

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Giovanna Blanco Degello**

**INFLUÊNCIA DO FATOR V DE LEIDEN NA TROMBOSE VENOSA**

**São Paulo**

**2024**

**Giovanna Blanco Degello**

**INFLUÊNCIA DO FATOR V DE LEIDEN NA TROMBOSE VENOSA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado Profa. Me. Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2024**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Degello, Giovanna Blanco

Influência do fator V de Leiden na trombose venosa / Giovanna Blanco  
Degello. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2024.  
42 p.

Orientação de Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),  
Centro Universitário São Camilo, 2024.

1. Diagnóstico 2. Fator V 3. Mutação 4. Trombose I. Oliveira,  
Patrícia Aparecida Ferreira de II. Centro Universitário São Camilo  
III. Título

**Giovanna Blanco Degello**

**INFLUÊNCIA DO FATOR V DE LEIDEN NA TROMBOSE VENOSA**

---

**Profa. Me. Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira**

---

**Profa. Dra. Juliana Vieira dos Santos Bianchi**

---

**Profa. Dra. Giovanna Di Giacomo**

## RESUMO

As doenças trombóticas são um problema global de saúde pública. A trombose venosa é uma condição multifatorial com alta incidência na população. O desenvolvimento dessa condição está intimamente relacionado à presença de fatores ambientais e genéticos, podendo ocorrer de forma combinada ou isolada. Entre as diversas mutações genéticas que podem predispor a eventos trombóticos, a mais comum na população humana é a mutação G1691A do fator V, conhecida como fator V de Leiden (FVL). Essa mutação causa resistência à proteína C ativada, resultando em um estado de hipercoagulabilidade que aumenta o risco de trombose. O diagnóstico é realizado por uso de testes genéticos específicos que detectam indireta ou diretamente a presença da mutação. Uma vez identificada, auxiliam na implementação do manejo adequado e medidas preventivas que reduzem o risco de trombose para esses portadores.

**Palavras-chave: Diagnóstico, Fator V de Leiden, Mutação, Trombose.**

## **ABSTRACT**

Thrombotic diseases are a global public health problem. Venous thrombosis is a multifactorial condition with a high incidence in the population. The development of this condition is closely related to the presence of environmental and genetic factors, and may occur in combination or alone. Among the various genetic mutations that can predispose to thrombotic events, the most common in the human population is the factor V G1691A mutation, known as factor V Leiden (FVL). This mutation causes resistance to the activated protein C, resulting in a hypercoagulable state that increases the risk of thrombosis. Diagnosis is carried out by specific genetic tests that indirectly or directly detect the presence of the mutation. Once identified, they help implement appropriate management and preventive measures that reduce the risk of thrombosis for these carriers.

**Keywords: Diagnosis, Factor V Leiden, Mutation, Thrombosis.**

## LISTA DE IMAGENS

Figura 1 - Hemostasia normal .....	16
Figura 2 - Representação do modelo da cascata de coagulação.....	19
Figura 3 - Sistema da proteína C ativada.....	20
Figura 4 - O sistema fibrinolítico, ilustração de ativadores e inibidores do plasminogênio.....	22
Figura 5 - Tríade de Virchow.....	24
Figura 6 - Base genética do fator V Leiden.....	28
Quadro 1 - Métodos diagnósticos.....	30

## LISTA DE SIGLAS

<b>ADP</b>	<b>Adenosina-difosfato</b>
<b>APC</b>	<b>Proteína C ativada</b>
<b>Ca ++</b>	<b>Íon cálcio</b>
<b>DNA</b>	<b>Ácido desoxirribonucleico</b>
<b>Fator IIa</b>	<b>Fator II ativado</b>
<b>Fator Va</b>	<b>Fator V ativado</b>
<b>Fator Xa</b>	<b>Fator X ativado</b>
<b>FT</b>	<b>Fator tecidual</b>
<b>FV</b>	<b>Fator V</b>
<b>FVIIIa</b>	<b>Fator VIII ativado</b>
<b>FVL</b>	<b>Fator V de Leiden</b>
<b>FXIa</b>	<b>Fator XI ativado</b>
<b>FXIIIa</b>	<b>Fator XIII ativado</b>
<b>HMWC</b>	<b>Cininogênio de alto peso molecular</b>
<b>PAI-1</b>	<b>Inibidor de ativador de plasminogênio</b>
<b>PAIs</b>	<b>Inibidores do ativador do plasminogênio</b>
<b>PARs</b>	<b>Receptores ativados por protease</b>
<b>PCR-AS</b>	<b>Reação em cadeia da polimerase alelo específica</b>
<b>PCR-RFLP</b>	<b>Polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição</b>
<b>PS</b>	<b>Proteína S</b>
<b>TAFI</b>	<b>Inibidor de fibrinólise ativável pela trombina</b>

<b>TEP</b>	<b>Tromboembolismo pulmonar</b>
<b>TEV</b>	<b>Tromboembolismo venoso</b>
<b>TFPI</b>	<b>Inibidor da via do fator tissular</b>
<b>t-PA</b>	<b>Ativador tecidual do plasminogênio</b>
<b>TTPa</b>	<b>Teste de tromboplastina parcialmente ativada</b>
<b>TVP</b>	<b>Trombose venosa profunda</b>
<b>TXA2</b>	<b>Tromboxano A2</b>
<b>u-PA</b>	<b>Ativador de plasminogênio do tipo uroquinase</b>
<b>Vwf</b>	<b>Fator de von Willebrand</b>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>14</b>
<b>4 DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>15</b>
4.1 HEMOSTASIA .....	15
4.1.1 Hemostasia primária .....	15
4.1.2 Hemostasia secundária .....	17
4.1.2.1 Via extrínseca .....	17
4.1.2.2 Via intrínseca .....	18
4.1.2.3 Via comum.....	18
4.1.3 Mecanismos de controle antitrombótico.....	19
4.1.4 Fibrinólise.....	21
4.2 TROMBOSE .....	22
4.2.1 Tríade de Virchow .....	23
4.2.1.1 Lesão endotelial.....	24
4.2.1.2 Fluxo sanguíneo anormal.....	25
4.2.1.3 Hipercoagulabilidade.....	25
4.2.2 Fatores de risco para o desenvolvimento da trombose venosa .....	26
4.3 MUTAÇÃO NO FATOR V DE LEIDEN .....	27
4.3.1 Incidência e prevalência .....	29
4.3.2 Métodos diagnósticos.....	29
4.3.3 Tratamento e aconselhamento genético .....	31
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>33</b>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	34

## 1 INTRODUÇÃO

Eventos trombóticos apresentam etiopatogênese multifatorial podendo ser desencadeados tanto por fatores ambientais como traumas, cirurgia, gravidez, uso de anticoncepcionais, terapia hormonal e tabagismo, como por desordens hereditárias. Dentre os fatores hereditários, a mutação no fator V está entre os mais frequentes (FERNANDES *et al*, 2017).

Interações entre fatores ambientais e genéticos podem ser correlacionados por meio da Tríade de Virchow, que é composta por três fatores que contribuem para formação de um trombo, são eles: hipercoagulabilidade, alteração no fluxo sanguíneo e lesão endotelial (KUSHNER *et al*, 2022).

O fator V de Leiden é uma mutação genética autossômica dominante que ocorre no éxon 10 do cromossomo 1. A mutação resulta na substituição da base guanina por adenina na posição 1.691, convertendo arginina para glutamina no aminoácido 506. Essa mudança tem efeito na resistência à proteína C ativada e consequentemente a inativação parcial do fator V ativado (FVa), aumenta o risco para a formação de coágulos predispondo ao tromboembolismo venoso, que acomete principalmente vasos profundos de membros inferiores (FERNANDES; GIROLDO; OLIVEIRA, 2017).

A fim de diagnosticar esta condição, devem ser realizados ensaios funcionais da resistência da proteína C ativada ou análise do DNA (ácido desoxirribonucleico) para determinação de portadores homozigotos ou heterozigotos, visto que o risco de ocorrer um evento trombótico aumenta de três a dez vezes para portadores heterozigotos e de oitenta vezes para portadores homozigotos (CARVALHO *et al*, 2005; GODOY, 2005).

