

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**JESSICA JINXIA LICHUANG**

**JÚLIA SANTOS ROMANO**

**TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E SUA RELAÇÃO COM A TROMBOSE  
VENOSA**

**SÃO PAULO**

**2022**

**JESSICA JINXIA LICHUANG**

**JÚLIA SANTOS ROMANO**

**TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E SUA RELAÇÃO COM A TROMBOSE  
VENOSA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Juliana Vieira dos Santos Bianchi, como requisito parcial para obtenção do título de biomédico.

**SÃO PAULO**

**2022**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani**

Lichuang, Jessica Jinxia

Trombofilias hereditárias e sua relação com a trombose venosa /  
Jessica Jinxia Lichuang, Júlia Santos Romano. -- São Paulo: Centro  
Universitário São Camilo, 2022.

51 p.

Orientação de Juliana Vieira dos Santos Bianchi.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro  
Universitário São Camilo, 2022.

1. Anticoagulantes – deficiência 2. Anticoagulantes naturais 3.  
Coagulação sanguínea 4. Trombofilia 5. Trombose I. Romano, Júlia  
Santos II. Bianchi, Juliana Vieira dos Santos III. Centro Universitário São  
Camilo IV. Título

CDD: 617.413

**Jessica Jinxia Lichuang  
Júlia Santos Romano**

**TROMBOFÍLIAS HEREDITÁRIAS E SUA RELAÇÃO COM A TROMBOSE  
VENOSA**

**São Paulo, 30 de maio de 2022**

---

**Professora Orientadora Juliana Vieira dos Santos Bianchi**

---

**Professora Examinadora Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira**

---

**Professora Examinadora Cecilia Salete Alencar da Silva**

**São Paulo  
2022**

## **AGRADECIMENTOS**

Queria agradecer primeiramente à Deus, e a minha família. Minha mãe Sueli e meu pai Valdir, por terem me apoiado em todos os momentos e não terem deixado eu desistir quando achei que não conseguiria. Aos meus avós, Rosa e Fausto por sempre me apoiarem também e quererem saber mais sobre minha futura profissão e sempre fazer “propaganda” aos amigos.

A minha dupla, por ter “topado” fazer esse trabalho comigo, pois começamos não sabendo exatamente o que queríamos, mas quando descobrimos foi incrível. Obrigada por não me deixar desistir, e apoiar meus surtos, não foi fácil chegar até aqui, mas conseguimos ir até o final. Você com certeza é um presente que a São Camilo me deu, e vou levar você na minha vida, obrigada por sempre me apoiar, amiga.

Agradeço às minhas queridas amigas, que são minhas amigas da vida e estão sempre comigo, e me deram o maior apoio do mundo, me ajudaram (e ajudam até hoje) quando pensava que não iria conseguir passar em determinada matéria, ou quando só queria reclamar um pouco, para conversar e me distrair nos momentos de tensão ou na hora da comemoração. Meu muito obrigada a todas vocês que estão na minha vida.

Felizmente passei mais uma fase de minha vida, e a única coisa que consigo fazer é agradecer e sempre que possível apoiar os sonhos das outras pessoas, não podemos desistir de algo que queremos porque encontramos dificuldades no meio do caminho.

**Júlia Romano**

Gostaria de agradecer aos meus pais, 龚立创 e 卢锦霞, que entenderam que eu precisava de um tempo para o TCC, disponibilizando tempo para que pudesse escrevê-lo. Agradecer aos meus amigos que entenderam a minha ausência durante esse tempo, sempre mandando mensagens positivas e de apoio, atender as minhas ligações no meio da madrugada pedindo ajudas e desabafando.

Agradeço imensamente à minha querida dupla por ter “topado” desenvolver o trabalho comigo, dividido os surtos, risadas durante a escrita do trabalho. Muito obrigada de coração, você é o presente que a São Camilo me deu.

**Jessica Lichuang**

Gostaríamos de agradecer a nossa querida orientadora Juliana por ter dado todo o suporte durante o desenvolvimento desse trabalho, sempre disponibilizando uma parte do seu tempo para conversar e nos ajudar, muito obrigada pela paciência e confiança que depositou em nós.

A todos os docentes do Centro Universitário São Camilo, pois foi graças a vocês que chegamos até aqui. Nosso muito obrigada por compartilharem o conhecimento conosco e assim contribuir com nossa formação acadêmica.

Enfim chegamos ao final da nossa graduação, e o sentimento que temos é de gratidão por todo o processo, as aulas, e todos os professores que passaram no nosso caminho, o estresse de provas e trabalhos, para assim chegar onde sempre foi nosso objetivo. Obrigada a todos que passaram nas nossas vidas durante esses 4 anos (e meio rsrs), vocês foram essenciais.

**Jessica e Júlia**

## RESUMO

A trombose é a definição de processo patológico que consiste na formação de trombos ou coágulos nos vasos sanguíneos, e podem ocorrer em veias ou artérias, levando a obstrução total ou parcial do vaso, dificultando assim a passagem do fluxo sanguíneo. Pode ser hereditária ou adquirida. A trombofilia adquirida possui carácter autoimune, sistêmica de carácter arterial e venoso, e obstétrico. A trombofilia hereditária pode ocorrer por deficiência dos anticoagulantes naturais, Proteína C (PC), Proteína S (PS) e Antitrombina (AT), mutações em fatores codificadores de genes pró-coagulantes, Fator V de Leiden (FVL), e gene da protrombina. Os anticoagulantes naturais são de importância no final da cascata da coagulação, na fase de finalização, para que não ocorra uma oclusão no sítio da lesão. Indivíduos que apresentam a deficiência dos anticoagulantes podem apresentar complicações quando não tratadas, como por exemplo: CIVD, púrpura fulminante, mas também os que se apresentam assintomáticos. As Proteínas C e S, AT e PT são todas produzidas no fígado, mas somente a PS é produzida na forma de zimogênio. As deficiências dos anticoagulantes podem ser divididas em dois tipos: qualitativas e quantitativas, com exceção da PS que apresenta três tipos de deficiência: Tipo I (quantitativo), Tipo II (redução da atividade da proteína) e Tipo III (qualitativo). As mutações por sua vez, apresentam mutações em genes específicos do gene. Para o diagnóstico das deficiências, para cada tipo de deficiência é solicitado um ensaio. A identificação da deficiência da PC, pode ser por meio de dois testes, o teste de antígeno e o ensaio da atividade de PC (cromogênico ou coágulo). A deficiência da PS pode ser detectada por meio dos ensaios imunológicos e de coagulação. A mutação da AT pode ser identificada por meio do teste de antígeno e o ensaio funcional.

**Palavras-chave:** Trombose. Trombofilia. Coagulação. Anticoagulantes Naturais. Deficiência de anticoagulantes

## ABSTRACT

Thrombosis is the definition of a pathological process that consists in the formation of thrombi or clots in blood vessels, and can occur in veins or arteries, leading to total or partial obstruction of the vessel, thus hindering the passage of blood flow. It can be hereditary or acquired. Acquired thrombophilia has an autoimmune, systemic arterial and venous, and obstetric character. Hereditary thrombophilia can occur due to deficiency of natural anticoagulants (PS, PC, and AT), mutations in factors encoding procoagulant genes (FVL, and prothrombin gene). Natural anticoagulants are of importance at the end of the coagulation cascade, in the completion phase, so that occlusion does not occur at the site of injury. Individuals with anticoagulant deficiency may have complications when left untreated, for example: DIC, purpura fulminans, but also those who are asymptomatic. Proteins C and S, AT and PT are all produced in the liver, but only PS is produced in the form of zymogen. Anticoagulant deficiencies can be divided into two types: qualitative and quantitative, with the exception of PS, which presents three types of deficiency: Type I (quantitative), Type II (reduced protein activity) and Type III (qualitative). The mutations in turn present mutations in specific genes of the gene. For the diagnosis of deficiencies, a test is required for each type of disability. The identification of PC deficiency can be done through two tests, the antigen test and the PC activity assay (chromogenic or clot). PS deficiency can be detected by immunological and coagulation assays. The AT mutation can be identified using the antigen test and the functional assay. The mutations in turn present mutations in specific genes of the gene. For the diagnosis of deficiencies, a test is required for each type of disability. The identification of PC deficiency can be done through two tests, the antigen test and the PC activity assay (chromogenic or clot). PS deficiency can be detected by immunological and coagulation assays. The AT mutation can be identified using the antigen test and the functional assay.

**Keywords:** Thrombosis. Thrombophilia. Coagulation. Natural Anticoagulants. Anticoagulant Deficiency



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo da Coagulação baseado em superfícies celulares .....	18
Figura 2 – Ativação da PC .....	21
Figura 3 – Modelo Simplificado de como a Heparina Catalisa a Formação do Complexo Trombina-Antitrombina .....	24
Figura 4 – Inibidores da Coagulação .....	26
Figura 5 – Efeito do FV Leiden na Interação com a APC .....	27

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Prevalência de Trombofilia e Risco Relativo Estimado para várias Manifestações Clínicas .....	29
Quadro 2 – Modelo de predição proposto por Wells .....	32
Quadro 3 – Resumo das recomendações para a realização dos testes para a trombofilia .....	34 e 35

## **LISTA DE FLUXOGRAMAS**

Fluxograma 1 – Quando testar o paciente para trombofilia .....	31
Fluxograma 2 – Dímero-D, em que situações deve-se fazer o teste? .....	33
Fluxograma 3 – Rastreio Clínico das Trombofilias .....	36
Fluxograma 4 – Rastreio laboratorial da trombofilia .....	38

## LISTA DE SIGLAS

**Anti $\beta$ -GPI** – Anticorpo Anti- $\beta$ 2 Glicoproteína I

**APC** – Proteína C ativada

**AT** – Antitrombina

**AVI** – Acidente Vascular Isquêmico

**CIVD** – Coagulação Intravascular Disseminada

**DDU** – Unidade de Dímero-D

**EDC** – Eco Doppler Colorido

**FEU** – Unidades Equivalentes de Fibrinogênio

**FT** – Fator Tecidual

**FVL** – Fator V de Leiden

**FvW** – Fator de Von Willebrand

**HBS** – Sítio de Ligação à Heparina

**PC** – Proteína C

**PE** – Sítio pleiotrópico

**PS** – Proteína S

**PT** – Protrombina

**PTM** – Mutação do gene da Protrombina

**RPCa** – Resistência à proteína C ativada

**RS** – Sítio Reativo

**SAAF** – Anticorpos Antifosfolípidos

**TEV** – Tromboembolismo Venoso

**TFPI** – Inibidor da Via do Fator Tecidual

**TP** – Tempo de Protrombina

**tPA** – Ativador do Plasminogênio Tecidual

**TT** – Tempo de trombina

**TTPa** – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

**TVP** – Trombose Venosa Profunda

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 OBJETIVO .....	13
3 METODOLOGIA .....	14
4 DESENVOLVIMENTO .....	15
4.1 Trombofilias .....	15
4.1.1 O que é, o que causa e quais os tipos? .....	15
4.1.2 Patofisiologia .....	16
4.1.2.1 Hemostasia normal .....	17
4.1.2.2 Anticoagulantes naturais .....	19
4.1.3 Deficiências de anticoagulantes hereditários .....	22
4.1.3.1 Antitrombina .....	22
4.1.3.2 Proteína C .....	24
4.1.3.3 Proteína S .....	25
4.1.4 Mutações no gene .....	26
4.1.4.1 Fator V de Leiden .....	26
4.1.4.2 Mutação no Gene 20210A da Protrombina .....	27
4.2 Epidemiologia .....	28
4.3 Diagnóstico da trombofilia .....	29
4.3.1 Diagnóstico Clínico .....	31
4.3.2 Diagnóstico Laboratorial .....	35
4.3.3 Diagnóstico Molecular .....	38
5.4 Tratamento .....	39

5 CONCLUSÃO .....40

REFERÊNCIAS

## 1 INTRODUÇÃO

Trombofilia é definida como o estado de hipercoagulabilidade com tendência à um evento trombótico. Em 1856, o médico alemão Rudolf Virchow concebeu a teoria de uma tríade, ou seja, lesão endotelial, estase do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade, para explicar a etiologia da trombose, conhecida como a Tríade de Virchow. Durante as duas últimas décadas, houve um progresso na identificação e caracterização dos mecanismos celulares e moleculares que influenciam de forma interdependente a tríade de Virchow (MANNUCCI; FRANCHINI, 2014).

Há evidências crescentes do número de anormalidades hereditárias, especialmente do sistema de coagulação e anticoagulação do sangue, sendo estreitamente associadas à trombofilia. A trombose é uma doença multifatorial e o conhecimento sobre sua etiologia vem avançando durante os anos, assim como a descoberta de vários fatores que contribuem para sua incidência, principalmente nas anormalidades de coagulação (HATWIG, 2016).

O sistema de coagulação, quando ativado, ativa simultaneamente os mecanismos contrarreguladores para que o processo de hemostasia ocorra de maneira adequada, evitando a formação de trombos. Esses mecanismos, envolvidos, os chamados, anticoagulantes naturais, são eles: Inibidor da via do fator tecidual (TFPI), Proteína C da coagulação (PC), Proteína S (PS) e a Antitrombina (AT). A deficiência de algum desses anticoagulantes pode levar à um desequilíbrio hemostático predispondo à formação de doença trombótica (ZAMORA-GONZÁLEZ; AGRAMONTE-LLANES; RODRIGUEZOPÉREZ, 2013).

