<sup>75</sup> e no endotélio<sup>66</sup>. É, em parte (40%), produzida sob a forma livre e, em parte (60%), sob a forma de um precursor inativo que é ativado durante a ativação das plaquetas<sup>75</sup>. Devido ao fato de ser dependente da vitamina K, a sua síntese pode ser inibida pelos medicamentos cumarínicos, o que explica o desenvolvimento de trombose microvas-

cular e eventual necrose de pele em pacientes com deficiência de proteína C ao tomarem essas drogas.

A deficiência de proteína S pode gerar estados trombóticos<sup>77-80</sup>. As deficiências da proteína C e da proteína S são mais frequentes do que a deficiência de AT III em famílias que apresentam tromboembolismo venoso recidivo<sup>76</sup>. Alguns pacientes podem ter taxa sanguínea normal da proteína S total e diminuição tão somente da forma livre, porção que tem maior ação como co-fator da proteína C ativada.

Sua deficiência pode ser congênita ou adquirida, tal como ocorre com a proteína C e a antitrombina III. A forma adquirida é encontrada nos estados infecciosos, nas neoplasias, nas nefropatias, na gravidez, na presença de fator de necrose tumoral e em outras condições. Na deficiência congênita, a trombose ocorre de forma espontânea na metade dos casos e após traumas ou infecções nos outros 50%<sup>70</sup>.

### ***Antitrombina III (AT III)***

A trombina é o fator fundamental no mecanismo em cascata da coagulação, e a antitrombina é o seu principal inativador fisiológico<sup>83,84</sup>. A antitrombina III é uma serino-protease produzida pelo fígado que, além de bloquear a trombina [IIa], inibe a ação dos fatores de coagulação IXa, Xa, e XIa.

Em condições normais, a limitação do mecanismo de coagulação ao local da lesão endotelial é feita por diferentes processos (proteína C e S), mas, basicamente, pela modulação e bloqueio da trombina que ocorrem no sítio da injúria vasal. O excesso de trombina é inibido pela sua fixação pela fibrina, pelo seu bloqueio pela trombomodulina e pela antitrombina III.

Quantitativamente, o primeiro mecanismo é o mais importante pois, após a formação do coágulo, a fibrina recém formada absorve 80% da trombina gerada pela ativação da protrombina.

A trombomodulina, acoplada à superfície endotelial, age de duas maneiras: primeiro, liga-se à trombina, tornando-a inativa; segundo, o complexo trombomodulina/trombina ativa a proteína C que, como foi visto, tem ação inibidora sobre certos fatores que precedem a formação da trombina (Va e VIIIa), impedindo a geração de mais trombina.

O terceiro mecanismo consiste no acoplamento da AT à trombina, que escapa da adsorção da fibrina no momento em que ocorre a retração do coágulo, forman-

do um complexo trombina/antitrombina que não tem ação no mecanismo da coagulação e que é prontamente removido da circulação pelo fígado. Esse processo de conjugação torna-se muito mais intenso na presença da heparina, motivo pelo qual a AT III também é conhecida como co-fator 1 da heparina (AT 1). O complexo AT/heparina tem ação menos intensa, mas igualmente nítida, na remoção de outros fatores da coagulação (IX, X, XI e XII).

A deficiência da AT determina eventos trombóticos, tanto venosos quanto arteriais<sup>84-86</sup>, especialmente em pacientes jovens<sup>87,88</sup>. Esta trombofilia parece ocorrer por diferentes tipos de deficiência<sup>89</sup>: diminuição de concentração e de atividade da AT; diminuição de atividade com concentração normal ou elevada da AT; diminuição de concentração e de atividade adquiridas da AT.

A primeira situação é facilmente compreensível. Nesta trombofilia genética, os acidentes trombóticos espontâneos são raros, as trombooses geralmente ocorrem após a segunda década da vida e são subseqüentes a outras condições de risco (infecção, trauma, etc.)<sup>56,89</sup>. Da mesma forma, são comuns oclusões de enxertos arteriais e de fistulas AV para hemodiálise, ocorrência de trombooses “espontâneas”<sup>90</sup>, progressão rápida da aterosclerose obliterante com trombose precoce<sup>91</sup>, etc. Um dado clínico significativo é a instalação de coágulos precoces nos processos cirúrgicos apesar do uso da heparina, visto que a heparina só pode agir amplamente na presença da AT III. Ressalve-se que mesmo pequenas taxas de AT são suficientes para exercer a função de co-fator da heparina.

