

Trombofilia

Dayse Maria Lourenço

A ocorrência de trombose venosa em indivíduos jovens ou pertencentes à mesma família, já chamava a atenção de clínicos e cirurgiões há muito tempo. Entretanto, o reconhecimento de que alterações congênitas ou adquiridas da hemostasia poderiam ser a causa desta manifestação, foi reconhecido muito mais recentemente e, ainda hoje, novos fatores estão sendo identificados. O estado que predispõe à ocorrência de trombose é denominado "trombofilia".¹ O estado de trombofilia pode ser definido clinicamente e deve ser aventado nas seguintes situações em que a ocorrência de tromboembolismo é rara na população geral:

- a) indivíduos em que o primeiro episódio de trombose ocorreu antes dos 45 anos de idade, uma vez que a incidência aumenta com a idade;
- b) tromboembolismo espontâneo, sem um fator desencadeante como a imobilização por fratura de membro inferior, a estase

durante viagem prolongada, cirurgia ou ciclo gravídico-puerperal;

- c) recorrência do fenômeno tromboembólico;
- d) trombose em localização não usual como a trombose de seio sagital, vasos mesentéricos, veia porta ou esplênica;
- e) ocorrência em membros da família, sugerindo o caráter genético do defeito da hemostasia.



Figura 1 - Definição de trombofilia

A trombofilia decorre da existência de alterações da hemostasia que determinam a predisposição à trombose. As alterações podem ser congênicas, determinadas por alterações genéticas e herdadas pelos membros da família, ou por situações adquiridas que alteram o equilíbrio da hemostasia. As alterações congênicas da hemostasia que determinam a trombofilia incluem a deficiência de antitrombina III (ATIII), de proteína C, de proteína S, a resistência à proteína C ativada causada pela presença de uma molécula anormal do fator V, o chamado fator V Leiden, alguns tipos de desfibrinogenemia, a deficiência de plasminogênio e uma mutação do gene da protrombina.² As alterações adquiridas responsáveis por trombofilia são: presença de anticorpo anti-fosfolípide, neoplasia, ciclo gravídico-puerperal, síndrome nefrótica, período peri-operatório, hemoglobinúria paroxística noturna, síndromes mieloproliferativas.³

O quadro clínico mais freqüente é o de trombose venosa profunda, especialmente de membros inferiores, com ou sem embolia pulmonar, em indivíduo jovem. Além disto, é alta a incidência de trombose na gravidez e puerpério nas portadoras da deficiência, obrigando o uso de profilaxia.^{2,4}

O manejo deste paciente pode ser modificado a longo prazo, caso ele seja portador de um fator de risco persistente que favoreça a trombose. Assim, indivíduos portadores de deficiência congênita de inibidores da coagulação poderão permanecer em anticoagulação profilática por longo período, ou poderão se beneficiar com terapêutica de reposição, como na deficiência de ATIII, ou receber profilaxia antitrombótica em ocasiões de maior risco tais como gravidez, parto, puerpério, cirurgias, imobilizações ou trauma. O estudo familiar permite identificar pessoas assintomáticas mas que, portadores de deficiência, correm maior risco de desenvolver trombose. Finalmente, a ocorrência de trombose faz pensar em uma doença de base como neoplasia mais freqüentemente, as quais requerem tratamento específico.⁵

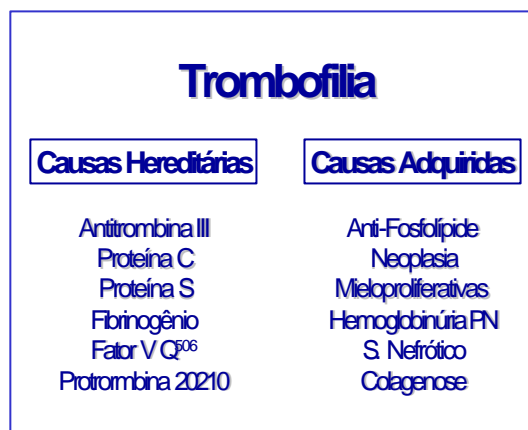


Figura 2 – Causas de trombofilia.

