

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Iara Oliveira Alves
Maria Eduarda Pereira Soares Lopes**

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO A FATORES
GENÉTICOS, TABAGISMO E USO DE ANABOLIZANTES:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

IPATINGA

2019

Iara Oliveira Alves
Maria Eduarda Pereira Soares Lopes

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO A FATORES
GENÉTICOS, TABAGISMO E USO DE ANABOLIZANTES:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto
Metropolitano de Ensino Superior - Imes/Univaço, como
requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: **Professora Analina Furtado Valadão**
Prof.^a coorientadora: **Professora Trycia Martins Salviano**

IPATINGA

2019

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIADO A FATORES GENÉTICOS, TABAGISMO E USO DE ANABOLIZANTES: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Iara Oliveira Alves¹, Maria Eduarda Pereira Soares Lopes¹, Trycia Martins Salviano² & Analina Furtado Valadão³

1. Acadêmicas do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: O uso de recursos ergogênicos, sobretudo os esteroides androgênicos anabólicos (EAA), é um risco, tendo em vista os efeitos adversos sobre vários sistemas orgânicos, destacando-se a predisposição à hipercoagulabilidade, que pode levar a quadro de tromboembolismo venoso (TEV). Os riscos são potencializados em pessoas com predisposição genética para trombofilia e com hábitos tabagistas. **Objetivo:** Descrever o relato de caso de um paciente diagnosticado com TEV e evidenciar a importância de rastreio dos fatores de risco ambientais e genéticos que desencadeiam e potencializam a ocorrência da doença. **Relato do caso:** Adulto do gênero masculino, à época com 25 anos, compareceu ao hospital com dor na panturrilha direita. Negou comorbidades e alergias prévias. Após duas semanas, retornou com agravamento dos sintomas, fortes dores nas costas, febre, tosse, hemoptise e persistência da dor em membro inferior direito (MID). Foi submetido ao exame eco doppler venoso em membro, que comprovou obstruções venosas; e angiotomografia pulmonar, que evidenciou a presença de extenso trombo em artéria pulmonar. O paciente foi diagnosticado com trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), confirmando TEV. Após alta hospitalar, iniciou-se pesquisa de fatores de risco individuais. Assim realizou-se rastreio genético para trombofilia, pois a gravidade do quadro não era compatível com o histórico do paciente. Constatou-se mutação em homozigose no Fator V - Fator V de Leiden - e em heterozigose no Fator II - Protrombina. Paciente afirmou ser tabagista (20 cigarros/dia), e ainda que oito meses antes, usou, durante três meses, esteroides androgênicos anabólicos. Aos 27 anos, desenvolveu uma úlcera venosa em maléolo medial direito de difícil controle. Aos 38 anos, realizou retirada cirúrgica da veia Safena Magna do membro inferior direito. Aos 41 anos, está aposentado por invalidez, permanece com dores em MID e úlcera de estase. Durante esses 16 anos, a referida úlcera nunca atingiu a cicatrização total. Paciente informou ainda ter usado varfarina por longos períodos. **Conclusão:** O paciente apresenta riscos aumentados de tromboembolismo devido a fatores genéticos, ao uso de anabolizantes e hábitos tabagistas. Os usuários de EAA, em sua maioria, são jovens e certamente desconhecem os graves efeitos adversos. Também é importante salientar que grande parte da população não compreende os riscos genéticos para trombofilia. **Palavras-Chave:** Trombose Venosa Profunda. Tromboembolismo Venoso. Fatores Genéticos. Fatores Ambientais.

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV), incluindo TVP (trombose venosa profunda) e embolia pulmonar (EP), é a terceira doença cardiovascular mais frequente, com uma incidência anual de 100-300 por 100.000 habitantes no mundo (IMBERTI et al., 2018).

A TVP é uma patologia com alta incidência e acarreta elevada morbimortalidade, e a EP é sua principal complicação (ZUKER-HERMAN et al., 2018). O desequilíbrio da homeostase gera uma doença multifatorial, com etiologia relacionada aos fatores genéticos e adquiridos, e esses frequentemente, correlacionam-se em um mesmo paciente (BAPTISTA et al., 2012).

Os fatores de risco para a TEP estão relacionados ao aumento da coagulabilidade, que pode ser de origem genética ou adquirida, ou por alteração do fluxo sanguíneo e lesão endotelial. Os principais fatores adquiridos são hospitalização ou grandes cirurgias, neoplasia, trauma, gravidez, uso de contraceptivos orais, o aumento da idade e peso, tabagismo e uso de hormônios esteroides (EHSANI; IMANI; MORAVVEJI, 2018). Já as duas principais causas genéticas associadas a um aumento do risco de eventos tromboembólicos são a mutação do Fator II- Protrombina e o Fator V de Leiden (FVL) (MÉAN et al., 2017).

A TVP é caracterizada pela coagulação sanguínea anormal nos vasos profundos, formando trombos venosos. Os trombos são constituídos por redes de fibrina que envolvem as hemácias e algumas plaquetas em áreas de estase sanguínea, após ativação do sistema de coagulação (KESIEME et al., 2011). Ocorre exacerbação da coagulação sanguínea, explicada pela tríade de Virchow (SEQUEIRA et al., 2016).

A EP refere-se à obstrução da artéria pulmonar ou de um dos seus ramos por tumor, lípides ou trombo, originado em outras partes do corpo (THOMPSON; KABRHRL, 2018). Segundo Panico et al. (2015), a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular estima que 5 a 15% dos pacientes não tratados da TVP podem morrer por EP. A adoção de estratégias diagnósticas e terapêuticas é crucial para evitar síndrome pós-trombótica (edema, dor em membros inferiores, pigmentação e ulcerações na pele).

Dessa forma, clinicamente deve-se suspeitar da TVP no paciente com quadro de dor, edema unilateral de membro, cianose, aumento da temperatura localizada e alteração da coloração cutânea. O quadro clínico pode ser inespecífico e apresentar-

se de acordo com o acometimento das veias e da extensão trombótica. Cerca de 80 a 90% dos casos ocorrem em membros inferiores (BARROS; PEREIRA; PINTO, 2012).

Já os sintomas mais comuns em pacientes com EP são: dispneia em repouso ou com esforço, dor pleurítica, tosse, ortopneia e hemoptise. Apresentações menos comuns incluem arritmias, síncope e colapso hemodinâmico (LIESCHING; O'BRIEN, 2002; CASTELLI et al., 2003).

A doença é, frequentemente, passível de ser prevenida, por isso é válido investir em profilaxia e rastreamento. O diagnóstico inicialmente é clínico, entretanto é imprescindível a avaliação baseada em escores de estratificação de riscos, exames laboratoriais e de imagens para a confirmação (PANICO et al., 2015).

O diagnóstico diferencial para TVP inclui patologias que podem cursar com sinais flogísticos, como celulite, erisipela e insuficiência venosa sem trombose (CERCAS, 2017). Para os pacientes que apresentam sinais e sintomas de EP, as principais afecções que podem se assemelhar ao quadro são: insuficiência cardíaca, pneumonia, isquemia miocárdica, exacerbação aguda de doença pulmonar crônica, pneumotórax e dor musculoesquelética (THOMPSON; KABRHEL; PENA, 2018).

Após diagnosticada, o tratamento visa principalmente amenizar os riscos de complicações e sequelas. A gravidade e o acometimento indicam o manejo do tratamento, sempre baseado na anticoagulação. A terapia interfere diretamente na diminuição da mortalidade associada ao TEV (FERNANDES et al., 2016).

Diante do exposto, este estudo objetiva descrever um relato de caso de um paciente, sexo masculino, diagnosticado com TEV aos 25 anos, e evidenciar a importância de rastreio dos fatores de risco ambientais e genéticos que desencadeiam e potencializam a ocorrência da doença.

Método

Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso associado a revisão de literatura sobre tromboembolismo venoso e os principais fatores associados. Propõe-se um estudo em um paciente de 41 anos, do gênero masculino, caucasiano, que aos 25 anos apresentou quadro de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP Unileste/MG), sob o parecer de número 1.973.539, CAAE - 65373317.7.0000.5095 e

a assinatura do paciente no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foi realizado entrevista com o paciente. Em uma anamnese foram colhidas as informações a respeito da doença atual e patologias prévias, história familiar e social, avaliados os exames, o tratamento utilizado, e também tiradas fotos do MID. Os dados foram comparados com a literatura científica atualizada.

Para a pesquisa de informações científicas, foram utilizados os bancos de dados PubMed, UptoDate, e SciELO, além de pesquisa em livros, sites e protocolos do Ministério da Saúde. Os descritores mais significativos foram thrombosis, anabolic steroid, factor V Leiden, prothrombin e venous thromboembolism. Foram priorizadas publicações a partir de 2015.