As anormalidades trombóticas podem ser hereditárias, adquiridas ou mistas (congenitas e adquiridas) e o risco de TEV é diferente conforme cada anormalidade (MANNUCCI; FRANCHINI, 2014).

Após um primeiro episódio de trombose venosa profunda (TVP), podem acontecer recorrências em pacientes com ou sem condições trombofílicas conhecidas, sendo que o maior risco ocorre nos 6 primeiros meses após a primeira ocorrência (SOARE; POPA, 2010).

## **2 OBJETIVO**

Realizar levantamento bibliográfico em bases de dados e bibliotecas científicas, sintetizando, analisando e discutindo as estratégias para diagnóstico laboratorial das trombofilias causadas por deficiências hereditárias que levam à trombose venosa, enfatizando nas deficiências da Antitrombina, Proteína C, Proteína S, Fator V de Leiden e mutação do gene 20210 da protrombina.



### **3 METODOLOGIA**

O presente estudo foi um trabalho descritivo de revisão bibliográfica. Realizamos pesquisas utilizando os meios como Pubmed, Archives, Elsevier, Google Acadêmico, BVS, Medline, Lilacs, UpToDate. Para a pesquisa foram utilizadas seguintes palavras chaves “Trombofilia”, “deficiência de anticoagulantes naturais”, “Fator V de Leiden” e “Mutação do gene 20210A da protrombina”. Foram selecionados 78 artigos no intervalo dos anos 2000 até 2022 com exceção de dois artigos mais antigos que foram usados como objetivo de contextualização. Os artigos selecionados possuem caráter de revisão de literatura, ensaios clínicos, estudos epidemiológicos, monografias, arquivos de Órgãos Governamentais, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, bula de reagente.

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 Trombofilias

#### 4.1.1 O que é, o que causa, e quais os tipos?

A trombose é a definição de processo patológico que consiste na formação de trombos ou coágulos nos vasos sanguíneos, e pode ocorrer em veias ou artérias, levando a obstrução total ou parcial do vaso, dificultando a passagem do fluxo sanguíneo. (TORRES; CEZARE; YOO, 2012). Sabe-se que a herança combinada de fatores genéticos, associados à trombofilia, resulta em amplificação do risco para ocorrência de episódio trombótico (cruz MARTÍNEZ et al., 2015).

De acordo com a localização do trombo, existem dois tipos de trombose: a trombose arterial e a trombose venosa. Essas doenças possuem etiologias diferentes, onde a associação das proteínas dos mecanismos coagulante e anticoagulante ocorrem, em especial, nos casos de trombose venosa (MARTINELLI, BUCCIARELLI, MANNUCCI et al., 2010).

A trombose arterial tem como causa a lesão do endotélio vascular, e sobre essa lesão as plaquetas se depositam, formando assim um coágulo branco inicial (rico em fibrina e plaquetas) que embora pequeno, pode trazer consequências graves posteriormente, dependendo também de sua localização (como cérebro ou coração). O coágulo inicial pode crescer com o depósito de eritrócitos nesse local (ALVES; ALMEIDA; BALHAU, 2015; SIMÕES; OLIVEIRA, 2014).

O tromboembolismo venoso (TEV), também conhecido como trombose, é caracterizado pela formação de trombos ou coágulos na microvasculatura, que resulta no fechamento desses vasos sanguíneos, com consequente redução do fluxo sanguíneo do tecido local, que pode ocasionar uma lesão nesse tecido (BRUM, et al., 2019).

As trombofilias podem ser classificadas em adquiridas ou hereditárias. A trombofilia adquirida, tem carácter autoimune e ocorre principalmente na presença de anticorpos antifosfolípidos (SAAF). Podem ser desencadeadas por diversos fatores externos, sendo multifatorial, e podendo provocar assim complicações como: Trombose Venosa Profunda (TVP), Acidente Vascular Isquêmico (AVI), diversos problemas gestacionais e embolia pulmonar, podendo ser fatal (BRUM, et al., 2019).

Já as de caráter hereditário podem ocorrer por: deficiência de fatores anticoagulantes (PS, PC e AT) e mutações em fatores codificadores de genes pró-coagulantes (Fator V de Leiden, mutação do gene G20210A da Protrombina). E a combinação de fatores de trombofilia adquirida e hereditária geram os casos conhecidos como trombofilia mista (BRUM, et al., 2019).

Os defeitos trombóticos causam também complicações obstétricas, como dificuldade para engravidar, gestações complicadas, retardo do crescimento fetal, abortos espontâneos. A investigação laboratorial deve ser realizada em todas as situações mencionadas acima (D'AMICO, 2003).

#### **4.1.2 Patofisiologia**

Na presença de uma lesão tecidual, por meio dos mecanismos que atuam no centro vasomotor, ocorre uma vasoconstrição na região para que tenha uma diminuição do fluxo sanguíneo no local e a formação do coágulo para que possa manter o mecanismo de vasoconstrição. Os componentes que compõe a manutenção da hemostasia são: as plaquetas, proteínas da coagulação e fibrinólise, os anticoagulantes naturais (FRANCO, 2001; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A tríade de Virchow é constituída por três pilares: alteração na parede vascular, alteração do fluxo sanguíneo e alteração no sangue. Com isso, qualquer alteração nesses três pilares pode levar a um desequilíbrio e desenvolvimento de um estado trombótico (MAILUF-CRUZ; ESPINOSA-LARRAÑAG, 2007).

Os trombos podem ser formados tanto em artérias, como em veias. O trombo arterial é composto principalmente por plaquetas que apresentam uma discreta malha de fibrina, conferindo assim um aspecto de “trombo branco”. Já o trombo venoso é comum que se forme nos vasos que apresentam uma velocidade e pressão baixa, por exemplo, quando formado nos membros inferiores é comum que o trombo se forme ao redor das válvulas venosas (MAILUF-CRUZ; ESPINOSA-LARRAÑAG, 2007).

#### 4.1.2.1 HEMOSTASIA NORMAL

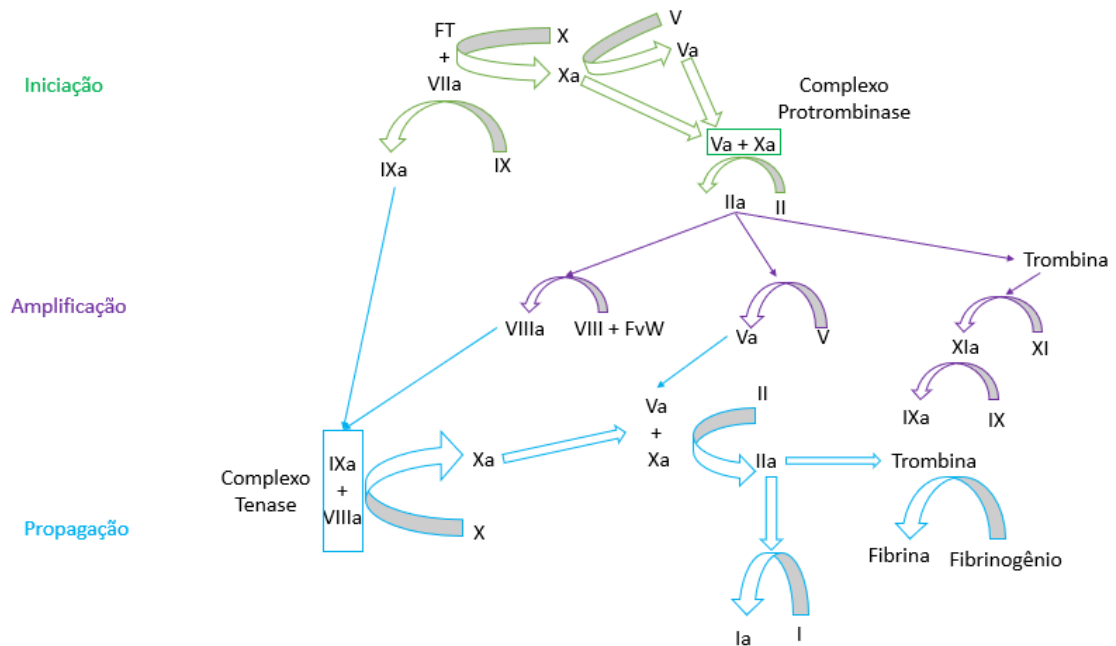
A hemostasia pode ser definida como o processo fisiológico em que o principal objetivo é a manutenção da integridade vascular e da fluidez do sangue após uma lesão vascular, permitindo assim o equilíbrio do sistema circulatório. A partir disso, podemos dizer que é um processo em que ocorrem interações complexas entre os vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas da coagulação e o sistema fibrinolítico, o que leva à formação do coágulo sanguíneo e posteriormente a dissolução do mesmo após reparo da lesão vascular (RODRIGUES, et al., 2012).

A sequência de eventos seguintes que contribuem com a função da hemostasia são: vasoconstrição transitória e agregação plaquetária, para formação de um tampão de plaquetas no local da lesão (hemostasia primária); coagulação, com o objetivo de formar uma *malha* de fibrina (hemostasia secundária); fibrinólise, para assim remover as plaquetas e o tampão de fibrina (retratação do trombo); e reparo tecidual no local da lesão (PRADO, et al., 2014).

A primeira proposta sobre a cascata da coagulação descrevia que a ativação da coagulação ocorria por meio de uma sequência de fatores que envolviam ativação proteolítica, ativação de zimogênios até chegar na formação da trombina e essa converter o fibrinogênio em fibrina. A cascata era dividida didaticamente em via extrínseca e intrínseca, uma divisão que não acontece *in vivo* (MACFARLANE, 1964).

No modelo mais atual que descreve a coagulação, diz que esse processo se inicia com a exposição do Fator Tecidual (FT) que está presente nas membranas das células do endotélio, e tem estudos que mostram a presença do FT nas micropartículas provenientes da fragmentação da membrana de vários tipos de células como, por exemplo, as plaquetas. Nesse modelo a *cascata* é dividida nas seguintes fases: iniciação, amplificação, propagação e finalização (FERREIRA, et al., 2010).

**Figura 1: Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares**



Fonte: Adaptada de Vine, 2009.

Nota: Recent advances in haemostasis and thrombosis. Representação do modelo da coagulação baseado em superfícies, compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação.

A Fase de Iniciação ocorre quando o FT é exposto no sítio da lesão e se liga ao FVII (FVIIa), que está presente no sangue, formando o complexo FVIIa/FT que é responsável pela ativação de pequenas quantidades de FIX e FX (FIXa e FXa). A ativação de pequenas quantidades de FX quando associado ao seu cofator pode ativá-lo (FVa) formando o complexo protrombinase da célula que está expressando o FT. O FVa é importante para que o complexo protrombinase consiga converter pequenas quantidades de protrombina em trombina, essencial para a fase seguinte, a Fase de Amplificação (FERREIRA, et al., 2010; SMITH; TRAVERS; MORRISSEY, 2015).

As pequenas quantidades de trombina formadas na fase anterior conseguem interagir com as plaquetas e o complexo FVIII/FvW. A interação com as plaquetas permite a alteração da permeabilidade de suas membranas permitindo a entrada de íons de cálcio e a saída de substâncias quimiotáticas que atraem os fatores de coagulação para a liberação do FV que se encontra parcialmente ativado. Em relação ao complexo FVIII/FvW, a trombina formada consegue dissociar esse complexo liberando o FvW para que possa mediar a agregação plaquetária no local da lesão (FERREIRA, et al., 2010).

A Fase de Propagação é marcada pelo recrutamento de uma grande quantidade de plaquetas para o local da lesão, e pela formação dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas. O FIXa que foi ativado na Fase de Iniciação consegue se ligar ao FVIIIa na superfície das plaquetas formando o complexo tenase. Uma vez que o FXa não pode ser transferido com êxito das células que expressam FT para as plaquetas ativadas, ele deve ser produzido diretamente na superfície dessas plaquetas a partir do complexo FIXa/FVIIIa. Rapidamente, o FXa se associa ao FVa, que está ligado à plaqueta durante a fase de amplificação, formando o complexo protrombinase (FERREIRA, et al., 2010). Esse complexo irá converter grandes quantidades de protrombina em trombina e conseguirá por sua vez clivar o fibrinogênio em monômeros de fibrina consolidando assim, o tampão plaquetário inicial (OVERBAY; JONES; ROBINSON, 2014).

A última das fases é a de Finalização, sendo a responsável para que se evite uma oclusão em um local que não seja no sítio onde se encontra a lesão (MCMICHAEL, 2012). Para isso é necessário a participação dos anticoagulantes naturais: TFPI, PC, PS e AT (FERREIRA, et al., 2010).