Trombofilia Congênita

A ativação da cascata da coagulação é controlada por mecanismos reguladores, para evitar expansão do coágulo no sistema circulatório. Existem dois sistemas principais de inibidores que regulam a cascata da coagulação: a ATIII, que é um inibidor de serino-protease e o sistema de anticoagulação da Proteína C, que é serino-protease, associada à proteína S. A antitrombina III (AT III) é um inibidor da serino protease que inativa a trombina e outros fatores ativados da coagulação, incluindo o fator Xa. A proteína C é uma glicoproteína dependente da vitamina K sintetizada pelo fígado como um zimogênio inativo. Ela é ativada pelo complexo formado pela trombina gerada na coagulação e a trombomodulina presente na superfície das células endoteliais. A ação da proteína Ca se faz na presença do cofator, a proteína S, que como a proteína C também é vitamina K dependente.⁶

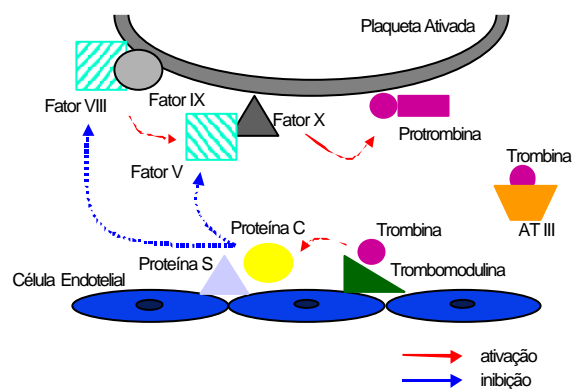


Figura 3 – Sistemas reguladores da hemostasia.

A deficiência de AT III foi a primeira deficiência de inibidor da coagulação a ser reconhecida como fator associado a ocorrência de trombose venosa, descrita por Egeberg em 1965. A ATIII é o principal inibidor da coagulação, atuando especialmente contra a trombina e fator Xa em condições fisiológicas. A deficiência de ATIII é o mais grave dos defeitos congênitos pois a maior parte dos indivíduos afetados apresenta tromboembolismo até a idade de 50 anos. O padrão de herança em geral é autossômico dominante, sendo que os heterozigotos possuem 40 a 70% da atividade funcional da proteína. Muitas mutações do gene da ATIII foram descritas e as deficiências podem ser classificadas em Tipo I, onde um dos alelos não é expresso, e do Tipo II, em que uma proteína anômala é produzida.⁷

A primeira família com trombose recorrente por deficiência de proteína C foi descrita por Griffin em 1981. O quadro clínico mais freqüente é a ocorrência de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar no adulto jovem, podendo ocorrer ainda tromboses de vasos cerebrais, de grandes vasos torácicos ou abdominais, tromboflebite superficial e, mais raramente, trombose em território arterial. A concentração da proteína C corresponde a 50% do normal em indivíduos heterozigotos. A condição de homozigose ou dupla heterozigose é rara, estando associada a quadro grave de trombose, inclusive a púrpura neonatal fulminante. A dosagem de proteína C pode ser feita por método funcional, baseado na coagulação ou através de substrato cromogênico.⁷

A apresentação clínica da deficiência da proteína S é semelhante a da proteína C. Cerca de 60% da proteína S circula no plasma associada à proteína ligadora do componente C4 do sistema complemento, a C4bp, sendo que os 40% que permanecem livres no plasma é que são responsáveis por seu efeito junto à proteína C no controle da coagulação. A dosagem da proteína S pode ser feita por métodos imunológicos, principalmente o imunoenzima-ensaio.²