Na segunda situação, presume-se que aja produção hepática de antitrombina III qualitativamente anormal. A diminuição de concentração e de atividade da AT III adquirida ocorre no decurso de doenças hepáticas graves, na síndrome nefrótica, na hipoalbuminemia, na caquexia, na coagulação vascular disseminada, no uso de anovulatórios, nas cirurgias de grande porte, etc<sup>56,89</sup>. Mesmo pequenos valores abaixo da taxa normal implicam aumento do risco de trombose.

### ***Protrombina (Fator II) - Mutação G20210A***

A mutação G20210A do gene da protrombina pode facilitar a incidência de trombose venosa ou arterial (coronarianas, cerebrais). Nos indivíduos que apresentam um gene normal e o outro mutante (heterozigotos), a incidência do distúrbio é entre 1% e 4%. Essa



mutação ainda não foi encontrada em pacientes negros ou asiáticos.

Com frequência, a mutação da protrombina está associada a outros fatores de risco genéticos (fator V de Leiden, deficiência de proteínas C e S e de AT III) ou adquiridos (anticoagulante lúpico, gravidez, puerpério, traumas, imobilização, neoplasias).

O mecanismo que determina a maior incidência de trombozes parece ser a elevação das taxas de protrombina sangüínea graças a maior estabilidade do RNA do gene mutante.

O diagnóstico laboratorial dessa anomalia é feito por métodos de biologia molecular, não sendo possível avaliá-la pela concentração plasmática<sup>92</sup>.

### ***Hiper-homocisteinemia***

A homocisteína é um aminoácido sulfidrílico que ocupa posição central na regulação do metabolismo da metionina e envolve, também, o metabolismo das vitaminas B6, B12 e ácido fólico. Os níveis elevados no sangue determinam acúmulo de metionina, de homocisteína e de seu dímero, a homocistina, em diversos tecidos do corpo. As conseqüências mórbidas são osteoporose, retardo mental, luxação do cristalino e outras alterações orgânicas, entre as quais as lesões vasculares e as trombozes. Ainda não é bem conhecida a razão pela qual ocorrem distúrbios vasculares na hiper-homocisteinemia, mas presume-se que neles intervenham fatores plaquetários, vasais e de coagulação, e, segundo Handin<sup>72</sup>, as trombozes geradas pelo aumento da homocisteína no sangue são mais comuns nas artérias do que nas veias.

A hiper-homocisteinemia genética é um erro inato do metabolismo da homocisteína pela deficiência de uma das duas enzimas a ela relacionadas, conseqüência de herança cromossômica recessiva (cistationina-beta-sintetase, CBS, e metilenotetrahidrofolato redutase, MTHFR). A anomalia mais freqüente é a mutação C677T dos genes da MTHFR, presente em torno de 5% a 15% das populações caucasianas e asiáticas, povos com alta prevalência de homozigotos. As mutações genéticas tornam as enzimas termolábeis e, em conseqüência, há 50% de redução de suas atividades<sup>93</sup>.

A hiper-homocisteinemia adquirida é encontrada em condições fisiológicas (idade, sexo), diferentes hábitos de vida (alcoolismo, tabagismo, etc.), deficiências vitamínicas (B6, B12, ácido fólico) e em certas doenças renais, tireóideas, ateroscleróticas, etc.

O teste de sobrecarga de metionina ajuda a fazer o diagnóstico em casos suspeitos, mas com taxas sangüíneas normais em jejum.

### ***Anticorpo anticardiolipina/Anticoagulante lúpico***

O anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipina são anticorpos antifosfolipídicos e estão associados ao abortamento espontâneo de repetição, à plaquetopenia e a doenças tromboembólicas<sup>94</sup>. Esses anticorpos podem estar presentes em pacientes normais; doenças auto-imunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide); doenças neurais (epilepsia, enxaqueca, esclerose múltipla, síndrome de Guillan Barré); uso de medicamentos (interferon, fentoína, clorpromazina, antibióticos, etc.); infecções virais; parasitoses.