#### **4.1.2.2 ANTICOAGULANTES NATURAIS**

O TFPI é uma serina protease, possui duas isoformas principais, TFPI $\alpha$  e a TFPI $\beta$ , que têm a capacidade de inibir o FVIIa e o FXa, respectivamente. Ambas as isoformas apresentam expressão diferencial em plaquetas e células endoteliais, o TFPI $\alpha$  é secretado a partir de células endoteliais e plaquetas ativadas. Já o TFPI $\beta$  é expresso por células endoteliais, e não está presente nas plaquetas (PETERSON; MARONEY; MAST, 2016). O TFPI $\alpha$  produz uma inibição específica da isoforma da protrombinase durante o início da coagulação, uma atividade anticoagulante que necessita de uma interação exossítio entre seu C-terminal básico e uma região ácida no domínio FVa B (WOOD, et al., 2014).

A AT é um dos inibidores mais importantes das proteases da coagulação. Circula no plasma principalmente na forma  $\alpha$ -AT, que é responsável por transportar carboidratos nos locais de glicolização (REZAI; GIRI, 2020). É um inibidor da serina protease (serpina) que inativa fisiologicamente a trombina (FIIa) e o FXa, e em menor grau os fatores IXa, XIa, XIIa, ativador do plasminogênio tecidual (tPA), uroquinase, tripsina, plasmina e calicreína (PATNAIK; MOLL, 2008). É uma glicoproteína

sintetizada nos hepatócitos e pelas células endoteliais (HATWIG, 2016). O gene SERPINC1, é o que codifica a AT e está localizado no cromossomo 1q23-25, contendo 7 éxons e 6 íntrons e abrange 13.477 pares de base (PATNAIK; MOLL, 2008).

Sua ação é potencializada pela heparina e em muitas vezes sendo referida como um cofator para a mesma, entretanto como a heparina livre não está em circulação em condições normais, é pensado no sulfato de heparan localizado no endotélio vascular (HATWING, 2016; PATNAIK; MOLL, 2008).

A PC é uma glicoproteína do tipo serina, sintetizada principalmente no fígado, e dependente da Vitamina K, possui um tempo de meia vida de aproximadamente 6 horas. O gene da PC está posicionado no cromossomo 2q.13-14, e consiste em nove éxons (1790bp), oito dos quais codificam a proteína (COOPER; HILL; MACLEAN, 2012). No plasma, circula na forma de zimogênio e para sua ativação é necessário a presença de trombina, cálcio e fosfolípidos, podendo ser inibida pelo inibidor de PC e  $\alpha$ -1 antitripsina (ZAMORA-GONZÁLEZ; AGRAMONTE-LLANES; RODRIGUEZ0PÉREZ, 2013).

A ativação da APC que ocorre pela trombina após a clivagem da cadeia pesada e exposição da trombosmodulina na superfície das células endoteliais. A APC forma um complexo PC-PS, que seria seu cofator, esse complexo inativa os FVa e FVIIIa, pois esse complexo exerce uma ação proteolítica nos FVa e FVIIIa (HATWIG, 2016; STOJANOVSKI, et al., 2020).

A APC além de inativar os FVa e FVIIIa, diminui a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), sendo esse o principal inibidor da fibrinólise, e que, quando é ativado, liga-se com a APC, formando um complexo que interage com a fibrina para bloquear a liberação de PAI-1 do endotélio (DINARVAND; MOSER, 2019; ZAMORA-GONZÁLEZ; AGRAMONTE-LLANES; RODRIGUEZ0PÉREZ, 2013).

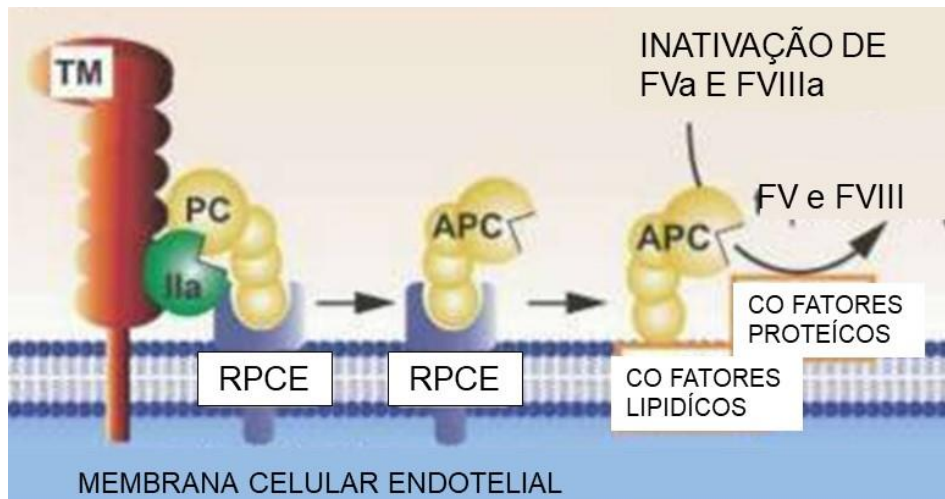
PAI-1 é uma glicoproteína de cadeia simples, seu gene está localizado no cromossomo 7q (GILS; DECLERCK, 2004). É identificado em células endoteliais, células musculares lisas, adipócitos, células do baço e células do hepatócito. Não é armazenado no interior das células, exceto nas plaquetas, que contém a forma inativa de PAI-1. A expressão da PAI-1 é induzida por toxinas, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e outros fatores de crescimento, citocinas, insulina e outros hormônios (LIU, 2008).

Após sua liberação na corrente sanguínea, o PAI-1 estará presente em uma forma ativa ou ainda complexado com o tPA. O tPA é considerado o ativador primário

da fibrinólise, onde ele se liga à fibrina e converte o plasminogênio em plasmina presente no coágulo (IANNINI, 2008).

Nos vasos sanguíneos, o PAI-1 bloqueia a geração de plasmina dependente de tPA e a degradação de coágulos de fibrina (IANNINI, 2008).

**Figura 2 – Ativação da PC**



Fonte: Adaptado de Griffin et al., 2007

Nota: A figura 2 representa a ativação da PC, que ocorre pela clivagem de um peptídeo da cadeia pesada em Arg169 e a ativação completa quando a PC passar a ter a capacidade de se ligar à trombina, ao receptor da PC das células endoteliais (RPCE), à trombomodulina (TM), ao cálcio e aos fosfolípidos. Após ser ativada, a APC é liberada do RPCE e se combina com a PS na superfície endotelial formando o complexo PS-PC. Esse complexo é capaz de degradar os FVa e FVIIIa.

A PS é uma glicoproteína, também dependente de Vitamina K, é sintetizada principalmente no fígado na forma de zimogênio e atua como cofator da PC na regulação dos FVa e FVIIIa (ZAMORA-GONZÁLEZ; AGRAMONTE-LLANES; RODRIGUEZ0PÉREZ, 2013). O gene que a codifica está localizado no cromossomo 3p11.13q11.2 (HATWIG, 2016). A PS no plasma circula fracionada em uma fração ligada (complexada com uma proteína do complemento, C4b) e uma fração não ligada (PS livre), em indivíduos normais a PS livre corresponde à 40% da PS plasmática total, enquanto os 60% restantes estão ligados ao complemento (MARLAR; GAUSMAN, 2011).

A PS funciona tanto como um fator antitrombótico que age por mecanismo dependente de APC, quanto por um mecanismo independente de APC, sendo que



seu papel final é regular a trombina. O mecanismo dependente funciona com a PS livre como um cofator que aumenta a atividade da APC na degradação proteolítica do FVa e do FVIIIa. (MARLAR; GAUSMAN, 2011).

Já seu mecanismo independente, pode inibir diretamente a ativação do FX e da protrombina, servir como um cofator para função do TFPI e ainda aumentar a fibrinólise, diminuindo o inibidor fibrinolítico ativado por protrombina (MARLAR; GAUSMAN, 2011).

Na presença de fosfolipídios, tem um aumento na taxa de inativação do FV de coagulação que foi ativado pela APC, mas não possui poder anticoagulante, apresenta também independência à APC na capacidade de reduzir diretamente a degradação dos FII e FV por meio da ligação dos FVa, FVIIIa e FXa (JOHNSON; MUREEBE; SILVER, 2005).

A PT é sintetizada no fígado, com a presença de vitamina K, é a precursora da trombina, onde no final da cascata de coagulação induz à formação da fibrina. Participa também da regulação da coagulação, onde ao se ligar à trombomodulina, ativa o sistema da PC (HATWIG, 2016).

### **4.1.3 DEFICIÊNCIA DE ANTICOAGULANTES NATURAIS HEREDITÁRIOS**

#### **4.1.3.1 Antitrombina**

A deficiência de AT pode ser hereditária ou adquirida. As adquiridas podem gerar uma produção prejudicada do funcionamento de AT, perdas de proteínas ou resultar em um consumo acelerado (BAUER, 2021).

Podemos afirmar que a deficiência adquirida apresenta uma redução na concentração de AT no sangue, estando associada a outros fatores como: alteração nos fatores pró-coagulantes e anticoagulantes (BAUER, 2021).

Enquanto a hereditária, que é a maioria dos casos, é herdada de forma autossômica dominante e está associada a um aumento de 5 a 50 vezes no risco de TVP (KHOR; VAN COTT, 2010).

Pode ser dividida em 2 tipos: Tipo I e II. A tipo I (quantitativa) é caracterizada pela diminuição da atividade da AT e dos níveis de antígeno. É comum ser causada por deleções e inserções curtas no gene. As deleções podem variar de 1 a 30 pares

de genes que estão espalhados ao longo do mesmo, tendo enfoque nos códons: 244/245, 81 e 106/107 (PATNAIK; MOLL, 2008).

Enquanto a do Tipo II (qualitativa) apresenta uma produção de proteína com função diminuída. O tipo II pode ser subdividido em 3 subtipos: defeito do sítio reativo (RS), defeito do sítio de ligação à heparina (HBS) e mutações de efeito pleiotrópico (PE), que é um defeito combinado de RS e HBS (KHOR; VAN COTT, 2010). O RS ocorre por variantes com uma atividade diminuída em ensaio funcionais de AT, geralmente apresenta mutações próximas ao sítio de ligação da trombina na extremidade C-terminal da molécula (BAUER, 2020).

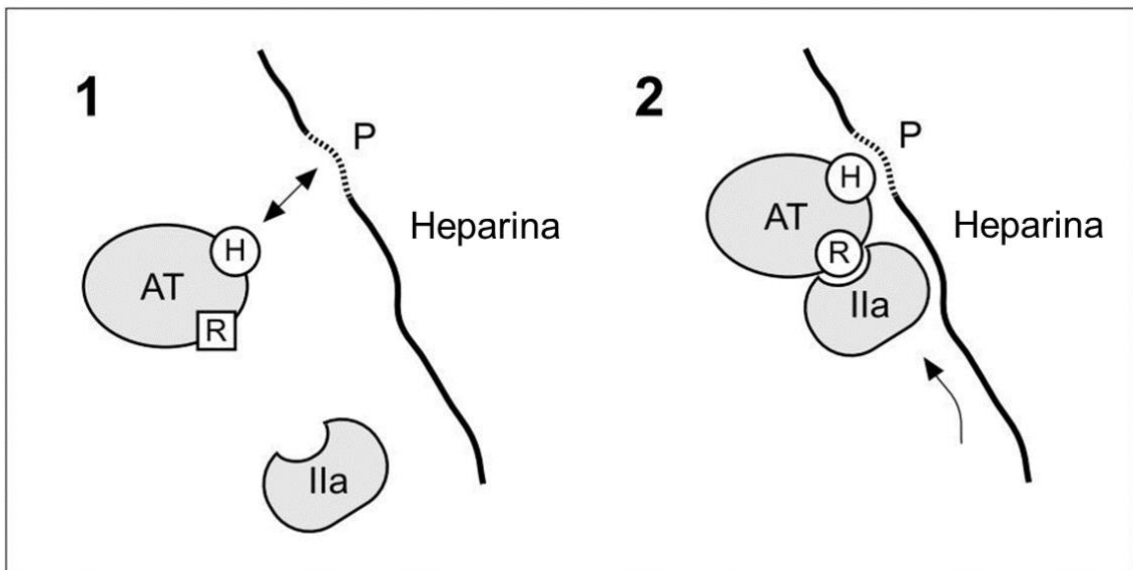
Já o HBS, acontece a partir de defeitos no sítio de ligação da heparina, onde esses defeitos estão associados a um risco baixo de complicações tromboembólicas em comparação com outros defeitos de AT. Os indivíduos afetados geralmente têm medições da atividade do cofator AT-heparina no plasma por volta de 50% e atividade AT normal (BAUER, 2020).

O terceiro subtipo de mutação, PE, envolve uma mutação na extremidade C-terminal da molécula de AT entre o aminoácido 402 a 429. Essas mutações produzem alterações conformacionais na proteína e podem apontar vários defeitos, incluindo reduções na ligação da heparina e na atividade AT progressiva (BAUER, 2020).

A AT circula em uma forma que possui baixa atividade inibitória. O efeito anticoagulante que ela possui é aumentado cerca de mil vezes na presença de heparina e outros glicosaminoglicanos semelhantes à heparina, como sulfato de heparan. A heparina livre não está presente na circulação em circunstâncias fisiológicas normais, é pensado que o sulfato de heparan localizado no endotélio vascular fornece o estímulo para este mecanismo acelerador. O uso de heparina de modo terapêutico como anticoagulante funciona pela potencialização da AT endógena (NUGENT, 2000).