A investigação genética da amostra biológica foi realizada por laboratório especializado pelas técnicas de PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) para rastreio de mutações no Fator V, e PCR-ASO (Allele Specific Oligonucleotide Amplification) para a investigação do gene da Protrombina.

Todas as siglas utilizadas no texto estão relacionadas em lista, Apêndice A. Um quadro com informações sobre a classificação das revistas, segundo os critérios da CAPES, utilizadas na construção do artigo está apresentado em Apêndice B.

Relato do Caso

No presente artigo, relata-se o caso de um adulto do sexo masculino, caucasiano, que aos 25 anos compareceu ao hospital, com dor na panturrilha direita. Negou comorbidades e alergias prévias. Diante da hipótese diagnóstica de dor muscular, foi prescrito Tandrilax® (caféina, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol), com melhora significativa.

Após duas semanas, retornou com fortes dores nas costas, febre, tosse e hemoptise. O paciente foi internado por quinze dias para tratamento empírico de tuberculose. Concomitantemente, a dor no membro inferior direito (MID) persistia, e aumentava de intensidade progressivamente. Após muitas queixas, o paciente foi submetido ao exame eco doppler venoso em MID, que comprovou obstruções venosas em membro, e angiotomografia pulmonar, que evidenciou a presença de trombo em artéria pulmonar. Diante dos exames, o paciente foi diagnosticado com TVP e EP, confirmando TEV. Iniciou o tratamento no hospital, e depois recebeu alta com prescrição de varfarina para uso contínuo como terapia anticoagulante.

Depois da alta hospitalar, iniciou a investigação dos fatores de risco individuais. Afirmou ser tabagista, de aproximadamente vinte cigarros por dia, desde os vinte anos de idade. Com objetivo de hipertrofia muscular, relatou o uso de anabolizantes injetáveis, uma vez por semana, por três meses de Deca-durabolin® e Durateston®, oito meses antes do primeiro evento de TVP. Em sua rotina de trabalho, passava em média, oito horas diárias em pé. Não tinha conhecimento de histórico familiar pregresso de TVP.

No entanto, por mais que houvesse o relato de uso de esteroides androgênicos anabólicos (EAA) por três meses, o quadro trombótico não era compatível com a clínica tão grave em um paciente jovem. Em busca de mais esclarecimentos, foi realizado rastreio genético para trombofilia. Os resultados mostraram mutação em homozigose no Fator V - Fator V de Leiden - e em heterozigose no Fator II - Protrombina, (Quadro 1), fato que, associado ao uso de EAA e hábito tabagista, justificou o quadro clínico.

Quadro 1- Fatores de risco do paciente.

FATOR DE RISCO	CLASSIFICAÇÃO	CARACTERIZAÇÃO
Tabagismo	Adquirido	Cigarro branco - 20 cigarros/dia há 21 anos
Anabolizante injetável	Adquirido	Deca-durabolin® e Durateston® - Uma vez por semana, por três meses.
Fator V – Leiden	Genético	Homozigose
Fator II – Protrombina	Genético	Heterozigose

Aos 27 anos, um novo evento trombótico acarretou o início de uma úlcera de estase de difícil cicatrização na região do maléolo medial do pé direito. A partir desse momento, MID passou a apresentar frequentemente edema considerável em seu terço distal. Já a região perimaleolar manifestou empastamento, dermatite ocre, lipodermatoesclerose e, por vezes, sinais flogísticos (Figura 1). O paciente relatou a presença de câibras e dores constantes em MID com acentuação ao deambular e amenização ao elevar o membro.

Aos 30 anos, realizou eco doppler venoso de MID, que detectou no sistema venoso superficial, incompetência segmentar de Safena Magna na coxa e da Safena Parva. Apresentou também, no sistema venoso profundo, incompetência de veia Femoral Comum, Femoral Profunda, Femoral Superficial, Poplítea, Gastrocnêmia E Tibial Posterior. Aos 34 anos, repetiu o exame que evidenciou, também obstrução na veia Femoral superficial e oclusão em algumas Gastrocnêmias no compartimento medial, assim como uma perfurante e algumas varizes.

Aos 38 anos, realizou procedimento cirúrgico para remoção da veia Safena Magna direita. A safenectomia sucedeu-se sem intercorrências.



Figura 1 - Região perimaleolar em MID apresentando úlcera de estase venosa.

Com 41 anos, está aposentado por invalidez e permanece com o hábito tabagista. Segue sem acompanhamento ambulatorial com especialista e com persistência da úlcera de estase em região maleolar direita. As dores são constantes, sendo necessário o uso de Ibuprofeno 600 mg, a cada quatro horas, e Daflon® 500 mg, duas vezes ao dia.

Revisão de Literatura

Cascata de coagulação

O modelo clássico da cascata de coagulação foi proposto em 1964. Nele, a sequência de ativação dos fatores é numerada de I a XIII (FI a FXIII) e dividida em

vias extrínseca e intrínseca. Embora esse seja um modelo bem-sucedido e um avanço na compreensão da coagulação, observações recentes demonstraram que não reflete completamente os eventos da hemostasia in vivo (SILVA; MELO, 2016). Assim, foi feita uma nova proposta baseada em superfícies celulares com ação de substâncias pró-coagulantes ativadas no sítio da lesão para a formação do trombo (Figura 2).

Na fase de iniciação, o processo de coagulação tem início com a exposição do sangue às células do subendotélio que expressam Fator Tecidual (FT), este é ativado quando há dano vascular por substâncias químicas, citocinas ou processos inflamatórios (RODRIGUES et al., 2012). A exposição ao FT leva à formação de um complexo entre FT e FVIIa (Fator VII ativado) que ativa o FIX (Fator IX) e o FX (Fator X). O Fator X ativado (FXa) ativa o Fator V (FVa). O FVa associa-se ao FXa, formando o complexo Protrombinase (FXa/FVa), que é capaz de converter Protrombina em trombina. Além disso, o FIX é ativado e se desloca para outra célula ou para a superfície das plaquetas dando prosseguimento às fases posteriores (RODRIGUES et al., 2012).

Na etapa de amplificação, a trombina gerada na fase inicial amplifica o processo da coagulação, proporcionando ativação e adesão de mais plaquetas e ativando os fatores V, VIII e XI. O FVIII e FV ativados terão grande importância na fase seguinte. O FXIa irá gerar a conversão de FIX em FIXa. Algumas plaquetas e FVIII que estavam ligadas ao FVW são dissociadas, permitindo que o FVW medeie a agregação das plaquetas no local do dano (FERREIRA et al., 2010).

Estando os fatores ativados na superfície das plaquetas, inicia-se a fase de propagação. Ocorre recrutamento de plaquetas para a lesão e produção dos complexos Tenase e Protrombinase. O FIXa se liga ao FVIIIa, formando o complexo Tenase, que ativa mais FX. O FXa associa-se ao FVa e gera mais complexo Protrombinase, responsável por converter protrombina em trombina, e assim clivar fibrinogênio em fibrina, formando o tampão plaquetário (SILVA; MELO, 2016).

Na fase de finalização o coágulo de fibrina é formado sobre a área lesada do endotélio. O processo de coagulação deve ser limitado ao sítio da lesão para evitar a oclusão trombótica venosa. Assim atuam quatro anticoagulantes naturais: o inibidor da via do Fator Tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS) e a antitrombina (AT) (FERREIRA et al., 2010).