A relação dos anticorpos com a trombose ainda não está bem esclarecida. Aparentemente, a coagulação anormal é causada pela ligação do anticorpo a uma proteína plasmática, apolipoproteína H ou beta-2-glicoproteína<sup>95,96</sup>. Embora os anticorpos não tenham origem em distúrbios genéticos comprovados, a síndrome de Johansson-Hughes merece ser incluída entre as trombofilias intrínsecas pela gravidade dos fenômenos trombóticos e pela necessidade de tratamento antitrombótico intenso e prolongado.

### ***Plasminogênio/t-PA e PAI-1***

O sistema fibrinolítico tem como principal função a remoção do coágulo, o que é feito através da degradação enzimática da fibrina. Esse sistema é constituído de vários componentes, dos quais os principais são a pró-enzima plasminogênio e as suas enzimas ativadoras [t-PA e u-PA] e inibidoras [PAI-1].

### ***Plasminogênio***

É uma beta-globulina sintetizada no fígado, também chamada de pró-fibrinolisa. Está presente no plasma na concentração de 1-20 mg/100 ml. O plasminogênio torna-se atuante ao transformar-se em plasmina no local do coágulo, região onde depositam-se o plasminogênio e o t-PA. Não existe plasmina circulante. A lesão do endotélio determina ativação do fator XII. Todavia, age, também, sobre o plasminogênio transformando-o em plasmina.

A plasmina ativada age sobre fatores de coagulação [I, V e VIII], proteínas (hemoglobina, caseína), fibrinogênio e, especialmente, sobre a fibrina. A fragmentação

da fibrina dá origem a segmentos protéicos denominados “produtos de degradação da fibrina” (PDF). Esses fragmentos têm atividades metabólicas diferentes (X, Y, D e E).

Defeitos ou deficiências do plasminogênio são encontrados em cerca de 2% ou 3% dos casos de trombose venosa em jovens sem outra causa aparente<sup>97</sup>. Entretanto, a relação entre a deficiência e a trombose ainda não está bem estabelecida<sup>98</sup>.

### *Ativadores*

O mais importante ativador do plasminogênio é o t-PA (*Tecidual Plasminogen Activator*), que é uma enzima liberada pelas células endoteliais, especialmente as das pré-vênulas e das vênulas dos órgãos muito vascularizados (fígado, pulmão, útero, pâncreas, tireóide e próstata). O mecanismo de ação do t-PA é por clivagem proteolítica, que transforma o plasminogênio em plasmina.

A uroquinase (u-PA) é outro ativador fisiológico do plasminogênio, encontrada nas vias urinárias.

Vários estímulos podem aumentar a secreção de t-PA, acentuando a atividade fibrinolítica do sangue (coágulo, exercício físico, febre, noradrenalina, ácido nicotínico).

### *Inibidores*

As antiplasminas são substâncias plasmáticas que limitam a geração de plasmina e, portanto, reduzem sua atividade proteolítica sobre o complexo trombina-fibrina do coágulo.

A principal antiplasmina é denominada Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1 (PAI-1). Age no complexo precursor da plasmina, modulando a atividade do t-PA e é produzido pelos hepatócitos, pelas plaquetas e, especialmente, pelas células endoteliais. Quando a taxa de PAI-1 é alta, a atividade fibrinolítica fica diminuída, o que aumenta o risco de trombose venosa e arterial. O PAI-1 é um fator de risco independente para a arteriopatia coronária e cerebral, assim como para a trombose venosa e para a osteonecrose<sup>99</sup>.

Um segundo inibidor é o Inibidor do Ativador do Plasminogênio 2 (PAI-2), encontrado originalmente na placenta e cuja ação ainda não está bem estabelecida<sup>98</sup>. O polimorfismo [4G/5G] no gene do PAI-1 aumenta a atividade do PAI-1 e é fator de risco independente para complicações na gravidez<sup>100</sup>.