Já a deficiência homozigota é uma forma mais rara e na maioria das vezes pode levar a morte do feto. (PATNAIK; MOOL, 2008).

**Figura 3 – Modelo simplificado de como a heparina catalisa a formação do complexo trombina-antitrombina.**



Fonte: adaptado de Chromogenix, 1995

Nota: AT (antitrombina), IIa (trombina), H (sítio de ligação da heparina), R (sítio reativo), P (segmento de ligação à antitrombina). Na parte 1 da imagem demonstra a ligação do IIa no sítio R da AT, formando um complexo irreversível. Na parte 2 da imagem podemos observar a ligação da região H no P levando mudança conformacional na AT facilitando a reação com a IIa. A afinidade da heparina com o complexo trombina-antitrombina (TAT) é muito menor que a AT livre, após a ligação, a heparina se dissocia do complexo e é removido da circulação pelos receptores do fígado.

#### 4.1.3.2 Proteína C

A deficiência da Proteína C (PC) pode ser de origem hereditária ou adquirida, e apresenta diversas manifestações clínicas, desde assintomático a um risco de vida, como o desenvolvimento de uma TEV (DINARVAN; MOSER, 2019).

A deficiência hereditária é causada por uma mutação do gene PROC, que está localizada no cromossomo 2q14.3 e inclui nove éxons. Pode ser heterozigota ou homozigota, sendo que a maioria dos pacientes apresentam a forma heterozigota, que consiste em sintomas clínicos mais leves, pois ainda é encontrada 50% de funcionamento da PC (DINARVAN; MOSER, 2019).

Pacientes que apresentam a deficiência de forma grave, é devido à um distúrbio autossômico dominante causado por homozigose ou heterozigose composta, para a mesma mutação, geralmente manifestando com púrpura fulminante e CIVD grave no período neonatal combinada com TEV (XIE; LUJ; CHEN, 2017).

A maioria das deficiências de PC que são de origem hereditária, são causadas por uma série de mutações que alteram uma única base, resultando em alterações que acometem o *splicing* e a regulação do gene (COOPER; HILL; MACLEAN, 2012).

As mutações hereditárias que resultam na deficiência da PC podem ser divididas em: Tipo I que se caracteriza por níveis reduzidos da atividade, um defeito quantitativo que é consequência das deleções ou das mutações sem sentido do gene (KOTTKE-MARCHANT; COMP, 2002); Tipo II que se caracteriza por uma diminuição da atividade, defeito qualitativo caracterizando uma mutação do tipo *missense* (COOPER; HILL; MACLEAN, 2012; KOTTKE-MARCHANT; COMP, 2002). O Tipo II pode ainda ser subdividida em IIa e IIb, onde a IIa apresenta redução das atividades amidolítica e anticoagulantes, e a IIb apresenta atividades de anticoagulantes reduzidas com a atividade amidolítica normal (CHEN, et al., 2017; PADDA; PATEL; RIDHAR, 2022).

#### **4.1.3.3 Proteína S**

A deficiência da PS pode ser hereditária ou adquirida. A deficiência hereditária é de caráter autossômica dominante, e a sua forma heterozigota causa uma deficiência de caráter leve, enquanto a homozigota apresenta manifestações mais severas (TEN KATE; VAN DER MEER, 2008; GUPTA; TUN; TUMA, 2019).

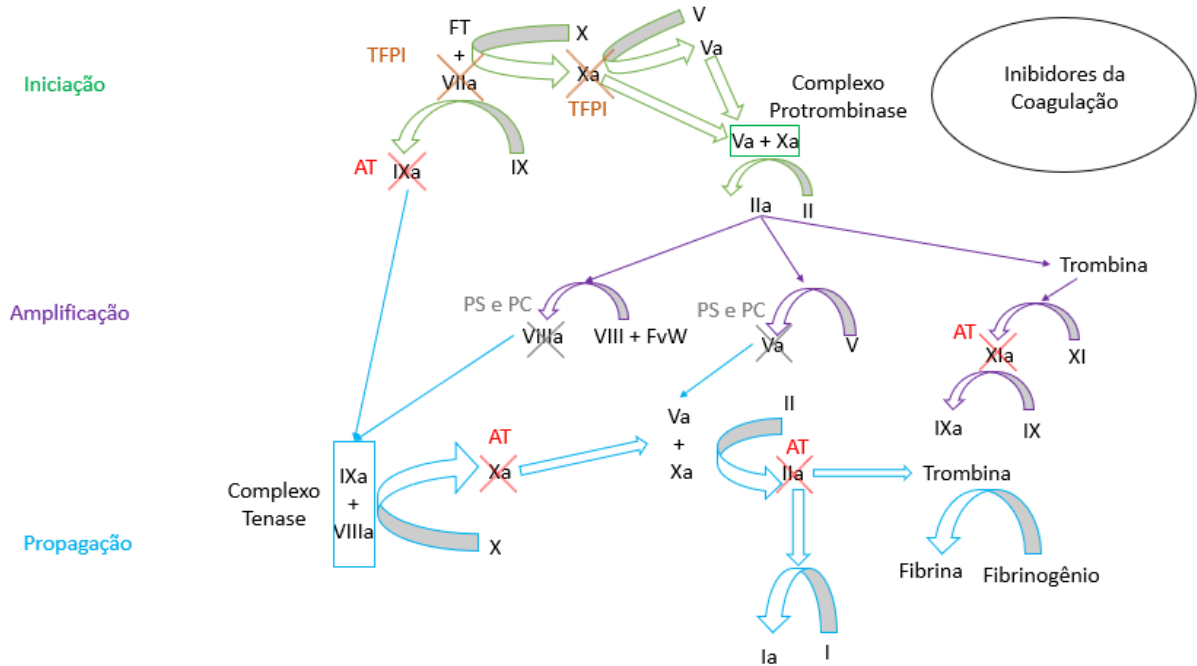
Os pesquisadores identificaram 2 genes para a PS humana e ambos estão relacionados ao cromossomo 3p11.13q11.2. Um gene é o ativo, PROSb (PROS1) e o outro, PROSa, seria um gene não funcional classificado como pseudogene, pois contém vários erros de codificação. (CHISTI, et al., 2016)

As mutações hereditárias podem ser divididas em 3 tipos: Tipo I é caracterizada pela diminuição do antígeno PS total e do PS livre; Tipo II (também conhecida como IIb) é caracterizada pelos níveis normais do antígeno, mas possui uma atividade reduzida do PS pelo PS disfuncional no plasma; Tipo III (também conhecida como IIa) é caracterizada por baixos níveis de PS livre e concentrações plasmáticas normais de PS total (GARCÍA DE FRUTOS; FUERTES-PRIOR; BERGOÑA HURTADO, 2007). Os Tipos I e III são defeitos quantitativos enquanto o Tipo II é considerado um defeito qualitativo (TEN KATE; VAN DER MEER, 2008).

Fatores ambientais podem induzir a uma deficiência adquirida de PS, doença hepática grave, síndrome nefrótica maligna, deficiência grave de vitamina K (na

maioria das vezes induzida pelo uso de antagonistas da vitamina K), uso de contraceptivos orais e gravidez, sendo que os dois últimos fazem com que ocorra uma diminuição na atividade da PS ocasionada pelo excesso de estrogênio (abundante nesses casos). (KEMKES-MATTHES, 1992; MIDDELDORP; VLIEG, 2008).

**Figura 4 – Inibidores da coagulação**



Fonte: adaptado de Vine, 2009

Nota: Representação dos inibidores da coagulação em cada fase, a localização do bloqueio e o anticoagulante que atua.

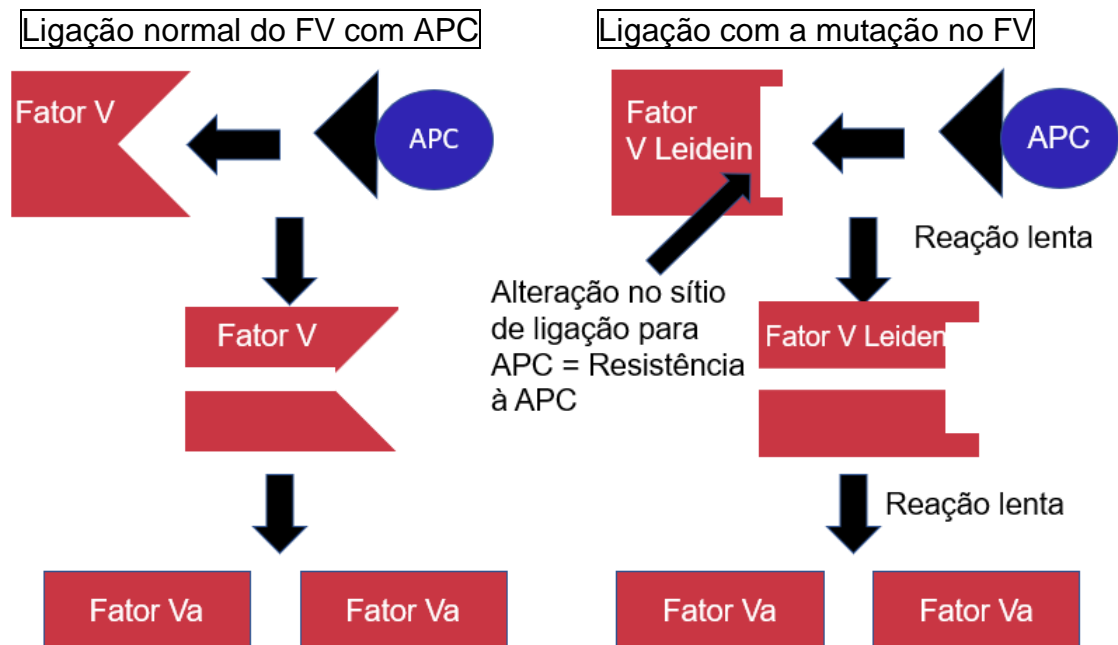
#### 4.1.4 Mutações em Fatores de Coagulação

##### 4.1.4.1 Fator V de Leiden

O Fator V de Leiden (FVL) é o resultado de uma mutação pontual no nucleotídeo 1691, onde tem a substituição da Arginina pela Glutamina no aminoácido 506, que inicialmente foi conhecida como *resistência a APC* pelo fato da APC ser reduzida em um ensaio de TTPa (BAUER, 2021). A clivagem e inativação do FVa em FV é feita de forma insatisfatória, levando ao acúmulo e conseqüentemente aumentando o risco de trombose (GODOY, 2005).

O FVL na forma heterozigota, está presente em cerca de 5% da população caucasiana e na forma homozigota ocorre em 1:5000. O risco de trombose aumenta de 3 a 7 vezes nos indivíduos heterozigotos e 80 vezes para os homozigotos (VAN COTT; KHOR; ZEHNDER, 2016).

**FIGURA 5 – Efeito do FLV na interação com a APC**



Fonte: adaptado de Niewiadonski, 2015

NOTA: Representação da ligação normal da FV com APC, e demonstração de como acontece quando ocorre mutação e a FVL se liga à APC.

#### 4.1.4.2 Mutação do Gene G20210A da Protrombina

A Protrombina (PT) tem um papel importante na cascata da coagulação pois é ela a precursora da trombina. A PT é sintetizada no fígado e possui uma meia vida de aproximadamente 60 horas. A mutação no gene da Protrombina (PTM) é caracterizada por uma variação genética na região 3'UT (*untranslated*), sendo o resultado da substituição da Guanina pela Adenina na posição 20210 no gene (BAUER, 2021; NIEWIADONSKI, 2015).

A PTM é o segundo polimorfismo protrombótico adquirido mais frequente na população feminina, e na população geral, responsável por 5% do desenvolvimento de TEV (DZIADOSZ; BAXI, 2016).

Indivíduos heterozigotos apresentam um risco de quase 3 vezes maior de TEV, já nos homozigotos o risco é muito baixo, podendo apresentar vários tipos de manifestações clínicas (SHEMESH, et al., 2017).

## 4.2 Epidemiologia

A etiologia da trombose é multifatorial, e a presença de uma alteração laboratorial genética ou adquirida é apenas um dos diversos fatores que determinam seu risco, tendo uma prevalência baixa na população geral (NASCIMENTO, et al., 2019).

O processo de envelhecimento em humanos é acompanhado por modificações no sistema de coagulação, o que se explica o maior risco de trombose em pessoas mais idosas. A concentração de alguns fatores de coagulação, como: FV, FVII, FVIII, FIX e fibrinogênio, caem progressivamente conforme a idade (MARTINELLI, BUCCIARELLI, MANNUCCI et al., 2010).

Em 1993 foi descrito por Dahlback et al. uma nova e mais frequente trombofilia chamada de Resistência à proteína C ativada (RPCa), que em 95% dos casos é decorrente de um defeito genético específico e hereditário, a mutação Guanina-Arginina no nucleotídeo 1691 no gene do FV, sendo a mutação FVL (MARQUES, et al., 2009).

Antes da descoberta dessa resistência o fator de risco hereditário era detectável em uma porcentagem muito pequena de pacientes (5-15%) (BAUER, 2003).