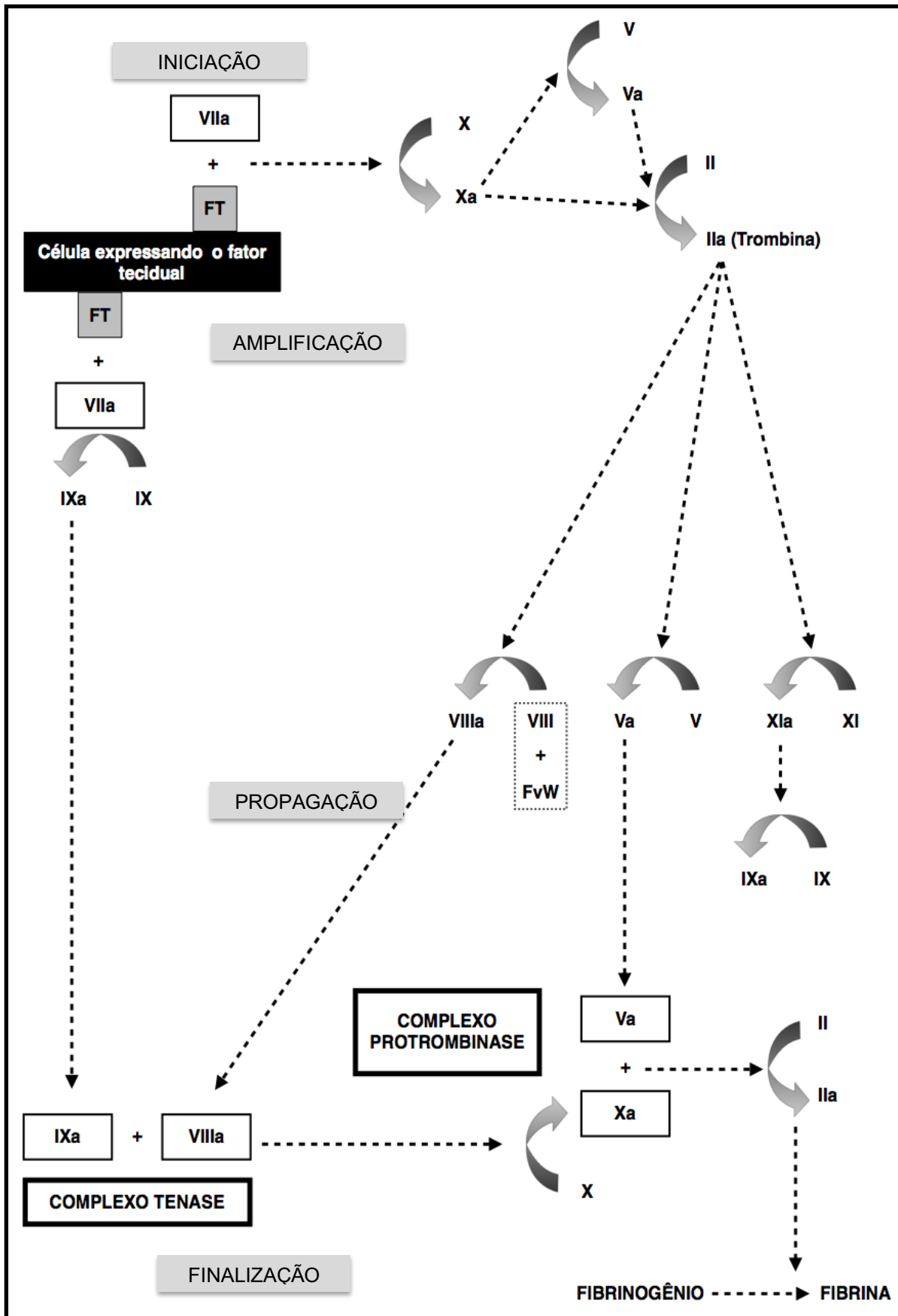


Figura 2: Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares.

FONTE: FERREIRA et al., 2010. p.418 – Adaptado

Ao mesmo tempo que a cascata de coagulação é ativada, os mecanismos anticoagulantes naturais e fibrinolíticos são ativados, produzidos principalmente pelo endotélio intacto ao redor da lesão. O TFPI é uma proteína liberada pelo endotélio, formando um complexo FT/ FVIIa/FXa/TFPI que tem a função de desativar os fatores ativados e limitar a coagulação (MALÝ et al., 2007). A PC e a PS são glicoproteínas plasmáticas dependentes de vitamina K, que promovem a proteólise dos cofatores Va e VIIIa. Ademais, a AT é responsável por inibir a trombina e outras proteases (VINE, 2009; FRANCO, 2001).

Fibrinólise

A fibrinólise é uma medida fisiológica contra a trombose. Assim como a cascata de coagulação, a fibrinólise é controlada por cofatores, inibidores e receptores. Esse processo é dividido em duas etapas principais: ativação do plasminogênio pelo plasminogênio tecidual (tPA) ou pelo ativador do plasminogênio do tipo urocinase (uPA); e quebra de fibrina em produtos de degradação de fibrina (PDF), dissolvendo assim o trombo para permitir a restauração do fluxo sanguíneo (YING; DIANA, 2017).

A fibrinólise é regulada pela inibição do ativador do plasminogênio (PAI) ou antagonista da plasmina através da α -2-antiplasmina. O inibidor do ativador do plasminogênio funciona tanto no tPA, quanto no uPA. O inibidor da fibrinólise ativável pela trombina é uma glicoproteína que atua reduzindo a ativação do plasminogênio (YING; DIANA, 2017).

Os produtos de degradação de fibrina (PDF) começam a se formar à medida que o plasminogênio é ativado e a plasmina começa a degradar o trombo. Múltiplos PDFs, incluindo monômeros e dímeros de degradação da fibrina são liberados. Quando os polímeros de fibrina são clivados pela plasmina no sítio do fragmento D, tem-se como resultado o Dímero-D (DD), o qual reflete o grau de trombose e atividade da plasmina (CHAPIN; HAJJAR, 2015). Esse, tem elevada sensibilidade e valor preditivo negativo, mas uma baixa especificidade. Para o diagnóstico de TEV, o exame laboratorial de DD e o escore de estratificação de riscos, escores de Wells, devem ser integrados a clínica do paciente (RIVA et al., 2018).

Hemostasia

A hemostasia é definida como uma resposta fisiológica à lesão dos vasos sanguíneos, o que implica um processo que envolve o vaso sanguíneo, as plaquetas e as proteínas de coagulação (LIPPI et al., 2012). A hemostasia permite ao organismo estancar a hemorragia em vasos sanguíneos danificados, manter o sangue em um estado fluido, e remover a formação de coágulos de sangue após a restauração da integridade vascular (VERSTEEG et al., 2013).

Nesse contexto, o sistema hematológico visa ao equilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes que promovem a circulação sanguínea, pois o desequilíbrio levaria a sangramento anormal ou aumento do risco de trombose. Os elementos anticoagulantes são constituídos pelos inibidores naturais da coagulação e pelo processo de fibrinólise. Por outro lado, os pró-coagulantes são constituídos por adesão e agregação plaquetária, e formação de trombos de fibrina (KONKLE, 2015).

A hemostasia primária resulta na formação de um tampão plaquetário (ativação e adesão das plaquetas) e vasoconstrição. Por sua vez, a hemostasia secundária é definida pela transformação de fibrinogênio em fibrina (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

O termo “Trombose” refere-se a uma massa anormal dentro do sistema vascular, constituída por elementos do sangue. “Venosa Profunda” indica a localização do trombo, que pode ser formado em veias ou em artérias, sejam elas profundas sejam superficiais (KESIEME et al., 2011). Tanto a TVP quanto a EP são duas manifestações de TEV, sendo que este contribui para uma morbidade e mortalidade significativas, tanto na comunidade como em ambiente hospitalar (LIP; HULL, 2018).

A TVP pode ser oriunda de complicações de processo patológico. Entretanto, pode acontecer sem qualquer associação a outra doença, baseado em fatores ambientais, e também pode ter etiologia relacionada a fatores genéticos, como observado em trombofilias hereditárias, por alterações genéticas (EHSANI; IMANI; MORAVVEJI, 2018).

Virchow postulou, há mais de cem anos, sobre a gênese da TVP, e afirmou que o trombo inicia como um agregado plaquetário em locais de lesão endotelial e baixo fluxo. Essa teoria ainda é base para os estudos atuais. A Tríade de Virchow é conhecida por componentes que predisõem à formação do trombo: lesão endotelial,

alteração do fluxo sanguíneo (estase/turbulência) e hipercoagulabilidade sanguínea (VEIGA et al., 2013).

Segundo Bogliolo (2011), lesões estruturais ou funcionais no revestimento vascular associam-se a formação de trombos. O comprometimento do revestimento do endotélio causa o contato do sangue com o tecido conjuntivo subendotelial, diminuição dos fatores anticoagulantes e aumento da adesão de plaquetas.

Em resposta à injúria, o equilíbrio hemostático é perdido, favorecendo a formação de trombina e o consequente desenvolvimento do trombo. A lesão ao endotélio pode ocorrer devido a fatores externos, como traumas, ou internos, como a ativação das células endoteliais por citocinas ou outros mediadores inflamatórios (VEIGA et al., 2013).

A lesão na parede vascular é o fator dominante na determinação do quadro trombótico, pois expõe o Fator Von Willebrand (FVW) e o Fator Tecidual (FT). O FVW é uma glicoproteína que atua como um detector da lesão à parede vascular, por meio da adesão plaquetária ao local do dano, onde controla a formação do trombo pelas interações com os componentes da matriz extracelular e receptores plaquetários, além de realizar o transporte do Fator VIII da coagulação (VITA, 2014).