A trombose venosa é caracterizada pela formação de um coágulo fibrino-plaquetário nas veias superficiais ou profundas do organismo, desencadeada pela desordem na hemostasia. Os indivíduos que apresentam predisposição a essa formação são denominados trombofilicos (MOREIRA, 2008).

A hemostasia é descrita como um processo em que o organismo mantém o sangue dentro do vaso e combate o sangramento após uma lesão. Para fins didáticos,

o mecanismo é dividido em hemostasia primária, quando ocorre a formação do trombo plaquetário, hemostasia secundária quando ocorre a formação do coágulo de fibrina e fibrinólise que remove o coágulo de fibrina assim que o vaso é restaurado (MOREIRA, 2008).

Tanto a estase venosa quanto a lesão endotelial podem levar à agregação plaquetária, a qual desencadeia a cascata de coagulação que tem como objetivo promover o tamponamento do vaso por meio da deposição de redes de fibrina pela ativação proteolítica e participação dos fatores pró-coagulantes. Para fins didáticos, a cascata de coagulação é subdividida em duas vias principais: a via extrínseca, ativada pelo fator intrínseco e envolvendo elementos do sangue e componentes que normalmente não estão presentes no espaço intravascular, e a via intrínseca, que se inicia com elementos presentes no espaço intravascular. No final, ambas as vias convergem em uma via comum, a partir da ativação do fator X (MOREIRA, 2008).

Nesse contexto, é de suma importância a correlação entre os fatores genéticos e a exposição a fatores de risco, porque apesar do risco de trombose venosa em indivíduos homocigotos ser maior, ele se potencializa quando associado aos fatores de risco. Para isso, é indispensável o rastreamento da mutação em familiares de portadores e a prevenção ao serem expostos a esses fatores (CARVALHO *et al*, 2005).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS GERAIS**

Abordar a influência do fator V de Leiden na predisposição ao tromboembolismo venoso, assim como os fatores ambientais que colaboram para o desenvolvimento do quadro e o componente genético associado.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Elucidar a importância do rastreio familiar destas mutações em pacientes portadores, para uma detecção precoce, estimativa de riscos, prevenção e orientação médica adequada.

### 3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando-se artigos, dissertações, teses, livros, revistas e jornais, nas línguas inglesa e portuguesa, extraídos de bases de dados como: PubMed, SciELO, Biblioteca São Camilo, Google Acadêmico.

Os artigos e demais pesquisas acadêmicas foram selecionadas a partir dos seguintes descritores: "tromboembolismo venoso", "cascata de coagulação", "hemostasia", "Fator V de Leiden", "tríade de Virchow".

A pesquisa reuniu 65 artigos publicados no período de 2005 a 2023 de caráter experimental e revisões bibliográficas. Dos artigos levantados, 10 foram descartados do trabalho em função dos seguintes critérios de exclusão: estudos que não apresentavam relevância ao tema do trabalho e/ou destoavam dos objetivos, artigos que não abordavam a mutação no fator V de Leiden e artigos com enfoque na trombose arterial. Dessa forma, 55 artigos foram incluídos no trabalho.

A partir disto, iniciou-se uma abordagem precisa acerca dos três principais tópicos deste trabalho: Hemostasia, Fator V de Leiden e Trombose.

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 HEMOSTASIA

A hemostasia é o processo pelo qual o organismo mantém o sangue fluido dentro dos vasos sanguíneos, sendo capaz de estancar o sangramento após uma lesão. A formação de coágulos envolve uma série complexa de interações entre vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas plasmáticas e proteínas do sistema fibrinolítico (AZEVEDO, 2019).

O sangue em estado líquido circula pelos vasos sanguíneos do sistema circulatório. Quando um vaso sanguíneo é lesionado, um tampão hemostático se forma rapidamente no local para minimizar a perda de sangue através do endotélio danificado. A fração plasmática é rica em proteínas solúveis que trabalham juntas em uma série de eventos para formar um coágulo de fibrina (SMITH; TRAVERS; MORRISSEY, 2015).

Para fins de estudo, a hemostasia pode ser dividida, didaticamente, em hemostasia primária, hemostasia secundária e fibrinólise. Porém, é importante o fato de que este conceito não se aplica *in vivo*, pois as duas vias são interdependentes.

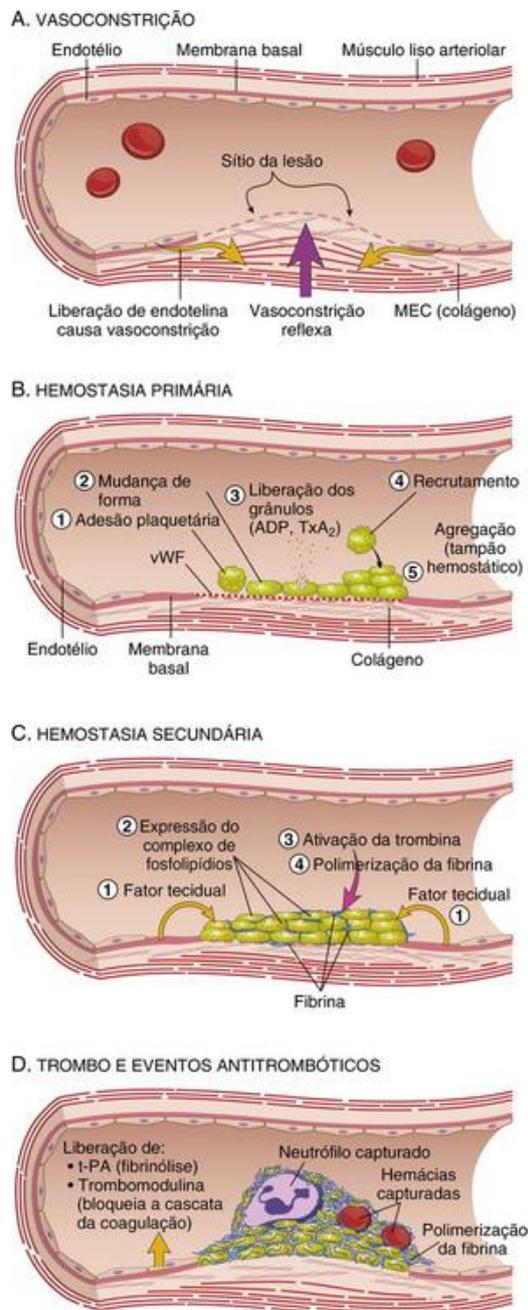
#### 4.1.1 Hemostasia primária

A hemostasia primária é desencadeada por uma lesão vascular. Inicialmente, ocorre a vasoconstrição arteriolar induzida por fatores neuro-humorais e aumentada pela secreção de endotelina, um potente vasoconstritor presente no endotélio. Essa vasoconstrição é transitória permitindo que ocorra diminuição do fluxo sanguíneo no sítio de sangramento (Fig 1- A) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

A lesão das células endoteliais expõe o fator von Willebrand (Vwf) e colágeno subendotelial, promovendo adesão e ativação plaquetária. Quando as plaquetas são ativadas liberam conteúdo dos grânulos citoplasmáticos, que contém adenosina-

difosfato (ADP), serotonina e tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). O ADP é responsável pela ativação de outras plaquetas e leva a mudanças importantes em sua forma, as plaquetas passam de pequenos discos a placas planas com saliências em forma de agulha que aumentam, significativamente, a área de superfície. O produto secretado recruta plaquetas adicionais, que são agregadas e formam um tampão hemostático primário (Fig 1- B) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

**Figura 1 – Hemostasia normal**



### 4.1.2 Hemostasia Secundária

A hemostasia secundária envolve uma série de reações enzimáticas, demonstradas na figura 2, que culminam na ativação da trombina, esta transforma o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel, tornando o tampão plaquetário mais resistente (MOREIRA, 2008).

Em 1964, Macfarlane, Davie & Ratnoff propuseram o modelo da cascata de coagulação com o propósito de explicar a fisiologia da coagulação sanguínea, esse modelo é caracterizado por uma série de reações químicas entre várias proteínas que convertem pró-enzimas (zimógenos) em enzimas (proteases) que são denominados fatores de coagulação (FERREIRA *et al*, 2010).