A alfa-2-macroglobulina é um dos principais inibidores fisiológicos da plasmina ao formar o complexo plasmina/antiplasmina (PAP). Em solução livre, esta reação é extremamente rápida. Todavia, é mais lenta na circulação por depender da viabilidade de locais específicos de ligação na plasmina.

### *Co-fator II da heparina*

O co-fator II da heparina tem alta especificidade e atividade antitrombínica quando em presença de valores relativamente altos de heparina. Na inativação da trombina, a formação do complexo trombina/co-fator II é catalisada pelo sulfato de dermatan<sup>101</sup>. A deficiência do co-fator II da heparina é encontrada em alguns pacientes que apresentam tromboembolismo recorrente, especialmente com história familiar<sup>66</sup>.

### *Plaquetas*

A trombocitose essencial é uma desordem clonal da célula progenitora hematopoética multipotente e, tal como a hiperplaquetose secundária, é, esporadicamente, associada à microtrombose (eritromelalgia, hemicrania, isquemia cerebral transitória). Entretanto, as trombocitemias, o mais das vezes, são assintomáticas ou são associadas a fenômenos hemorrágicos. A contagem e os testes funcionais das plaquetas não predizem com acerto a tendência à hemorragia ou à trombose. No momento, contudo, estuda-se o diagnóstico diferencial da policitemia vera, da hiperplaquetose e dos novos fatores trombofílicos nos estados de hipercoagulabilidade intrínseca<sup>102</sup>.

### *Fator VIII*

O nível plasmático do fator VIII é condicionado por fatores genéticos e ambientais. Ele é influenciado pelos genes que codificam o grupo sanguíneo ABO e o fator de von Willebrand, assim como está aumentado por fatores familiares desconhecidos, provavelmente genéticos<sup>62</sup>. Embora estes estudos estejam no início, afirma-se que os níveis do fator VIII estão aumentados em cerca de 7% da população em geral e entre 10% e 15% dos pacientes com doença trombótica. O aumento do fator VIII no sangue elevaria o risco de trombose em quatro vezes quando comparado aos pacientes com o seu valor normal<sup>103</sup>.

### *Fatores IX e XI*

Recentemente surgiram algumas referências a ele-

vadas taxas sangüíneas de fatores IX e XI em pacientes com tromboembolismo<sup>104</sup>. Esses estudos estão em andamento.

### ***Fator XIII (Fator XIII Val-34-Leu)***

A mutação valina/leucina na posição do aminoácido 34 (Val-34-Leu), no gene do fator XIII, altera o comportamento fisiológico deste fator na cascata da coagulação de maneira ainda não bem caracterizada, aparentemente agindo como antitrombótico<sup>105,106</sup>.

### ***Fator de von Willebrand (F vW)***

O fator de von Willebrand funciona como uma ponte entre as plaquetas e o endotélio, participando ativamente do fenômeno hemostático. Modificações na quantidade e/ou qualidade do fator produzem a doença de von Willebrand, a mais comum das doenças hemorrágicas do homem. Por outro lado, os níveis elevados de F vW aumentam o risco de hipercoagulação sangüínea<sup>71</sup>. Presume-se que a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é produzida por multímeros da molécula do F vW, que se prendem às glicoproteínas das plaquetas conglomerando-as em trombos<sup>107,108</sup>. Normalmente, as enzimas ADAMTS-13 fracionam os multímeros de F vW em monômeros não conglomeradores. Em pacientes com PTT familiar, a atividade da ADAMTS-13 é muito reduzida<sup>109</sup>, o que facilitaria a aderência das grandes moléculas de F vW à superfície das plaquetas.

### **Fatores associados**

A presença de fator(es) de risco não significa, inexoravelmente, a ocorrência de fenômenos tromboembólicos. Os defeitos genéticos trombofilicos não são sempre acompanhados de trombose, mesmo com a concomitância de fatores trombofilicos extrínsecos de importância no mesmo indivíduo.

Entretanto, em termos epidemiológicos, a associação de dois ou mais fatores de risco congênitos gera aumento na incidência de trombose<sup>62</sup>. Outrossim, a ocorrência de um fator de risco, não congênito, nos pacientes inferiorizados congenitamente, age cumulativamente e aumenta o risco da doença trombótica<sup>62</sup>.