O FT é uma glicoproteína pró-coagulante ligada a membrana que é expressa pelas células subendoteliais das paredes vasculares. Ele se liga e ativa o Fator VII, colocando em movimento uma cascata de reações que culmina na formação da trombina. A trombina cliva o fibrinogênio em fibrina, criando uma malha de fibrina, e também é um potente ativador de plaquetas, promove a agregação plaquetária adicional no local da lesão (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

No que se refere à alteração do fluxo sanguíneo laminar, ou seja, estase e/ou turbulência sanguínea, ocorre a restrição dos inibidores dos fatores coagulação, ativação celular endotelial com aumento da atividade pró-coagulante e adesão de leucócitos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Dilatação do vaso, elevação do hematócrito, aumento da viscosidade sanguínea, ou redução da contração muscular diminuem a velocidade do fluxo sanguíneo, contribuindo para a agregação plaquetária e de hemácias. A hiperviscosidade aumenta a resistência do fluxo e provoca estase, e por sua vez, o baixo fluxo leva à hipóxia (BOGLIOLO, 2011).

Finalmente, a hipercoagulabilidade, outro distúrbio que predispõe a trombose, é provocada pelo aumento e/ou alteração das plaquetas; ou modificação dos fatores pró ou anticoagulantes (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Fatores de risco genéticos

Para Shafia et al. (2018), a TVP tem uma etiologia multifatorial e é influenciada pelos fatores de risco adquiridos e genéticos. Os fatores de risco genéticos que causam trombofilia hereditária consistem em mutações de genes que codificam fatores hemostáticos, como a deficiência de antitrombina, de proteína C, de proteína S, nos genes da Metilenotetrahidrofolato Redutase e da Cistationina B-sintase. As mutações no FVL e no Fator II-Protrombina são os fatores de risco genético pró-trombótico mais frequentes (Quadro 2).

A mutação do FVL é a causa genética mais importante para a TVP hereditária, sendo uma substituição de guanina para adenina na posição 1691 do gene do FV (1q24.2). Essa mutação resulta em uma forma alterada do FV que não é inativada pela PC ativada, levando ao estado de hipercoagulabilidade. Entre a população mundial, existe uma frequência variada de mutação do FVL. Uma alta prevalência está presente na população caucasiana e árabe, enquanto é incomum nos países asiáticos e africanos (SHAFIA et al., 2018).

Não existe uma característica clínica específica correlacionada com o FVL. O principal efeito dessa mutação é o aumento do risco trombótico em 10 vezes em heterozigotos e em 30 a 140 vezes em homozigotos, e esses podem apresentar um ou mais episódios de TEV ao longo da vida e são propensos a apresentar TVP em idade jovem (HOTOLEANU, 2016).

A mutação do Fator II resulta em níveis elevados de protrombina funcional, devido ao aumento da síntese e está associada a um aumento do risco de TVP. A mutação pontual ocorre quando a guanina é trocada pela adenina na posição 20210 (G20210A) do gene da protrombina. Esse fato altera a formação de mRNA, resultando em aumento dos níveis plasmáticos de protrombina. No entanto, o exato mecanismo de como o aumento da expressão de protrombina provoca a hipercoagulabilidade permanece incerto (ROGERS; NAKASHIMA; KOTTKE-MARCHANT, 2018). A protrombina é produzida pelo fígado e ativada em trombina pelo FXa. A trombina desempenha um papel fundamental na coagulação ativando as plaquetas, bem como

os fatores V, VIII e XI, que clivam o fibrinogênio em fibrina e modulam a fibrinólise. Essa mutação representa a segunda causa mais comum de trombofilia hereditária (HOTOLEANU, 2016). A apresentação clínica dessa mutação foi descrita principalmente em indivíduos heterozigotos, sendo que seus portadores têm um risco 03 vezes maior de apresentarem quadro de TEV (SHEMESH, 2017).

Quadro 2 - Efeito hemostático dos fatores de risco genéticos do paciente para a trombofilia

FATOR DE RISCO	EFEITO HEMOSTÁTICO
Fator V de Leiden (FVL)	Síntese inapropriada do Fator V, na qual a arginina é substituída pela glutamina na posição 506 da proteína.
Fator II- Protrombina (G20210A)	A mutação na região 3' no gene da Protrombina G20210A associa a altos níveis de Protrombina no sangue. Troca de uma guanina por uma adenina no nucleotídeo 20210.

Fatores de risco adquiridos

Além dos fatores genéticos, os fatores adquiridos atuam aumentando a probabilidade de eventos trombóticos. Na trombofilia adquirida, a hipercoagulação é atribuída a causas específicas, incluindo imobilização, obesidade, trauma, cirurgia, malignidade, terapia de reposição hormonal, uso de anticoncepcionais, assim como o tabagismo e os anabolizantes (Quadro 3) (SHAFIA et al. 2018).

Tabagismo

O tabagismo é um importante fator de risco para a morbidade e é considerado a principal causa evitável de morte no mundo. A fumaça do cigarro contém mais de 4000 substâncias químicas, incluindo nicotina e monóxido de carbono (CO), que podem ter efeitos prejudiciais na hemostasia. Os componentes da fumaça causam aumento do estresse oxidativo, dano e disfunção endotelial. O CO se liga à hemoglobina e mioglobina e reduz a saturação arterial de O₂, compromete a eficiência das enzimas respiratórias e causa disfunção do sistema de produção, transporte e entrega de O₂ às células, reduzindo a capacidade e o desempenho do sistema circulatório (PAPATHANASIOU et al, 2014).

O estado hipercoagulável induzido pelo fumo envolve um aumento do fibrinogênio circulante, aumento do FXIII e uma ativação maior das plaquetas. A imagem de microscopia eletrônica de varredura comprovou que as formações de

polímero de fibrina no interior do coágulo formado após o fumo tinham fibras mais finas e mais densas. O CO aumentou a coagulação plasmática independentemente da geração de trombina e aumentou o substrato do fibrinogênio. Assim, fumar causa hipercoagulabilidade por meio de um mecanismo CO dependente (NIELSEN; HAFNER; STEINBRENNER, 2013).

A exposição à fumaça altera também o equilíbrio entre os fatores anti-trombóticos e pró-trombóticos, afetando as funções das células endoteliais, plaquetas, fibrinogênio e fatores de coagulação. A fumaça contém radicais livres responsáveis por reduzirem a biodisponibilidade de Óxido Nítrico (NO). O NO é uma molécula vasorreguladora da inflamação, adesão dos leucócitos, ativação plaquetária e da trombose. Portanto, a alteração contribui para a iniciação e progressão de eventos trombóticos (BARUA; AMBROSE, 2013).

A trombose e a inflamação são processos que se reforçam mutuamente. A trombose é pró-inflamatória e a inflamação promove trombose. O uso do tabaco foi associado com a ocorrência de trombose, aumentando em torno de 16 vezes as chances de desenvolvê-la. Embora os mecanismos responsáveis por essas alterações ainda não tenham sido totalmente elucidados, há evidências de que o estresse oxidativo mediado por radicais livres e a perda do efeito protetor do NO desempenham importante papel nas doenças trombóticas mediadas pelo tabagismo (BARUA; AMBROSE, 2013).

Li et al. (2010) comprovaram que a exposição de monócitos e macrófagos à fumaça de cigarro induz a formação de FT e de apoptose, contribuindo para a hipercoagulabilidade patológica. A fumaça do tabaco aumenta o risco de doença aterotrombótica nas artérias e de trombose venosa.

Anabolizantes

Os esteroides androgênicos anabólicos (EAA) são compostos sintéticos derivados do principal hormônio masculino, a testosterona. Esses, são utilizados com o objetivo de melhorar o desempenho atlético e aumentar a massa muscular. Contudo, o uso indiscriminado pode acarretar efeitos colaterais severos, acometendo diversos sistemas no organismo, principalmente o cardiovascular (SEVERO et al., 2012).

Observou-se grande recorrência de eventos trombóticos em pacientes que consomem testosterona exógena e, concomitantemente, são portadores de trombofilias, incluindo mutação nos FVL e FII. É importante ressaltar que, por mais

que essa associação tenha efeitos nocivos já comprovados, a fisiopatologia ainda não é muito bem compreendida. São múltiplas as implicações dos EAA sobre a cascata de coagulação, manifestando-se tanto nas vias de ativação pró-coagulatórias quanto nas fibrinolíticas (CHOE; ELFIL; DESANCHO, 2016).

Além de maior agregação plaquetária e a formação de trombos, a pró-coagulação pode ser devida as alterações na reatividade vascular e/ou atividade aumentada de enzimas de coagulação (SEVERO et al., 2012).

Quadro 3 - Efeito hemostático dos fatores de risco adquiridos do paciente para a trombofilia.

FATOR DE RISCO	EFEITO HEMOSTÁTICO
Anabolizante injetável - Deca-durabolin® e Durateston®	Ativação pró-coagulatórias. Maior agregação plaquetária e a formação de trombos.
Tabagismo	Disfunção endotelial. Aumento do fibrinogênio circulante e ativação maior das plaquetas. Aumento da coagulação plasmática e do estresse oxidativo mediado por radicais livres e a perda do efeito protetor do NO.