Nesse modelo, a coagulação é dividida em via extrínseca, a qual envolve elementos do sangue e elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular e uma via intrínseca, iniciada por componentes presentes no espaço intravascular, ambas convergem para uma via comum a partir da ativação do fator X (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

#### 4.1.2.1 Via extrínseca

O processo de coagulação sanguínea é iniciado pela exposição de fator tecidual (FT) na corrente sanguínea, uma glicoproteína pró-coagulante ligada a membrana que é normalmente expressa pelas células subendoteliais das paredes vasculares, como as células musculares lisas e os fibroblastos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Dessa forma, a coagulação é desencadeada quando os tecidos lesados liberam o fator tecidual (tromboplastina tecidual), que forma um complexo com o fator VII, mediado por íons cálcio. Este complexo age sobre o fator IX e sobre o fator X estimulando sua conversão em Xa (fator X ativado) (CAGNOLATI, D. *et al*, 2017).

#### 4.1.2.2 Via intrínseca

A via intrínseca começa com componentes do espaço intravascular, proteínas presentes no plasma que são ativadas ao interagir com uma superfície eletricamente negativa (MOREIRA, 2008). Desta via participam os fatores XII, XI, IX, VIII, calicreína e cininogênio de alto peso molecular (HMWC), cuja função é ativar o fator X que pertence à via comum (AZEVEDO, 2019).

Após a lesão vascular e exposição do colágeno, o fator XII é ativado e converte a pré-calicreína em calicreína, que ativa o HMWC (cininogênio de alto peso molecular) amplificando a ativação do fator XII e ativando o fator XI (AZEVEDO, 2019).

O fator XIa (fator XI ativado) ativa o IX que forma um complexo com o fator VIII na presença de Cálcio ( $Ca^{++}$ ), fator 3 plaquetário (complexo tenase), capaz de ativar o fator X. A partir do fator X, a via é comum ao mecanismo intrínseco e extrínseco (AZEVEDO, 2019).

#### 4.1.2.3 Via comum

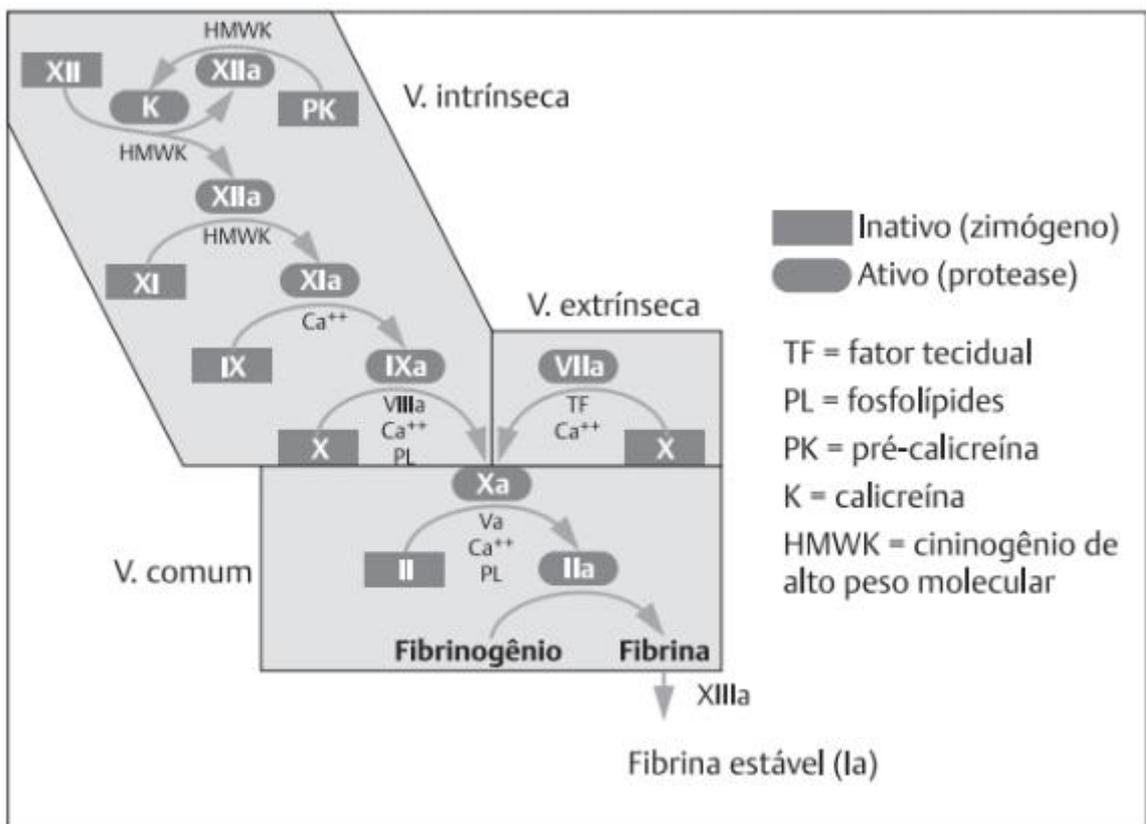
Na via comum o fator Xa forma um complexo com o fator V denominado protrombinase ou ativador de protrombina (fator II), esse complexo promove a ativação do fator II e a conversão de protrombina em trombina, esta além de promover a ativação do fator VIII, tem como principal função a conversão do fibrinogênio em monômeros de fibrina (JESUS, 2016).

O fator XIIIa (fator XIII ativado) na presença de cálcio catalisa a transformação da fibrina solúvel em um coágulo de fibrina insolúvel, responsável pelo bloqueio no extravasamento de sangue e reparação da parede vascular lesionada (CARLOS, 2007).

No processo fisiológico *in vivo* a divisão entre via intrínseca e extrínseca não ocorre e ambas atuam de forma integrada e dependente de fatores presentes na superfície de membrana. Em um novo modelo proposto por Hoffman no ano de 2001,

a coagulação ocorre em três estágios, a “iniciação” com a liberação do fator tecidual, “amplificação” com ativação das plaquetas e dos complexos tenase e protrombinase, gerando trombina e “propagação” quando grandes quantidades de trombina são geradas na superfície das plaquetas levando à formação da malha de fibrina e do coágulo estável (AZEVEDO, 2019).

**Figura 2 - Representação do modelo da cascata de coagulação**



Fonte: Hematologia Básica: Fisiopatologia e Diagnóstico Laboratorial, 2019.

#### 4.1.3 Mecanismos de controle antitrombótico

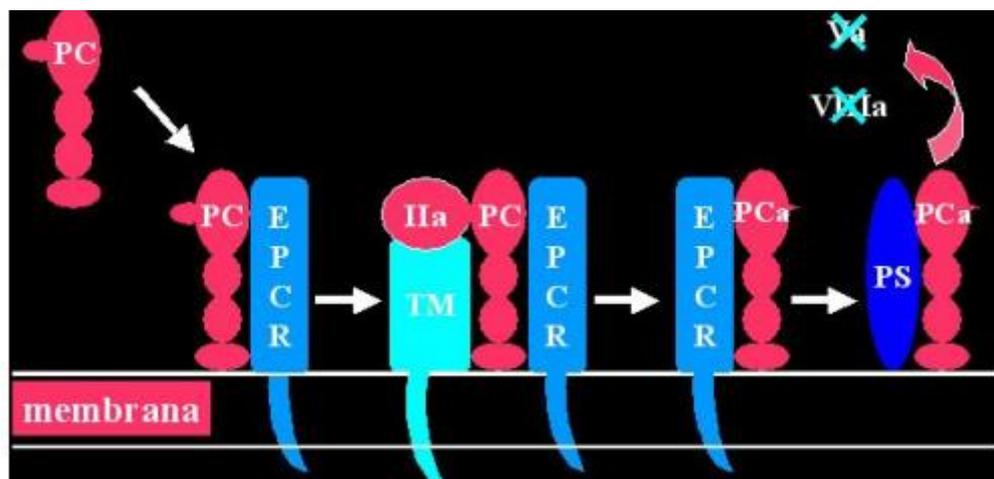
O mecanismo de inibição da coagulação é constituído pelas seguintes proteínas presentes no plasma: proteína C ativada (APC), proteína S (PS), antitrombina-III e a trombomodulina, pertencentes a processos anticoagulantes distintos: inibidor da via do fator tissular (TFPI), o da antitrombina e o sistema anticoagulante da proteína C (MOREIRA, 2008).