A desfibrinogenemia é condição hereditária, em que há síntese de uma molécula anormal do fibrinogênio. A prevalência é desconhecida, mas parece ser frequente e, na grande maioria das vezes, os indivíduos afetados são assintomáticos, sendo que a redução do fibrinogênio é detectada em exames laboratoriais de rotina tais como os realizados em avaliação pré-operatória. Uma pequena proporção de pacientes, talvez por volta de 25%, apresenta quadro hemorrágico, geralmente de pequena intensidade, mas podendo ser grave em algumas famílias. Em cerca de 5% dos casos, a manifestação clínica é a trombose, que pode ocorrer tanto em território venoso como arterial. A molécula alterada de fibrinogênio leva à formação de fibrina anormal que não é capaz de adsorver a trombina, deixando mais trombina livre após a formação do coágulo. Além disso, a fibrina anormal teria menor capacidade de estimular a ação do ativador tecidual do plasminogênio (tPA) sobre o plasminogênio, levando à redução na produção de plasmina e portanto da fibrinólise. O diagnóstico é baseado no encontro de redução do fibrinogênio, medido por método funcional de coagulação, em contraste com níveis normais por métodos imunológicos.¹

A deficiência de plasminogênio, que causa alteração dos mecanismos da fibrinólise, foi descrita em famílias com história de trombofilia, embora sua relação causal seja questionada por alguns autores, pois é alta a prevalência de indivíduos portadores do gene, sem nenhuma manifestação clínica.¹

Até o início dos anos 90, a busca por alterações herdadas da coagulação esteve limitada à análise fenotípica de proteínas envolvidas no controle da coagulação sanguínea. Estas alterações foram encontradas em apenas pequena proporção de pacientes com trombofilia, variando de 15 a 30%, dependendo dos critérios de seleção destes pacientes.

Em 1993, Dalblack observou uma família em que o defeito fundamental consistia na falta de prolongamento do TTPA do plasma ao qual se adicionava proteína C ativada. O autor chamou esta situação de resistência à Proteína

C. Pesquisas subsequentes demonstraram que o defeito residia na presença de uma molécula anormal do fator V. Essa mutação foi denominada de fator V de Leiden ou FV Q⁵⁰⁶. A molécula anormal do fator V ativo torna-se parcialmente resistente à degradação proteolítica pela proteína C ativada (PCa), resultando na persistência da atividade prócoagulante do fator V. Reconhece-se o FV Q⁵⁰⁶ em mais de 90% dos casos de resistência à proteína C ativada. A prevalência dessa mutação é tão alta quanto 4% da população de indivíduos normais, mas chega a ser de 20% entre pacientes com trombose venosa. Indivíduos heterozigotos têm maior risco de desenvolver trombose venosa que a população normal e este risco aumenta substancialmente no homozigoto. Por ser muito prevalente na população geral, a concomitância do FV Q⁵⁰⁶ e outras deficiências congênitas causadoras de trombofilia também não é rara.^{8,9}

Mais tarde, em 1996, Poort e colaboradores reconheceram um novo mecanismo de hipercoagulabilidade relacionado a uma mutação no gene da protrombina. Nessa mutação há a mudança da G para A na posição 20.210 (20.210G/A) na extremidade 3' não traduzida do gene da protrombina. Fenotipicamente caracteriza-se por aumento da protrombina plasmática. A prevalência da mutação do gene da Protrombina 20.210 G/A em heterozigose varia de 5 a 19% entre pacientes com trombose venosa.¹⁰

Observa-se grande variação da frequência das alterações hereditárias da coagulação que levam à trombofilia nos diferentes estudos. Isto depende dos critérios de seleção da população, isto é, se são considerados pacientes consecutivos ou somente aqueles com idade menor que 45 anos, com trombose recorrente, história familiar e o tipo de trombose, arterial ou venosa. Ela varia ainda com a região geográfica a que pertencem os pacientes.¹¹

Trombofilia Adquirida



Figura 4 - Critérios diagnósticos da síndrome anti-fosfolípide.