Com a descoberta de 2 mutações, a 1691 no gene do FV e a G20210A no gene da protrombina, houve um aumento significativo na comprovação de diagnóstico etiológico de eventos de tromboembolismo e também um estímulo para determinação de uma padronização na investigação da etiopatogenia desses episódios (MARQUES, et al., 2009).

**Quadro 1 – Prevalência de trombofilia e risco relativo estimado para várias manifestações clínicas**

	FVL	PTM G20210A	Deficiência de PC	Deficiência de PS	Deficiência de AT
<b>Prevalência na população geral</b>	3 – 7%	0,7 – 4%	0,20%	0,03 – 0,13%	0,02%
<b>Prevalência em pacientes com TEV recorrente</b>	20%	5%	3%	2%	1%
<b>Risco relativo para primeiro episódio de TEV</b>	3 – 5%	2 – 3%	4 – 6,5%	1 – 10%	5 – 10%
<b>Risco relativo de TEV recorrente</b>	1,40%	1,40%	1,4 – 1,8%	1,0 – 1,4%	1,9 – 2,6%

Fonte: adaptado de Brasil, 2019

Nota: Exames diagnósticos para a trombofilia de gestantes.

### 4.3 Diagnóstico de Trombofilia

Um dos aspectos laboratoriais que podemos incluir para o diagnóstico são: hemograma completo, permitindo o rastreamento de síndrome mieloproliferativa; TP, TTPa e pesquisa de anticoagulante lúpico; Tempo de trombina (TT) e fibrinogênio, para rastreamento de patologia do fibrinogênio e Dímero-D (FONSECA; AMARO, 2008).

Indivíduos que apresentam um histórico de TEV na família e que apresentem uma baixa responsividade do anticoagulante APC é indicado que faça um ensaio de resistência APC, que é um teste de triagem, ou uma análise do DNA onde seria uma investigação molecular pelo método NGS, onde consiste na identificação da mutação FVL (KUJOVICH, 2011).

Para a identificação da deficiência da PC, existem dois principais testes: o teste de antígeno e o ensaio da atividade de PC (cromogênicos ou coágulos). Ambos os testes utilizam o plasma coletado nos tubos de citrato de sódio (DINARVAND; MOSER, 2019).

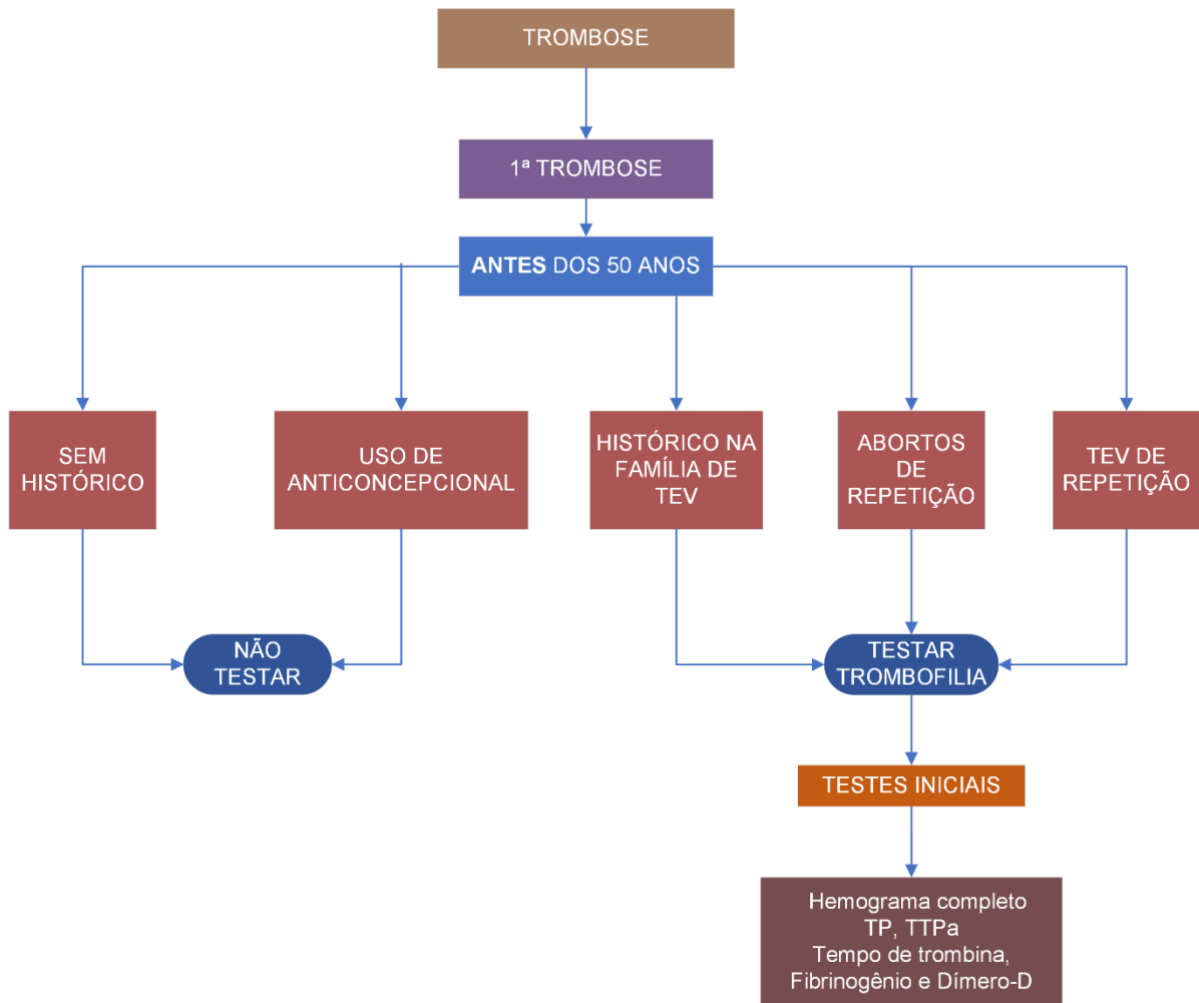


Já as dosagens dos fatores genéticos, como FVL e PTMG2021A, podem ser realizados a qualquer momento visto que não sofrem intercorrências dependendo da fase aguda ou do uso de anticoagulante (NASCIMENTO, et al., 2019).

O diagnóstico da deficiência da PS é mais difícil e comum de se obter um resultado falso-positivo. Para diminuir a quantidade de falsos-negativo é recomendado que as amostras de plasma devam ser coletadas após a interrupção do tratamento que o paciente estiver recebendo. Existem dois tipos de ensaios para a detecção da deficiência da PS: ensaio imunológico e o ensaio de coagulação (TEN KATE; VAN DER MEER, 2008).

A detecção da mutação da AT pode ser feita por meio de dois tipos de ensaios: o antigênico e o funcional. Para o teste inicial, é recomendado que se faça o ensaio funcional e se o teste apresentar resultado baixo, é feito um ensaio imunológico para diferenciar as deficiências do tipo I e II. Posteriormente é feita análise de DNA para a identificação o tipo de mutação do gene SERPINC1 (BRAVO-PÉREZ; VICENT; CORRAL, 2019).

### Fluxograma 1 – Quando testar o paciente para a trombofilia



Fonte: Adaptado de Connors, 2017

#### 4.3.1 Diagnóstico Clínico

O exame físico é um dos mais importantes para a condução do diagnóstico de trombose, ainda mais se for um paciente ambulatorial/emergência, o quadro clínico pode consistir em: dor, edema, dilatação do sistema venoso superficial, cianose, aumento da temperatura, empastamento muscular e dor à palpação. Nenhuma avaliação clínica isolada é suficiente para o diagnóstico ou descarte de TEV, sendo assim, é recomendado pela literatura a anamnese e o exame físico em conjunto com a realização de testes laboratoriais e exames de imagem (GIANNINI; ROLLO; MAFFFEI, 2005; PRESTI, et al., 2015).

O Escore de Wells é um modelo de predição clínica, baseado em sinais e sintomas, fatores de risco e diagnósticos alternativos, estimando a probabilidade pré-teste para TEV (PRESTI, et al., 2015).

**Quadro 2 – Modelo de predição proposto por Wells**

<b>Características clínicas</b>	<b>Escore</b>
Malignidade	1
Suspeita de TEV	3
Imobilização (> 3 dias) ou cirurgia maior (até 4 semanas)	1,5
Frequência cardíaca > 100 bpm	1,5
TEV ou EP prévia	1,5
Hemoptise	1

<b>Escore</b>	<b>Interpretação do risco</b>
0-2 pontos	Baixa
3-6 pontos	Moderada
>6 pontos	Alta

Fonte: adaptado de André, 2004.

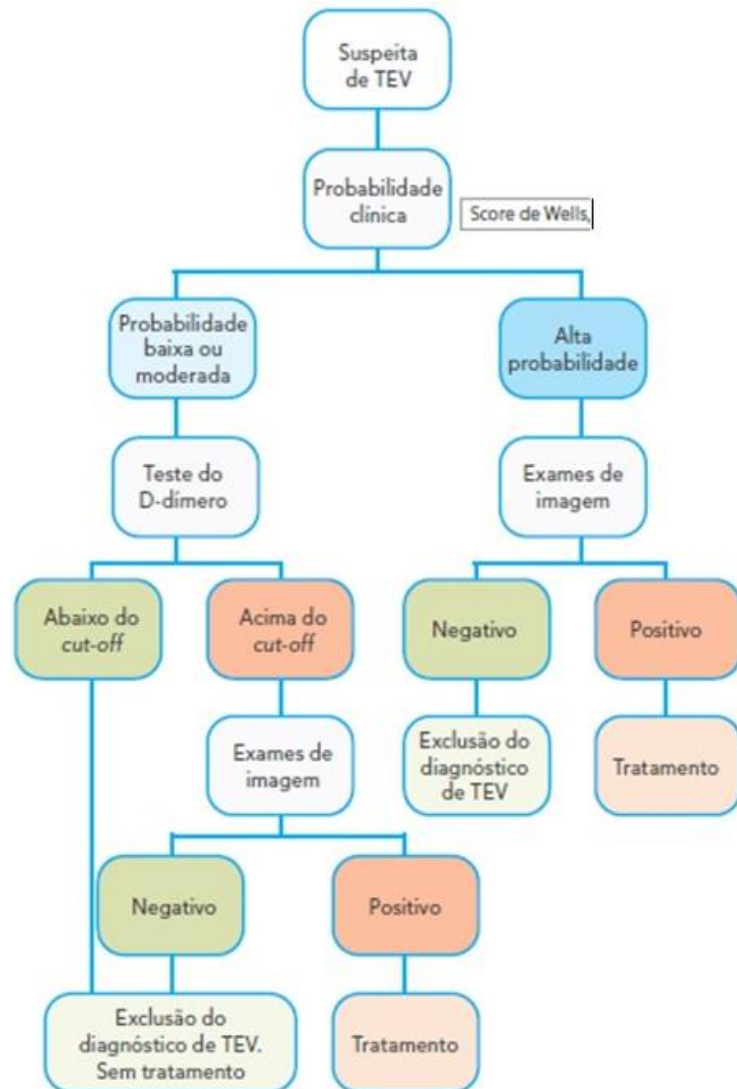
Esse escore deve ser usado em combinação à meios de diagnósticos adicionais, como Ecodoppler Colorido (ECD) associado à compressão de todo trajeto venoso troncular do membro inferior (pacientes de alto escore) e a mensuração do dímero-D (pacientes com baixo escore) (PRESTI, et al., 2015).

O Dímero-D pode ser usado como diagnóstico, visto que é um dos produtos de degradação da fibrina, e está presente em qualquer situação na qual há formação e degradação de um trombo. Não é um marcador sensível de TEV, sua especificidade é relativamente baixa (50%), dado que pode ser positiva numa multiplicidade de patologias com componente inflamatório associado (PRESTI, et al., 2015).

Seus resultados são divididos em grupos: negativo (< 350 ng/mL), intermediário (351 – 500 ng/mL) e positivos (> 500 ng/mL). A dosagem deve ser medida apenas em pacientes com baixa probabilidade clínica para TVP (com base no Escore de Wells), uma vez que o teste não é específico (PRESTI, et al., 2015).

A determinação do Dímero-D pode ser feita por meio do método de ELISA, mas há fatores que podem influenciar nos valores presentes no plasma como: o tempo de evolução da doença, o próprio sistema de anticoagulação do paciente, localização do trombo e comorbidades (SOTO; MONREAL, 2005)

### Fluxograma 2 – Dímero-D, em que situações deve-se fazer o teste?



Fonte: Adaptado de Valim, 2020

Nota: *Cut-off*: 500ng/mL, de acordo com o artigo, pois é utilizado Unidades Equivalentes de Fibrinogênio (FEU), que seria um valor de corte universal para exclusão de TEV, entretanto não são todos os testes que utilizam esse valor. De acordo com o fabricante do teste o valor pode ser outro, como por exemplo 250ng/mL que considera esse valor a partir de unidades de Dímero-D (DDU).