Com a sedimentação das recentes descobertas sobre os fatores de risco intrínsecos, no futuro poderemos construir tabelas de risco total, somando os valores da trombofilia própria e da trombofilia adquirida para

obtermos uma soma indicativa do perigo de trombose em determinado paciente e, com isso, orientar tratamento anticoagulante ativo e profilático.

### **Pesquisa laboratorial dos fatores trombofilicos**

Na pesquisa da trombofilia hereditária, o Grupo de Trabalho do Consenso da SBACV sugere a feita dos seguintes exames:

- dosagem da antitrombina III [AT];
- pesquisa das proteínas C e S;
- dosagem do fibrinogênio;
- dosagem do fator VQ 506 [Leiden];
- dosagem da protrombina G20210A.

Alguns desses exames são caros e não realizados em todos os laboratórios clínicos. É mais exequível iniciar com a feita dos testes da RPCa e da antitrombina III, por mais abrangentes, com eventuais pesquisas posteriores. Outrossim, a investigação de rotina pode restringir-se aos indivíduos com o primeiro episódio de trombose ocorrendo antes dos 45 anos de idade, nos casos de tromboembolismo espontâneo (sem a presença de fatores extrínsecos de alto risco), nos indivíduos com trombose anterior, nas trombooses recorrentes, nas trombooses em sítios pouco usuais (seio sagital, vasos mesentéricos, veia porta ou esplênica), na presença de tromboembolismo em outros membros da família, nas mulheres mais idosas que pretendem engravidar ou fazer reposição hormonal, nas vítimas de fatores de riscos extrínsecos associados (traumatizado, cirurgia ortopédica e imobilização prolongada), nos casos de tromboembolismo pré ou pós-parto, nas oclusões vasais pós-cirúrgicas, nas mulheres com perdas fetais repetidas, nos casos de deslocamento placentário.

### **Referências**

1. Hunter J. The Works of John Hunter. London: Longman, Rees, Orme, Green and Longman; 1837.
2. Welch WH. Diseases of blood thrombosis. Allbutt's System of Medicine 1899;7:155.
3. Welch WH. Thrombosis. In: Allbutt C, Rolleston HD. A system of medicine. London: MacMillan Co.; 1909. vol. 6. p. 691-762.
4. Trousseau A. Clinique Medicale d' Hôtel Dieu du Paris. J B Bailliere 1868;8:95.
5. Hughes ESR. Venous obstruction in the upper extremity. Br J Surg 1948;36:155.

6. Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. New York: R.M. De Witt; 1860. p. 554.
7. Virchow R. La Pathologie Cellulaire Basée sur l' etude Physiologique et Pathologique des Tissus. Paris: J. B. Bailliére et Fils; 1861. p. 162.
8. Favre-Gilly J. Physiologie sanguine: coagulation et thrombose. In: Gerson L, Merlen JF, editores. Angéiologie. Paris: Editions Doin; 1966. p. 219.
9. Aschoff L. Thrombosis. In: Lectures on Pathology. New York: Paul B. Hoeber, Inc.; 1924. p. 253.
10. Rokitansky C. The Sydenham Society 1852;4:398.
11. Eberth J, Schimmelbuch C. Experimentelle untersuchungen ueber thrombose. Virchow Arch Pathol Anat 1886;103:39.
12. Wright JH, Minot GR. The viscous metamorphosis of the blood platelets. J Exper Med 1917;26:395.
13. Schmitt S. De la phlebite reumatismale. 4ª ed. Paris;1884.
14. Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebn Physiol 1905;4:307.
15. Howell WH. The nature and action of the thromboplastic zymoplastic substances of the tissues. Am I Physiol 1912;31:1.
16. Quick AJ. Development of coagulation knowledge. In: Poller L. Recent Advances in Blood Coagulation. London: J. C. Churchill Ltd.; 1969.
17. Ferguson JH. The blood calcium and the calcium factor in blood coagulation. Physiol Ver 1936;16:640.
18. Smithwick RH, Robertson CW. Prevention of phlebothrombosis. In: Collens WS, Wilensky ND. Peripheral Vascular Diseases. 2nd ed. Springfield: Charles C. Thomas Pub.;1953. p. 493.
19. Clagett G, Anderson F, Heit J, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 1995;108:312-34.
20. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. N Eng J Med 1994;331:1630-44.
21. Allen EV, Barker NW, Hines EA. Peripheral Vascular Diseases. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1946.
22. Owren PA. Parahemophilia: hemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. Lancet 1947; 1:446.
23. Alexander B, Meyers L, Kenny J, et al. Blood coagulation in pregnancy. Proconvertin and prothrombin and the hypercoagulable state. New Engl J Med 1956;254:358.
24. Hougie C, Barrow EM, Graham JB. Stuart clotting defect. I Clin Invest 1957;36:495.
25. Seegers WH, Landaburu RH. Acceleration of thrombin activity with Ac-globulin. Am J Physiol 1961;201:1142.
26. Ratnoff OD, Holland TR. Coagulation components in normal and abnormal pregnancies. Ann NY Acad Sci 1959;75:626.
27. Aggeler PM, Lucia SP. The potency of blood coagulation substances. Am J Med Sci 1940;199:81.
28. Biggs R. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. BMJ 1952;2:1378.
29. Rosenthal MC. Hemorrhage and thromboses associated with neoplastic disorders. J Chron Dis 1963;16:667.
30. Tillet WS, Garner RL. Fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J Exp Med 1933;58:485.
31. Milstone HH. A factor in normal human blood with participates in streptococcal fibrinolysis. J Immun 1941; 42:109.
32. Kaplan MH. Nature and role of the lytic factor in hemolytic streptococcal fibrinolysis. Proc Soc Exp Biol Med 1944;57:40.
33. Christensen LR. Streptococcal fibrinolysis: proteolytic reaction due to serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. J Gen Physiol 1945;28:363.
34. Zizek B, Poredos P, Videcnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. Heart 2001;85:215-6.
35. Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. Int Angiol 2002;21:09-115.
36. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease. Six-year follow-up experience. The Framingham Study. Ann Inter Med 1961;55:33-50.
37. Danburn RY, Earlam F, Ewans WH. The relation of the blood platelets to thrombosis after operation and parturition. J Path Bact 1928;31:833.
38. Ditenfass L. Thixotropy of blood proneness to thrombus formation. Circulation Res 1962;11:233.
39. Shater AI. The hypercoagulable states. Ann Intern Med 1985;102:814-28.
40. Shattil SJ, Anaya-Galindo R, Bennett J, et al. Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation. J Clin Invest 1975;55:636-43.
41. Pechet L, Alexander B. Increased clotting factors in pregnancy. N Engl J Med 1961;265:1093.
42. Ratnoff OD, Botti RE. Blood coagulation and thrombosis: a critical review. In: Sasahara AA, Stein M, editors. Pulmonary embolic disease. New York: Grune & Stratton; 1965. p. 23.
43. Petterson CM, Jones RL, Koenig RJ, et al. Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. Ann Int Med 1977;86:425-9.
44. Eastham RD, Morgan EH. Plasma-fibrinogen levels in coronary-artery disease. Lancet 1963;2:1196.
45. De Nicola P. Factor VII (SPCA). Its physiologic significance. Blood 1953;8:947.
46. Olwin JH, Fahey JL. Ac globulin levels in thrombo-embolism. Ann Surg 1950;132:443.
47. Wright HP. Changes in the adhesiveness of blood platelets following parturition and surgical operations. J Path Bact 1942;54:461.
48. Naeye RL. Thrombotic disorders with increased levels of antiplasmin and antiplasminogen. N Engl J Med 1961; 265:867.
49. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh 1965;13:516-30.
50. Browse NL, Gray L, Morland M. Esteroides anabolicos y enfermedad vascular. In: Greenhalgh RM. Hormonas y enfermedad vascular. Barcelona: Salvat Editores; 1985.
51. Heather BP. Evaluación preoperatoria del riesgo de aparición de trombosis venosa profunda com la prueba de dilución en solución salina. In: Greenhalgh RM. Hormonas y enfermedad vascular. Barcelona: Salvat Editores; 1985. p. 273.
52. Jennings S, Cass AJ, Heather BP, Greenhalgh RM. Alteraciones de la coagulación en la cirugía mayor. Relación con la trombosis venosa profunda postoperatoria. In: Greenhalgh RM. Hormonas y enfermedad vascular. Barcelona: Salvat Editores; 1985.