A ocorrência da chamada síndrome do anticorpo anti-fosfolípide (SAF) é conhecida há bastante tempo, mas apenas recentemente foram definidas suas características. Trata-se da presença de anticorpos, IgG ou IgM, dirigidos contra proteínas capazes de ligar a fosfolípidos, especialmente a 2-microglobulina e a protrombina. Por interagirem com fosfolípidos, estas imunoglobulinas interferem nos testes de coagulação que os utilizam, especialmente do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) onde a concentração de fosfolípidos é mais reduzida. Esta interferência se faz de modo a prolongar o TTPA, o que não se corrige pela adição de plasma normal, caracterizando a presença de um inibidor. Como esta alteração foi observada em pacientes com lúpus eritematoso disseminado, recebeu a denominação inapropriada, mas consagrada, de anticoagulante lúpico. Na verdade, ele não atua como anticoagulante e está associado a fenômenos trombóticos, sendo uma causa importante de trombofilia adquirida. Estes anticorpos possuem especificidade que os tornam capazes de reagir com fosfolípidos como a cardiolipina e sua detecção através de métodos imunoenzimáticos faz parte do arsenal diagnóstico: a chamada anti-cardiolipina. O mecanismo pelo qual o anticorpo da SAF causa trombose não está bem estabelecido. Os fenômenos trombóticos são na maioria das vezes venosos, isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, mas podem acometer o território arterial e em sistema nervoso central. As complicações obstétricas associadas à SAF incluem os abortamentos de repetição decorrentes de

insuficiência placentária de origem isquêmica, a pré-eclampsia e a coréia gravídica, mais rara. A SAF está associada a outros achados clínicos como livedo reticular, presença de vegetações em válvulas cardíacas formadas por fibrina e plaquetas agregadas, oclusão da veia central da retina, enxaqueca e infarto agudo do miocárdio em adultos jovens. A SAF pode ser primária ou secundária à presença de lúpus eritematoso sistêmico ou outra colagenose. Os critérios para diagnóstico são: presença de trombose arterial ou venosa, ou abortamento de repetição ou ainda trombocitopenia. Os dados laboratoriais incluem: presença de anticardiolipina do tipo IgG em título maior do que 10 Unidades GPL, ou presença de anticoagulante lúpico ou ainda a presença de anticardiolipina IgM associada ao anticoagulante lúpico. O diagnóstico pode ser firmado na presença de pelo menos um critério clínico e outro laboratorial.^{12,13,14}

A presença de neoplasia é talvez a principal causa de trombose, especialmente nos pacientes mais idosos, e pode ser a primeira manifestação clínica, que é responsável pelo diagnóstico de doença maligna ainda incipiente. O quadro clínico varia desde a trombose venosa profunda ou embolia pulmonar clássicas até a presença de tromboflebite migratória e a grave síndrome de Trousseau, caracterizada por trombose extensa e recorrente apesar do tratamento anticoagulante. Na verdade, a trombose é a segunda causa de óbito em pacientes com neoplasia, principalmente associada a cirurgia, quimioterapia ou hormonioterapia, conhecidos fatores predisponentes. Vários fenômenos contribuem para maior predisposição de trombose em pacientes com câncer, desde a produção de substâncias pró-coagulantes pela célula neoplásica, como nos adenocarcinomas e na leucemia promielocítica, quanto a produção de citocinas que ativam macrófagos e células endoteliais promovendo assim a ativação da coagulação. A administração de agentes quimioterápicos que destroem células neoplásicas também está associada à ativação da coagulação e ao desencadeamento de trombose.¹⁵

As doenças mieloproliferativas incluem a leucemia mielóide crônica, mielofibrose, policitemia vera e trombocitemia essencial estão associadas a trombose, especialmente as duas últimas. O mecanismo está relacionado a uma disfunção plaquetária, associada a trombocitose. A trombose pode atingir veias periféricas ou profundas, grandes artérias e arteríolas distais.¹⁶