O TFPI é uma proteína produzida pelas células endoteliais e a primeira a se tornar ativa a fim de evitar a desregulação da produção de trombina, atua inibindo o complexo FT/FVIIa (fator tecidual/fator VII ativado) que inicia a coagulação junto com o FXa, limitando a quantidade de trombina produzida (CAGNOLATI, D. *et al*, 2017).

A antitrombina (AT) é o inibidor primário da trombina e o anticoagulante em maior quantidade no plasma, também tem efeito inibitório em várias outras enzimas de coagulação, como o FIXa (fator IX ativado), FXa e FXIa. Além disso, a antitrombina acelera a quebra do complexo FT/FVIIa e impede sua nova formação, eliminando assim qualquer atividade enzimática pró-coagulante excessiva ou indesejável. A molécula de heparan sulfato e a heparina aceleram as reações químicas catalisadas pela AT (OLIVEIRA, 2010).

A proteína C é uma glicoproteína vitamina-k dependente, sua ativação é catalisada pela superfície do endotélio vascular, na qual a trombina está ligada ao seu cofator trombomodulina, formando o complexo trombina/trombomodulina (figura 3). Após ativada a APC exerce atividade antiinflamatória, citoprotetora e proteção endotelial, além disso, em combinação com a proteína S degradam os fatores Va e VIIIa que são importantes para a formação de trombina na coagulação (TANAKA *et al.*, 2009).

**Figura 3 – Sistema da proteína C ativada**



EPCR: "endotelial PC receptor" (receptor endotelial da PC)

Fonte: Dissertação (Mestrado em Patologia), MOREIRA, 2008.

#### 4.1.4 Fibrinólise

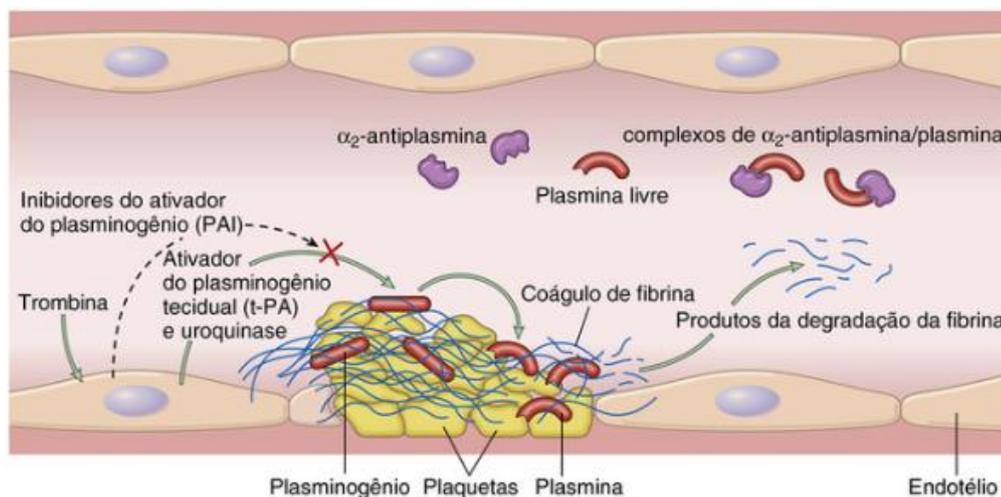
A fibrinólise é o processo pelo qual a fibrina é degradada através da conversão do plasminogênio, uma enzima inativa que circula no plasma, em uma enzima proteolítica a plasmina, cujo principal papel é a degradação da fibrina (CARLOS, 2010). Esse processo é responsável por manter a fluidez do sangue, evitando hemorragias, obstrução e a recanalização dos vasos sanguíneos obstruídos (JESUS, 2016).

As serino-proteases, enzimas presentes no sistema fibrinolítico, necessitam de proteínas inibidoras de proteases séricas pertencentes a classe das serpinas para que o sistema flua de forma eficaz (JESUS, 2016).

O ativador tecidual do plasminogênio (t-PA) e o ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA) são secretados pelo endotélio vascular e são responsáveis pela obtenção da plasmina, a qual uma vez ativada, é controlada por fatores contrarregulatórios, como o inibidor  $\alpha_2$  da plasmina, uma proteína plasmática que se liga à plasmina livre e a inibe rapidamente (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016). Já o inibidor de ativador de plasminogênio (PAI-1) é o principal representante dos inibidores diretos e específicos para regular o sistema fibrinolítico (Fig.4) (LANGER, WOLOSKER, 2006).

Por fim, foi descoberto o papel do inibidor de fibrinólise ativável pela trombina (TAFI), este após se ligar com a trombomodulina, inibe a ativação do plasminogênio e demonstra uma conexão entre coagulação e fibrinólise (LANGER, WOLOSKER, 2006).

**Figura 4 - O sistema fibrinolítico, ilustração de ativadores e inibidores do plasminogênio**



Fonte: Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças, 2016.

## 4.2 TROMBOSE

A trombose ocorre quando há formação de um coágulo sanguíneo dentro dos vasos, sendo eles artérias ou veias, designada trombose arterial e venosa, respectivamente. É reconhecida como uma doença de caráter multifatorial que envolve a interação de fatores vasculares, celulares e humorais, componentes genéticos e adquiridos que influenciam isoladamente ou em associação (GUIMARÃES, 2009; MOREIRA, 2009).

Os trombos arteriais ou cardíacos geralmente se iniciam nos locais de turbulência ou de lesão endotelial e estão relacionados ao desenvolvimento de aterosclerose, já os trombos venosos ocorrem, caracteristicamente, em locais de estase e estão relacionados a anormalidades genéticas de fatores da coagulação associadas ou não as mutações (HOFFBRAND, 2018).

O tromboembolismo venoso (TEV) é a causa mais comum de morte hospitalar evitável no pós-operatório e inclui duas complicações principais: trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). A TVP ocorre, geralmente, em

extremidades inferiores do corpo devido a diversos fatores genéticos e ambientais, principalmente a imobilização prolongada, já o TEP é resultado de uma TVP que se desprende e atravessa as cavidades cardíacas direitas obstruindo a artéria pulmonar ou um de seus ramos (RASSAM, 2009).

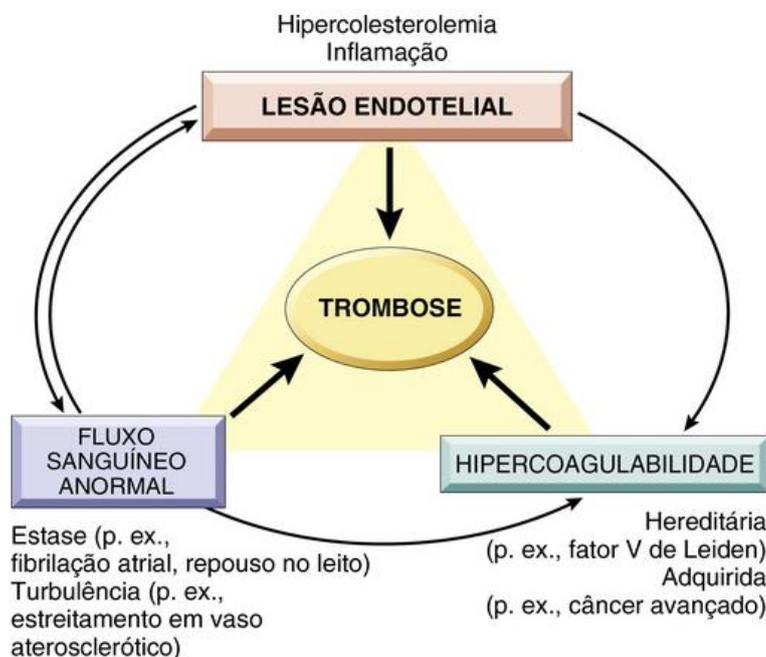
Após formados, os trombos sofrerão combinações dos quatro eventos a seguir: propagação (acumulam plaquetas e fibrinas adicionais); embolização (se desaloja e percorre os vasos); dissolução (decorrente da fibrinólise) e por fim organização e recanalização em que reestabelece o fluxo original do vaso (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

A disposição e características do endotélio das veias e artérias são diferentes, por isso, a trombose sendo venosa ou arterial cursa para diferentes patogenias. Em veias a disposição das camadas íntima, média e adventícia é menos evidente, tornando a parede vascular fina e a luz do vaso mais ampla, além disso, as válvulas seminulares presentes nas veias propiciam o acúmulo de sangue facilitando a formação do trombo (MOREIRA, 2008).