Diagnóstico

TVP é uma patologia em que há formação de trombo em conjunto com uma reação inflamatória em uma veia profunda e pode provocar manifestações no local ou no sistema. O exame físico pode constatar dor, edema, eritema, cianose, dilatação do sistema venoso superficial, aumento de temperatura, empastamento muscular e dor à palpação. Nenhum sinal ou sintoma é patognomônico, necessitando de confirmação diagnóstica objetiva (PANICO et al., 2015).

Baseado nos sinais e sintomas, fatores de risco e diagnósticos alternativos, o escore de Wells é um modelo de predição clínica, que visa estimar a probabilidade de pré-teste para TVP (Quadro 4). Esse escore deve ser usado em combinação com meios diagnósticos adicionais, como o eco doppler venoso e a mensuração do D-dímero (DD). A combinação exame de imagem negativa seguida de DD negativo permite descartar com segurança a TVP (PANICO et al., 2015).

Quadro 4 - Escore de Wells

CRITÉRIOS	PONTOS
Sintomas de TVP	3,0
Diagnóstico alternativo menos provável que TEP	3,0
Frequência cardíaca > 100 bpm	1,5
Imobilização ou cirurgia nos 4 meses anteriores	1,5
TVP ou TEP prévio	1,5
Hemoptise	1,0
Neoplasia	1,0
Escore	Risco
0-2 pontos	Baixo
3-6 pontos	Moderado
>6 pontos	Alto

Utiliza-se o eco doppler venoso como o teste inicial para diagnosticar obstrução do fluxo venoso, porque ele é não invasivo, é de baixo custo e tem sensibilidade e especificidade aceitáveis para o diagnóstico de TVP. Embora a venografia seja o padrão-ouro, por fornecer melhor definição de anatomia venosa, é pouco utilizado para o estabelecimento do diagnóstico. Devido à sua natureza invasiva, a venografia é reservada para situações nas quais os exames não invasivos são inconclusivos, mas a suspeita clínica permanece alta (JOFFE et al., 2004).

Para a maioria dos pacientes com suspeita de EP, hemodinamicamente estáveis, sugere-se uma abordagem que combine avaliação de probabilidade clínica, dosagem de DD e diagnóstico definitivo por imagem, o qual inclui angiotomografia pulmonar (THOMPSON; KABRHRL, 2018).

Tratamento

A terapia com medicamentos anticoagulantes é a base da terapia para pacientes com TVP. Deve-se pesar os benefícios da decisão de anticoagular contra o risco de sangramento para um indivíduo. Vale ressaltar que o principal objetivo é a prevenção de novas trombozes e complicações precoces (maior extensão do coágulo, embolia, sangramento e morte) e tardias (coágulo recorrente, síndrome pós-trombótica e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica) (LIP; HULL, 2018).

As opções de terapia de anticoagulação incluem heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM), fondaparinux, antagonistas da vitamina K (AVK) e anticoagulantes orais diretos (ACODs). A escolha de qual anticoagulante usar depende da indicação, da condição subjacente e do risco de sangramento do paciente. Heparina, HBPM, fondaparinux e os ACODs (rivaroxaban e apixaban) são os únicos agentes aprovados pela Food and Drug Administration (EUA), sendo recomendados para o tratamento na fase aguda (até 7 dias), ao passo que os ACODs e a varfarina (AVK) são opções de anticoagulação de tratamento para as fases subaguda (7 dias a 3 meses) e crônica (mais de 3 meses) (BARTHOLOMEW, 2017).

A varfarina é um anticoagulante oral eficaz e barato. Seu uso é desafiador porque seu alcance terapêutico é estreito e a dosagem é afetada por muitos fatores, incluindo variação genética, interações medicamentosas e dieta. Requer monitoramento frequente com exames de sangue e tem uma janela terapêutica estreita, com eventos hemorrágicos comuns. No entanto, esses agentes são altamente eficazes na redução do risco de tromboembolias venosas (HULL; GARCIA; VAZQUEZ, 2018).

O mecanismo de ação está relacionado à interferência da gama-carboxilação pós-translacional de resíduos de ácido glutâmico nos fatores de coagulação II, VII, IX e X (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Era o principal fármaco utilizado durante o tratamento em fase subaguda e crônica de TEV até o advento dos ACODs. Inicialmente, deve ser co-administrado com HNF, HBPM ou fondaparinux e devem continuar como terapia de sobreposição por no mínimo cinco dias, até que o RNI atinja a marca de 2,0 por 24 horas. (BARTHOLOMEW, 2017).

Discussão

Como citado por Di Nisio, Van Es e Büller (2016), o TEV é a terceira doença vascular mais prevalente, após infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Possui grande impacto social e econômico, com cerca de 10 milhões de casos por ano. É perceptível o aumento constante da incidência dessa patologia, em decorrência do envelhecimento da população; da maior prevalência de comorbidades associadas ao TEV (tromboembolismo pulmonar), como obesidade, câncer e insuficiência cardíaca; além da melhora da sensibilidade e maior uso dos exames de imagem para o diagnóstico. A incidência média anual aumenta exponencialmente com

a idade, atingindo até um caso por cem pessoas com mais de 80 anos. Além disso, possui maior incidência em pessoas negras e menor em asiáticos. O risco para desenvolver a doença não varia com o sexo, contudo, tende a ser duas vezes maior em homens do que em mulheres, excluindo-se o TVP relacionado à terapia estrogênica e à gestação. A TVP (trombose venosa profunda) e a EP (embolia pulmonar) são manifestações do TEV (BOGLIOLO, 2011).

Corroborando a literatura, Kafeza et al. (2016) afirmam que os principais sintomas clínicos da TVP, como edema, sensação de peso, dor, vermelhidão e alterações de sensibilidade nas pernas são inespecíficos, o que torna o diagnóstico desafiador. Ainda, ressaltam as possíveis complicações dessa doença, como EP, TVP recorrente e síndrome pós-trombótica (acomete 20 a 50% dos pacientes).

Ainda de acordo com Di Nisio, Van Es e Büller (2016), o TEV é uma doença crônica, na qual cerca de 30% dos pacientes apresentam recidiva em 10 anos. Em relação aos sintomas, o paciente do relato em estudo apresentou dor persistente no MID, fortes dores nas costas, febre, tosse e hemoptise, na vigência do diagnóstico. Já acerca das complicações do TVP, o paciente desenvolveu quadro compatível com a síndrome pós-trombótica, evidenciada pela úlcera de estase de difícil cicatrização na região maleolar medial do pé direito, pelo edema frequente no terço distal do MID, pelo empastamento, dermatite ocre, lipodermatoesclerose e, por vezes, sinais flogísticos na região perimaleolar, câibras e dores constantes em MID. Além de EP, manifestado com fortes dores nas costas, febre, tosse e hemoptise. Também apresentou novo evento trombótico em apenas dois anos após o primeiro episódio.

Segundo Bernardi e Camporese (2017), a abordagem diagnóstica diante de uma suspeita de TVP sintomática em membros inferiores é baseada em métodos não invasivos, que compreendem: a estimativa da probabilidade clínica, também chamada probabilidade pré-teste, escore de Wells, a medida dos níveis de DD (dímero D) e o eco doppler venoso. Para confirmar ou descartar TVP, o eco doppler venoso pode ser utilizada isoladamente. O escore de probabilidade pré-teste mais utilizado é o critério de Wells, no entanto seu valor é questionado na atenção primária e no ambiente de internação. A venografia, considerada “padrão-ouro” para o diagnóstico, não é muito usada na prática clínica, por se tratar de um exame de imagem invasivo, doloroso, de alto custo, de difícil execução e interpretação. No presente estudo, nenhum escore de probabilidade pré-teste foi aplicado e não foi realizada a medida de DD.

Existem inúmeros fatores de risco bem estabelecidos na literatura relacionados a trombofilia, a exemplo dos descritos por Kumar, Abbas e Aster (2016). Dentre estes, como fatores de risco primários ou genéticos, a mutação do Fator V de Leiden (FVL) e do Fator II-Protrombina são apresentados pelo paciente do caso em questão. Já acerca dos fatores de risco adquiridos, encontram-se o uso de anabolizantes e o tabagismo.

Estudo para análise da presença ou não das mutações genéticas realizado no Brasil, no estado de São Paulo, por Herkenhoff (2013), com pacientes suspeitos de trombofilia, mostrou que 94% dos casos estudados possuíam homozigose para o gene do Fator V de Leiden e 97% homozigose para o gene da protrombina. Esses resultados são favoráveis ao uso de identificação genética para casos com hipótese diagnóstica de trombofilia sem o diagnóstico concluído.