FEU: relata os níveis de Dímero-D com base no peso molecular do fibrinogênio (340kDa)

DDU: relata os níveis de Dímero-D com base no seu próprio peso molecular (195kDa), cerca de metade do fibrinogênio

O ECD é o método mais frequente utilizado para o diagnóstico em pacientes sintomáticos. Utiliza a ultrassonografia em tempo real para avaliação de ausência ou presença de compressibilidade das veias. Avalia também a anatomia, fisiologia e as características do fluxo venoso. É menos indicado para avaliação em veias distais, veias de membros superiores e em pacientes assintomáticos (PRESTI, et al., 2015). Possui uma especificidade muito próxima dos 100% em doentes sintomáticos, e uma sensibilidade entre 90-98% para o setor proximal (eixo ilíaco-femoral) (ALVES; AMEIDA; BALHAU, 2015)

Outro exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico de TEV, é a Venografia com contraste. Usada quando os demais testes não são capazes de definir o diagnóstico. (PRESTI, et al., 2015)

É importante ressaltar que na parte clínica, os testes considerados anormais devem ser repetidos entre 4 e 8 semanas de intervalo, e o diagnóstico de trombofilia só é considerado se houver ao menos 2 ou 3 testes subsequentes positivos. (HART; LINNEMANN, 2019).

**Quadro 3 – Resumo das recomendações para a realização dos testes para trombofilia**

<b>RECOMENDAÇÃO</b>	<b>EXPLICAÇÃO</b>
<b>Não testar no momento do evento de TEV</b>	Teste ao término da terapia anticoagulante para TEV provocado; para TEV não provocado, teste após o tratamento para evento agudo se a interrupção da terapia anticoagulante for considerada e os resultados do teste puderem mudar a estratégia de gerenciamento
<b>Não testar enquanto o paciente estiver recebendo terapia anticoagulante</b>	Testar quando o AVK for interrompido por pelo menos 2 semanas, quando o DOAC for interrompido por pelo menos 2 dias (de preferência para mais) e HNF ou HBPM para níveis de AT forem interrompidos por mais de 24 horas

<b>RECOMENDAÇÃO</b>	<b>EXPLICAÇÃO</b>
<b>Não testar se o TEV for provocado por fortes fatores de risco</b>	Fatores de risco fortes: trauma forte, cirurgia de grande porte, imobilidade, doença grave
<b>Considere fazer o teste</b>	Considerar o teste em pacientes nos quais o TEV ocorrer em uma idade jovem em associação com fatores desencadeantes fracos ou um histórico familiar de TEV ou em pacientes com TEV recorrente
<b>Identifique os objetivos do teste</b>	Identificar metas para auxiliar na tomada de decisão sobre a futura profilaxia da TEV, orientar testes de familiares (especialmente em relação ao risco associado a COC ou gravidez e familiares do sexo feminino) e determinar a causa (especialmente para TEV grave, TEV fatal em familiares, ou TEV em local incomum); Os resultados dos testes sozinhos não devem ser usados para a tomada de decisão sobre a duração da terapia anticoagulante

Fonte: Adaptado de Connors, 2017

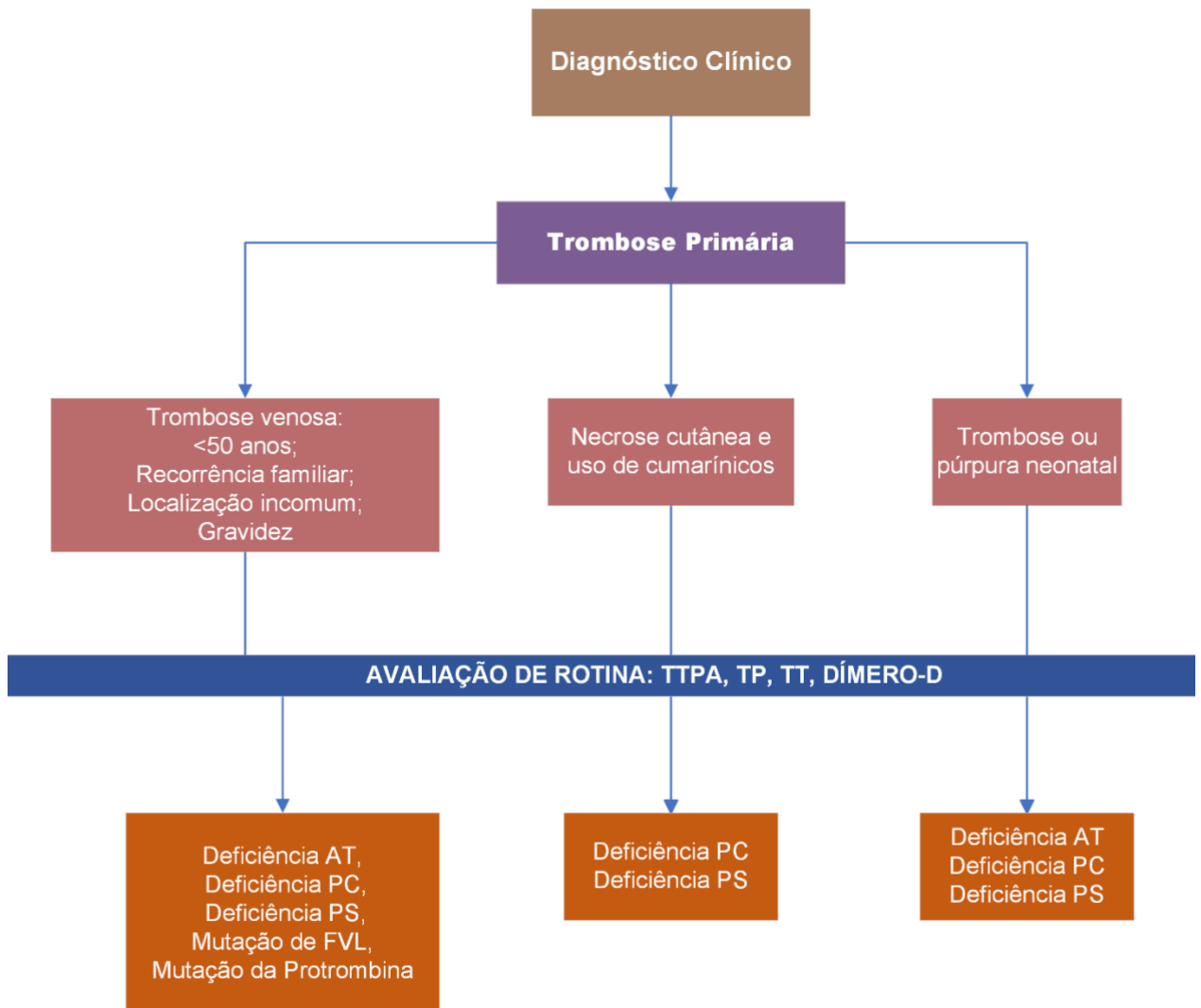
Nota: COC: Contraceptivos Orais Combinados; DOAC: Anticoagulante Oral Direto; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; AVK: antagonista da Vitamina K

### 4.3.2 Diagnóstico Laboratorial

Os testes para detecção de trombofilias são úteis em casos específicos, podendo ajudar a elucidar a causa da trombose. As trombofilias a serem identificadas possuem diferentes tipos de testes e exames para cada uma. (PRESTI, et al., 2015).

Durante a fase aguda da trombose não é aconselhável fazer a investigação laboratorial de TEV, pois as dosagens da PC, PS e AT podem estar reduzidas nessa fase da trombose, e nem sempre representando deficiência real. (NASCIMENTO, et al., 2019).

#### Fluxograma 3 – Rastreio Clínico das Trombofilias



Fonte: Adaptado de Connors, 2017

Nota: Existe também pacientes que já são tratados com anticoagulantes e não apresentam resposta.

O Ensaio da atividade da PC é baseado no TTPa e TP. O teste cromogênico é determinado a partir da capacidade da APC de clivar um substrato cromogênico sintético para que possa liberar esse cromógeno, que interagem com o sítio ativo da APC, revelando assim os possíveis defeitos de funcionamento da PC (DINARVAND; MOSER, 2019).

O ensaio de coagulação para a identificação da PS, mede a atividade do cofator do APC. Detectando a presença da deficiência da PS, é feita o PCR para verificar a mutação do gene PROS2 (KATE; MEER, 2008).

O ensaio funcional da deficiência da AT é preferível em hospitais pois tem menor interferência no cofator II da heparina (segunda serpina anticoagulante que também inibe a heparina), esse ensaio é baseado em substratos cromogênicos e avaliam a atividade anticoagulante anti-FXa ou anti-FIIa da AT plasmática. Possui uma limitação, caso seja feito apenas um ensaio não será possível detectar as deficiências do tipo II (BRAVO-PÉREZ; VICENT; CORRAL, 2019; (HART; LINNEMANN, 2019).

Portanto, se usar como teste inicial o ensaio funcional e obter resultado baixo é feito um ensaio imunológico (Western Blot) para diferenciação entre as deficiências do tipo I e II. Posteriormente é feito a análise de DNA para a identificação o tipo de mutação do gene SERPINC1 (BRAVO-PÉREZ; VICENT; CORRAL, 2019; (HART; LINNEMANN, 2019).

Os ensaios antigênicos da PC, medem a quantidade de PC, mas não avaliam a função da proteína. Nesse ensaio são utilizados anticorpos monoclonais ou policlonais Anti-PC nos métodos ELISA, eletroimunoensaio ou radioimunoensaios (DINARVAND; MOSER, 2019).

O método de eletroimunoensaio em gel de agarose, onde já se tem impregnado um anticorpo para PC, adicionando-se, posteriormente a amostra do plasma do paciente a ser testado, e realizar-se a eletroforese; podendo dessa forma, observar o complexo antígeno/anticorpo se precipitar (KOTTKE-MARCHANT; COMP, 2002; (DINARVAND; MOSER, 2019).

Já os métodos de ELISA e radioimunoensaio, quantificam o Antígeno da PC usando um Anticorpo específico para a mesma. É utilizado em ELISA um Anticorpo de captura, direcionado para a PC, sendo imobilizado na superfície de uma placa de microtitulação, onde posteriormente é adicionado o plasma do paciente, as quantidades de PC são identificadas por meio de um Anticorpo secundário anti-PC



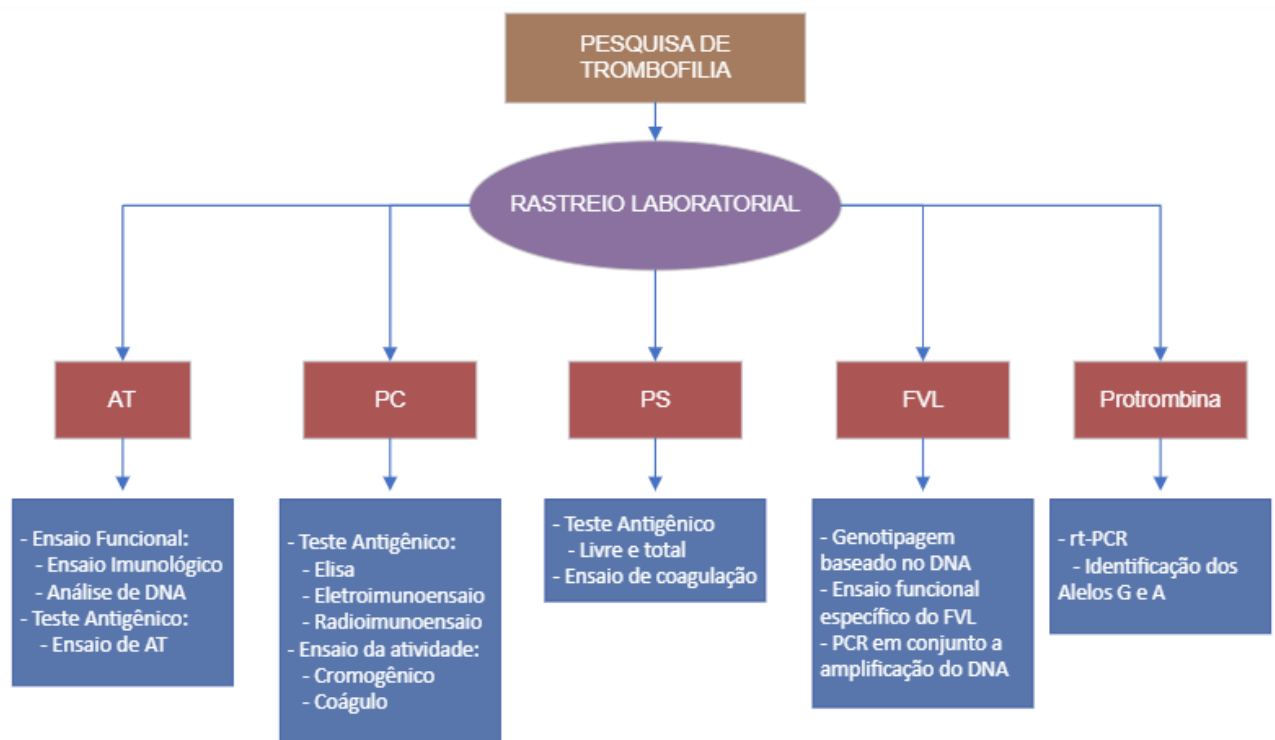
que se encontra acoplado diretamente a uma enzima para a detecção colorimétrica (KOTTKE-MARCHANT; COMP, 2002; DINARVAND; MOSER, 2019).