#### **4.2.1 Tríade de Virchow**

Em 1884, Rudolf Virchow propôs que a coagulação sanguínea ocorre devido a pelo menos uma das três causas a seguir: lesão endotelial, fluxo sanguíneo anormal e hipercoagulabilidade (Fig.5). A lesão endotelial e a estase podem levar à agregação plaquetária, desencadeando a cascata da coagulação que resulta na formação do trombo intravascular (RASSAM, 2009). Esse conjunto de três condições que propiciam o desenvolvimento de coágulos ficou conhecido como a Tríade de Virchow.

**Figura 5 - Tríade de Virchow**



Fonte: Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças, 2016.

#### 4.2.1.1 Lesão endotelial

As lesões endoteliais podem iniciar a trombose ao expor o Vwf e o fator tecidual ou decorrente de fatores nocivos como: inflamações, tabagismo, pressão arterial cronicamente elevada e doença aterosclerótica secundária, alterando o fluxo sanguíneo e o padrão habitual de expressão genética do endotélio para um padrão pró-trombótico, seja por promover um estado pró-coagulante ou um efeito antifibrinolítico (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; KUSHNER *et al*, 2022).

O estado pró-coagulante pode ser observado através de moléculas ausentes na membrana celular, como a trombomodulina que possui propriedades anticoagulantes e sua ausência pode resultar em ativação prolongada da trombina, que, por sua vez, através dos receptores ativados por protease (PARs), pode estimular plaquetas e aumentar a inflamação, reduzindo a expressão da proteína C e a proteína inibidora do fator tecidual, importantes anticoagulantes. Já o efeito

antifibrinolítico é decorrente da secreção de inibidores do ativador do plasminogênio (PAIs), que limitam a fibrinólise e diminuem a expressão de t-PA (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

#### **4.2.1.2. Fluxo sanguíneo anormal**

O fluxo do sangue dentro dos vasos sanguíneos ocorre de maneira laminar, com as plaquetas e outros elementos celulares fluindo centralmente na luz dos vasos, mantendo-se separados do endotélio por uma camada de plasma que se movimenta mais lentamente. No entanto, quando ocorrem mudanças nesse fluxo, seja por uma turbulência ou por estase sanguínea, o fluxo laminar é interrompido (KUSHNER *et al*, 2022).

A turbulência em um vaso ocorre quando a taxa de fluxo sanguíneo se torna muito rápida ou quando o fluxo sanguíneo passa sobre uma superfície afetada, ocasionando um fluxo desordenado e correntes parasitas, aumentando o atrito do fluxo dentro de um vaso, contribuindo para a trombose arterial ou cardíaca (KUSHNER *et al*, 2022).

A estase é o principal contribuinte no desenvolvimento da trombose venosa, ocorre quando há redução da velocidade do fluxo sanguíneo, perceptível em casos de queda no débito cardíaco, relaxamento muscular no repouso, anestesia, paralisia ou *déficit* da bomba venosa periférica. Com a diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo, hemácias, plaquetas e leucócitos são acumulados e com o auxílio da rede de fibrina, o depósito é estabilizado resultando na formação de um trombo (PENHA *et al*, 2009).

#### **4.2.1.3 Hipercoagulabilidade**

A hipercoagulabilidade (também conhecido como estado protrombótico ou trombofilia) é um estado genético ou adquirido que aumenta o risco de formação excessiva de coágulos sanguíneos. Nas causas genéticas estão o fator V de Leiden, hiper-homocisteinemia, mutação 20210A do gene da protrombina, deficiência de antitrombina III, e as deficiências das proteínas C e S. Nas causas adquiridas, os

anticorpos antifosfolipídios, neoplasias, gestação, puerpério, cirurgias, traumas e o uso dos anticoncepcionais são os mais comuns (GODOY, 2009).

#### **4.2.2 Fatores de risco para o desenvolvimento da trombose venosa**

##### **Idade**

Com o envelhecimento há aumento nos níveis de marcadores pró-coagulantes como o dímero D e o fragmento de protrombina e redução de anticoagulantes como a proteína C, resultando em um estado de hipercoaguabilidade persistente. Além disso as próprias limitações físicas propiciam um risco elevado para desenvolvimento da trombose venosa, como períodos prolongados de imobilização corporal, aumento de massa corporal e as co-morbidades (ESMON, 2009).

##### **Gravidez**

O tromboembolismo venoso ocorre em 10 de cada 100 mil mulheres em período reprodutivo e impacta 100 de cada 100 mil gestações, dessas mulheres, 30-50% a trombofilia é herdada geneticamente, sendo o fator V de Leiden o componente genético mais comum, em contrapartida essa condição em heterozigose representa risco reduzido (LIM, 2007).

Apesar da mutação em heterozigose apresentar risco reduzido em comparação a mutação em homozigose, as mulheres com a mutação no fator V de Leiden podem apresentar resultados adversos na gravidez, incluindo perda do feto, pré-eclâmpsia, retardo de crescimento intrauterino, problemas placentários e acidente vascular cerebral fetal/neonatal (CALDERWOOD, 2005).

Isso ocorre porque durante a gravidez o corpo já está em um estado de hipercoaguabilidade se preparando para o parto, com o propósito da gestante não desenvolver um quadro hemorrágico e regular a perda de sangue, a placenta produz inibidores 1 e 2 do plasminogênio, que reduzem a atividade fibrinolítica e aumentam a agregação plaquetária, os níveis de proteína S diminuem enquanto os fatores I, VII, VIII e X se elevam, e há uma resistência crescente à ação da proteína (ARAGÃO, 2018).

Há controvérsias quanto ao uso da profilaxia pré-parto em mulheres com menor propensão a trombofilias e tromboembolismo venoso prévio, as alternativas de prevenção anticoagulante antes do parto envolvem o uso de heparina de baixo peso molecular e heparina não fracionada, por não atravessar a placenta e apresentar menor risco para o feto (LIM, 2007).

### **Anticoncepcionais**

A relação entre os anticoncepcionais e a trombose venosa profunda está no seu papel na hipercoagulabilidade, alterando o equilíbrio na hemostasia. Além disso, esses medicamentos podem aumentar os fatores de coagulação e diminuir os anticoagulantes naturais. Esse efeito é principalmente causado pelo estrógeno, já que os progestagênios isolados não alteram o risco de trombose venosa e arterial (DUARTE, 2017).

A utilização de contraceptivos orais eleva de 2 a 3 vezes o risco de tromboembolismo venoso, e quando há a presença simultânea de ambos os fatores de risco: a mutação no fator V de Leiden em conjunto com o uso do anticoncepcional, o risco relativo aumenta em 34 vezes. Isso pode ser atribuído, possivelmente, à capacidade dos contraceptivos orais de induzir uma maior resistência à proteína C ativada, agravando o defeito bioquímico associado ao fator V de Leiden (CUSHMAN, 2007).

Em estudos realizados, observou-se que o aumento da resistência à proteína C ativada foi mais pronunciada em anticoncepcionais orais combinados de terceira geração (associação de etinil estradiol e gestodeno ou desogestrel), em comparação às usuárias de anticoncepcionais orais combinados de segunda geração (associação de etinilestradiol e levonorgestrel) (MACHADO, 2016).

### **4.3 MUTAÇÃO NO FATOR V DE LEIDEN**

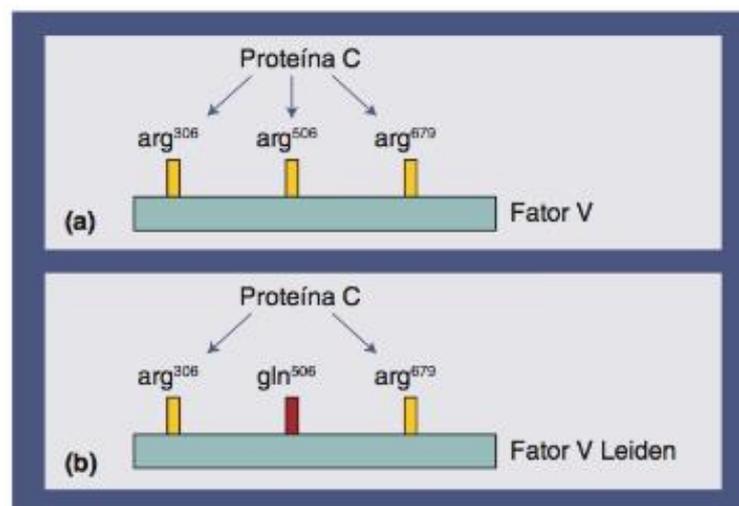
O Fator V é uma glicoproteína produzida no fígado e composta por múltiplos domínios (A1-A2-B-A3-C1-C2), é ativado pela trombina ou FXa e sofre proteólise, perdendo o domínio B. Quando ativado atua como cofator não enzimático essencial na ativação da protrombina (CASTOLDI, 2010).