53. Greenhalgh RM. Hemodilucion, hipercoagulabilidad y trombosis venosa profunda. In: Greenhalgh RM. Hormonas y enfermedad vascular. Barcelona: Salvat Editores, 1985. p. 265.
54. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-3.
55. Carrell N, Gabriel DA, Blatt PM, et al. Hereditary dysfibrinogenemia in a patient with thrombotic disease. *Blood* 1983;62:439-47.
56. Towne JB, Bandyk DF, Hussey CV, et al. Abnormal plasminogen: A genetically determined cause of hypercoagulability. *J Vasc Surg* 1984;1:896-902.
57. Nilsson IM, Ljungneer H, Tengborn L. Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis: low concentration of plasminogen activator inhibitor. *BMJ* 1985;290:1453-56.
58. Dahlback B, Carlsson M, Svensson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C; prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-08.
59. Bertina RM, Koelema BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;97:369;64-7.
60. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306-> Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998;91:1140-4.
61. Poort RS, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
62. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
63. Adura M, Golin V. Patofisiologia da Hemostasia. In: Douglas CR. Patofisiologia Geral: Mecanismo da Doença. 1ª ed. São Paulo: Robe Editorial; 2000.
64. Jastrzebska M, Foltynska A, Torbus-Lisiecka B, et al. Fibrinogen and von Willebrand factor levels in relation to lipid profile and blood pressure in children whose fathers have a history of premature myocardial infarction. *Kardiologia Polska* 2002;56:488.
65. Peyton BD, Cuttler BS, Stewart FM. Spontaneous tibial artery thrombosis associated with varicella pneumonia and free protein S deficiency. *J Vasc Surg* 1998;27:563-7.
66. Laffan MA, Bradshaw AE. Investigation of Haemostasis (Chap. 16 and 18). In: Lewis SM. Practical Haematology. 8<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 1995.
67. Eldrup-Jorgensen J, Flanigan DP, Brace L, et al. Hypercoagulable states and lower limb ischemia in young adults. *J Vasc Surg* 1989;9(2):334-41.
68. Horellou MH, Conard J, Bertina RM, Samama M. Congenital protein C deficiency and thrombotic disease in nine French families. *BMJ* 1984;289:1285-7.
69. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenetic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607-14.
70. Desmarais S, de Moerloose P, Reber G, Minazio P, Perrier A, Bounameaux H. Resistance to activated protein C in an unselected population of patients with pulmonary embolism. *Lancet* 1996;347:1374-5.
71. Ginsburg D. Molecular genetics of blood clotting. Howard Hughes Medical Institute [site na Internet]. Disponível em: <http://www.hhmi.org/research/investigators/ginsburg.html>. Acessado 10 de abril de 2003.
72. Handin RI. Disorders of coagulation and thrombosis. In: Harrison. Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 745.
73. Franco RF. Trombofilias hereditárias. In: Maffei FHA, editor. Doenças Vasculares Periféricas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 1837.
74. Franco RF, Maffei FH, Lourenço D, et al. Factor V Arg 306 Thr [factor Cambridge] and factor V Arg 306>Gly mutations in venous thrombotic diseases. *Br J Haematol* 1998;103:888-90.
75. Maillard C, Berruyer M, Serre CM, Dechavanne M, Delmas PD. Protein-S, a vitamin K-dependent protein, is a bone matrix component synthesized and secreted by osteoblasts. *Endocrinology* 1992;130:1599-604.
76. Wilkerson DK, Burrell L, Cisar LA, Graham AM, Kim H. Hereditary protein S deficiency in a large New Jersey kindred. *J Vasc Surg* 1993;18:932-8.
77. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984;74:2082-8.
78. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984;311:1525-8.
79. Comp PC, Doray D, Patton D, Esmon CT. An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency. *Blood* 1986;67:504-8.
80. Comp C. Clinical implication of the protein C / protein S system. *Am N Y Acad Sci* 1989;509:149-55.
81. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestation. *Ann Int Med* 1987;106:677-82.
82. Ogston D, Bennet B. Blood Coagulation Mechanism. In: Poller L, editor. Recent Advances in Blood Coagulation. Edinburg: Churchill Livingstone; 1991.
83. Salem HH. The natural anticoagulants. *Clin Haematol* 1986;15:371.
84. Karl R, Garlick I, Zarins C, Cheng E, Chediak J. Surgical implications of antithrombin III deficiency. *Surgery* 1981;89:429-33.
85. Sas G, Blasko G, Banhegyi D, Jako J, Palos LA. Abnormal antithrombin III (antithrombin III "Budapest") as a cause of familial thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1974;32:105-15.
86. Marcinak E, Farley CH, Desimone PA. Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency. *Blood* 1974;43:219-31.
87. Johnson AS, Guest MM. Dynamics of thrombus formation and dissolution. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1969.
88. Johnson EJ, Prentice CR, Parapia LA. Premature arterial disease associated with familial antithrombin III deficiency. *Thromb Haemost* 1990;63:13-15.