A hemoglobinúria paroxística noturna é caracterizada por alteração clonal dos precursores hematopoéticos, que é responsável pela presença de hemácias sensíveis à lise pelo complemento, podendo cursar com leucopenia e trombocitopenia até franca aplasia de medula, e que pode finalmente evoluir para leucemia aguda. A trombose pode ser a primeira manifestação da doença e ocorre, com frequência, em grandes vasos como a veia cava e vasos pélvicos e vasos da circulação portal ou hepática.¹⁷

O síndrome nefrótico é causa de trombose, especialmente em território venoso, e está associado à redução da ATIII, perdida na urina desses pacientes, assim como a redução de proteína S livre devido ao aumento da C4bp. O edema de membros inferiores, hemoconcentração, a dislipidemia e a imobilidade são fatores associados nestes pacientes.¹⁸

A doença inflamatória intestinal como doença de Chron e retocolite ulcerativa estão associadas à ocorrência de trombose, especialmente relacionada à cirurgia.¹⁹

A doença de Behçet, caracterizada pela presença de úlceras genitais e orais e iridociclite recorrentes, tem prevalência de trombose venosa de 30 a 40% no curso da doença, podendo atingir locais pouco habituais como a veia sagital e vasos abdominais, além de trombose venosa profunda e tromboflebite superficial.²⁰

Hiper Homocisteinemia

A homocisteína é um aminoácido formado durante a conversão da metionina à cisteína. A deficiência congênita de enzimas envolvidas em seu metabolismo, como a cistationina-beta-sintetase (CBS) e a metileno-tetrahidrofolato

redutase (MTHFR) determinam síndrome genética grave, quando em homozigose, com retardo mental, anormalidades esqueléticas, além de doença aterosclerótica e trombose venosa prematuras. A variante termolábil MTHFR é causada por uma mutação de ponto, caracterizada pela mudança da C pela T no nucleotídeo de posição 677, resultando na substituição da alanina pela valina. A variante mutante termolábil da MTHFR quando em homozigose foi considerada fator de risco para trombose arterial e com resultados ainda controversos na literatura para trombose venosa, estando associada à hiperhomocisteinemia de jejum. Entretanto, é o fenótipo, isto é, a hiper homocisteinemia plasmática, que tem sido apontada como fator de risco para trombose arterial e trombose venosa. O mecanismo pelo qual a hiperhomocisteinemia contribui para a arteriogênese e trombogênese venosa é complexo, envolvendo alterações no endotélio vascular, anormalidades plaquetárias e da coagulação e fibrinólise.²¹

DIAGNÓSTICO

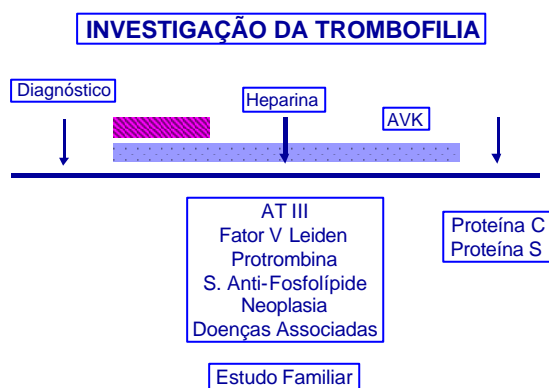


Figura 5 – Diagnóstico de trombofilia.