Já no método de radioimunoensaio, utiliza um princípio semelhante ao de ELISA, diferenciando apenas no Anticorpo, onde é usado um Anticorpo radiomarcado (KOTTKE-MARCHANT; COMP, 2002).

Ambos os testes são mais sensíveis, mesmo quando a detecção está abaixo de 5%, diferentemente do método de eletroimunoensaio onde não é possível fazer a detecção em níveis tão baixos (KOTTKE-MARCHANT; COMP, 2002).

O ensaio imunológico para a identificação da deficiência a PS, determina os níveis de PS total e livre (KATE; MEER, 2008).

#### Fluxograma 4 – Rastreamento laboratorial da trombofilia



Fonte: Adaptado de Connors, 2017

#### 4.3.3 Diagnóstico Molecular

A detecção da mutação do FVL pode ser feita por meio de 3 testes laboratoriais: genotipagem baseada em DNA (determina se a variante G16191A está presente no gene do paciente ou não), ensaio funcional específico do FVL (mede a resistência à

APC) e PCR em conjunto com a amplificação do DNA e de genotipagem do mesmo, esse teste confirma a presença da mutação e consegue distinguir se é uma mutação heterozigota ou homozigota (HART; LINNEMANN, 2019).

A mutação do gene da protrombina G20210A pode ser detectada por meio do PCR, identificando a Guanina e a Adenina. A troca da Guanina por uma Adenina no nucleotídeo 20210 no gene da trombina caracteriza a mutação (HERKENHOFF, et al., 2012).

#### **4.4 Tratamento**

A anticoagulação é a base do tratamento para pacientes com TVP, dependendo apenas de qual o caso de trombofilia. O objetivo principal da anticoagulação é a prevenção de novas trombozes e complicações precoces e tardias no paciente. Os tratamentos mais utilizados atualmente são heparina, antagonistas da vitamina K (como a varfarina), antagonista do FXa (como a rivaroxabana, apixabana e o edoxabana) e o inibidor direto da trombina (como dabigatrana) (FERNANDES, et al. 2016) (LIP, HULL, 2022).

A recomendação não se difere em casos agudos e casos hereditários de trombofilia. Após o diagnóstico do episódio trombótico, terapia com heparina deve ser iniciada e mantida por no mínimo cinco dias, e o uso de anticoagulante oral (antivitamínico-K) iniciado nas primeiras 24 horas, a fim de atingir um valor de INR na faixa de 2,0 a 3,0 (FRANCO, 2001). A INR (Razão de Normalização Internacional) é um método utilizado para reduzir uma variação dos resultados do TP entre os diferentes laboratórios (DORGALALEH et al., 2020).

É necessário se atentar a pacientes com deficiência de AT pois esses podem apresentar resistência à heparina, necessitando assim de doses mais elevadas para obter o efeito adequado do anticoagulante. (JUNQUEIRA, et al., 2009)

Em pacientes com deficiência de PC deve-se prestar atenção antes da utilização de anticoagulantes pois há ocorrência infrequente de necrose cutânea induzida por varfarina, mesmo entre os pacientes com deficiência hereditária de PC (BAUER, 2003).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a grande maioria das pessoas que já tiveram trombose com uma idade abaixo dos 50 anos nunca terem sido diagnosticadas com trombofilia, é importante frisar que elas possuem algum tipo de trombofilia, entretanto os casos genéticos na maioria das vezes não são identificados molecularmente e o tratamento é de forma empírica. No Brasil, realizar os testes comprobatórios de uma deficiência relacionada à trombofilia, é extremamente caro e inviável, apenas sendo realizadas quando o paciente vem a ter complicações depois de alguns episódios de trombose.

Segundo dados epidemiológicos que foram levantados durante esse trabalho, podemos considerar que esses valores se distinguem da realidade, pois como existe uma falha em relação à testagem dessas pessoas que já tiveram eventos trombóticos e nunca foram testadas para saber qual tipo de deficiência possuem, esses valores não condizem com a realidade mundial.

O trajeto realizado nesse trabalho foi a fim de esclarecer quais os meios utilizados para se investigar pacientes que se encontram nas seguintes situações: pacientes e seus familiares de primeiro grau que tenham histórico de trombose familiar e pacientes que apresentaram abortos tardios ou precoce de repetição. Partindo da conduta do histórico do paciente, no caso de trombofilia em parentes de primeiro grau deve-se fazer uma investigação em familiares assintomáticos de pacientes que já possuem a trombofilia detectada. Em mulheres que apresentam o primeiro aborto é recomendado que se faça uma investigação para a causa, mas não é obrigatório essa investigação.

Foi visto que nos últimos anos a investigação da trombose evoluiu, mas que ainda não são realizados os testes laboratoriais de trombofilia mais frequentes por conta do custo que é gerado, dificultando o cálculo real da estatística de pessoas que apresentam o quadro de trombose. Os principais métodos laboratoriais utilizados nos rastreios da trombofilia são: Dímero-D, mesmo que não muito sensível, TTPA, TP, TT e os testes específicos para as deficiências, podendo ser molecular (detectando a mutação do gene) e ensaios imunogênicos e antigênicos, assim avaliando e medindo a atividade do anticoagulante ou do fator de coagulação.

Os meios de rastreio para indivíduos que já apresentaram quadro de trombose são eficientes, mas que ainda apresentam um alto custo para a realização dos mesmos, impede que eles sejam realizados em atendimento, avaliando somente o

estado clínico no paciente. Pacientes que passam pelo atendimento que apresentaram alguns desses casos, seria interessante fazer uma investigação por meio dos métodos de rastreio, como por exemplo: se o caso de trombose aconteceu antes dos 50 anos, se já tem casos na família, se aconteceu um aborto na primeira gestação, se apresenta necrose cutânea, faz uso de cumarínicos.

## REFERÊNCIAS

ALVES, C. Pereira; ALMEIDA, C. Costa; BALHAU, A. Pratas. (ed.) **Tromboembolismo Venoso Diagnóstico e Tratamento.** [S. l.]: Sociedade Portuguesa de Cirurgia, 2015. *E-book*. Disponível em: [https://www.spcir.com/wp-content/uploads/2016/06/Tromboembolismo\\_Venoso\\_Diagnostico\\_e\\_Tratamento\\_2015.pdf](https://www.spcir.com/wp-content/uploads/2016/06/Tromboembolismo_Venoso_Diagnostico_e_Tratamento_2015.pdf)

BAUER, K. A. Management of thrombophilia. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 1, n. 7, p. 1429-1434, Jul. 2003.

BAUER, Kenneth A. Conteúdo In: UPTODATE. **Antithrombin deficiency.** [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/antithrombin-deficiency>. Acesso em: 07/12/2021

BAUER, Kenneth A. Conteúdo In: UPTODATE. **Protein C deficiency.** [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/protein-s-deficiency>. Acesso em: 05/01/2022

BAUER, Kenneth A. Conteúdo In: UPTODATE. **Protein S deficiency.** [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/protein-s-deficiency>. Acesso em: 13/12/2021

BAUER, Kenneth A. Conteúdo In: UPTODATE. **Prothrombin G20210A.** [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/prothrombin-g20210a>. Acesso em: 17/01/2022

BRASIL. Ministério da Saúde. (ed.). **Exames diagnósticos para trombofilia em gestantes.** [S. l.]: Comissão Nacional de Incorporações de Tecnologias no SUS, 2019. *E-book*. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_EXAMES\\_DIAGNOSTICOS\\_TROMBOFILIA-GESTACIONAL\\_503\\_2019\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_EXAMES_DIAGNOSTICOS_TROMBOFILIA-GESTACIONAL_503_2019_FINAL.pdf)

BRAVO-PÉREZ, C.; VICENTE, V.; CORRAL, J. **Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians.** *Expert Review of Hematology*, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 397–405, May 2019. Disponível em:

BRUM, Jéssica; QUEIROZ, Marilúcia; DUTRA, Nayara; GUIMARÃES, Edierlem; ROSA, Niltra; CARNIEL, Francieli. **TROMBOFILIA GENÉTICA E ADQUIRIDA E O POLIMORFISMO DA ENZIMA METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE (MTHFR).** *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR*, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 92-98, Jul 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116611/>

CHEN, C. *et al.* **Gly74Ser mutation in protein C causes thrombosis due to a defect in protein S-dependent anticoagulant function.** *Thrombosis and Haemostasis*, v. 117, n. 07, p. 1358–1369, Jun. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493976/>

CHISTI, Mohammad Muhsin; CHINTA, Suma; TALAVERA, Francisco; THIAGARAJAN, Perumal; GODWIN, John. **Protein S Deficiency**. Medscape journal of medicine. 1-20. Jan, 2016. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/205582-overview>

CHROMOGENIX. **Antithrombin**, Product Monograph. 1995. Disponível em: COLUCCI, Giuseppe; TSAKIRIS, Dimitrios A. **Thrombophilia screening: universal, selected, or neither?**. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. [S. l.], v. 23, n. 8, p. 893-899, Jan, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049358/>

CONNORS, Jean M. **Thrombophilia testing and venous thrombosis**. New England Journal of Medicine, [S. l.], v. 377, n. 12, p. 1177-1187, 2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1700365>

COOPER, P. C.; HILL, M.; MACLEAN, R. M. **The phenotypic and genetic assessment of protein C deficiency**. International Journal of Laboratory Hematology, [S. l.], v. 34, n. 4, p. 336–346, Fev, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321166/>

D'AMICO, Elbio Antonio. **Trombofilia: quando suspeitar e como investigar?**. Revista da Associação Médica Brasileira, [S. l.], v. 49, p. 7-8, Jan, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/rJKwdntDYZ9pXttgtxBJwKH/?lang=pt>

FUENTES-PRIOR, Pablo; HURTADO, Begoña; FRUTOS, Pablo García de; SALA, Núria. **Molecular basis of protein S deficiency**. Thrombosis And Haemostasis, [S.L.], v. 98, n. 09, p. 543-556, Mar, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17849042/>

DINARVAND, P.; MOSER, K. A. **Protein C Deficiency**. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, v. 143, n. 10, p. 1281–1285, 1 fev. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702334/>

DORGALALEH, Akbar; FAVALORO, Emmanuel J.; BAHRAINI, Mehran; RAD, Fariba. **Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR)**. International Journal Of Laboratory Hematology, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 21-28, Set, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979036/>

DZIADOSZ, Margaret; BAXI, Laxmi V.. **Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health**. Blood Coagulation & Fibrinolysis, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 481-489, Jul. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27058219/>

FERNANDES, Caio Julio Cesar dos Santos; ALVES JÚNIOR, José Leonidas; GAVILANES, Francisca; PRADA, Luis Felipe; MORINAGA, Luciana Kato; SOUZA, Rogerio. **New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 146-154, abr. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/yCDKLSbJkMvWH8J6KbKThff/abstract/?lang=en>

FERREIRA, Cláudia Natália; SOUSA, Marinez de Oliveira; DUSSE, Luci Maria Sant'Ana; CARVALHO, Maria das Graças. **O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, [S.L.], v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/rDLP3JcrWkbWpQWrCLBpyNL/abstract/?lang=pt>

FONSECA, A. G.; AMARO, M. **Trombofilias: importância do seu estudo na patologia tromboembólica**. Rev Soc Port Med Int, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 284-90, 2008. Disponível em: [https://www.spmi.pt/revista/vol15/vol15\\_n4\\_2008\\_284\\_290.pdf](https://www.spmi.pt/revista/vol15/vol15_n4_2008_284_290.pdf)

FORTES, Veronica Barreto et al. **Evaluation of a clinical prediction model by Wells et al. in the diagnosis of deep venous thrombosis of the lower limbs**. Jornal Vascular Brasileiro, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 7-16, Jan, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/wvY3VRGzgxSLfXfz3CNXgx/abstract/?lang=en>

FRANCO, Rendrik F. **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 34, n. 3/4, p. 229-237, Dez, 2001. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/3998>. Acesso em: 15/11/2021.

FRANCO, Rendrik F.; REITSMA, Pieter H.. **Genetic risk factors of venous thrombosis**. Human Genetics, [S.L.], v. 109, n. 4, p. 369-384, 1 set. 2001. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s004390100593>.