A via da proteína C desempenha um importante papel na regulação negativa da coagulação, inativando de maneira proteolítica o FVa. Disfunções desta via levam a uma característica plasmática conhecida como resistência à proteína C ativada (BRUGGE, 2005).

A resistência hereditária à APC está mais frequentemente associada a mutação no FVL (fator V de Leiden), em condições normais (Fig.6a) a proteína C ativada inativa o fator Va por clivagem proteolítica na cadeia pesada em três sítios, porém, na mutação V de Leiden (Fig. 6b), ocorre a troca de arginina na posição 506, pela glutamina (FV R506Q), eliminando o local de clivagem APC predominante no FVa, que é necessário para a inativação eficiente do FVa e do FVIIIa (HOFFBRAND, 2018). Essa troca é resultado da alteração de um único nucleotídeo, a guanina pela adenina, na posição 1691 no éxon 10 do gene do fator V (HERKENHOFF, 2013).

Essa mutação ocorre em 95% da população com resistência à proteína C ativada causada pela perda da clivagem do FVL, causando estado de hipercoagulabilidade e aumentando o risco de trombose venosa (HERKENHOFF, 2013). Entretanto, a penetração incompleta da trombose em pacientes com FVL sugere que o desenvolvimento da trombose requer associação com outros fatores genéticos ou ambientais (MOREIRA, 2008).

**Figura 6 - Base genética do fator V Leiden**



Fonte: Fundamentos em hematologia de Hoffbrand, 2018.

### 4.3.1 Incidência e prevalência

A trombose venosa profunda (TVP) surge mais frequentemente da convergência de múltiplos fatores de risco genéticos e adquiridos, a taxa de incidência anual é estimada entre 1 e 2 episódios por 1.000 pessoas (MUÑOZ RODRÍGUEZ, 2020).

A mutação do fator V de Leiden em heterozigose é a trombofilia hereditária mais frequente na população caucasiana não selecionada, representando uma prevalência de cerca de 1% a 5%. Em indivíduos com tromboembolismo venoso, a prevalência aumenta cerca de 10 a 20% (ALBAGOUSH, 2023). Quando a pesquisa é restrita apenas ao território brasileiro é visto que 2% da população é portadora do gene mutado (HOFFBRAND, 2018).

Os indivíduos heterozigotos para o FVL apresentam risco de desenvolver trombose venosa 5 a 8 vezes maior que a população geral, porém 10% dos portadores desenvolvem trombose durante a vida. Já nos indivíduos homozigotos para a mutação, esse risco é de 30 a 140 vezes maior do que naqueles sem a mutação (HOFFBRAND, 2018).

### 4.3.2 Métodos diagnósticos

Para diagnosticar a mutação FV R506Q pode ser realizado um teste de triagem que consiste na busca da resistência à proteína C ativada ou pela identificação específica por meio da análise do ácido desoxirribonucleico (DNA). Os indivíduos que apresentarem positividade no teste de triagem, devem obrigatoriamente realizar a análise do DNA para confirmar e distinguir se são homozigotos, heterozigotos ou “pseudohomozigotos” que são heterozigotos tanto para o Fator V Leiden quanto para uma segunda mutação que causa deficiência do Fator V (CAMPELLO *et al*, 2016).

O teste de resistência à Proteína C ativada (APC) consiste na realização do teste de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) no plasma do indivíduo, em

conjunto com uma quantidade padronizada de APC. Os resultados são expressos como uma razão ( $TTPa + APC / TTPa - APC$ ). Este estudo baseia-se no fato de que a APC, quando adicionada ao plasma normal, inibe os fatores Va e VIIIa, o que retarda a coagulação e prolonga o TTPa. O perfil de resistência à APC é caracterizado pelo mínimo prolongamento do TTPa em resposta à APC e por uma baixa correlação. (DASSOLER,2019).

A utilização de DNA genômico, extraído de leucócitos do sangue periférico, é considerado padrão ouro na detecção da mutação, é realizado um sequenciamento bidirecional da região genética específica do gene em questão, por meio da reação em cadeia da polimerase seguida de polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (PCR-RFLP) ou reação em cadeia da polimerase alelo específica (PCR-AS). (EMADI *et al*, 2010).

Além desses testes, o clínico solicita uma série de exames para investigar a trombofilia, incluindo a pesquisa da mutação G20210A no gene da protrombina, a dosagem funcional de antitrombina, a dosagem funcional de proteína C, a dosagem imunológica de proteína S livre e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos (BRASIL,2020).

#### Quadro 1– Métodos diagnósticos

<b>MÉTODOS DIAGNÓSTICOS</b>	<b>NORMAL</b>	<b>FVL</b>
<b>TESTE TRIAGEM (Proteína C Ativada)</b>	TTPA alongado  Retardo na coagulação	TTPA encurtado  Coagulação acelerada
<b>ANÁLISE DIRETA DO DNA (PCR-RFLP / PCR- AS)</b>	Não realizado	Homozigoto/ Heterozigoto/ Pseudohomozigoto

### 4.3.3 Tratamento e aconselhamento genético

Estudos mostram que há uma preferência pelo uso da heparina de baixo peso molecular na terapia da TVP por apresentar menor potencial hemorrágico em comparação com a heparina não fracionada, inicialmente é administrada por via intravenosa e subcutânea e após a fase aguda é recomendado que o paciente mantenha o tratamento por via oral (PENHA *et al*, 2009).

A heparina de baixo peso molecular se diferencia da heparina não fracionada por oferecer uma maior atividade anti-Xa, maior biodisponibilidade com doses menores, meia-vida mais longa e uma resposta anticoagulante mais previsível quando administrada em doses fixas, o que não requer um controle laboratorial rigoroso como ocorre com outras formas de heparina (PENHA *et al*, 2009).

As escolhas em relação ao tempo ideal de anticoagulação são baseadas em uma avaliação minuciosa dos riscos de recidiva de tromboembolismo venoso e hemorragia relacionadas a anticoagulantes. Não é recomendado rotineiramente anticoagulação prolongada para heterozigotos do Fator V Leiden que não têm histórico de trombose, porém, em situações de alto risco clínico, a anticoagulação preventiva pode ser uma opção viável (KUJOVICH, 2011).

A anticoagulação profilática é recomendada em mulheres com homozigose para o FVL durante o pré e pós-parto. Para as mulheres heterozigotas, é recomendado que se acompanhem o pré e pós-parto, ou que se acompanhem o pré-parto e utilizem anticoagulação profilática no pós-parto, especialmente se houver um histórico familiar de trombose (BATES *et al*, 2008).

Em indivíduos heterozigotos a anticoagulação profilática durante situações clínicas de alto risco, como cirurgia, gravidez ou imobilização prolongada é indicada, já que a trombose ocorre em associação a outros fatores de risco em 50% dos casos (GEERTS,2008).

Existe um consenso em relação à importância da pesquisa para a detecção do FVL, porém a decisão do clínico em realizar a triagem é baseada na probabilidade de o resultado influenciar positivamente no tratamento. Geralmente, a investigação da

mutação é realizada em: pessoas que tiveram trombose venosa em locais atípicos (cerebral, mesentérico e hepático) ou aqueles que tiveram o primeiro episódio de tromboembolismo venoso sem causa aparente em qualquer idade, histórico recorrente, durante a gravidez/puerpério, associado ao uso de anticoncepcionais com estrogênio ou terapia hormonal e primeiro episódio em um parente de primeiro grau com menos de 50 anos de idade (DASSOLER,2019).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo do trabalho, foi abordada a influência da mutação no Fator V de Leiden no desenvolvimento da trombose venosa profunda. A mutação, seja em heterozigose ou homozigose, tem um impacto significativo na probabilidade de desenvolvimento da TVP. Além disso, os fatores ambientais são importantes para o surgimento do quadro, o que resulta em uma doença multifatorial.