Sabe-se que as trombofilias hereditárias e adquiridas aumentam o risco de TEV. No entanto, de acordo com Connors (2017), em sua publicação no *New England Journal of Medicine*, a maioria dos pacientes com TEV não deve ser testada para trombofilia. Tal fato se deve à limitação ou inexistência de dados que apontam a utilidade clínica e o benefício dos testes ou a vantagem da profilaxia baseada apenas no status de trombofilia. Na literatura, o teste para trombofilia hereditária é controverso, e as recomendações não são uniformes. Nenhuma diretriz validada de teste foi publicada. De acordo com a publicação de Baglin et al. (2010) ou do Comitê Britânico para Padrões em Hematologia, não é possível dar uma recomendação válida sobre como esses pacientes e suas famílias devem ser selecionados para o teste.

O número de usuários de testosterona é elevado, fato que gera preocupação devido ao uso inadequado do hormônio e eventos adversos. Embora os estudos publicados sejam limitados, os dados clínicos demonstram aumento do risco de TEV nos pacientes que utilizam EAA.

De acordo com Severo et al. (2012), em estudo transversal realizado pela Sociedade Europeia de Cardiologia, observou-se que os atletas usuários de EAA apresentaram função endotelial reduzida, em comparação com atletas não usuários. Além disso, os que utilizaram EAA também apresentaram alterações importantes nos marcadores de risco aterotrombóticos, como elevação da pressão arterial em repouso, maior contagem de plaquetas e níveis de PCR ultrasensível acompanhados por níveis mais baixos de HDL-colesterol.

Glueck et al. (2013) realizaram diversos estudos para estabelecer a relação de TEV com o uso de testosterona exógena. Publicaram na revista *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* um estudo com homens hospitalizados devido a TVP e/ou EP, para determinar a prevalência do uso de testosterona exógena com subsequente desenvolvimento de TVP-EP. Dos 596 homens, 110 estavam mortos; 97 tinham câncer; 250 não podiam ser contatados. Restando 139, dos quais 7 haviam feito uso de testosterona exógena. No total, 5 dos 7 eventos de TVP-EP ocorreram dentro de 3 meses do início do emprego de testosterona exógena. Dos 7 homens tratados com testosterona, todos os 5 submetidos à avaliação apresentaram trombofilia ou hipofibrinólise familiar previamente não diagnosticada, sugerindo uma interação trombótica entre testosterona exógena e trombofilia-hipofibrinólise.

Ainda, Glueck et al. (2016) compararam trombofilia em 67 casos com eventos trombóticos após o início da terapia com testosterona versus 111 controles com eventos de TVP na ausência de terapia com testosterona. Nos 67 pacientes, a trombose ocorreu 6 meses após o início da terapia com testosterona. Após primeiro evento trombótico e continuação da terapia com testosterona, 11 casos tiveram segundo evento trombótico, apesar da anticoagulação adequada, 6 dos quais, ainda anticoagulados, tiveram uma terceira trombose. A triagem para trombofilia antes de iniciar a terapia com testosterona deve identificar pacientes com alto risco de eventos trombóticos, com uma relação risco-benefício adversa para a terapia com testosterona. Quando a terapia com testosterona é administrada em pacientes com trombofilia, a trombose pode ocorrer e recorrer em homens trombofílicos apesar da anticoagulação.

Martinez et al. (2016) realizaram um estudo de caso-controle para determinar o risco de TEV associado ao tratamento com uso de testosterona em homens, considerando o tempo da terapêutica. Nesse estudo, concluíram que o início do tratamento com testosterona foi associado ao aumento do risco de TEV, que atingiu o pico em seis meses e declinou a partir de então.

Sharma et al. (2016) avaliaram a incidência de TVP e EP em homens aos quais foi prescrito terapia de reposição de testosterona para baixos níveis séricos totais de testosterona, em um estudo de coorte retrospectivo, conduzido com dados obtidos da Veterans Affairs Informatics and Computing Infrastructure. Compararam a incidência de TVP-EP entre aqueles que receberam terapia de reposição de testosterona e, subsequentemente, os níveis normais de níveis séricos de testosterona em

tratamento: aqueles que receberam terapia de reposição de testosterona, mas continuaram a ter baixos níveis séricos totais de testosterona em tratamento, e aqueles que não receberam terapia de reposição de testosterona. Aqueles com história prévia de TVP-EP, câncer, estado de hipercoagulabilidade e anticoagulação crônica foram excluídos. A coorte final consistiu de 71.407 indivíduos com baixos níveis séricos totais de testosterona basal; destes, 10.854 não receberam terapia de reposição de testosterona, e 60.553 receberam terapia de reposição de testosterona. Daqueles que receberam terapia de reposição de testosterona, 38.362 atingiram níveis séricos totais de testosterona normal, enquanto 22.191 continuaram a ter baixos níveis séricos totais de testosterona. Este estudo não detectou uma associação significativa entre a terapia de reposição de testosterona e o risco de TVP-EP em homens adultos com baixos níveis séricos totais de testosterona que apresentavam baixo a moderado risco inicial de TVP-EP.

Houghton et al. (2018) conduziram uma revisão sistemática que examinou a associação entre a terapia com testosterona em homens e TEV. Realizaram pesquisas abrangentes, englobando ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que examinaram a associação entre testosterona exógena e TEV. Seis ensaios clínicos randomizados (n = 2.236) e 5 estudos observacionais (n = 1.249.640) foram incluídos. Cinco ensaios clínicos randomizados foram realizados em homens com hipogonadismo. Não houve evidência de uma associação estatisticamente significativa entre TEV e testosterona. Portanto, concluíram que a evidência atual é de baixa certeza, mas não suporta uma associação entre o uso de testosterona e TEV em homens.

Com base nessas publicações, entende-se que não há associação estatisticamente relevante de TEV com o uso de testosterona em homens que necessitam da terapia de reposição de testosterona ou naqueles previamente saudáveis. No entanto, em portadores de trombofilia, como no caso em estudo, essa associação mostrou-se muito evidente, inclusive durante a anticoagulação terapêutica.

Portanto, confirma-se a suspeita do presente relato de caso, de que o uso dos anabolizantes injetáveis Deca-durabolin® e Durateston®, ambos uma vez por semana por três meses com objetivo de hipertrofia muscular, associado a outros fatores, como a trombofilia, caracterizada pela mutação em homozigose no FVL e em heterozigose

no Fator II - Protrombina, foi um forte incitador e desencadeante do quadro clínico de TEV do paciente.

Alguns estudos clínicos e livros tradicionais não incluem o tabagismo como fator de risco para TEV, apenas para as doenças arteriais. Ageno et al. (2008) realizaram uma meta-análise, publicada na revista *Circulation*, que estabelece a associação dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com TEV e controles. Para isso, utilizaram as bases de dados Medline e EMBASE, nas quais 21 estudos de caso-controle e coorte preencheram os critérios de inclusão, num total de 63.552 pacientes. Nos resultados, o risco de TEV foi de 2,33 para obesidade; 1,51 para hipertensão; 1,42 para diabetes mellitus e 1,18 para tabagismo, em comparação ao grupo-controle. Portanto, constataram uma associação estatisticamente significativa entre TEV e obesidade, diabetes mellitus e hipertensão arterial. O tabagismo, por sua vez, não teve efeito sobre o TEV, demonstrado nos 7 estudos de caso-controle e 3 estudos de coorte, com 3.760 pacientes com trombose e 34.520 controles com heterogeneidade estatística significativa, dos 10 estudos analisados no qual o tabagismo foi reportado. A análise de sensibilidade de 4 estudos também não mostrou relação entre tabagismo e TEV. Ainda, enfatizaram a importância do reconhecimento de fatores de risco cardiovascular relevantes para TVP, de forma a apoiar novas estratégias de prevenção dessa patologia.

No entanto, Anand (2017) e Mahmoodi et al. (2017) refutaram essa publicação de Ageno et al. (2008), partindo da premissa que esta meta-análise utilizou dados publicados e não realizou nenhum ajuste para importantes fatores, como idade e IMC (índice de massa corporal).

Em 2013, como o tabagismo já era considerado um fator de risco estabelecido para a doença aterosclerótica, mas seu papel como fator de risco independente para TEV ainda permanecia controverso, Cheng et al. (2013) realizaram uma meta-análise, publicada na revista *Plos Medicine*, que resumiu todas as publicações, estudos prospectivos e estudos caso-controle para atualizar o risco de TEV em fumantes e determinar se existe uma relação dose-resposta. Realizaram uma pesquisa bibliográfica usando MEDLINE (fonte PubMed, 01 de janeiro de 1966 a 15 de junho de 2013) e EMBASE (1 de janeiro de 1980 a 15 de junho de 2013) sem restrições. Trinta e dois estudos observacionais envolvendo 3.966.184 participantes e 35.151 eventos de TEV foram identificados. Em comparação com os não-fumantes,

os riscos relativos (RRs) para o desenvolvimento de TEV foram de 1,17 para fumantes, sendo 1,23 para fumantes atuais e 1,10 para ex-fumantes. O risco aumentou 10,2% para cada 10 cigarros adicionais fumados por dia ou 6,1% para cada dez anos-maço adicionais. Na análise de 13 estudos ajustados para o IMC, o RR foi relativamente alto para fumantes atuais. Concluíram, assim, que o tabagismo está associado a um risco ligeiramente aumentado de TEV, e que o IMC parece ser um fator de confusão nas estimativas de risco.