A identificação de pacientes com alterações congênitas da hemostasia deve ser feita de preferência longe do episódio agudo de trombose. A administração de heparina pode reduzir os níveis de AT III. A síntese hepática da proteína C e da S é dependente da vitamina K, de modo que a dosagem não pode ser realizada durante o tratamento com anticoagulantes orais. Recomenda-se a suspensão da droga por pelo menos 30 dias, antes de se realizar a coleta de sangue. Usam-

se preferentemente métodos funcionais para a dosagem desses inibidores, uma vez que os métodos imunológicos falham em diagnosticar as deficiências do tipo II. Deve-se evitar a realização das dosagens durante a gravidez ou puerpério, bem como em paciente em uso de contraceptivos orais, que podem alterar alguns parâmetros, especialmente os níveis de AT III.⁵

As alterações adquiridas que determinam trombofilia não são incomuns e devem ser pesquisadas rotineiramente, através de exame hematológico e bioquímico capaz de detectar a presença de anticorpo anti-fosfolípide, neoplasia, síndrome nefrótica, hemoglobinúria paroxística noturna, doenças mieloproliferativas. De um modo geral, o manejo desses pacientes baseia-se no tratamento da trombose com anticoagulantes em associação ao tratamento específico da doença de base.⁵

A seleção dos pacientes que devem ter estudo completo da hemostasia na busca da causa da trombofilia obedece alguns parâmetros, segundo a possibilidade de serem detectadas alterações que mereçam tratamento. Estes pacientes incluem os indivíduos que apresentam trombose venosa em idade precoce, de caráter espontâneo ou recorrente e que têm antecedente familiar.

As medidas para o manejo desses pacientes não obedecem a um esquema rígido e baseiam-se no risco de recorrência do tromboembolismo venosos. São pacientes de alto risco aqueles que apresentaram trombose espontânea ou recorrente, em idade precoce, que têm história familiar de trombose, ou que tenham algum defeito da hemostasia identificado (deficiência de proteína C ou S, de AT III, fator V de Leiden, mutação da protrombina, síndrome anti-fosfolípide, síndrome mieloproliferativa, síndrome nefrótica, neoplasia, hemoglobinúria paroxística noturna), ou aqueles com associação de mais de uma alteração na mesma família (deficiência de proteína C e fator V de Leiden, por exemplo). Pacientes com risco moderado seriam aqueles com tromboembolismo recorrente mas sem defeito

da hemostasia identificado, especialmente quando o episódio de trombose não teve causa aparente ou ocorreu em local não usual (trombose vasos mesentéricos, veia porta ou trombose de seio sagital), ou ainda quando há incidência familiar de trombose. Também são considerados de risco moderado os portadores assintomáticos dos defeitos congênitos da hemostasia. Os pacientes com menor risco são aqueles que apresentaram tromboembolismo após uma situação de risco, isto é, em circunstâncias onde a maioria das pessoas não desenvolveria tromboembolismo. Entretanto, mesmo indivíduos com um único episódio devem ter maior risco do que a população geral de desenvolver tromboembolismo venoso.⁵

TRATAMENTO

O tratamento consiste na anticoagulação a longo prazo após o episódio de trombose, o que é eficaz na maioria dos pacientes, exceção dos pacientes com SAF e com neoplasia, que necessitam níveis mais elevados de anticoagulação. Os pacientes de alto risco devem receber anticoagulação perene ou enquanto persistir o fator de risco mais importante. Os pacientes com risco moderado ou baixo poderão receber profilaxia em situações especiais como cirurgias, imobilizações prolongadas, ou gravidez .

O tratamento dos pacientes com SAF consiste na anticoagulação a longo prazo após o episódio de trombose. O nível de anticoagulação destes pacientes deve ser mantido em nível maior do que o normalmente recomendado para outros

casos, isto é, com RNI em torno de 3 a 3,5. Em pacientes com abortamento de repetição, a administração de aspirina desde o início da gestação, associada ou não a heparina a partir do segundo trimestre, é a conduta mais recomendada, além da monitorização cuidadosa do desenvolvimento fetal. O uso de antiplaquetários está reservado para pacientes com trombose arterial.^{13,14}