Pela leitura e análise de um vasto referencial teórico, como artigos científicos, livros e revistas, essa influência foi explicada a partir da hemostasia de um indivíduo normal até a falha nos mecanismos de controle antitrombótico, desencadeando a formação de um trombo que pode ocasionar trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou embolia pulmonar.

A pesquisa de mutação nos pais ou no parceiro reprodutivo é realizada com o objetivo de fornecer dados sobre os riscos potenciais para irmãos e descendentes, amenizar o risco de TEV, aconselhar mulheres sobre o uso de contraceptivos orais e realizar a prevenção antitrombótica primária. Porém, como as diretrizes para a triagem ainda não são bem estabelecidas, a decisão deve ser avaliada de forma individual.

Embora não seja um distúrbio genético amplamente conhecido, percebe-se pelos dados coletados que é uma das maiores causas de trombose venosa profunda e que acomete uma importante parcela da população. Dessa forma, torna-se perceptível a relevância de seu conhecimento e compreensão.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAGÃO, R. B.B. **Revisão sistemática sobre a trombofilia na gestação: profilaxia, diagnóstico laboratorial e tratamento.** Universidade Federal da Paraíba. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/17660/1/RBBA11092018.pdf>. Acesso em: 31.jan.2024.

AZEVEDO, Maria Regina Andrade de. **Hematologia Básica: Fisiopatologia e Diagnóstico Laboratorial.** [São Paulo]: Thieme Brasil, 2019. *E-book*. ISBN 9788554651381. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788554651381/>. Acesso em: 30 out. 2023.

BAGLIN, T.; GRAY, E.; GREAVES, M. et al. **Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia.** Br J Haematol, [s.l.], v.149, p.209 – 220, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20128794/>. Acesso em: 15.fev.2024.

BAHRAINI, M.; FAZELI, A.; DORGALALEH, A. **Laboratory Diagnosis of Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden.** Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 10 jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37429328/>. Acesso em: 14.fev.2024.

BATES, S.M.; GREER, I.A.; PABINGER, I.; SOFAER, S.; HIRSH, J. American College of Chest Physicians. **Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).** Chest, [s.l.], v.133, p.844S–886S, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574280/>. Acesso em: 25. Março.2024.

BRASIL, I. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020. 22 p. : **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS**

Disponível em:  
[https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_prevencao\\_tromboembolismo\\_gestantes.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_prevencao_tromboembolismo_gestantes.pdf). Acesso em: 09.jun.2024.

BRUGGE, J M. et al. **Expression of the normal factor V allele modulates the APC resistance phenotype in heterozygous carriers of the factor V Leiden mutation.** J Thromb Haemost. 2005 Dec;3(12):2695-702. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16359508/>. Acesso em: 14.fev.2024.

CAGNOLATI, D. et al. **Hemostasia e distúrbios da coagulação.** Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP - Ribeirão Preto - SP, 2017. Disponível em: [https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia\\_revisado.pdf](https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf). Acesso em: 05 jan 2024.

CALDERWOOD, C. J, Greer IA. **The role of factor V Leiden in maternal health and the outcome of pregnancy.** Curr Drug Targets. 2005 Aug;6(5):567-76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16026277/>. Acesso em: 31.jan. 2024.

CAMPELLO, Elena; SPIEZIA, Luca; SIMIONI, Paolo. **Diagnosis and management of factor V Leiden.** Expert Review Of Hematology, [s.l.], v. 9, n. 12, p.1139-1149, 31 out. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797270/>. Acesso em: 15.fev.2024.

CARLOS, M.M.; FREITAS, P.D.F.S. **Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência.** Acta Veterinária Brasília, v.1, n.2, p.49-55, 2007. Disponível em: [ESTUDO\\_DA\\_CASCATA\\_DE\\_COAGULACAO\\_SANGUINEA\\_E\\_SEUS\\_VALORES\\_DE\\_REFERENCIA\\_Study\\_of\\_blood\\_coagulation\\_cascade\\_and\\_the\\_reference\\_values](https://www.scielo.br/avb/article/ESTUDO_DA_CASCATA_DE_COAGULACAO_SANGUINEA_E_SEUS_VALORES_DE_REFERENCIA/Study_of_blood_coagulation_cascade_and_the_reference_values). Acesso em: 19 jan.2024.

CARVALHO, E.B. et al. **Rastreamento familiar do fator V de Leiden: A importância da detecção de portadores heterozigotos.** 2005 Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2005. 27 (2), 83 -86. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/YP8BjmnK7V8gtPhK6wPt4Rj/?lang=pt#ModalHowcite>. Acesso em 20.set.2023.

CASTOLDI, E; ROSING, J. **APC resistance: biological basis and acquired influences.** J Thromb Haemost. 2010. 8:445–453. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002539/>. Acesso em 25.jan. 2024.

CUSHMAN M. **Epidemiology and risk factors for venous thrombosis.** Semin Hematol. 2007 Apr;44(2):62-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2020806/#R54>. Acesso em 31.jan. 2024.

DASSOLER, Francieli Joaquim. **Prevalência de fator V de Leiden em doadores de sangue de Florianópolis.** Dissertação Programa de Pós-Graduação em Farmácia. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/204475>. Acesso em: 15.fev.2024.

DUARTE, Ana Jayne Vieira Gonçalves. **Os anticoncepcionais orais como fatores de risco para a trombose venosa profunda.** Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina). Faculdade de Ciências da Educação e Saúde. Brasília, 2017. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11698/1/21458873.pdf>. Acesso em 13.fev.2024.

EMADI, A.; CRIM, M.T.; BROTMAN, D.J. et al. **Analytic validity of genetic tests to identify factor V Leiden and prothrombin G20210A.** Am J Hematol, [s.l.], v.85, p. 264–270, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162544/>. Acesso em: 20. Março.2024.

ESMON C.T. **Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis.** Blood Rev. 2009 Sep;23(5):225-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762278/>. Acesso em 31. Jan. 2024.

FAVALORO EJ. **Diagnostic issues in thrombophilia: a laboratory scientist's view.** Semin Thromb Hemost. 2005 Feb;31(1):11-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15706470/>. Acesso em: 25.jan.2024.

FERNANDES, Aline Terezinha Ruoso et al. **Estudos dos genes do Fator V de Leiden e da protrombina em acadêmicos do interior de São Paulo: um perfil**

**polimórfico.** Revista Científica da FHO. Uniararas v.5, n.1,2017. Disponível em: <https://ojs.fho.edu.br:8481/revfho/article/view/153>. Acesso em: 05 jun. 2023.

FERREIRA, C.N. et al. **O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2010; 32 (5): 416-21. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/rDLP3JcrWkbWpQWrCLBpyNL/#>. Acesso em: 05 jan.2024.

GARCIA, A. C. F., de Souza, B. V., Volpato, D. E., Deboni, L. M., de Souza, M. V., Martinelli, R., & Gechele, S. (2019). **Realidade do uso da profilaxia para trombose venosa profunda: da teoria à prática.** Jornal Vascular Brasileiro, 4(1), 35-41. Disponível em: <https://www.jvascbras.org/article/5df251650e88254c2bb5f733/pdf/jvb-4-1-35.pdf>. Acesso em 20. Março.2024.

GEERTS, W.H.; BERGQVIST, D.; PINEO, G.F. et al. **Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).** Chest, [s.l.], v.133, p.381S– 453S, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574271/>. Acesso em: 20. Março.2024.

GODOY, J.M.P. **Fator V de Leiden.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2005; 27 (2): 79 – 82. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/8mGFVSbVMRx5JDJFh8BmwtL/#>. Acesso em: 12. ago. 2023.

GODOY, J.M.P. **Fatores de risco e eventos trombóticos.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009; 31(3):122. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/km9nhTfxtFMc878Bmmt8fnn/#>. Acesso em: 25.jan. 2024.

GUIMARÃES, S.P. et al. **Mutações predisponentes a trombofilia em indivíduos de Minas Gerais – Brasil com suspeita clínica de trombose.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009. Jan; 31 (1): 19-24. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/wn8bCmV4cn4FXyKCF3Y4LYv/?lang=pt#>. Acesso em: 20.jan. 2024.