Ainda, Anand (2017), em sua publicação na revista *Circulation*, questionou o motivo pelo qual o cigarro não é reconhecido como um duplo patógeno para as disfunções venosas e arteriais. Parte, inicialmente, do pressuposto de que fumar aumenta a viscosidade sanguínea, como evidenciado pelo aumento do fibrinogênio, e que as trombozes venosas tipicamente representam uma carga maior de coágulos em comparação com trombozes arteriais. Esse fato por si só, já explicaria a relação do tabagismo com TEV. Além disso, afirma que existem fatores de risco únicos para trombose arterial e venosa e alguns fatores de risco compartilhados para os quais as condições de estase, os estados de hipercoagulabilidade e a lesão vascular são os incitadores. Idade avançada, IMC elevado, tabagismo, história familiar de infarto do miocárdio, trombofilia, hormônios exógenos (terapia de reposição hormonal e contraceptivos combinados orais) e inflamação foram apontados como fatores de risco compartilhados para trombose venosa e arterial.

Conclusão

O paciente apresenta riscos aumentados de tromboembolismo venoso devido a fatores genéticos, mutação no Fator V de Leiden e Fator II-Protrombina, e também adquiridos, uso de anabolizante e cigarro. O primeiro evento tromboembólico certamente foi potencializado pelo uso do anabolizante. Os usuários de anabolizantes, geralmente jovens, muitas vezes desconhecem os graves efeitos adversos. Além disso, os riscos genéticos para trombofilia são desconhecidos por grande parte da população. Dessa forma, são necessárias medidas preventivas, para esclarecer a população sobre os riscos da utilização de anabolizantes, pois o prejuízo é grande, com danos permanentes e, muitas vezes, irreversíveis.

VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED WITH THE GENETIC FACTORS, TOBACCO AND USE OF ANABOLIZANT: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Abstract

Introduction: The use of ergogenic resources, especially anabolic androgenic steroids (AAS), is a risk, considering the adverse effects on several organ systems, especially predisposition to hypercoagulability, which can lead to venous thromboembolism (VTE). The risks are potentiated in people with genetic predisposition for thrombophilia and with smoking habits. **Objective:** To describe the case report of a patient diagnosed with VTE and to highlight the importance of screening for environmental and genetic risk factors that trigger and potentiate the occurrence of the disease. **Case report:** Adult male, at the age of 25, attended the hospital with pain in the right calf. He denied previous comorbidities and allergies. After two weeks, he returned with symptoms, severe back pain, fever, cough, hemoptysis and persistence of pain in the lower right limb (MID). He underwent venous echocardiography in the limb, which proved to be a venous obstruction; and pulmonary angiotomography, which evidenced the presence of extensive thrombus in the pulmonary artery. The patient was diagnosed with deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), confirming VTE. After hospital discharge, research was started on individual risk factors. Thus, genetic screening for thrombophilia was performed because the severity of the condition was not compatible with the patient's history. A mutation was observed in homozygous in Factor V - Factor V of Leiden - and in heterozygosis in Factor II - Prothrombin. Patient claimed to be a smoker (20 cigarettes / day), and even though eight months earlier, used anabolic androgenic steroids for three months. At age 27, he developed a venous ulcer in the right medial malleolus of difficult control. At the age of 38, he underwent surgical removal of the Safena Magna vein from the right lower limb. At age 41, he is retired due to disability, remains with MID pain and stasis ulcer. During those 16 years, the ulcer never reached total healing. Patient reported having used warfarin for extended periods. **Conclusion:** The patient presents increased risks of thromboembolism due to genetic factors, anabolic use and smoking habits. Most EAA users are young and certainly do not know the serious side effects. It is also important to note that a large part of the population does not understand the genetic risks for thrombophilia.

Key words: Deep venous thrombosis. Venous thromboembolism. Genetic Factors. Environmental Factors.

Apêndice A

Lista de Siglas

ACODs: anticoagulantes orais diretos

AT: antitrombina

AVK: antagonista da vitamina K

CEP: comitê de ética em pesquisa com seres humanos

CO: monóxido de carbono

DD: teste D-dímero

EAA: esteroides androgênicos anabólicos

EP: embolia pulmonar

F: fator

FII: fator II

FIX: fator IX

FIXa: fator IX ativado

FT: Fator Tecidual

FV: fator V

FVa: fator V ativado

FVIIa: fator VII ativado

FVIII: fator VIII ativado

FVIIIa: fator VIII ativado

FVL: fator V Leiden

FVW: fator Von Willebrand

FX: fator X

FXIII: fator XIII

FXa: fator X ativado

FXIa: fator XI ativado

FXa/FVa: complexo protrombinase

HBPM: heparina de baixo peso molecular

HDL: lipoproteína de alta densidade

HNF: heparina não-fracionada

IMC: índice de massa corporal

MID: membro inferior direito

NO: óxido nítrico

O₂: oxigênio

PAI: inibidor do ativador do plasminogênio

PC: proteína C

PCR: proteína C reativa

PCR-ASO: allele specific oligonucleotide amplification

PCR-RFLP: restriction fragment length polymorphism

PDF: produtos de degradação de fibrina

PS: proteína S

RRs: riscos relativos combinados totais

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TEV: tromboembolismo venoso

TFPI: inibidor de Fator Tecidual

tPA: plasminogênio tecidual

TVP: trombose venosa profunda

uPA: ativador do plasminogênio do tipo urocinase

Apêndice B

Quadro de classificação das revistas utilizadas

REVISTAS	QUALIS
Circulation, 2008	A1
Circulation, 2017	A1
Brithish Journal of Haematology , 2010	A1
Angiologia e Cirurgia Vasular, 2012	-----
Jornal Vasular Brasileiro, 2012	B3/B4
Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2017.	-----
Arterioscleris Thrombosis and Vascular Biology Journal, 2013	A1
Thrombosis Research, 2017	B1
Blood reviews, 2015	A1
PLoS Med, 2013	A1
Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2016	B2
The New England Journal of Medicine , 2017	A1
The Lancet, 2016	A1
Molecular Biology Reports, 2018	B2
Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2016	B2
Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2010	B3/B4
Medicina-Ribeirão Preto, 2001	B3/B4
Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2013	B1
Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2016	B1
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 2013	B3
Advances in Experimental Medicine and Biology, 2016	B1/B2
Thrombosis Research, 2018	B1
UptoDate	-----
Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2018	B2
Circulation, 2004	A1
Phlebolog, 2016	B2
Journal of Blood Medicine, 2011	A1
Arterioscleris Thrombosis and Vascular Biology Journal, 2010.	A1
UptoDate	-----
Annals of Medicine, 2012	A2
Circulation, 2017	A1
Physiological Research, 2007	B2
British Medical Journal, 2016	A1
The American Journal of Medicine, 2017	A1

Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2013	B2
Health Science Journal, 2014	B2
Journal Thrombosis and Hemostasis, 2018	A1
Revista da Universidade Vale do Rio Verde, 2012	B4/B5
Revista Nascer e Crescer, 2016	-----
European Journal of Preventive Cardiology, 2012	A2
Gene, 2018	B1
Chest Journal, 2016	A1
American Journal of Hematology, 2017	A1
Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde, 2016	B5/C
UptoDate	-----
American Physiological Society, 2013	-----
International Journal of Retina and Vitreous, 2009	B4
International Journal of Molecular Sciences, 2017	A2
Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2017	B2

Referências

AGENO, W. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a metanalysis. **Circulation**, v. 117, n.1, p. 93-102, 2008.

ANAND, S. S. Smoking: A Dual Pathogen for Arterial and Venous Thrombosis. **Circulation**, v. 135, n. 1, p. 17-20, 2017.

BAGLIN, T. et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. **British Journal of Haematology**, v. 149, n. 2, p. 209-220, 2010.

BAPTISTA, A. V. et al. Trombose venosa profunda e sua relação com trombofilias e neoplasias: estudo retrospectivo. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, v. 8, n. 3, p. 127-132, 2012.

BARROS, M. V. L.; PEREIRA, V. S. R; PINTO, D. M. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 11, n. 2, p. 137-143, 2012.

BARTHOLOMEW, J. R. Update on the management of venous thromboembolism. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 84, n. 12, p. 39-46, 2017.

BARUA, R. S.; AMBROSE, J. A. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology Journal**, v. 33, n. 7, p. 1460-1467, 2013.

BERNARDI, E.; CAMPORESE, G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. **Thrombosis Research**, v. 163, p. 201-2016, 2017.