89. Towne BJ. Clinical Aspects of Hypercoagulable States - Protein C. *J Vasc Surg* 1990;12:205-7.
90. Collier BS, Owen J, Jesty J, et al. Deficiency of plasma protein S, protein C or antithrombin III and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis* 1987;7:456-62.
91. McCready RA, Vincent AE, Schwartz RW, Hyde GL, Mattingly SS, Griffen WO Jr. Atherosclerosis in the young: a virulent disease. *Surgery* 1984;96:863-8.
92. Figueiredo MS. Trombose Venosa: Conceitos Atuais. Centro de Medicina Diagnóstica Fleury [site na Internet]. Disponível em: <http://www.fleury.com.br/medico/mdcont26.htm>. Acessado 10 de abril de 2003.
93. Jacobsen DW. *Clinical Chemistry* 1998;44:1833.
94. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-91.
95. Galli M, Comfurius P, Massen C, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;355:1544-7.
96. McNeil HP, Simpson J, Chesterman CN, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta-2-glycoprotein I [apolipoprotein H]. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990;87:4120-24.
97. Mannucci PM. Congenital plasminogen deficiency associated with venous thromboembolism: therapeutic trial with stanozolol. *Br J Haematol* 1986;63:753.
98. Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology*. London: Churchill Livingstone; 1995.
99. Glueck CJ, Glueck HI, Welch M, et al. Familial idiopathic osteonecrosis mediated by familial hypofibrinolysis with high levels of plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemost* 1994;71:195-98.
100. Glueck CJ, Phillips D, Cameron P, et al. The 4G/5G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type I gene: An independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism* 2000;49:845-52.
101. D'Amico EAD, Villaça PR. Patofisiologia da Trombose. In: Douglas CR. *Patofisiologia Geral*. 1ª ed. São Paulo: Robe Editorial; 2000.
102. Spivak JL. Polycythemia vera and other myeloproliferative diseases. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser LS, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 701.
103. Bastos M, Clapauch SH. Trombofilias. In: Brito CJ. *Cirurgia Vascular*. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p. 1135.
104. Meijers DC, Tekelenburg WL, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696-701.
105. Catto AJ, Kohler HP, Coore J, et al. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood* 1999;93:906-8.
106. Franco RF, Reitsman PH, Lourenço D, et al. Factor XIII Val34Leu is a genetic factor involved in the etiology of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:876-79.
107. Moake JL, McPherson PD. von Willebrand Factor in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *Trans Med Ver* 1990;4:163-8.
108. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1432-5.
109. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89:3097-103.

**Correspondência:**

Dr. Fernando Luiz Vieira Duque  
 Rua Sorocaba, 464/201  
 CEP 22271-110 - Rio de Janeiro - RJ  
 Tel.: (21) 2246.5431

***Futuras publicações***

Em breve será publicado no *J Vasc BR* um simpósio sobre **Responsabilidade Civil** sob a coordenação do Prof. Jorge R.R. Timi.

Outro tema de grande importância, **O Ensino da Especialidade no Brasil**, será também abordado nesta publicação, através de um simpósio coordenado pelo Prof. Emil Burihan.