HERKENHOFF, M.E. et al. **Análise das mutações do fator V de Leiden e da protrombina em pacientes com suspeita de trombofilia no estado de São Paulo – Brasil.** J Bras Patol Med Lab. 2013 junho; 49(3): 169-73. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/LVBpVGPhZPCMMMWHkz4BfGk/?lang=en#ModalHocite>. Acesso em: 14.fev.2024.

HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul. A.H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand.** 7ª edição. 302 – 358. [Porto Alegre ArtMed]: Grupo A, 2018. *E-book*. ISBN 9788582714515. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714515/>. Acesso em: 23 jan. 2024.

JESUS, DIANA FERREIRA DE. **Processo fisiológico da coagulação sanguínea.** Academia de ciência e tecnologia de São José do Rio Preto AC&T, 2016. Disponível em: [https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/plaquetas\\_coagulopatias/coagulopatias/2.pdf](https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/plaquetas_coagulopatias/coagulopatias/2.pdf). Acesso em: 19.jan.2024.

KADAUKE, S.; KHOR, B.; VAN COTT, E.M. **Activated protein C resistance testing for factor V Leiden.** Am J Hematol, [s.l.], v.89, p. 1147–1150, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25293789/>. Acesso em: 20. Março.2024.

KUJOVICH, Jody Lynn. **Factor V Leiden thrombophilia.** Genetics In Medicine, [s.l.], v. 13, n. 1, p.1-16, 14 nov. 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/gim920112>. Acesso em: 15.fev.2024.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abu; ASTER, Jon. **Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças.** [São Paulo]: Grupo GEN, 2016. *E-book*. ISBN 9788595150966. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150966/>. Acesso em: 30 out. 2023.

KUSHNER A, West WP, Khan Suheb MZ, Pillarisetty LS. **Virchow Triad.** 2022 Dec 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>. Acesso em: 05 jul. 2023.

LANGER, B., WOLOSKER, M.; **Coagulação e fibrinólise: ideias atuais e suas aplicações clínicas**. Rev Med (São Paulo). 2006 out. -dez.; 85 edição comemorativa:157-64. Disponível em:<[www.revistas.usp.br/revistadc/article/download/59228/62243](http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/download/59228/62243)>. Acesso em: 20 jan.2024.

LIM W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. **Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism**. BMJ. 2007 Jun 23;334(7607):1318-21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895668/>. Acesso em: 31.jan. 2024.

MACHADO, R. B. et al. **Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Série orientações e recomendações v. 4, n.1, nov. 2016. Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/04-TROMBOEMBOLISMO\\_VENOSO\\_E\\_CONTRACEPTIVOS\\_HORMONAIIS\\_COMBINADOS.pdf](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/04-TROMBOEMBOLISMO_VENOSO_E_CONTRACEPTIVOS_HORMONAIIS_COMBINADOS.pdf). Acesso em: 14.fev. 2024.

MEISSNER, M. H. et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. **Journal of Vascular Surgery**, St. Louis, v. 46, n. 6, p. 25-53, dec. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068560/>. Acesso em: 29.jan. 2024.

MESQUITA, NJ. et al. **Prevalência de trombose venosa profunda em paraplégicos de causa traumática**. Jornal Vascular Brasileiro. 2013. 12 (4), 271–277. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/zb8wNmSVb9W5v8tMqxTYQdg/?lang=en#>. Acesso em 29.jan. 2024.

MICHEL CA, Rocha JB, Costa DC, Lima CA, Batschauer APB. **Prevalence of factor V Leiden in patients with venous thrombosis**. J Bras Patol Med Lab. 2016 v. 52, n. 4, p. 227-232. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/dJx6M4YWbXxZK6FSJ8Yt8SC/#ModalHowcite>. Acesso em 20 março.2024.

MOLINA ARREBOLA, M. A. et al. **Hipercoagulabilidad debida a resistencia adquirida a la proteína C activada: ¿primer signo de neoplasia de colon? An. Med. Interna (Madrid)**, v. 23, n. 12, p. 591-592, dic. 2006. Disponível em:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992006001200009&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006001200009&lng=es&nrm=iso). Acesso em 15 fev. 2024.

MOORE GW, Castoldi E, Teruya J, Morishita E, Adcock DM. **Factor V Leiden-independent activated protein C resistance: Communication from the plasma coagulation inhibitors subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardisation Committee**. J Thromb Haemost. 2023 Jan;21(1):164-174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36695379/>. Acesso em: 15.fev.2024.

MOREIRA, A.M. et al. **Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009. 31 (3): 132-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/gVPpbpj3MdBQBygFpLGMnhc/?lang=pt#>. Acesso em: 20.jan. 2024.

MOREIRA, Analice Marques. **Influência do Fator V de Leiden e da mutação G20210A no gene da protrombina no desenvolvimento de eventos trombóticos no município de Fortaleza**. Dissertação (Mestrado em Patologia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC, 2008. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/1768>. Acesso em: 12 ago. 2023.

MUÑOZ RODRÍGUEZ FJ. **Diagnosis of deep vein thrombosis**. Rev Clin Esp. 2020 Jun 27:S0014-2565(20)30132-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600570/>. Acesso em: 20.fev.2024.

OLIVEIRA FILHO, A. B, et al. **Discriminação alélica do fator V da coagulação por PCR em tempo real: diagnóstico simples e preciso**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 31(1), 25-28. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/gq4Kv5pk38z6WHgLW3YFgCJ/?lang=pt#ModalHowcite>. Acesso em: 15.fev.2024.

OLIVEIRA, Nataly Carvalho. **Trombose venosa profunda e a anticoagulação oral – um desafio terapêutico e laboratorial**. Monografia II Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. 2010. Disponível em:

<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/39447/1/NATALY%20CARVALHO.pdf>.

Acesso em: 13.fev.2024.

PENHA, G. et al. **Mobilização precoce na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores.** *Jornal Vascular Brasileiro*, 8 (1), 77-85, 2009.

Disponível

em:

<https://www.scielo.br/j/jvb/a/bLnWWbFdyWGM4JRcX7vt7LJ/abstract/?lang=pt#ModalHowcite>.

Acesso em: 25.jan. 2024.

RASSAM, E. et al. **Complicações tromboembólicas no paciente cirúrgico e sua profilaxia.** *ABCD. Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 22 (1), 41-44,

2009.

Disponível

em:

<https://www.scielo.br/j/abcd/a/FDrXGc96KFktSSnjGxjdt3t/?lang=pt#>. Acesso em:

20.jan.2024.

SCHAMBECK CM, Schwender S, Haubitz I, Geisen UE, Grossmann RE, Keller F.

Selective screening for the **Factor V Leiden mutation: is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives?** *Thromb Haemost.* 1997 Dec;78(6):1480-3.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9423798/>. Acesso em: 30.jan.2024.

SEGAL, J.B.; BROTMAN, D.J.; NECOCHEA, A.J. et al. **Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review.** *JAMA*, [s.l.], v.

301, p.2472–2485, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19531787/>.

Acesso em: 10. Março.2024.

SMITH, S. A.; TRAVERS, R. J.; MORRISSEY, J. H. **How it all starts: Initiation of the clotting cascade.** *Crit Rev Biochem Mol Biol*, [s.l.], v. 50, n. 4, p. 326-336, 2015.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826570/>. Acesso em:

20 set. 2023.

STEVENS S.M, et al. **Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report.** *Chest.* 2021 Dec;160(6): e545-

e608. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352278/>. Acesso em: 20.

Março.2024.

TANAKA KA, Key NS, Levy JH. **Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation.** Anesth Analg. 2009 May;108(5):1433-46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372317/>. Acesso em: 13.fev.2024.

VIEIRA, C.S; OLIVEIRA L.S.O; SÁ, M.F.S. 2007. **Hormônios femininos e hemostasia.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 29 (10), 538-547. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/WGVBg3LdLH9ZXDkzW5jpBDg/?lang=pt#ModalHowcite>. Acesso em: 13.fev.2024.

WATSON HG, Baglin TP. **Guidelines on travel-related venous thrombosis.** Br J Haematol. 2011 Jan;152(1):31-4. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08408.x. Epub 2010 Nov 18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083651/>. Acesso em: 20. Março.2024.