O uso de contraceptivos orais deve ser proscrito nas pacientes com antecedente pessoal de tromboembolismo venoso, e mesmo naquelas apenas com antecedente familiar. A reposição hormonal após a menopausa, por utilizar níveis fisiológicos de hormônios, pode ser feita nessas pacientes, embora possa haver redução de ATIII em algumas pacientes e alguns autores mostrem preocupação com o risco de trombose venosa nessas circunstâncias.²² A alta incidência de trombose em portadoras de deficiência de ATIII, proteína C ou S durante a gravidez e especialmente no puerpério, obriga o uso de profilaxia nessas situações.⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da ocorrência de trombose venosa profunda/embolia pulmonar é necessário entender que podemos está perante a uma situação clínica mais complexa, a trombofilia. Assim é fundamental que sejam entendidos as diversas alterações congênitas ou adquiridas da hemostasia poderiam ser a causa desta manifestação.

REFERÊNCIAS

1. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thrombos Haemost* 1999;82(2):601-609.
2. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87(9):3531-3544.
3. Rosendaal FR. Risk factor in venous thrombotic disease. *Thrombos Haemost* 1999;82(2):610-619.
4. Conard J, Horellou MH, van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in ATIII, protein C or protein S: study of 78 women. *Thrombos Haemost* 1990;63(2):319-20.
5. Hirsh J, Prins MH, Samama MM. Approach to the thrombophilic patient. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.*, Philadelphia: Lippincott Company; 1994:1543-61.
6. Dahlback B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995;77(1):1-43.
7. Francis JL. Laboratory investigation of hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost* 1998;24(2):111-26.
8. 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(3):1004-8.
9. Bertina RM, Koeleman B, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, De Ronde H, van der Velden, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369(6475):64-7.
 10. Poort S, 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(10):3698-3703.
 11. van der Meer FJ, Koster T, Vandembroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997;78(1):631-5.
 12. Triplett DA. Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Thrombos Res* 1995;78(1):1-31.
 13. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(2):102-7.
 14. Munoz-Rodriguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Espinosa G, Lopez-Soto A, Carmona F, Balasch J, Ordinas A, Ingelmo M. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29(3):182-90.
 15. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost* 1997;78(1):117-20.
 16. Vignat CV, Lourenço DM, Noguti MAE, Chauffaille MLF, Kerbauy J. Hemorrhagic and thrombotic complications in patients with myeloproliferative diseases. *São Paulo Med J/Rev Paul Med* 1997;115(6):1575-9.
 17. Socie G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, Heudier P, Rochant H, Cahn JY, Gluckman E. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996;348(9027):573-7.
 18. Anand NK, Chand G, Talib VH, Chellani H, Pande J. Hemostatic profile in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 1996;33(12):1005-12.
 19. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM* 1997;90(3):183-8.
 20. Mader R, Ziv M, Adawi M, Mader R, Lavi I. Thrombophilic factors and their relation to thromboembolic and other clinical manifestations in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1999;26(11):2404-8.
 21. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and Thrombotic Disease. *Blood* 1997;90(1):1-11.
 22. Bonduki CE, Lourenço DM, Baracat EC, Haidar MA, Noguti MAE, Mota ELA, Lima GR. Effect of estrogen-progestin hormonal replacement therapy on plasma antithrombin III of postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(3):330-3.

Versão prévia publicada:
Nenhuma

Conflito de interesse:
Nenhum declarado.

Fontes de fomento:
Nenhuma declarada.

Data da última modificação:
30 de outubro de 2000.

Como citar este capítulo:
Lourenço DM. Trombofilia. In: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E, editores. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003. Disponível em: URL: <http://www.lava.med.br/livro>.

Sobre a autora:



Dayse Maria Lourenço

Professora Adjunta da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Medicina
da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina,
São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência:

Rua Leandro Dupret, 204/102
01573-900 São Paulo, SP.
(011) 5573-9354
Correio eletrônico: dayse@hemato.epm.br