BOGLIOLO, G.O., Patologia I. 8.ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2011, p. 158-162.

CASTELLI, R. et al. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. **Vascular Medicine**, v. 8, n. 4, p. 257-261, 2003.

CERCAS, M.R.B. **Trombose Venosa: Revisão a propósito de um Caso clínico**. Trabalho final de Mestrado em Medicina. Dissertação (Mestrado). 2017. Universidade de Lisboa, Portugal, 2017.

CHAPIN, J. C.; HAJJAR, K. A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. **Blood reviews**, v. 29, n. 1, p. 17-24, 2015.

CHENG, Y. J. et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Med**, v. 10, n. 9, p. e1001515, 2013.

CHOE, H.; ELFIL, M.; DESANCHO, M. Inherited antithrombin deficiency and anabolic steroids: a risky combination. **Blood Coagulation and Fibrinolysis**, v. 27, n. 6, p. 717-719, 2016.

CONNORS, J. M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, p. 1177-87, 2017.

DI NISIO, M.; VAN ES, N.; BÜLLER, H. R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. **The Lancet**, v. 388, n.10063, p. 3060-3073, 2016.

EHSANI, M.; IMANI, A.; MORAVVEJI, A. Prevalence of factor V Leiden, MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms in patients with deep vein thrombosis in Central Iran., **Molecular Biology Reports**, v.45, n.4, p.621-624, 2018.

FERNANDES, C.J.C.S. et al. Os novos anticoagulantes para o tratamento de tromboembolismo venoso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 2, p.146-154, 2016.

FERREIRA, C. N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n.5, p. 416-421, 2010.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina Ribeirão Preto**, v. 34, n. 0, p. 229-237, 2001.

GLUECK, C. J. et al. Testosterone Therapy, Thrombophilia-Hypofibrinolysis, and Hospitalization for Deep Venous Thrombosis-Pulmonary Embolus. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 20, n. 3, p. 244-249, 2013.

GLUECK, C. J. et al. Thrombophilia in 67 Patients with Thrombotic Events After Starting Testosterone Therapy. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 22, n. 6, p. 548-553, 2016.

HERKENHOFF, M. E. Analysis of factor V Leiden and prothrombin mutations in patients with suspected thrombophilia in São Paulo state-Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, n. 3, p. 169-173, 2013.

HOTOLEANU, C. Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism. In: Islam M. Thrombosis and Embolism: from Research to Clinical Practice. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 906. Springer. 2016, p.253-272.

HOUGHTON, D. E. et al. Testosterone therapy and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 172, n.0, p. 94-103, 2018.

HULL, R. D.; GARCIA, D. A.; VAZQUEZ, S. R. Warfarin and other VKAs: Dosing and adverse effects. **UpToDate**. 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/warfarin-and-other-vkas-dosing-and-adverse-effects?csi=cd55c399-ac5a-4ede-8100-5ffacf4eb6e4&source=contentShare>>. Acesso em: 21 de fev de 2019.

IMBERTI, D. et al. Multidisciplinary approach to the management of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis: a consensus on diagnosis, traditional therapy and therapy with rivaroxaban. **Internal and Emergency Medicine**, v.13, n.7 , p. 1037-1049, 2018.

JOFFE, H. V. et al. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. **Circulation**, v. 110, n. 12, p. 1605-1611, 2004.

KAFEZA, M. et al. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. **Phlebolog**, v. 0, n. 0, p. 1-16, 2016.

KESIEME, E. et al. Deep vein thrombosis: a clinical review. **Journal of Blood Medicine**, v. 2, n. 0, p. 59-69, 2011.

KONKLE, B. Bleeding and Thrombosis. In.: **HARRISON'S Principles of Internal Medicine**. 19 ed. New York: Mc Graw Hill Education, 2015, cap.78.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. Distúrbios Hemodinâmico. Doenças Tromboembólica e Choque. In: ____ **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. Rio de Janeiro, 2016, p.116-132.

LI, M. et al. Tobacco Smoke Induces the Generation of Procoagulant Microvesicles From Human Monocytes/Macrophages. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology Journal**, v. 30, p.1818-1824, 2010.

LIESCHING, T.; O'BRIEN, A. Significance of a syncopal event. **Postgraduate medicine**, v. 111, n. 1, p. 19-20, 2002.

LIP, G. Y. H.; HULL, R. D. Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis (DVT). **UpToDate**. 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-lower-extremity-deep-vein-thrombosis-dvt?csi=8f4157ab-b973-47d8-8002-80bec8641198&source=contentShare>>. Acesso em: 21 de fev de 2019.

LIPPI, G. et al. Inherited disorders of blood coagulation. **Annals of Medicine**, v. 44, n. 5, p. 405-418, 2012.

MAHMOODI, B. K. et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: an individual participant data meta-analysis of prospective studies. **Circulation**, v. 135, n.1, p. 7-16, 2017.

MALÝ, M. A. et al. The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. **Physiological Research**, v. 56, n. 6, p. 685-695, 2007.

MARTINEZ, C. et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. **British Medical Journal**, v. 355, p. 5968, 2016.

MÉAN, M. et al. Do factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations predict recurrent venous thromboembolism in older patients? **The American Journal of Medicine**, v. 130, n. 10, p. 1220 e17-1220.e22, 2017.

NIELSEN, V. G.; HAFNER, D. T.; STEINBRENNER, E. B. Tobacco smoke-induced hypercoagulation in human plasma: Role of carbon monoxide. **Blood Coagulation and Fibrinolysis**, v. 24, n. 4, p. 405-410, 2013.

PANICO, M. D. B. et al. **Projeto diretrizes da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular - SBACV Trombose Venosa Profunda: diagnóstico e tratamento**. 2015.

PAPATHANASIOU, G. et al. Effects of smoking on cardiovascular function: the role of nicotine and carbon monoxide. **Health Science Journal**, v. 8, n. 2, p. 274-290, 2014.

RIVA, N. et al. Age-adjusted D-dimer to rule out deep vein thrombosis: findings from the PALLADIO algorithm. **Journal of Thrombosis and Hemostasis**, v. 16, n. 2, p. 271-278, 2018.

RODRIGUES, E. S. et al. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

ROGERS, H. J.; NAKASHIMA, M. O.; KOTTKE-MARCHANT, K. Hemostasis and Thrombosis. In: HSI, E. D. **Hemaphatology**. 3 ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. cap 2, p.57-105.

SEQUEIRA, A.I. et al. Trombose venosa profunda em idade pediátrica - estudo retrospectivo de 10 anos. **Revista Nascer e Crescer**, v. 25, n. 3, p. 147-153, 2016.

SEVERO, C. et al. Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 20, n. 2, p. 195-201, 2012.

SHAFIA, S. et al. High prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20101A mutations in Kashmiri patients with venous thromboembolism. **Gene**, v. 654, n.0, p. 1-9, 2018.

SHARMA, R. et al. Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism. **Chest Journal**, v. 150, n. 3, p. 563-571, 2016.

SHEMESH, A. et al. Clinical significance of prothrombin G20210A mutation in homozygous patients. **American Journal of Hematology**, v. 92, n. 10, p. 618-620, 2017.

SILVA, R. D.; MELO, E. M. A atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 2, n. 1, p. 79-92, 2016.

THOMPSON, B. T.; KABRHEL, C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. **UpToDate**. 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?csi=5f5f2471-240a-4b42-8ea9-b5c858832ae5&source=contentShare>>. Acesso em: 21 de fev de 2019.

THOMPSON, B. T.; KABRHEL, C.; PENA, C. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. **UpToDate**. 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-evaluation-and-diagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-acute-pulmonary-embolism>>. Acesso em: 21 de fev de 2019.

VEIGA, A.G.M. et al. Tromboembolismo venoso. **Revista Brasileira de Medicina**, v.70, n,10, p. 335-341, 2013.

VERSTEEG, H.H. et al. New fundamentals in hemostasis. **American Physiological Society**, v. 93, n.1, p. 327-358, 2013.

VINE, A.K. Recent advances in haemostasis and thrombosis. **International Journal of Retina and Vitreous**, v.29, p.1, p.1-7, 2009.

VITA, N.M.N. **O fator de von Willebrand, ligação com fator VIII e estudo da atividade da ADAMTS-13 em pacientes com síndrome antifosfolípide primária**. 2014. Tese (Doutorado em Medicina) - Universidade de São Paulo, São Paulo.

YING, X. G.; DIANA, A. G. Importance of Endogenous Fibrinolysis in Platelet Thrombus Formation. **International Journal of Molecular Sciences**. v.18, n.1850, 2017.

ZUKER HERMAN, R. et al. Comparison between two-point and three-point compression ultrasound for the diagnosis of deep vein thrombosis. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v.45, n.1, p.99-105, 2018.