GIANNINI, Mariangela; ROLLO, Hamilton Almeida; MAFFEI, Francisco Humberto de Abreu. **O papel do mapeamento dúplex no diagnóstico da trombose venosa profunda assintomática dos membros inferiores**. Jornal Vascular Brasileiro, [S. l.], v. 4, p. 290-296. Set, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/JFYZRBszTD4sCWF9zWMBYqz/abstract/?lang=pt>

GILS, A.; DECLERCK, P. **Plasminogen Activator Inhibitor-1**. Current Medicinal Chemistry, v. 11, n. 17, p. 2323–2334, 1 set. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379715/>

GODOY, José MP. **Fator V de Leiden**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, [S. l.], v. 27, p. 79-79. Jan, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/8mGFVSbVMRx5JDJFh8BmwtL/?lang=pt>

GOLDENBERG, N. A.; MANCO-JOHNSON, M. J.. **Protein C deficiency**. Haemophilia, [S. l.], v. 14, n. 6, p. 1214-1221, Out. 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x>

GRIFFIN, J. H.; FERNÁNDEZ, J. A.; GALE, A. J.; MOSNIER, L. O. **Activated protein C**. Journal Of Thrombosis And Haemostasis, [S. l.], v. 5, p. 73-80, Jul. 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2007.02491.x>

GUPTA, Ashish; TUN, Aung M.; TUMA, Faiz. **Protein S Deficiency**. StatPearls [Internet], 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544344/>

HART, C.; LINNEMANN, B. **Laboratory Diagnostics in Thrombophilia**. *Hämostaseologie*, [S. l.], v. 39, n. 01, p. 049–061, 31 jan. 2019. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1677840>

HATWIG, Bárbara. **Diagnóstico laboratorial das trombofilias hereditárias: uma revisão**. 2016. 25 f. Monografia (Especialização) - Curso de Especialista em Hematologia Laboratorial, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2016. Disponível em: <https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/bitstream/handle/123456789/3922/B%c3%a1rbara%20Hatwig.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 06 nov. 2021.

HEPNER, Mirta; KARLAFTIS, Vasiliki. **Protein S**. *Haemostasis*, [S.L.], p. 373-381, 2013. Humana Press. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8\\_30](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8_30).

HERKENHOFF, M. E. et al. **Análise da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II) em pacientes com suspeita de trombofilia no sul do Brasil**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 48, n. 2, p. 85–89, Abr. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/l/a/YpvwZVYc3z9qjw6LfrdzXHz/?lang=pt>

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. 464 p. Porto Alegre: Artmed, 2013. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-766453>

IANNINI, Karime Bicas Rocha. **Ação do hormônio tireoideano e de seu receptor sobre o promotor do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1)**. 2008. 88 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2008. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/3793>

JOHNSON, C. M.; MUREEBE, L.; SILVER, D. **Hypercoagulable States: A Review**. *Vascular and Endovascular Surgery*, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 123–133, mar. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15806273/>

JUNQUEIRA, Patricia Lima *et al.* **Identificação clínica e tratamento das síndromes trombofílicas**. [S. l.], 2009. Disponível em: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2201/identificacao\\_clinica\\_e\\_tratamento\\_das\\_sindromes\\_tromboflicas.htm#](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2201/identificacao_clinica_e_tratamento_das_sindromes_tromboflicas.htm#). Acesso em: 22/01/2022

KEMKES-MATTHES, B. **Acquired protein S deficiency**. *The clinical investigator*, [S. l.], v. 70, n. 6, p. 529-534, 1992. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00210237#citeas>

KHOR, Bernard; VAN COTT, Elizabeth M.. **Laboratory tests for antithrombin deficiency**. *American Journal Of Hematology*, [S.L.], v. 85, n. 12, p. 947-950. Nov. 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.21893>

KOTTKE-MARCHANT, Kandice; COMP, Philip. **Laboratory Issues in Diagnosing Abnormalities of Protein C, Thrombomodulin, and Endothelial Cell Protein C Receptor**. *Archives Of Pathology & Laboratory Medicine*, [S.L.], v. 126, n. 11, p. 1337-



1348, Nov. 2002. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5858/2002-126-1337-liidao>.

KUJOVICH, Jody Lynn. **Factor V Leiden thrombophilia**. Genetics In Medicine, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-16, Jan. 2011. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/gim.0b013e3181faa0f2>.

LIU, Rui-Ming. Oxidative Stress, **Plasminogen Activator Inhibitor 1, and Lung Fibrosis**. Antioxidants & Redox Signaling, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 303-320, fev. 2008. Mary Ann Liebert Inc. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2007.1903>.

LIP, Gregory; HULL, Russel. **Visão geral do tratamento da trombose venosa profunda dos membros inferiores (TVP)**. UpToDate. Available from [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-lower-extremity-deep-vein-thrombosis-dvt?search=trombose%20venosa%20profunda&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-lower-extremity-deep-vein-thrombosis-dvt?search=trombose%20venosa%20profunda&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1), 2022.

MACFARLANE, R. G.. **An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier**. Nature, [S.L.], v. 202, n. 4931, p. 498-499, maio 1964. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/202498a0>.

MAJLUF-CRUZ, A.; F. ESPINOSA-LARRAÑAG. **Pathophysiology of thrombosis**. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/286583773\\_Pathophysiology\\_of\\_thrombosis](https://www.researchgate.net/publication/286583773_Pathophysiology_of_thrombosis). Acesso em: 09/11/2021

MANNUCCI, Pier Mannuccio; FRANCHINI, Massimo. **The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism**. Expert Review Of Hematology, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 757-765, 18 set. 2014. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1586/17474086.2014.960385>.

MARLAR, Richard A.; GAUSMAN, Jana N.. **Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare**. American Journal Of Hematology, [S.L.], v. 86, n. 5, p. 418-421, 26 abr. 2011. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21992>.

MARQUES, Marcos Arêas; SILVEIRA, Paulo Roberto Mattos da; VON RISTOW, Arno; GRESS, Marcus; VESCOVI, Alberto; MASSIÈRE, Bernardo; CURY FILHO, José Mussa. **Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação**. Jornal Vascular Brasileiro, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 225-231, set. 2009. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-54492009000300007>.

MARTINELLI, Ida; BUCCIARELLI, Paolo; MANNUCCI, Pier Mannuccio. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. **Critical care medicine**, [S. l.], v. 38, p. S3-S9, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181c9cbd9>

MARTÍNEZ, Milagros Cruz; MARTÍNEZ, Amelia Vizcaíno; REYES, Encarnación Arévalo; HERNÁNDEZ, Azahara Sarrión; JAIMEZ, Maria Dolores Fresneda. **Manejo obstétrico de la deficiencia hereditaria de antitrombina durante el embarazo y**

**puerperio. Dos casos clínicos.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 441-446, Dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1519-38292015000400008>.

MCMICHAEL, Maureen. **New Models of Hemostasis.** Topics In Companion Animal Medicine, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 40-45, Maio 2012. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2012.07.005>.

MIDDELDORP, Saskia; VLIEG, Astrid van Hylckama. **Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients?** British Journal Of Haematology, [S.L.], v. 143, n. 3, p. 321-335, nov. 2008. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07339.x>.

NASCIMENTO, Claudia Mac Donald Bley *et al.* Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, 2019. Disponível em: <https://journal.einstein.br/article/consensus-on-the-investigation-of-thrombophilia-in-women-and-clinical-management/>. Acessado em: 10/12/2021

NIEWIADONSKI, Vivian Dionisio Tavares. **Avaliação de metodologia de alta demanda para estudo de frequência de mutações relacionadas a trombofilia e hemocromatose hereditária na população de doadores da Fundação Pró-Sangue do Hemocentro de São Paulo.** 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

NUGENT, Matthew A.. **Heparin sequencing brings structure to the function of complex oligosaccharides.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 97, n. 19, p. 10301-10303, 12 set. 2000. Proceedings of the National Academy of Sciences. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.19.10301>.

OVERBEY, Douglas M.; JONES, Edward L.; ROBINSON, Thomas N.. **How Hemostatic Agents Interact With the Coagulation Cascade.** Aorn Journal, [S.L.], v. 100, n. 2, p. 148-159, ago. 2014. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aorn.2013.12.012>.

PADDA, Inderbir S.; PATEL, Poras; SRIDHAR, Divyaswathi Citla. Protein S and C. **StatPearls [Internet]**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557814/>

PATNAIK, M. M.; MOLL, S.. **Inherited antithrombin deficiency: a review.** Haemophilia, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 1229-1239, 30 out. 2008. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01830.x>.

PETERSON, Julie A.; MARONEY, Susan A.; MAST, Alan E.. **Targeting TFPI for hemophilia treatment.** Thrombosis Research, [S.L.], v. 141, p. 28-30, maio 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30359-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30359-0).

PRADO, Tales *et al.* Hemostasia e procedimentos anti-hemorrágicos. **Agrarian Academy**, Goiania, v. 1, n. 01, 2014. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/Agrarian%20Academy/2014a/Hemostasis.pdf>

PRESTI, C. et al. Trombose Venosa Profunda: Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes SBACV. São Paulo: Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Cardiovascular**, 2015.

REZAIE, Alireza R.; GIRI, Hemant. **Anticoagulant and signaling functions of antithrombin**. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, [S.L.], v. 18, n. 12, p. 3142-3153, 9 set. 2020. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15052>.

RIBEIRO, Kmm; VALENTE, Mfcb; CRUZ, Ts; UTSCH, Prc; SILVA, Lcle; FERREIRA, Aa; MAYRINK, Gtc. **TROMBOFILIA: uma apresentação incomum**. *Hematology, Transfusion And Cell Therapy*, [S.L.], v. 43, p. 245-246, out. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.417>.

RODRIGUES, Evandra Straza; CASTILHO-FERNANDES, Andrielle; FONTES, Aparecida Maria. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002408383>

SIMÕES, Myriam Solange Martins Bohana; OLIVEIRA, Rúbia Pinto. Principais fatores de risco para trombose venosa profunda. **Revista Atualiza Saúde**, 2014. Disponível em: <https://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2014/10/SIMOES-Myriam-Solange-Martins-Bohana-OLIVEIRA-Rubia-Pinto-de.pdf>

SHEMESH, A. et al. **Clinical significance of prothrombin G20210A mutation in homozygous patients**. *American Journal of Hematology*, v. 92, n. 10, p. E618–E620, 17 ago. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707429/>

SEVENET, P-O.; VALIM, A. D-dímero: A importância clínica do conhecimento sobre o ensaio laboratorial. **Biblioteca Delboni**. Disponível em: <https://bibliotecadasa.com.br/delboni/blog/2020/06/30/d-dimero-a-importancia-clinica-do-conhecimento-sobre-o-ensaio-laboratorial/>

SMITH, Stephanie A. *et al.* **How it all starts: initiation of the clotting cascade**. *Critical Reviews In Biochemistry And Molecular Biology*, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 326-336, 28 maio 2015. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/10409238.2015.1050550>.

SOARE, Angela Mirela; POPA, Constantin. **Deficiencies of proteins C, S and antithrombin and activated protein C resistance—their involvement in the occurrence of arterial thromboses**. *Journal of medicine and life*, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 412, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3019073/>

SOTO, María José; MONREAL, Manuel. **Utilidad del dímero-D en la enfermedad tromboembólica venosa**. *Medicina Clínica*, [S.L.], v. 124, n. 19, p. 749-753, maio 2005. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1157/13075461>.

STOJANOVSKI, Bosko M.; PELC, Leslie A.; ZUO, Xiaobing; CERA, Enrico di. **Zymogen and activated protein C have similar structural architecture**. *Journal Of Biological Chemistry*, [S.L.], v. 295, n. 45, p. 15236-15244, nov. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.ra120.014789>.

KATE, M. K. Ten; MEER, J. van Der. **Protein S deficiency: a clinical perspective.** Haemophilia, [S.L.], p. 1222-1228, 12 maio 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x>.

TORRES, Caroline Araújo; CEZARE, Talita Jacon; YOO, Hugo Hyung Bok. **Anticoagulação prolongada na tromboembolia venosa (TEV): Duração do tratamento, manejo da varfarina e ajustes da dieta.** DIRETORIA-BIÊNIO 2012| 2013 SUMÁRIO, p. 39, 2012. Disponível em: <http://itpack31.itarget.com.br/uploads/spp/arquivos/pp-dezembro-de-2012.pdf#page=39>

VAN COTT, Elizabeth M.; KHOR, Bernard; ZEHNDER, James L.. **Factor V Leiden.** American Journal Of Hematology, [S.L.], v. 91, n. 1, p. 46-49, 17 nov. 2015. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24222>.

VINE, Andrew K.. **RECENT ADVANCES IN HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS.** Retina, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 1-7, jan. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/iae.0b013e31819091dc>.

VOLSCHAN, André et al. **Diretriz de embolia pulmonar.** Arq Bras Cardiol, [S.L.], v. 83, n. Suppl 1, p. 1-8, 2004. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2004/emboliapulmonar.pdf>

XIE, Weijia; LIU, Zhenjie; CHEN, Bing. **Protein C deficiency resulting from two mutations in PROC presenting with recurrent venous thromboembolism.** Journal Of Vascular Surgery Cases, Innovations And Techniques, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 254-256, dez. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvscit.2017.11.002>.

WOOD, Jeremy P.; ELLERY, Paul E. R.; MARONEY, Susan A.; MAST, Alan E.. **Biology of tissue factor pathway inhibitor.** Blood, [S.L.], v. 123, n. 19, p. 2934-2943, 8 maio 2014. American Society of Hematology. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-11-512764>.

ZAMORA-GONZALEZ, Yaneth; AGRAMONTE-LLANES, Olga M; RODRIGUEZ-PEREZ, Loreta. **Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico.** Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter, Ciudad de la Habana, v. 29, n. 1, p. 40-47, Marzo, 2013. Disponível en <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892013000100005&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100005&lng=es&nrm=iso)>